

Variabilität der Plasmaspiegel der direkten oralen Antikoagulanzen Rivaroxaban und Apixaban bei Patienten mit venöser Thromboembolie

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Eva Rudde

aus Coesfeld

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

- 1. Gutachter: Prof. Dr. med. Heiko Rühl
- 2. Gutachterin: PD Dr. Ramona Dolscheid-Pommerich

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.09.2025

Aus dem Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	7
1.1	Einführung	7
1.2	Hämostase und Fibrinolyse	9
1.2.1	Primäre Hämostase (zelluläre Blutstillung)	10
1.2.2	Sekundäre Hämostase (plasmatische Gerinnung)	11
1.2.3	Fibrinolyse	13
1.3	Definition, Pathogenese und Klinik der VTE	13
1.3.1	Erworbene Ursachen und Risikofaktoren der VTE	14
1.3.2	Genetische Ursachen und Risikofaktoren der VTE	14
1.3.3	Klinik der VTE	15
1.4	Diagnostik der VTE	15
1.5	Therapie der VTE	16
1.5.1	Direkte orale Antikoagulanzen	18
1.5.1.1	Rivaroxaban (Xarelto®)	18
1.5.1.2	Apixaban (Eliquis®)	20
1.5.1.3	Edoxaban (Lixiana®)	21
1.5.1.4	Dabigatran (Pradaxa®)	22
1.5.2	Vitamin-K-Antagonisten	23
1.6	Ziel der Arbeit	23
2.	Material und Methoden	25
2.1	Erläuterungen zu ethischen Aspekten	25
2.2	Datengrundlage	25
2.2.1	Demographische Informationen und Anamnese	25
2.2.2	Labordiagnostische Daten	26
2.2.2.1	Blutentnahme und Präanalytik	26
2.2.2.2	Wirkspiegel von Rivaroxaban und Apixaban	26
2.2.2.3	D-Dimer	27
2.3	Datenerfassung	28
2.3.1	Erfasste Variablen	28

2.3.2	Identifikation und Überprüfung der Eignung	29
2.4	Statistische Analyse	32
3.	Ergebnisse	33
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs	33
3.2	DOAK-Spiegel in der Studienpopulation und Vergleich mit Erwartungsbereichen	36
3.3	Intraindividuelle Variabilität der DOAK-Plasmaspiegel	40
3.4	Wechsel des Antikoagulans	41
3.5	Abhängigkeit der DOAK-Spiegel von Alter, Körpergewicht und BMI	42
4.	Diskussion	46
4.1	Indikationen für die Bestimmung von DOAK-Plasmaspiegeln	46
4.2	Einsatz von Antidoten und Blutungsrisiko	48
4.3	Kriterien für die Auswahl von Antikoagulanzen	49
4.4	Methodische Aspekte der DOAK-Spiegelbestimmung	50
4.5	Vergleich der beobachteten DOAK-Plasmaspiegel mit publizierten Erwartungsbereichen	52
4.6	Vergleich der DOAK-Plasmaspiegel mit RWE-Studien bei Patienten mit VTE oder anderen Indikationen	53
4.7	Interindividuelle Variabilität der DOAK-Plasmaspiegel und Vergleich der Patienten mit sekundärem Vorhofflimmern	55
4.8	Einflussfaktoren auf DOAK-Plasmaspiegel	56
4.9	Wechsel des Antikoagulans	58
4.10	Limitationen der Studie	59
4.11	Perspektiven für das Monitoring von DOAK-Plasmaspiegeln	60
5.	Zusammenfassung	61
6.	Abbildungsverzeichnis	63
7.	Tabellenverzeichnis	64
8.	Literaturverzeichnis	65
9.	Erklärung zum Eigenanteil	72
10.	Veröffentlichungen	73
11.	Danksagung	74

Abkürzungsverzeichnis

ACS	Akutes Koronarsyndrom
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BMI	Body-Mass-Index
CT	Computertomographie
CV	Variationskoeffizient
DAkkS	Deutsche Akkreditierungsstelle
DOAK	Direktes orales Antikoagulans
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GP	Glykoprotein
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQR	Interquartilsbereich
ISO	International Organization for Standardization
KHK	Koronare Herzkrankheit
LE	Lungenembolie
MRT	Magnetresonanztomographie
NMH	Niedermolekulares Heparin
ns	Nicht signifikant
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPSB	Prothrombinkomplexkonzentrat
PT	Prothrombinzeit
PTS	Postthrombotisches Syndrom
RWE	<i>Real-World Evidence</i>
SD	Standardabweichung
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
TBVT	Tiefe Beinvenenthrombose
TVT	Tiefe Venenthrombose
UKB	Universitätsklinikum Bonn
VCF	Vena-Cava-Filter
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist

VTE	venöse Thromboembolie
vWF	von-Willebrand-Faktor

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die venöse Thromboembolie (VTE) bezeichnet die Bildung eines Thrombus im venösen Gefäßsystem, der zu einer teilweisen oder vollständigen Verlegung des betroffenen Gefäßes führen kann. Die VTE umfasst die tiefe Venenthrombose (TVT), die Lungenembolie (LE) sowie die Kombination beider Krankheitsbilder (Reitsma et al., 2012).

Die VTE ist nach dem Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von 1 – 2 Fällen pro 1000 Personen weltweit (Næss et al., 2007). Von einer VTE sind jährlich weltweit fast 10 Millionen Menschen jeder Ethnie betroffen (Khan et al., 2021). Das Risiko steigt sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit dem Alter exponentiell an. Eine vierfach höhere Inzidenz ist in Ländern mit höherem Einkommen im Vergleich zu Ländern mit niedrigerem Einkommen erkennbar (Khan et al., 2021).

Die Antikoagulation ist die zentrale Säule der Behandlung der VTE, da sie das Risiko eines Fortschreitens der Thrombose und das Auftreten von Rezidivthrombosen erheblich reduziert. Zusätzlich können in besonderen Situationen rekanalisierende Maßnahmen eingesetzt werden. Bei der TVT sind zusätzlich die Kompressionstherapie und in bestimmten Fällen die Implantation eines Vena-cava-Filters (VCF) therapeutische Optionen (Linnemann et al., 2023).

Orale Antikoagulanzen lassen sich im Wesentlichen in direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) und Vitamin-K-Antagonisten (VKA) unterteilen (Linnemann et al., 2023). Mechanistisch hemmen DOAK entweder Thrombin (Dabigatran) oder den aktivierten Gerinnungsfaktor X (Xa; Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban).

Seit der Einführung von Dabigatran und Rivaroxaban in Deutschland im Jahr 2008, gefolgt von Apixaban 2011 und Edoxaban 2015, haben diese schrittweise die VKA als Standardtherapie der VTE weitgehend abgelöst. Ein wesentlicher Vorteil der DOAK, der durch mehrere randomisierte klinische Studien belegt wurde, ist, dass – anders als bei den VKA – kein routinemäßiges labordiagnostisches Monitoring erforderlich ist und sie daher in festen Dosierungen verabreicht werden können (Van Es et al., 2014). Die DOAK weisen im Vergleich zu VKA als weitere Vorteile ein konstanteres pharmakokinetisches Profil und eine geringere Beeinflussung durch die Nahrungsaufnahme auf (Dale et al., 2016). Daher

werden DOAK heutzutage in internationalen Leitlinien als bevorzugte Antikoagulanzen zur Behandlung der VTE empfohlen (Dale et al., 2016; Kearon et al., 2016).

In bestimmten klinischen Situationen kann die Bestimmung des DOAK-Wirkspiegels jedoch sinnvoll sein, etwa bei Unklarheiten hinsichtlich des Zeitpunktes der letzten Medikamenteneinnahme, vor dringlichen operativen Eingriffen zur Beurteilung der Operationsfähigkeit oder bei Verdacht auf eine eingeschränkte Metabolisierung (Kearon et al., 2016). Die Beurteilbarkeit der DOAK-Wirkspiegel ist allerdings durch ihre hohe inter- und intraindividuelle Varianz und ihre große therapeutische Breite erschwert. Die verfügbaren Erwartungsbereiche basieren zum Großteil auf pharmakokinetischen Daten, die an gesunden Probanden erhoben wurden, sowie auf Beobachtungsstudien mit kleinen spezifischen Patientenkollektiven (< 100 Patienten) (Tabelle 1). Dies war bereits bei der Planung der Datenerhebung der Fall und hat sich bis heute kaum verändert, da größere Untersuchungen von DOAK-Spiegeln bei Patienten mit VTE als Vergleichsdaten bislang nur in begrenztem Umfang verfügbar sind.

Um die Bedeutung dieser Untersuchungen zu verstehen, werden im Folgenden zunächst die grundlegenden Mechanismen der Hämostase erläutert. Diese Prozesse sind essenziell für das Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Blutfluss und bilden die pathophysiologische Grundlage für thromboembolische Erkrankungen und deren therapeutische Beeinflussung durch DOAK.

Da DOAK gezielt in die plasmatische Gerinnungskaskade eingreifen, wird zunächst die primäre Hämostase beschrieben, die durch Thrombozyten vermittelt wird, gefolgt von der sekundären Hämostase, in der durch eine kaskadenartige Aktivierung von Gerinnungsfaktoren Fibrin als stabilisierende Matrix für den Thrombus gebildet wird. Darüber hinaus wird die Pathogenese der VTE mit besonderem Fokus auf die Virchow-Trias erläutert. Neben den erworbenen Risikofaktoren wie Immobilisation, Malignomen oder hormonellen Einflüssen werden auch genetische Risikofaktoren betrachtet. Anschließend werden die klinischen Manifestationen einer VTE beschrieben, bevor auf die diagnostischen Strategien eingegangen wird. Hierbei werden sowohl klinische Scores als auch bildgebende Verfahren und Laborparameter wie D-Dimere behandelt.

Abschließend wird ein Überblick über die aktuellen Therapieoptionen der VTE gegeben, wobei der Fokus auf der Antikoagulation mit DOAK liegt. Dabei werden auch deren phar-

makokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften, die Unterschiede zu VKA sowie Indikationsgebiete und Limitationen berücksichtigt. Diese Aspekte sind insbesondere im Hinblick auf die in dieser Arbeit erhobenen Wirkstoffspiegel von DOAK relevant.

Tabelle 1: Erwartungsbereiche der DOAK-Wirkstoffspiegel bei VTE-Therapie und -Prophylaxe. *Mittelwert, 10. – 90. Perzentil (1) oder 5. – 95. Perzentil (2) für Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag; Mittelwert, 10. – 90. Perzentil (1) oder Median 5. – 95. Perzentil (3) für Rivaroxaban 10 mg 1×/Tag; Median, 5. – 95. Perzentil (4) für Apixaban 5 mg und 2.5 mg 2×/Tag. DOAK, Direkte orale Antikogulanzen; VTE, Venöse Thromboembolie. (1) European Medicines Agency (2022a), (2) Mueck et al. (2011), (3) Mueck et al. (2008), (4) European Medicines Agency (2022b) (modifiziert übernommen aus Reda et al., 2022).

Medikament und Dosierung	Intervall zwischen Medikamenteneinnahme und Blutentnahme	Plasmaspiegel*, ng/ml	Quellen
Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag	Spitzenspiegel (2 – 4 h)	215 (22 – 535)	1
	Talspiegel (ca. 24 h)	32 (6 – 239)	1
	Spitzenspiegel (2 – 4 h)	270 (189 – 419)	2
	Talspiegel (20 – 28 h)	26 (6 – 87)	2
Rivaroxaban 10 mg 1×/Tag	Spitzenspiegel (2 – 4 h)	101 (7 – 273)	1
	Talspiegel (ca. 24 h)	14 (4 – 51)	1
	Spitzenspiegel (2 – 4 h)	125 (91 – 196)	3
	Talspiegel (20 – 28 h)	9 (1 – 38)	3
Apixaban 5 mg 2×/Tag	Spitzenspiegel (3 – 4 h)	132 (59 – 302)	4
	Talspiegel (ca. 12 h)	63 (22 – 177)	4
Apixaban 2,5 mg 2×/Tag	Spitzenspiegel (3 – 4 h)	67 (30 – 153)	4
	Talspiegel (ca. 12 h)	32 (11 – 90)	4

1.2 Hämostase und Fibrinolyse

Zum Verständnis des Eingriffs der DOAK in den Ablauf der Blutstillung und -gerinnung (Hämostase) und Auflösung von Gerinnseln (Fibrinolyse) wird im Folgenden ein Überblick

über diese Prozesse gegeben. Hämostase und Fibrinolyse sind die beiden entscheidenden Vorgänge, die nach einer Gefäßverletzung ablaufen. Sie gewährleisten die Aufrechterhaltung der hämostatischen Balance, die essenziell ist, um Blutungen zu stoppen und den Blutfluss zu regulieren (Müller-Newen und Petrides, 2022; Padda et al., 2021; Schneppenheim und Budde, 2011; Umerah und Momodu, 2021). Diese Vorgänge verlaufen mehrstufig und werden in zwei Hauptphasen unterteilt: die primäre Hämostase, bei der ein Blutplättchenpfropf aus Thrombozyten gebildet wird und die sich in die drei Unterschritte Adhäsion, Aktivierung und Aggregation gliedert, und die sekundäre Hämostase, bei der der Thrombus durch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin stabilisiert wird. Primäre und sekundäre Hämostase verlaufen parallel und sind eng miteinander verknüpft (Müller-Newen und Petrides, 2022; Padda et al., 2021; Schneppenheim und Budde, 2011; Umerah und Momodu, 2021). Die Bildung und Auflösung von Gerinnseln werden durch ein komplexes Zusammenspiel pro- und antikoagulatorischer Mechanismen reguliert (Müller-Newen und Petrides, 2022), die im Folgenden näher erläutert werden.

1.2.1 Primäre Hämostase (zelluläre Blutstillung)

Um eine schnelle Reaktion der Gerinnung nach Endothelverletzungen zu gewährleisten, bewegen sich die Thrombozyten endothelnah entlang der Gefäßwand (hydrodynamische Margination). Nach einer Gefäßverletzung wird durch Prostaglandine eine Vasokonstriktion induziert, die den Blutfluss verlangsamt. Unmittelbar darauf kommt es zur Exposition subendothelialer Strukturen aus der extrazellulären Matrix (EZM), wie Kollagen, Fibronectin und Laminin. Die Adhäsion von Thrombozyten an diese Strukturen wird über Glykoprotein (GP)Ib/IX auf der Thrombozytenoberfläche vermittelt. GPIb/IX ist der Adhäsionsrezeptor für den von-Willebrand-Faktor (vWF), der als Bindeglied zwischen Thrombozyten und subendotheliale Kollagen dient. Durch die Adhäsion der Thrombozyten entsteht eine erste dünne Bedeckung der Gefäßverletzung. Die gleichzeitig erfolgende Aktivierung der Thrombozyten führt zu einer Formveränderung und Ausschüttung von Mediatoren, die für die nachfolgenden Prozesse entscheidend sind. Eine besondere Bedeutung als Mediatoren haben dabei Serotonin und Thromboxan A₂, die vasokonstriktorisch auf die Gefäßmuskulatur wirken und gemeinsam mit freigesetztem Adenosindiphosphat und plättchenaktivierendem Faktor die Aktivierung weiterer Thrombozyten verstärken. Adhäsiv wirksame Proteine wie Fibronectin, vWF und Fibrinogen fördern zusätzlich die

Thrombozytenadhäsion und -aggregation. Nach der Adhäsion an die geschädigte Gefäßstelle entsteht ein Plättchenthrombus, wobei Integrinrezeptoren wie GPIIb/IIIa eine entscheidende Rolle spielen. Diese Prozesse, die als primäre oder zelluläre Hämostase bezeichnet werden, stoppen kleinere Verletzungen innerhalb von ein bis drei Minuten (Hollnath, 2017; Müller-Newen und Petrides, 2022; Schneppenheim und Budde, 2011).

1.2.2 Sekundäre Hämostase (plasmatische Gerinnung)

Der während der primären Hämostase gebildete Thrombus wird durch Quervernetzung von Fibrin, dem Endprodukt der Gerinnungskaskade, stabilisiert. Dieser Vorgang wird als sekundäre oder plasmatische Hämostase bezeichnet. Dabei erfolgt eine Reihe von Aktivierungsschritten verschiedener Proenzyme, die im Rahmen der Gerinnungskaskade durch limitierte Proteolyse in ihre aktive Form überführt werden. Die aktivierte Form dieser Gerinnungsfaktoren wird mit einem „a“ (z.B. FIXa) gekennzeichnet. Sie sind mit römischen Ziffern (I – XIII) nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung benannt und werden in der Leber synthetisiert (Müller-Newen und Petrides, 2022; Umerah und Momodu, 2021; Winter et al., 2020). Die Gerinnungsaktivierung erfolgt über zwei Wege: den intrinsischen (endogenen) und den extrinsischen (exogenen) Signalweg, die schließlich in eine gemeinsame Endstrecke münden (Müller-Newen und Petrides, 2022; Palta et al., 2014).

Der intrinsische Weg wird durch von aktivierten Thrombozyten ausgeschüttete negativ geladene Polyphosphate aktiviert. Dabei wird Faktor XII durch Kontakt mit negativ geladenen Oberflächen aktiviert. In der Folge aktiviert Faktor XII Faktor XI, dieser wiederum Faktor IX. Der aktivierte Faktor IXa bildet anschließend mit Faktor VIIIa einen Enzymkomplex, den sogenannten intrinsischen Tenasekomplex. Faktor VIII dient in diesem Prozess als Kofaktor und wird durch Thrombin proteolytisch aktiviert. Dabei löst er sich von vWF, an den er im Plasma gebunden ist (Abbildung 1) (Müller-Newen und Petrides, 2022).

Der extrinsische Weg wird durch den Gewebefaktor (Thromboplastin, engl. Tissue Factor, TF) aktiviert (Grover und Mackman, 2018; Müller-Newen und Petrides, 2022; Winter et al., 2020). TF ist auf der Oberfläche von Zellen, z.B. glatter Muskelzellen, exprimiert und tritt erst nach Gefäßverletzungen mit Blut in Kontakt. Im Blut zirkulieren geringe Mengen von Faktor VIIa bereits in aktivierter Form. Nach Bindung von Faktor VII an TF wird zusätzlich weiterer Faktor VIIa generiert. Der Komplex aus TF, Faktor VIIa und Calcium (Ca^{2+}) aktiviert schließlich Faktor X zu Faktor Xa.

Sowohl der extrinsische als auch der intrinsische Aktivierungsweg münden in eine gemeinsame Endstrecke (Müller-Newen und Petrides, 2022): Ab Faktor Xa verbinden sich die beiden Signalwege durch die Bildung des Prothrombinase-Komplexes. Dieser Komplex katalysiert die Spaltung von Prothrombin zu Thrombin, welches Fibrinogen zu Fibrinmonomeren spaltet. Gleichzeitig aktiviert Thrombin Faktor XIII, welcher die Fibrinmonomere quervernetzt, wodurch ein stabiler Fibrinthrombus entsteht. Zusätzlich verstärkt Thrombin durch die Aktivierung von Faktor IX die intrinsische Gerinnungskaskade und fördert durch Aktivierung von Faktor V die Bildung weiterer Prothrombinase-Komplexe (Grover und Mackman, 2018; Müller-Newen und Petrides, 2022; Winter et al., 2020).

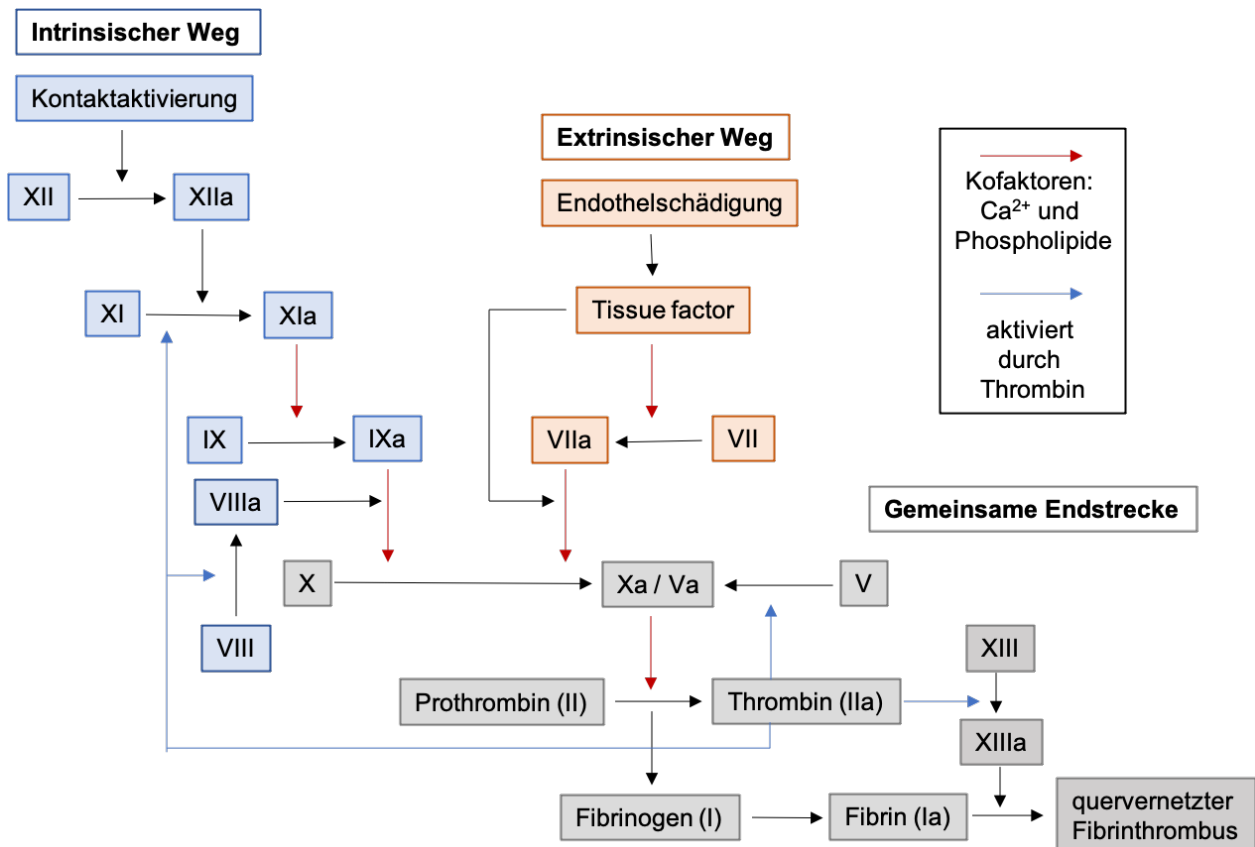


Abbildung 1: Gerinnungskaskade (modifiziert übernommen aus Müller-Newen und Petrides, 2022).

1.2.3 Fibrinolyse

Das temporäre Fibrinnetz, das initial den Wundverschluss ermöglicht, wird im Verlauf der Wundheilung durch die Fibrinolyse abgebaut. Dieser essenzielle Prozess, gesteuert durch das Enzym Plasmin, reguliert die Fibrinbildung und baut alte Thromben ab. Plasminogen, die inaktive Vorstufe, wird durch spezifische Serinproteasen in aktives Plasmin umgewandelt. Dies führt zur proteolytischen Zersetzung des Fibringerüsts und damit zur Auflösung des Thrombus. Ein in der Diagnostik genutztes Produkt der Fibrinolyse sind D-Dimere, lösliche Peptidfragmente, die im Blut nachweisbar sind. Ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Gerinnung und Fibrinolyse ist entscheidend für das hämostatische Gleichgewicht. Genetische Anomalien oder pathologische Zustände können diese Balance stören und zu einer dysregulierten Hämostase führen (Gurewich, 2016; Harter et al., 2015; Müller-Newen und Petrides, 2022).

1.3 Definition, Pathogenese und Klinik der VTE

Unter einer VTE versteht man die Bildung eines Blutgerinnsels in einer tiefen Vene, das zu einem teilweisen oder vollständigen Gefäßverschluss, einer TVT, führen kann. Löst sich ein Blutgerinnsel aus dem tiefen venösen Gefäßsystem und gelangt als sogenannter Embolus mit dem Blutstrom in die Lungenarterien, spricht man von einer Lungenembolie (LE) (Koupenova et al., 2017; Reitsma et al., 2012). Zwei Drittel der VTE-Ereignisse manifestieren sich als TVT, ein Drittel als LE, die entweder isoliert oder in Kombination mit einer TVT auftritt (Linnemann et al., 2023). Bei der TVT sind überwiegend die unteren Extremitäten betroffen (tiefe Beinvenenthrombose, TBVT). Ein Gerinnsel im epifaszialen Venensystem (oberflächliche Venenthrombose, syn.: Thrombophlebitis) zählt nicht zur VTE (Linnemann et al., 2023). Ein in den distalen Venen der unteren Extremitäten entstandener Thrombus kann sich innerhalb weniger Tage in das proximale Gefäßsystem ausdehnen, ein Verlauf, der als Mehretagenthrombose bezeichnet wird (Koupenova et al., 2017). Die Häufigkeit der TBVT variiert stark. Unterschenkelvenenthrombosen machen etwa 40 % der TVT-Fälle aus, während die Poplitealvenen in 16 % und die Femoralvenen in 20 % der Fälle betroffen sind. Eine kombinierte, femoral-popliteale TVT tritt in 20 % der Fälle auf. Die Beckenvenen sind nur in 4 % betroffen (Linnemann et al., 2023; Stubbs et al., 2018). Thrombosen der Venen der oberen Extremitäten machen weniger als 10 % aller TVT aus (Stubbs et al., 2018).

Die Bildung eines venösen Gerinnsels beruht auf Veränderungen der Blutzusammensetzung, veränderten Strömungsverhältnissen oder einer Endothelschädigung. Diese drei Faktoren, die als Virchow-Trias bekannt sind, erhöhen das Risiko für eine VTE (Koupenova et al., 2017; Linnemann et al., 2023; Reitsma et al., 2012).

Die Ursachen und Risikofaktoren der VTE lassen sich in erworbene und angeborene (genetische) Faktoren unterteilen.

1.3.1 Erworbene Ursachen und Risikofaktoren der VTE

Die VTE kann bei Menschen jeden Alters und unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit auftreten (Koupenova et al., 2017). Das individuelle Risiko steigt signifikant ab dem 40. Lebensjahrzehnt und verdoppelt sich mit jedem weiteren Jahrzehnt. Neben dem Alter erhöhen auch Faktoren wie Adipositas und frühere VTE-Episoden das Risiko. Ein erhöhter Östrogenspiegel, bedingt durch Schwangerschaft, die Anwendung östrogenhaltiger Kontrazeptiva oder hormonelle Therapien, trägt maßgeblich zur Thromboseprädisposition bei. Mehrlingsschwangerschaften und ein höheres maternales Alter verstärken dieses Risiko zusätzlich. Immobilisation, chirurgische Eingriffe, fortgeschrittene Krebserkrankungen, Chemotherapie und spezifische Infektionen, wie beispielsweise COVID-19 oder Sepsis, erhöhen ebenfalls das Thromboserisiko. Das Antiphospholipidsyndrom, das durch Autoantikörper verursacht wird und zu einer entzündlichen Reaktion der venösen Gefäße führt, stellt eine weitere bedeutende Ursache dar (Koupenova et al., 2017, Linnemann et al., 2023; Reitsma et al., 2012; Zhu et al., 2009).

1.3.2 Genetische Ursachen und Risikofaktoren der VTE

Neben den erworbenen Risikofaktoren sind angeborene Mutationen bekannt, die das Risiko für VTE erhöhen. Eine klassische genetische Ursache für Hyperkoagulabilität ist die Faktor-V-Leiden-Mutation, bei der aktiviertes Protein C Faktor V nicht effektiv abbauen und inaktivieren kann (Abbildung 1). Weitere genetische Risikofaktoren für VTE sind Mutationen in den Genen von Prothrombin sowie Mängel der Gerinnungsinhibitoren Antithrombin, Protein C und Protein S. Antithrombin hemmt primär Thrombin und Faktor Xa, während Protein C zusammen mit seinem Kofaktor Protein S die Faktoren Va und VIIIa inaktiviert und so die Gerinnungsaktivierung reguliert (Koupenova et al., 2017; Linnemann et al., 2023; Zhu et al., 2009).

1.3.3 Klinik der VTE

Die Verdachtsdiagnose einer VTE wird bei weniger als 20 % der Patienten bestätigt, was auf die häufig unspezifischen Symptome zurückzuführen ist (Khan et al. 2021). Bei einer TVT, insbesondere einer TBVT, treten typischerweise Schmerzen (80 – 90 %), Schwellungen (80 %), Rötungen (25 %), Druckempfindlichkeit bei Palpation (75 – 80 %) sowie sichtbare Kollateralvenen (30 %) auf. Zudem können ein Erythem, Überwärmung und Ödeme als typische Hautveränderungen beobachtet werden (Khan et al., 2021; Stubbs et al., 2018).

Patienten mit LE zeigen häufig Dyspnoe (80 %), Tachykardie (65 – 70 %), pleuritische Brustschmerzen (60 – 70 %), Hämoptyse (5 – 13 %) und Hypoxämie (70 %). Darüber hinaus können unspezifische Allgemeinsymptome wie Hypotonie, Schock, Synkope und Verwirrung auftreten (Khan et al., 2021, Linnemann et al., 2023).

Eine TVT kann langfristige Komplikationen verursachen, insbesondere das postthrombotische Syndrom (PTS), das in etwa 30 % der Fälle auftritt. Das PTS entsteht durch eine Schädigung der Venenklappen infolge der Thrombose und führt zu einer chronischen Veneninsuffizienz mit Symptomen wie Knöchelödemen, Schwellungen und Schmerzen. Etwa 2 – 3 % der Patienten entwickeln nach einer TBVT ein schweres PTS oder ein chronisch venöses Ulcus cruris (Khan et al., 2021; Linnemann et al., 2023; Næss et al., 2007).

1.4 Diagnostik der VTE

Ein klinischer Verdacht auf eine VTE kann durch verschiedene Zeichen gestellt werden, darunter Druckschmerz am Unterschenkel (Meyer-Zeichen), Wadenschmerz bei Dorsalextension (Homans-Zeichen) und Fußsohlenschmerz bei Druck (Payr-Zeichen). Diese klassischen klinischen Zeichen weisen eine Sensitivität von 60 – 90 % auf, sind jedoch unspezifisch und können so zu falsch positiven Befunden führen (Linnemann et al., 2023). Für die Risikobeurteilung einer VTE wird daher die Kombination der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit - bestehend aus Anamnese und klinischem Untersuchungsbefund - mit der D-Dimer-Konzentration empfohlen, um eine VTE sicher auszuschließen. Für die Diagnose einer VTE sind jedoch bildgebende Untersuchungen erforderlich (Khan et al., 2021).

Ein gut validiertes Instrument zur Abschätzung der VTE-Wahrscheinlichkeit ist der Wells-Score, der anhand von Risikofaktoren und klinischen Merkmalen eine Punktzahl vergibt,

um die Thromboserisiko-Klassifikation zu ermöglichen (Linnemann et al., 2023; Stubbs et al., 2018; Wells et al., 1997). Im klinischen Alltag wird häufig eine vereinfachte zweistufige Einteilung für TBVT und LE angewendet, bei der ein hohes Risiko (≥ 2 Punkte) und ein niedriges Risiko (≤ 1 Punkt) unterschieden werden.

Bei Patienten mit niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit einer TBVT oder bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf eine LE wird die Bestimmung der D-Dimere im Blut empfohlen. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit hingegen soll auf eine D-Dimer-Bestimmung verzichtet werden und stattdessen direkt eine bildgebende Untersuchung erfolgen (Linnemann et al., 2023; Wells et al., 1997).

D-Dimere sind kombinierte Marker für Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivierung. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität sind sie gut geeignet, eine VTE auszuschließen. Allerdings sind sie wenig spezifisch, da erhöhte Werte beispielsweise auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, nach chirurgischen Eingriffen oder Blutungen und im höheren Alter auftreten können (Khan et al., 2021; Koupenova et al., 2017; Stubbs et al., 2018).

Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit einer TVT wird eine (Farbduplex-) Kompressionssonographie der betroffenen Extremität empfohlen. Eine fehlende Komprimierbarkeit des Venenlumens gilt als Hinweis auf eine TVT. Bei diagnostischer Unsicherheit oder Verdacht auf eine Thrombose im Beckenbereich kann ergänzend eine Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Angiographie durchgeführt werden (Khan et al., 2021; Stubbs et al., 2018).

Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für eine LE oder einem positiven D-Dimer-Test wird eine CT-Lungenangiographie als primäre bildgebende Diagnostik empfohlen. Eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie kann als Alternative erwogen werden (Khan et al., 2021; Stubbs et al., 2018).

1.5 Therapie der VTE

Das Ziel der Behandlung einer VTE ist es, die Ausbreitung und Embolisierung eines Thrombus, tödliche Herz-Kreislauf-Komplikationen, rezidivierende TVT und andere langfristige Komplikationen zu verhindern (Khan et al., 2021). Unverzüglich nach Sicherung der Diagnose einer TVT sollte mit dem Ziel, ein appositionelles Thrombuswachstum zu verhindern und das Risiko einer Embolisierung in die arterielle Lungenstrombahn zu re-

duzieren, ohne zeitlichen Verzug mit einer antikoagulatorischen medikamentösen Therapie begonnen werden (Linnemann et al., 2023). Die Antikoagulation senkt das Embolierisiko, indem sie das Gleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Mechanismen beeinflusst (Abbildung 1). Sie hemmt die weitere Thrombusbildung, indem sie die Aktivität der Gerinnungskaskade reduziert, während die körpereigene Fibrinolyse die Auflösung des Thrombus fördert (Linnemann et al., 2023).

Die antikoagulatorische Therapie der VTE umfasst drei Behandlungsphasen: eine Initialtherapie über 5 – 21 Tage, in der entweder direkt mit einem DOAK begonnen oder initial eine Heparin-Therapie durchgeführt wird, gefolgt von der Erhaltungstherapie über mindestens drei Monate, deren Dauer individuell an das Thromboserisiko angepasst wird. Bei Patienten mit anhaltend erhöhtem Rezidivrisiko kann sich eine zeitlich unbegrenzte Sekundärprophylaxe anschließen (Linnemann et al., 2023).

Für die Behandlung der VTE sind in Deutschland die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, der direkte Thrombin-Inhibitor Dabigatran und die VKA Phenprocoumon und Warfarin zugelassen (Linnemann et al., 2023).

Vor Einleitung einer oralen Antikoagulation müssen klinisch relevante Faktoren berücksichtigt werden, darunter Begleiterkrankungen wie Leber- und Niereninsuffizienz sowie zurückliegende gastrointestinale Blutungen. Ebenso sind mögliche Arzneimittelinteraktionen, insbesondere mit Thrombozytenfunktionshemmer, zu beachten (Burnett et al., 2016; Haas und Schellong, 2014; Linnemann et al., 2023).

In der Akutphase können zusätzlich rekanalisierende Maßnahmen wie eine lokale Thrombolyse oder mechanische Thrombektomie erwogen werden, insbesondere bei ausgedehnten oder symptomatischen proximalen Thrombosen. Ziel dieser Verfahren ist eine rasche Beschwerdebesserung, die Erhaltung der Venenklappenfunktion sowie eine Reduktion langfristiger Komplikationen, insbesondere des PTS (Khan et al. 2021; Linnemann et al., 2023). Eine Kompressionstherapie sollte bei gesicherter TBVT möglichst früh, spätestens innerhalb von 24 Stunden, begonnen werden. Hierbei wird ein Wadenstrumpf der Kompressionsklasse 2 empfohlen, um Schmerzen, Schwellung und die Inzidenz sowie Schwere eines PTS zu reduzieren (Linnemann et al., 2023). Bei Patienten mit hohem Risiko für eine LE, bei denen eine Antikoagulation kontraindiziert ist oder bei denen es trotz Antikoagulation zu einer LE kommt, kann ein Vena-cava-Filter (VCF) implantiert werden, um das Risiko für eine symptomatische LE zu senken (Linnemann et al., 2023).

1.5.1 Direkte orale Antikoagulanzen

Die DOAK sind gerinnungshemmende und antithrombotische Medikamente, die in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung in der klinischen Praxis erlangt haben. Im Vergleich zur Antikoagulation mit VKA weisen DOAK eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit auf und sind mit einem verbesserten Sicherheitsprofil assoziiert, insbesondere durch eine geringere Rate intrakranieller Blutungen. Weitere Vorteile umfassen einen raschen Wirkungseintritt, eine kürzere Halbwertszeit mit schnellerem Wirkverlust nach Absetzen sowie eine geringere Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln. Ein festes indikationsbezogenes Dosierungsschema erlaubt in vielen Fällen den Verzicht auf routinemäßige Gerinnungskontrollen. Die einmal oder zweimal tägliche Einnahme erleichtert die Anwendung im Vergleich zu VKA (Dale et al., 2016; Haas und Schellong, 2014).

DOAK werden in direkte Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) und den direkten Thrombininhibitor Dabigatran unterteilt. Die Faktor-Xa-Inhibitoren blockieren selektiv das aktive Zentrum von Faktor Xa und verhindern so die Prothrombinaktivierung, während Dabigatran als kompetitiver Hemmer von Thrombin die Fibrinbildung unterbindet (Dale et al., 2016; Perzborn et al., 2005).

1.5.1.1 Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban ist ein oral aktiver Wirkstoff, der direkt und reversibel an das aktive Zentrum von Faktor Xa bindet, sowohl in freier Form als auch im Prothrombinase-Komplex. Dadurch wird die Aktivierung des Prothrombin zu Thrombin gehemmt (Dale et al., 2016). Die resultierende Reduktion des Thrombinspiegels bewirkt, dass sowohl freies als auch an Fibrin gebundenes Thrombin seine Funktion nicht mehr ausüben kann, wodurch die Bildung von Blutgerinnseln in den venösen und arteriellen Gefäßen reduziert wird (Dale et al., 2016). Einen Überblick über die in Europa zugelassenen Indikationen und entsprechenden Dosierungen gibt Tabelle 2 (European Medicines Agency, 2022a; Haas und Schellong, 2014). Diese zum Zeitpunkt der Datenauswertung im Jahr 2022 gültigen Zulassungen und Dosierungsempfehlungen für Rivaroxaban entsprechen auch zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Dissertation dem aktuellen Stand.

Tabelle 2: Zugelassene Indikationen und Dosierungen von Rivaroxaban. NVAF, nicht valvuläres Vorhofflimmern; TVT, tiefe Venenthrombose; LE, Lungenembolie; VTE, venöse Thromboembolie; KHK, Koronare Herzkrankheit; pAVK, peripher arterielle Verschlusskrankheit; ACS, Akutes Koronarsyndrom. Stand Dezember 2023. Angaben aus European Medicines Agency (2022a), eigene Darstellung.

Indikation	Tagesdosis
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei NVAF	20 mg 1×/Tag
Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von Rezidiven	Akuttherapie Tag 1 – 21: 15 mg 2×/Tag
	Erhaltungstherapie ab Tag 22: 20 mg 1×/Tag
	Verlängerte Erhaltungstherapie ab Monat 7: 10 mg 1×/Tag
Prophylaxe VTE nach Hüft- oder Kniegelenkersatz	10 mg 1×/Tag
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei KHK und/oder symptomatischer pAVK	2,5 mg 2×/Tag
Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem ACS	2,5 mg 2×/Tag

Rivaroxaban ist bei Lebererkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko sowie bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min kontraindiziert, ebenso während Schwangerschaft und Stillzeit (European Medicines Agency, 2022a; Haas und Schellong, 2014). Zu den häufigen Nebenwirkungen von Rivaroxaban zählen Blutungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypotonie, gastrointestinale Beschwerden, Pruritus, Fieber, periphere Ödeme, Schmerzen in Extremitäten, Transaminaseanstieg sowie Einschränkungen der Nierenfunktion (European Medicines Agency, 2022a).

Bei Blutungen oder einer Überdosierung des Arzneimittels kann das spezifische Gegenmittel Andexanet alfa (Ondexxya®) die pharmakodynamische Wirkung von Rivaroxaban durch Hemmung von Faktor Xa aufheben. Bei schweren Blutungskomplikationen kann zusätzlich die Gabe von Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) oder rekombinantem Faktor VIIa erwogen werden (Douxflis et al., 2021; European Medicines Agency, 2022a; Linnemann et al., 2023).

1.5.1.2 Apixaban (Eliquis®)

Der Wirkstoff Apixaban (Eliquis®) ist ebenfalls ein Faktor Xa-Inhibitor und weist denselben Wirkmechanismus wie Rivaroxaban auf. Die zugelassenen Indikationen und Dosierungen sind in Tabelle 3 dargestellt (European Medicines Agency, 2022b; Haas und Schellong, 2014). Die zum Zeitpunkt der Datenauswertung im Jahr 2022 geltenden Zulassungen und Dosierungsempfehlungen für Apixaban entsprechen auch nach aktuellem Stand weiterhin den gültigen Vorgaben.

Tabelle 3: Zugelassene Indikationen und Dosierungen von Apixaban. NVAf, nicht valvuläres Vorhofflimmern; TVT, tiefe Venenthrombose; LE, Lungenembolie; VTE, venöse Thromboembolie. Stand Dezember 2023. Angaben aus European Medicines Agency (2022b), eigene Darstellung.

Indikation	Tagesdosis
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei NVAf	5 mg 2×/Tag
Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von Rezidiven	Akuttherapie Tag 1 – 7: 10 mg 2×/Tag
	Erhaltungstherapie ab Tag 7: 5 mg 2×/Tag
	Verlängerte Erhaltungstherapie ab Monat 7: 2,5 mg 2×/Tag
Prophylaxe VTE nach Hüft- oder Kniegelenkersatz	2,5 mg 2×/Tag

Wie bei Rivaroxaban ist eine Einnahme von Apixaban bei Patienten mit akuter Blutung, Lebererkrankungen mit klinisch relevantem Blutungsrisiko, schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 15 ml/min sowie bei dialysepflichtigen Patienten nicht empfohlen. Zudem ist Apixaban während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. (European Medicines Agency, 2022b; Haas und Schellong, 2014). Zu den häufigen Nebenwirkungen von Apixaban zählen Blutungen, Übelkeit, Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie und Anämie), Hypotonie, Hämaturie, Transaminasenanstieg und Exanthem (European Medicines Agency, 2022b).

Wie bereits für Rivaroxaban beschrieben, kann Adexanet alfa zur Umkehr der gerinnungshemmenden Wirkung von Apixaban bei Überdosierung oder Blutungen eingesetzt werden. Alternativ oder ergänzend kann die Gabe von PPSB oder rekombinantem Faktor VIIa erfolgen (Douxflis et al., 2021; European Medicines Agency, 2022b).

1.5.1.3 Edoxaban (Lixiana®)

Edoxaban, mit dem Handelsname Lixiana®, ist der dritte Faktor-Xa-Inhibitor und weist einen ähnlichen Wirkmechanismus wie die beiden zuvor genannten Antikoagulanzen auf (European Medicines Agency, 2024a). Die zugelassenen Indikationen und Dosierungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst (European Medicines Agency, 2024a; Haas und Schellong, 2014).

Tabelle 4: Zugelassene Indikationen und Dosierungen von Edoxaban. NVAf, nicht valvuläres Vorhofflimmern; TVT, tiefe Venenthrombose; LE, Lungenembolie; NMH, Niedermolekulares Heparin. Stand Dezember 2023. Angaben aus European Medicines Agency (2024a), eigene Darstellung.

Indikation	Tagesdosis
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei NVAf	60 mg 1×/Tag
Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von Rezidiven	Akuttherapie für 6 – 12 Tage: NMH in therapeutischer Dosierung
	Erhaltungstherapie ab Tag 6 – 12: 60 mg 1×/Tag

Während der initialen Therapiephase von VTE wird zunächst mit niedermolekularem Heparin (NMH) in therapeutischer Dosierung für 6 – 12 Tage behandelt und anschließend auf Edoxaban umgestellt (European Medicines Agency, 2024a; Haas und Schellong, 2014).

Bei Patienten mit aktiver Blutung, Lebererkrankungen mit erhöhtem Blutungsrisiko, unkontrollierter arterieller Hypertonie sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit darf Edoxaban nicht verwendet werden (European Medicines Agency, 2024a). Zu den häufigen Nebenwirkungen von Edoxaban zählen Blutungen, Epistaxis, Hämaturie und Blutbildveränderungen wie Anämie (European Medicines Agency, 2024a).

Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban ist nicht zugelassen. Andexanet alfa wurde zwar als potenzielles Gegenmittel untersucht, seine Anwendung bei Edoxaban stellt jedoch einen off-label-use dar. Bei schweren Blutungskomplikationen kann die Gabe von PPSB oder rekombinantem Faktor VIIa erwogen werden. Eine frühzeitige Gabe von Aktivkohle kann bei einer Überdosierung zur Reduktion der Resorption in Erwägung gezogen werden (European Medicines Agency, 2024a).

1.5.1.4 Dabigatran (Pradaxa®)

Dabigatran ist ein direkter oraler Thrombininhibitor. Pradaxa® enthält das Prodrug Dabigatranetexilat, das im Körper zu Dabigatran metabolisiert wird und durch die Hemmung von Thrombin die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin blockiert, wodurch die Bildung eines Thrombus verhindert wird (European Medicines Agency, 2024b). Die zugelassenen Indikationen und Dosierungen sind in Tabelle 5 zusammengefasst (European Medicines Agency, 2024b; Haas und Schellong, 2014). Die initiale Behandlung einer VTE erfolgt zunächst mit therapeutisch dosiertem NMH über 5 – 11 Tage bevor eine Umstellung auf Dabigatran erfolgt (Haas und Schellong, 2014).

Tabelle 5: Zugelassene Indikationen und Dosierungen von Dabigatran. NVAf, nicht valvuläres Vorhofflimmern; TVT, tiefe Venenthrombose; LE, Lungenembolie; NMH, Niedermolekulares Heparin. Stand Dezember 2023. Angaben aus European Medicines Agency (2024b), eigene Darstellung.

Indikation	Tagesdosis
Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei NVAf	110 mg 2×/Tag
Behandlung von TVT und LE und Prophylaxe von Rezidiven	Akuttherapie Tag 5 – 11: NMH in therapeutischer Dosierung
	Erhaltungstherapie ab Tag 5 – 11: 150 mg 2×/Tag
Prophylaxe VTE nach Hüft- oder Kniegelenkersatz	150 mg 2×/Tag

Dabigatran darf nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktion oder aktiven Blutungen angewendet werden (European Medicines Agency, 2024b). Häufige Nebenwirkungen unter der Therapie mit Dabigatran sind Blutungen (European Medicines Agency, 2024b). Bei unkontrollierten Blutungen oder der Notwendigkeit einer Notoperation steht seit 2015 das spezifische Antidot Idarucizumab (Praxbind®) zur Verfügung, das eine rasche Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung ermöglicht (Douxflis et al., 2021).

1.5.2 Vitamin-K-Antagonisten

VKA wie Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) hemmen die Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und blockieren dadurch die Synthese der aktiven Formen der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Sie werden zur Behandlung und Prophylaxe der VTE sowie zur Langzeitbehandlung bei Vorhofflimmern zur Schlaganfallprävention eingesetzt (Haas und Schellong, 2014; Umerah und Momodu, 2021).

Die wesentlichen Nachteile der VKA sind ihre geringe therapeutischen Breite, der verzögerte Wirkeintritt, die langsame Elimination nach Absetzen sowie zahlreiche Interaktionen mit Arznei- und Nahrungsmitteln. Diese Faktoren erfordern eine engmaschige Überwachung und regelmäßige Dosisanpassungen (Haas und Schellong, 2014; Umerah und Momodu, 2021). Die Notwendigkeit einer regelmäßigen Gerinnungskontrolle lässt sich auf den Wirkmechanismus der VKA zurückführen, da ihre gerinnungshemmende Wirkung durch Schwankungen des Vitamin-K-Spiegels beeinflusst wird. Die Bestimmung der Thromboplastinzeit, ausgedrückt als International Normalized Ratio (INR), ist daher zur Steuerung der Therapie unerlässlich. Im Vergleich zu DOAK ist das Risiko für intrakranielle Blutungen unter VKA signifikant erhöht, was klinisch besonders relevant ist (Haas und Schellong, 2014; Harter et al., 2015; Viatris Healthcare GmbH, 2023).

1.6 Ziel der Arbeit

Direkt wirksame orale Antikoagulanzen haben in den vergangenen Jahren VKA in der Erhaltungstherapie nach VTE zum großen Teil ersetzt. Eine Bestimmung des DOAK-Plasmaspiegels erfolgt nicht als Routinemonitoring, kann jedoch bei bestimmten Fragestellungen sinnvoll sein. Da keine Zielbereiche für die DOAK-Plasmaspiegel definiert sind, werden für ihre Beurteilung Erwartungsbereiche herangezogen, die auf DOAK-Spiegelbestimmungen im Rahmen klinischer Studien basieren.

Primäre Fragestellung der vorliegenden Arbeit war, ob die DOAK-Plasmaspiegel in einer realen Patientenpopulation diesen publizierten Erwartungsbereichen entsprechen. Um diese Forschungsfrage zu beantworten, wurden in einer Patientenpopulation mit VTE DOAK-Plasmaspiegel (Rivaroxaban und Apixaban in der finalen Analyse) retrospektiv analysiert und mit den aus der Literatur bekannten Erwartungsbereichen verglichen. Hierbei wurde von der Hypothese ausgegangen, dass die in der realen Patientenpopulation bestimmten DOAK-Plasmaspiegel im Bereich der publizierten Erwartungsbereiche liegen. Sekundäres Ziel der Studie war die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die DOAK-Plasmaspiegel unter den verfügbaren demographischen und klinischen Daten der untersuchten Patientenpopulation.

2. Material und Methoden

2.1 Erläuterungen zu ethischen Aspekten

Alle im Rahmen dieser Dissertation erfassten und ausgewerteten Primärdaten lagen zu Beginn der Datenerfassung bereits vor. Es handelte sich damit um die retrospektive Auswertung von retrospektiv erhobenen Daten. Für die am Studienzentrum erhobenen Daten sowie deren Auswertung und Veröffentlichung in anonymisierter Form wurde die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn konsultiert, die gegen dieses Vorhaben keine Bedenken erhoben hat (Aktenzeichen 070/05 und 236/05). Die Durchführung der Studie erfolgte im Einklang mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung. Für alle in dieser Dissertation ausgewerteten Daten lag eine schriftliche Einwilligung der betroffenen Personen vor, die im Rahmen der ursprünglichen Datenerfassung eingeholt wurde. Da es sich um eine retrospektive Auswertung bereits erhobener Daten handelte, war eine erneute Einholung der Einwilligung nicht erforderlich. Der Schutz der Patientendaten wurde durch strikte Anonymisierung gewährleistet.

2.2 Datengrundlage

Das Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin umfasst unter anderem eine Spezialambulanz für Patienten mit Gerinnungsstörungen sowie ein hämostaseologisches Labor. Ein bedeutender Teil der ambulanten Patienten wird zur Abklärung thrombophiler Risikofaktoren nach aufgetretenen Thrombosen oder Embolien im arteriellen oder venösen System vorgestellt. Viele dieser Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Abklärung unter einer Therapie mit oralen Antikoagulanzen, wobei häufig auch die Fragestellung nach der optimalen Dauer der antikoagulatorischen Behandlung im Mittelpunkt steht.

2.2.1 Demographische Informationen und Anamnese

Die im Rahmen dieser Dissertation ausgewerteten Daten stammen aus der beschriebenen Spezialambulanz. Die demographischen Daten der Patienten wurden über den Versichertennachweis elektronisch erfasst, während mitgebrachte Vorbefunde in Kopie archiviert wurden. Anamnestische und klinische Informationen wurden sowohl durch einen

Patientenfragebogen zur Selbstauskunft als auch im Rahmen des Arztgesprächs mithilfe eines vorstrukturierten Anamnesebogens dokumentiert. Relevante Angaben wurde anschließend in den ärztlichen Befundbericht übernommen. Alle Dokumente lagen in der Patientenakte in Papierform vor und bildeten die Grundlage für die retrospektive Datenauswertung im Rahmen der Studie.

2.2.2 Labordiagnostische Daten

Die im Rahmen dieser Dissertation ausgewerteten Laborparameter basieren auf Blutproben, die anlässlich der Ambulanzvorstellungen entnommen und im Labor des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin untersucht worden waren.

2.2.2.1 Blutentnahme und Präanalytik

Die Blutentnahmen erfolgten aus einer geeigneten Vene, in aller Regel in der Armbeuge. Hierbei kamen Punktionssysteme und Probenröhrchen (10,5 mmol/l Endkonzentration an Citrat) der Firma Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland) zum Einsatz. Die ersten 2 ml des entnommenen Blutes wurden nicht für die hämostaseologische Labordiagnostik verwendet, sondern für die Untersuchung des peripheren Blutbildes oder molekulargenetische Diagnostik genutzt. Das Citratplasma, aus dem die hämostaseologischen Laborparameter bestimmt wurden, wurde durch Zentrifugation von Citratvollblut bei $2.600 \times g$ für 10 Minuten innerhalb einer Stunde nach der Blutentnahme gewonnen. Die Analyse der Proben erfolgte innerhalb von vier Stunden nach der Blutentnahme.

Die untersuchten Parameter – einschließlich der Präanalytik und der im Folgenden beschriebenen Bestimmung der Wirkspiegel von Rivaroxaban und Apixaban auf Basis der Anti-Faktor-Xa-Aktivität – sind im Rahmen der Akkreditierung durch die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkkS) gemäß den Anforderungen der Norm International Organization for Standardization (ISO) 15189 abgedeckt. Zusätzlich ist das Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin nach ISO 9001 zertifiziert, was ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem gemäß internationaler Standards sicherstellt.

2.2.2.2 Wirkspiegel von Rivaroxaban und Apixaban

Verschiedene Antikoagulanzen entfalten ihre Wirkung vorwiegend durch direkte oder indirekte Hemmung des Faktor Xa. Heparine bewirken diese Hemmung indirekt über die

Bildung von Antithrombin-Heparin-Komplexen, während die direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban den Faktor Xa direkt hemmen. Die Messung der Anti-Xa-Aktivität spiegelt den Grad der Faktor-Xa-Hemmung wider und kann zur Überwachung einer Therapie mit Faktor-Xa-Hemmern herangezogen werden. Im Rahmen einer Heparintherapie ist die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität insbesondere dann sinnvoll, wenn die aPTT zur Therapiekontrolle nicht geeignet ist, etwa bei kritisch kranken Patienten, bei Vorliegen von Lupus-Antikoagulanzen oder im Falle einer ausgeprägten Heparin-Überdosierung.

In der hier untersuchten Studienpopulation erfolgte die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität mithilfe des chromogenen Tests Coamatic® Heparin (Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, Bedford, MA, USA). Die Messung wurde automatisiert mit dem BCS® XP-System (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), einem automatisierten Gerinnungsanalysesystem, durchgeführt. Zur Berechnung der Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban und Apixaban wurden Kalibrationskurven verwendet, die auf den jeweiligen Standards von Technoview® (Technoclone, Wien, Österreich) basierten.

Bei der Messung wird die Fähigkeit des Patientenplasmas bestimmt, exogen zugesetzten Faktor Xa zu hemmen. Auf diese Weise lässt sich die Konzentration des im Blut vorhandenen Antikoagulanz ermitteln. Für die Testdurchführung wird dem Plasma zunächst eine definierte Menge an bovinem Faktor Xa hinzugefügt, das durch das im Plasma enthaltene Antikoagulanz teilweise gehemmt wird. Anschließend wird das chromogene Substrat S-2732 zugegeben, das durch den nicht gehemmten Anteil von Faktor Xa gespalten wird, wodurch ein Farbstoff freigesetzt wird. Die Intensität der Farbentwicklung wird photometrisch quantifiziert. Über eine Kalibrationskurve mit bekannten Antikoagulanzkonzentrationen wird die Anti-Xa-Aktivität ermittelt. Diese ist umgekehrt proportional zur Intensität der Farbentwicklung.

2.2.2.3 D-Dimer

Der labortechnische Nachweis und die Quantifizierung von D-Dimeren basieren auf dem Einsatz spezifischer monoklonaler Antikörper, die gezielt an Epitope binden, die durch die Plasmin-vermittelte Spaltung von Fibrin freigelegt werden. Diese Bindungsstellen sind ausschließlich auf dem D-Dimer vorhanden und finden sich nicht auf Fibrinogen oder nicht-kovalent gebundenen Fibrinspaltprodukten (wie einzelnen D-Fragmenten). Für den

Nachweis von D-Dimeren kommen verschiedene immunologische Methoden zum Einsatz, die monoklonale Antikörper verwenden. Dazu zählen unter anderem der Enzyme-Linked Immunosorbent Assay sowie Latexagglutinationsassays, die auf immunturbidimetrischen Prinzipien beruhen.

Zur Bestimmung der D-Dimer-Konzentration in der hier untersuchten Studienpopulation wurde Citratplasma verwendet. Die Analyse erfolgte mit dem BCS® XP-System unter Verwendung des INNOVANCE® D-Dimer-Assays (Siemens Healthcare GmbH, Marburg). Dieser Test basiert auf einem Latexagglutinationsassay, bei dem eine quantitative Bestimmung des D-Dimers mittels Turbidimetrie durchgeführt wird. Hierbei werden den Proben Latexpartikel zugegeben, die kovalent mit einem monoklonalen Antikörper (8D3) beschichtet sind. In Proben, die D-Dimere enthalten, kommt es zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion, die eine Aggregation der Latexpartikel bewirkt. Diese Aggregationsreaktion führt zu einer Zunahme der Trübung, die turbidimetrisch erfasst wird. Das Ausmaß der Trübung steht in direktem Zusammenhang mit der D-Dimer-Konzentration in der Probe. Das System quantifiziert diesen Effekt und liefert die D-Dimer-Konzentrationen als absoluten Messwert.

2.3 Datenerfassung

2.3.1 Erfasste Variablen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in die Patienten mit direkter oraler Antikoagulation eingeschlossen wurden, die sich im Zeitraum von 2013 bis 2019 am Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin vorgestellt hatten. Neben demografischen und klinischen Informationen, die aus den Ambulanzakten der Patienten erhoben wurden, erfolgte die Auswertung labordiagnostischer Parameter auf Basis von Daten aus der Datenbank des Laborinformationssystems.

Bei den aus Patientenakten erfassten Parametern handelte es sich um

- Körpergröße (in Zentimetern)
- Körpergewicht (in Kilogramm)
- Body Mass Index (BMI) (in kg/m²)
- DOAK (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran)

- Indikation für DOAK (Erstereignis einer isolierten TVT, Erstereignis einer isolierten LE, Erstereignis einer kombinierten TVT und LE, rezidivierende VTE, andere Indikation als VTE)
- Dosierung (in Milligramm, Einnahme 1×/Tag oder 2×/Tag)
- Datum und Uhrzeit der letzten DOAK-Einnahme
- Datum und Uhrzeit der Blutentnahme

Folgende Laborparameter und andere Daten wurden aus dem Laborinformationssystem erfasst:

- Besuch Nr. (1 bis 4)
- Datum der Blutentnahme (Tag, Monat, Jahr)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Alter (in Jahren)
- Rivaroxaban-Spiegel (in ng/ml)
- Apixaban-Spiegel (in ng/ml)
- D-Dimer-Konzentration (in mg/l)

2.3.2 Identifikation und Überprüfung der Eignung

Im Untersuchungszeitraum von sieben Jahren wurden insgesamt 2.252 in der Ambulanz des Instituts untersuchte Patienten unter DOAK-Therapie identifiziert, darunter 1.425 Patienten unter Rivaroxaban und 652 Patienten unter Apixaban. Die Daten dieser Patienten wurden anschließend weiter hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Patienten, die mit Edoxaban (n = 83) oder Dabigatran (n = 92) behandelt wurden, blieben aufgrund der geringen Fallzahlen bei der weiteren Auswertung unberücksichtigt.

Einschlusskriterien für die weitere Auswertung waren die

- Einnahme von Rivaroxaban oder Apixaban in der Indikation VTE
- Einnahme von Rivaroxaban 20 oder 10 mg 1×/Tag, oder Apixaban 5 oder 2,5 mg 2×/Tag, d.h. in den nach Abschluss der Akuttherapie in der Indikation VTE zugelassenen Dosierungen

- Messung des DOAK-Spiegels und der D-Dimer-Konzentration zum Zeitpunkt der Vorstellung

Ausschlusskriterien waren

- die Einnahme zusätzlicher oder anderer Antikoagulanzen als die unter Einschlusskriterien genannten
- die Einnahme der oben genannten DOAK in einer anderen Dosierung als der unter Einschlusskriterien genannten
- nicht dokumentierter letzter Einnahmezeitpunkt
- nicht dokumentierter Zeitpunkt der Blutentnahme
- ein Zeitraum von mehr als 36 Stunden zwischen dem letzten Einnahmezeitpunkt von Rivaroxaban und dem Zeitpunkt der Blutentnahme
- ein Zeitraum von mehr als 18 Stunden zwischen dem letzten Einnahmezeitpunkt von Apixaban und dem Zeitpunkt der Blutentnahme

Aus der Studienpopulation wurden 345 Patienten ausgeschlossen, da sie Rivaroxaban oder Apixaban aus anderen Indikationen als zur Behandlung von VTE erhielten. Weitere 157 Patienten wurden ausgeschlossen, da keine Messungen der DOAK- und/oder D-Dimer-Konzentration durchgeführt wurden. Zudem wurden 141 Patienten ausgeschlossen, weil ihr Antikoagulations-Dosierungsschema nicht den Einschlusskriterien entsprach, sowie 32 Patienten aufgrund eines zu langen oder nicht dokumentierten Zeitraums zwischen der letzten DOAK-Einnahme und der Blutentnahme. Die verbleibenden 1.402 Patienten wurden in die statistische Analyse eingeschlossen (Abbildung 2). Daten von bis zu drei Folgebesuchen wurden unter denselben Ein- und Ausschlusskriterien wie beim Erstbesuch erfasst.

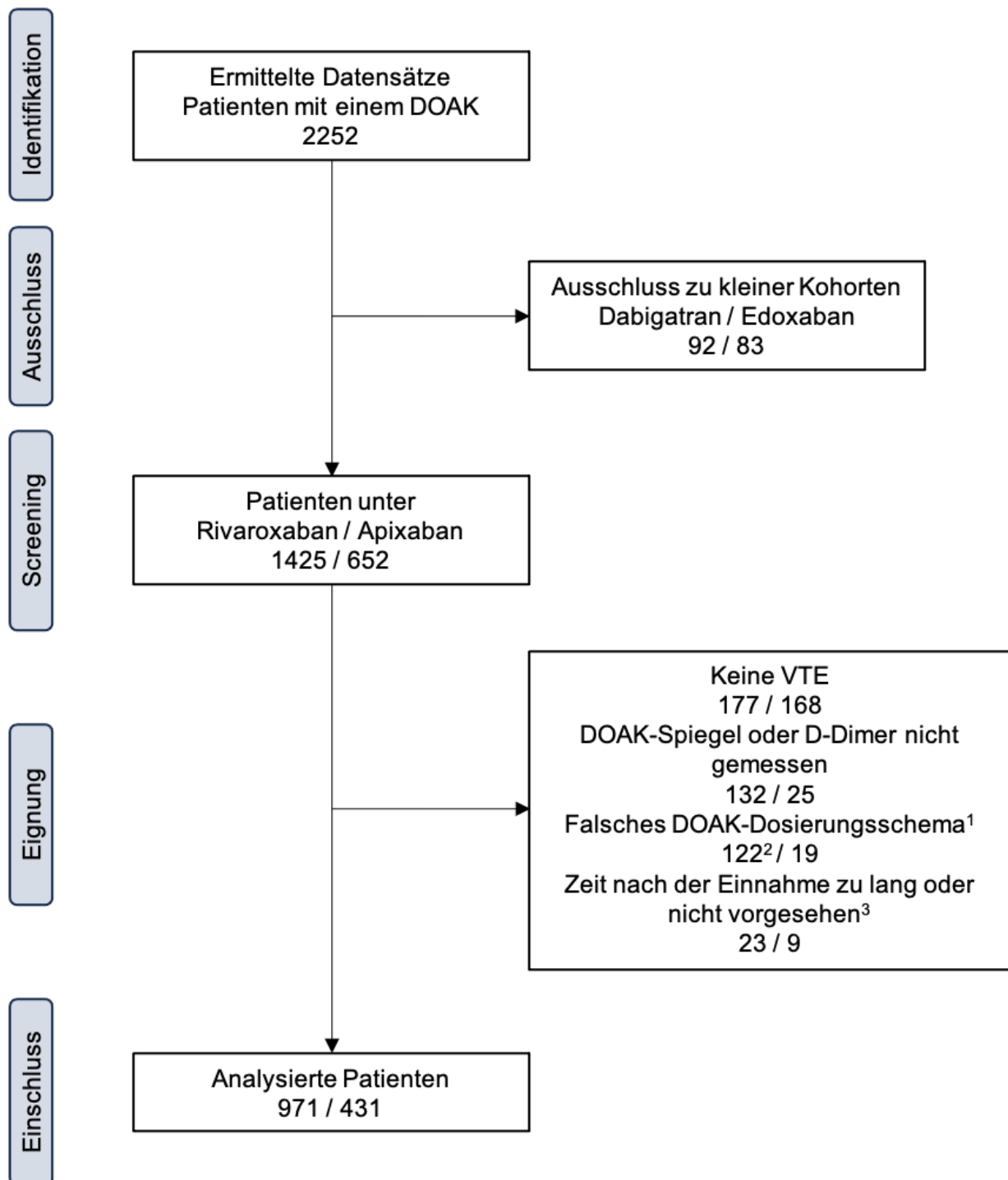


Abbildung 2: Flussdiagramm der Patientenselektion. ¹Jedes andere Dosierungsschema als Rivaroxaban 20 oder 10 mg 1×/Tag und Apixaban 5 oder 2,5 mg 2×/Tag. ²U.a. 43 Patienten unter Rivaroxaban 15 mg 1×/Tag. ³Zeitabstand zur Einnahme > 18 Stunden für Apixaban und > 36 Stunden für Rivaroxaban. DOAK, direktes orales Antikoagulans; VTE, venöse Thromboembolie (modifiziert übernommen aus Reda et al., 2022).

2.4 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde zunächst die Verteilung der erhobenen Daten mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests überprüft, um das Vorliegen einer Normalverteilung zu beurteilen. Unabhängig vom Ergebnis dieser Testung wurden die gemessenen Wirkspiegel von Rivaroxaban und Apixaban im Plasma sowohl als Median mit den entsprechenden Perzentilbereichen als auch als Mittelwert mit Standardabweichung (SD) dargestellt. Diese Vorgehensweise ermöglicht den Vergleich der vorliegenden Daten mit Ergebnissen früherer Studien, die unterschiedliche statistische Kennwerte verwendet haben. Zum Vergleich metrischer Variablen wie Alter, Körpergewicht, BMI sowie D-Dimer-Konzentrationen zwischen den Patientengruppen kam der zweiseitige Mann-Whitney-Test zum Einsatz. Dieses nichtparametrische Verfahren eignet sich besonders für den Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen, wenn die Normalverteilung der Daten nicht gegeben ist. Für den Vergleich von Häufigkeiten kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, um Unterschiede in der Verteilung von Merkmalen zwischen den Gruppen statistisch zu überprüfen. Zusammenhänge zwischen kontinuierlichen Variablen wurden mithilfe der Spearman-Rangkorrelationsanalyse bewertet. Diese Methode ist besonders geeignet, um Korrelationen zu analysieren, wenn keine linearen Zusammenhänge oder Normalverteilungen vorliegen. Die Stärke der Korrelation wird durch den Korrelationskoeffizienten r ausgedrückt, wobei Werte von $r \geq 0,7$ als starke, r zwischen 0,4 und 0,69 als moderate und $r < 0,4$ als schwache Korrelationen interpretiert werden. Ein P -Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Sämtliche statistischen Berechnungen wurden mit der Software XLSTAT (Addinsoft, Boston, MA, USA) durchgeführt, die in Microsoft Excel integriert ist.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

In die vorliegende Analyse wurden insgesamt 1.402 Patienten (651 Männer und 751 Frauen) mit anamnestisch gesicherter VTE eingeschlossen. Von diesen erhielten 971 Patienten eine Antikoagulation mit Rivaroxaban, während 431 Patienten mit Apixaban behandelt wurden. Aufgrund mehrfacher Vorstellungen einzelner Patienten in der Ambulanz des Instituts konnten insgesamt 2.196 Messwerte erhoben werden. Die demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten sowie die Verteilungen der Dosierungen und VTE-Ereignisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Von den ausgewerteten Ambulanzbesuchen bzw. Messwerten entfielen 1.471 auf Patienten unter Rivaroxaban-Therapie und 725 auf Patienten unter Apixaban-Therapie. In der Rivaroxaban-Kohorte stammten 1.180 Messwerte (80 %) von Patienten, die mit 20 mg 1×/Tag behandelt wurden, während 291 Messwerte (20 %) unter einer reduzierten Dosierung von 10 mg 1×/Tag erhoben wurden. In der Apixaban-Kohorte verteilten sich die 725 erhobenen Messwerte nahezu gleichmäßig auf 360 Proben (50 %) bei einer Dosierung von 5 mg 2×/Tag und 365 Proben (50 %) bei einer Dosierung von 2,5 mg 2×/Tag. Das Geschlechterverhältnis war in der Rivaroxaban-Gruppe ausgewogen, wohingegen in der Apixaban-Gruppe eine signifikant höhere Prävalenz von Patientinnen vorlag ($P = 4 \times 10^{-4}$). Hinsichtlich des Alters, des Körpergewichts sowie des BMI ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten (Tabelle 6).

Bezüglich der Art des VTE-Erstereignisses zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung zwischen den Gruppen. In der Rivaroxaban-Kohorte lag bei 651 von 971 Patienten (67 %) ein Erstereignis vor, während dieser Anteil in der Apixaban-Kohorte bei 283 von 431 Patienten (66 %) lag. Rezidivierende VTE wurden bei 320 Patienten (33 %) unter Rivaroxaban und bei 148 (34 %) Patienten unter Apixaban dokumentiert. Von den Patienten mit einem VTE-Erstereignis wiesen 304 Patienten (31 %) in der Rivaroxaban-Gruppe und 121 Patienten (28 %) in der Apixaban-Gruppe eine isolierte TVT auf. Eine Kombination aus TVT und LE als Erstereignis wurde bei 197 Patienten (20 %) unter Rivaroxaban und bei 75 Patienten (17 %) unter Apixaban beobachtet. In der Verteilung von TVT-Erstereignissen einer Kombination aus TVT und LE als Erstereignis sowie rezidivierenden VTE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten unter

Rivaroxaban und Apixaban. Ein signifikanter Unterschied bestand jedoch bei Patienten mit einer isolierten LE als VTE-Erstereignis: 87 von 431 Patienten (20 %) in der Apixaban-Gruppe im Vergleich zu 150 von 971 Patienten (15 %) in der Rivaroxaban-Gruppe ($P = 0,034$).

Die Analyse der Ambulanzvorstellungen ergab, dass in der Rivaroxaban-Kohorte 626 von 1.471 Proben (64 %) aus einem Erstbesuch stammten, während dieser Anteil in der Apixaban-Kohorte 237 von 725 Proben (55 %) ($P \leq 10^{-4}$) betrug. Hingegen unterschied sich der Anteil von Patienten mit zwei bis vier konsekutiven Ambulanzbesuchen nicht signifikant zwischen der Rivaroxaban- und Apixaban-Kohorte (Tabelle 6). Bezüglich der D-Dimer-Konzentration bei der Erstvorstellung wiesen die Patienten in der Apixaban-Gruppe signifikant höhere Werte auf, mit einem Median (Interquartilsbereich) von 0,34 (0,22 – 0,53) mg/l im Vergleich zu Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe mit 0,27 (0,19 – 0,42) mg/l ($P = 1,3 \times 10^{-7}$) (Tabelle 6).

Im Untersuchungszeitraum von sieben Jahren erhielten 14 % der Patienten in der Rivaroxaban-Kohorte und 17 % der Patienten in der Apixaban-Kohorte im Verlauf ihrer Behandlung eine Dosisanpassung, was auf die unterschiedlichen Dosierungsschemata der beiden Wirkstoffe zurückzuführen ist.

Tabelle 6: Merkmale der Studienpopulation. ¹Mann-Whitney-Test für Alter, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI) und D-Dimer-Konzentration, Chi-Quadrat-Test für Anteile. ²Beim ersten Besuch. LE, Lungenembolie; TVT, tiefe Venenthrombose; IQR, Interquartilsbereich; ns, nicht signifikant ($P > 0,05$); VTE, venöse Thromboembolie (modifiziert übernommen aus Reda et al., 2022).

Arzneimittel	Rivaroxaban	Apixaban	P^1
Besuche, n	1471	725	-
davon Apixaban 5 / 2,5 mg 2×/Tag, n (%)	-	360 (50 %) / 365 (50 %)	-
Rivaroxaban 20 / 10 mg 1×/Tag, n (%)	1180 (80 %) / 291 (20 %)	-	-
Patienten, n	971	431	-
Geschlecht, männlich / weiblich, n	482 / 489	169 / 262	4×10^{-4}
Alter, Jahren (Median, IQR) ²	53 (41 - 64)	55 (42 - 67)	0,09
Körpergewicht, kg (Median, IQR) ²	83 (73 - 96)	83 (70 - 95)	0,079
BMI, kg/m ² (Median, IQR) ²	27,3 (24,4 - 30,8)	27,1 (24,3 - 30,8)	0,773
D-Dimer-Konzentration, mg/l (Median, IQR) ²	0,27 (0,19 - 0,42)	0,34 (0,22 - 0,53)	$1,3 \times 10^{-7}$
Patienten mit VTE-Erstereignis (%)	651 (67 %)	283 (66 %)	0,1371
davon isolierte TVT, n (%)	304 (31 %)	121 (28 %)	0,2238
TVT mit LE, n (%)	197 (20 %)	75 (17 %)	0,2418
isolierte LE, n (%)	150 (15 %)	87 (20 %)	0,034
Patienten mit rezidivierender VTE, n (%)	320 (33 %)	148 (34 %)	0,639
Patienten mit einem abgeschlossenen Besuch, n (%)	626 (64 %)	237 (55 %)	$<10^{-4}$
Zwei abgeschlossene Besuche, n (%)	230 (24 %)	121 (28 %)	0,5657
Drei abgeschlossene Besuche, n (%)	75 (8 %)	46 (11 %)	0,2694
Vier abgeschlossene Besuche, n (%)	40 (4 %)	27 (6 %)	0,247

3.2 DOAK-Spiegel in der Studienpopulation und Vergleich mit Erwartungsbereichen

In Abbildung 3 sind die gemessenen Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Probenentnahme nach Medikamenteneinnahme dargestellt.

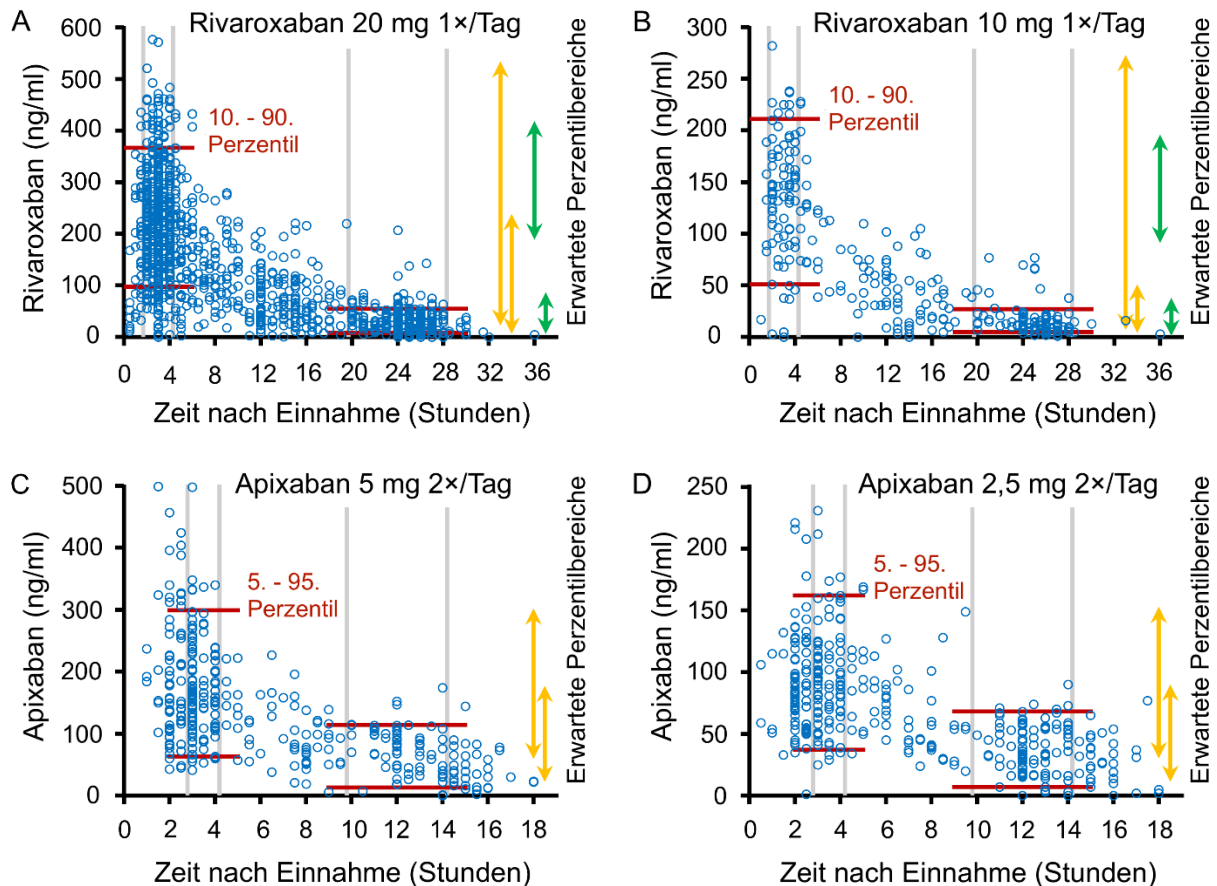


Abbildung 3: Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban. Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität wurde in Plasmaproben gemessen, die zu den angegebenen Zeitpunkten nach der Einnahme von (A) Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag (n = 1.180), (B) Rivaroxaban 10 mg 1×/Tag (n = 291), (C) Apixaban 5 mg 2×/Tag (n = 360) und (D) Apixaban 2,5 mg 2×/Tag (n = 365) entnommen wurden. Die Berechnung der Plasmakonzentrationen erfolgte unter Verwendung arzneimittelspezifischer Kalibratoren. Rote Linien markieren die Perzentilbereiche der beobachteten Plasmaspiegel zu den Zeitpunkten der maximalen (Spitzenspiegel) und minimalen (Talspiegel) Konzentrationen nach der Einnahme. Pfeile kennzeichnen die erwarteten Perzentilbereiche: 5. – 95. Perzentil für Apixaban (European Medicines Agency, 2022b), sowie 10. – 90. Perzentil (gelb, European Medicines Agency, 2022a) oder 5. – 95. Perzentil (grün, Mueck et al., 2008; Mueck et al., 2011) für Rivaroxaban (modifiziert übernommen aus Reda et al., 2022).

Für Rivaroxaban (20 mg 1×/Tag und 10 mg 1×/Tag) wird die maximale Plasmakonzentration etwa zwei bis vier Stunden nach der Einnahme erreicht (European Medicines

Agency, 2022a; Mueck et al., 2008; Mueck et al., 2011). In diesem Zeitfenster wurden 556 Proben entnommen, was 38 % der 1471 Proben von Patienten unter Rivaroxaban-Therapie entspricht. Zur Bestimmung der Talspiegel wurden 416 Proben von 20 – 28 Stunden nach der letzten Einnahme ausgewertet, was einem Anteil von 28 % aller Rivaroxaban-Proben entspricht.

Bei Apixaban (5 mg 2×/Tag und 2,5 mg 2×/Tag) wird der Spitzenspiegel etwa 3 – 4 Stunden nach der Einnahme erwartet. Innerhalb dieses Zeitraums wurden 212 Proben entnommen, was 29 % der insgesamt 725 Proben von Patienten unter Apixaban-Therapie ausmacht. Die Talspiegel des Antikoagulans werden im Zeitintervall zwischen 10 und 14 Stunden nach der Einnahme erreicht (European Medicines Agency, 2022b). In diesem Zeitraum wurden 173 Proben ausgewertet, was einem Anteil von 28 % der Apixaban-Proben entspricht.

Die Tabellen 7 und 8 fassen die Median- und Mittelwerte sowie die Perzentilbereiche der beobachteten Spitzenspiegel und Talspiegel der Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban und Apixaban zusammen. Darüber hinaus sind die Variabilität der Wirkstoffspiegel, Abweichungen von den Erwartungsbereichen sowie die Verteilung der Proben mit extremen Konzentrationsabweichungen dargestellt.

Für Rivaroxaban waren die beobachteten 10. – 90. Perzentilbereiche enger als die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) angegebenen Erwartungsbereiche (European Medicines Agency, 2022a). Im Vergleich zu den von Mueck et al. (2008; 2011) beschriebenen 5. – 95. Perzentilbereichen für Spitzenspiegel zeigten sich jedoch breitere Schwankungen (Abbildung 3A, B). Die für Apixaban beobachteten 5. – 95. Perzentilbereiche der Plasmakonzentration lagen für die Spitzenspiegel in einem ähnlichen Bereich wie in der SmPC angegeben (European Medicines Agency, 2022b), während die Talspiegel etwas niedriger ausfielen (Abbildung 3C, D).

In der Rivaroxaban-Kohorte zeigte sich die größte Variabilität der Plasmaspiegel im Bereich der Talspiegel (20 – 28 Stunden nach Einnahme). Die Variationskoeffizienten (Coefficient of Variation, CV) betrugen 78 % für Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag und 95 % für Rivaroxaban 10 mg 1×/Tag. Im Bereich der Spitzenspiegel (2 – 4 Stunden nach Einnahme) lagen die CV für Rivaroxaban bei 46 % bzw. 43 %. Für Apixaban wurden CV von

45 % (5 mg 2×/Tag) und 43 % (2,5 mg 2×/Tag) im Bereich der Spitzenspiegel sowie 53 % und 46 % im Bereich der Talspiegel ermittelt.

Die Abweichungsrate der beobachteten Talspiegel von den Erwartungsbereichen der SmPC betrug in der Rivaroxaban-Kohorte 6,4 % (20 mg 1×/Tag) und 11,5 % (10 mg 1×/Tag). In der Apixaban-Kohorte lag die Abweichungsrate für beide Dosierungen (5 mg und 2,5 mg 2×/Tag) bei jeweils 6,9 %. Abweichungen von den Erwartungsbereichen im Bereich der Spitzenspiegel traten bei Patienten unter Apixaban (21 von 212 Proben, 10 %) signifikant häufiger als bei Patienten unter Rivaroxaban (29 von 556 Proben, 5,2 %) auf ($P = 0,029$). Für die Talspiegel zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Abweichungen von den Erwartungsbereichen zwischen den beiden DOAK (Rivaroxaban: Abweichungen bei 32 von 416 Proben; Apixaban: Abweichungen bei 12 von 173 Proben; $P = 0,7642$).

Verglichen mit den Daten von Mueck et al. (2008; 2011) zeigten die beobachteten Rivaroxaban-Spiegel signifikante Abweichungen im Bereich der Spitzenspiegel (233 von 556 Proben, 41,9 %, $P < 10^{-4}$), während im Bereich der Talspiegel keine signifikanten Abweichungen von den Erwartungsbereichen festgestellt wurden (identische Abweichungsrate von 32 von 416 Proben, 7,7 %, $P = 1$). In der Rivaroxaban-Kohorte mit 20 mg 1×/Tag wiesen vier Patienten im Alter von 63 bis 84 Jahren Talspiegel zwischen 87 ng/ml (Mueck et al., 2011) und 239 ng/ml (European Medicines Agency, 2022a) auf. Für Patienten, die Rivaroxaban 10 mg 1×/Tag oder Apixaban 5 mg oder 2,5 mg 2×/Tag erhielten, wurde bei keinem Patienten über 60 Jahren ein Talspiegel oberhalb des Erwartungsbereichs festgestellt.

Von den Patienten mit Talspiegeln unterhalb des Erwartungsbereichs, hatte nur eine Patientin einen BMI über 40 kg/m². Diese Patientin nahm täglich 10 mg Rivaroxaban ein, hatte einen BMI von 50,2 kg/m² und wies 26 Stunden nach Einnahme einen Plasmaspiegel von 2 ng/ml auf. Bei den übrigen Patienten mit niedrigeren Talspiegeln im Vergleich zu den Erwartungsbereichen lag der BMI im Bereich von 18,4 bis 34,8 kg/m².

Zur genaueren Klassifizierung der Abweichungen wurden die Proben in Kategorien eingeteilt. Für die Spitzenspiegel wurde ermittelt, wie viele Proben einen Plasmaspiegel von ≤ 50 ng/ml bzw. ≤ 30 ng/ml aufwiesen. Im Bereich der Talspiegel wurde die Anzahl der Proben mit Spiegelwerten von > 50 ng/ml bzw. > 30 ng/ml erfasst. Im Bereich der Spitzenspiegel lagen die Häufigkeiten von Proben mit DOAK-Spiegeln (Rivaroxaban und Apixaban

insgesamt betrachtet) von ≤ 50 ng/ml bei 0,8 bis 15,2 % und von ≤ 30 ng/ml bei 0,0 bis 5,0 %. Für die Talspiegel wurden Wirkstoffspiegel von > 50 ng/ml in 4,8 bis 63 % und von > 30 ng/ml in bei 8,7 bis 83 % der Proben gemessen, wobei DOAK-Spiegel oberhalb dieser Bereiche am häufigsten unter Apixaban beobachtet wurden.

Tabelle 7: Beobachtete DOAK-Spitzenpiegel im Plasma im Verhältnis zu erwarteten und kritischen Konzentrationen. ¹Mittelwert (10. – 90. Perzentil) für Rivaroxaban, Median (5. – 95. Perzentil) für Apixaban. CV, Variationskoeffizient. ²European Medicines Agency, 2022a, ³European Medicines Agency, 2022b, ⁴Mueck et al., 2011, ⁵Mueck et al., 2008 (modifiziert übernommen aus Reda et al, 2022).

Arzneimittel	Rivaroxaban		Apixaban	
Dosierung	20 mg 1×/Tag	10 mg 1×/Tag	5 mg 2×/Tag	2,5 mg 2×/Tag
Intervall nach Dosis, Stunden	2 – 4	2 – 4	3 – 4	3 – 4
Proben, n	476	80	120	92
Medikamentenspiegel, ng/ml ¹	227 (98 – 367)	137 (51 – 211)	160 (63 – 299)	90 (37 – 161)
Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, ng/ml (CV)	227 $\pm$ 104 (46 %)	137 $\pm$ 59 (43 %)	171 $\pm$ 78 (45 %)	94 $\pm$ 41 (43 %)
Nicht innerhalb des Erwartungsbereichs, n (%)	24 (5 %) ²	5 (6,4 %) ²	9 (7,5 %) ³	12 (13 %) ³
Nicht innerhalb des Erwartungsbereichs, n (%)	207 (43,5 %) ⁴	26 (32,5 %) ⁵	-	-
DOAK-Spiegel ≤ 50 ng/ml, n (%)	12 (2,5 %)	8 (10 %)	1 (0,8 %)	14 (15,2 %)
DOAK-Spiegel ≤ 30 ng/ml, n (%)	8 (1,7 %)	4 (5 %)	0	3 (3,3 %)

Tabelle 8: Beobachtete DOAK-Talspiegel im Plasma im Verhältnis zu erwarteten und kritischen Konzentrationen. ¹Mittelwert (10. – 90. Perzentil) für Rivaroxaban, Median (5. – 95. Perzentil) für Apixaban. CV, Variationskoeffizient. ²European Medicines Agency, 2022a, ³European Medicines Agency, 2022b, ⁴Mueck et al., 2011, ⁵Mueck et al., 2008 (modifiziert übernommen aus Reda et al, 2022).

Arzneimittel	Rivaroxaban		Apixaban	
Dosierung	20 mg 1×/Tag	10 mg 1×/Tag	5 mg 2×/Tag	2,5 mg 2×/Tag
Intervall nach Dosis, Stunden	20 – 28	20 – 28	10 – 14	10 – 14
Proben, n	312	104	72	101
Medikamentenspiegel, ng/ml ¹	30 (8 – 55)	16 (5 – 27)	71 (13 – 114)	34 (7 – 68)
Mittelwert ± Standardabweichung, ng/ml (CV)	30 ± 23 (78 %)	16 ± 15 (95 %)	70 ± 38 (53 %)	37 ± 20 (46 %)
Nicht innerhalb des Erwartungsbereichs, n (%)	20 (6,4 %) ²	12 (11,5 %) ²	5 (6,9 %) ³	7 (6,9 %) ³
Nicht innerhalb des Erwartungsbereichs, n (%)	24 (7,7 %) ⁴	8 (7,7 %) ⁵	-	-
DOAK-Spiegel > 50 ng/ml, n (%)	43 (13,8 %)	5 (4,8 %)	45 (63 %)	32 (32 %)
DOAK-Spiegel > 30 ng/ml, n (%)	189 (60,6 %)	9 (8,7 %)	60 (83 %)	61 (60 %)

3.3 Intraindividuelle Variabilität der DOAK-Plasmaspiegel

Da bei vielen Patienten im Rahmen der Therapieüberwachung die DOAK-Plasmaspiegel bei mehreren Ambulanzterminen bestimmt wurden, wurde eine Analyse zur Bewertung der intraindividuellen Variabilität der Wirkstoffkonzentrationen durchgeführt. Ziel war es, die Schwankungen der Plasmaspiegel bei wiederholten Messungen innerhalb derselben Person zu quantifizieren. Hierzu wurde die Korrelation der DOAK-Plasmaspiegel in Pro-

ben von mindestens zwei aufeinanderfolgenden Ambulanzbesuchen berechnet. Voraussetzung für die Analyse war, dass die Patienten während der beiden Messzeitpunkte dieselbe Dosierung von Rivaroxaban bzw. Apixaban erhielten und der Unterschied zwischen den Einnahmezeitpunkten maximal vier Stunden betrug.

Die Ergebnisse zeigten eine gute Übereinstimmung der DOAK-Plasmaspiegel bei wiederholten Messungen (Abbildung 4). Sowohl für Rivaroxaban als auch für Apixaban konnte eine starke positive Korrelation nachgewiesen werden. Der Korrelationskoeffizient betrug für Rivaroxaban $r = 0,786$ und für Apixaban $r = 0,773$, wobei beide Werte hoch signifikant waren ($P < 10^{-4}$).

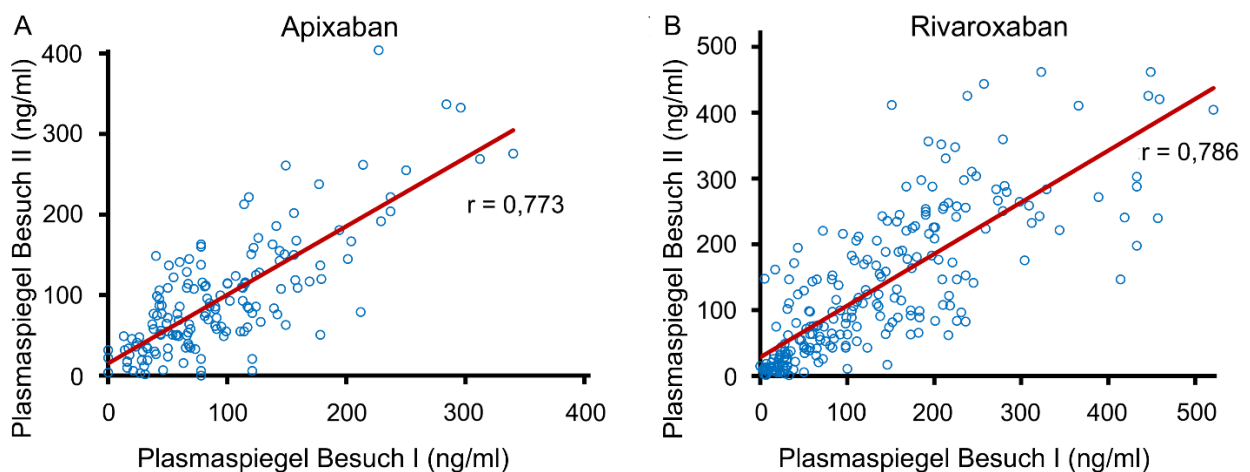


Abbildung 4: Intraindividuelle Übereinstimmung von Arzneimittelspiegeln. Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität wurde in Proben gemessen, die bei zwei verschiedenen Besuchen (I und II) eines Patienten nach Einnahme von (A) Apixaban ($n = 156$) und (B) Rivaroxaban ($n = 234$) in identischen Dosierungen und mit einem Zeitabstand zur Einnahme von unter 4 Stunden entnommen wurden. Die Plasmakonzentration von Apixaban und Rivaroxaban wurden mittels arzneimittelspezifischer Kalibratoren berechnet. r , Korrelationskoeffizient nach Pearson (modifiziert übernommen aus Reda et al., 2022).

3.4 Wechsel des Antikoagulans

Eine Umstellung des Antikoagulans zwischen Rivaroxaban und Apixaban erfolgte bei insgesamt 47 Patienten. Die im Rahmen dieser Umstellung erhobenen Follow-Up-Daten ermöglichten einen Vergleich der Plasmaspiegel beider DOAK sowohl im Bereich der Spitzenspiegel als auch der Talspiegel nach der Einnahme.

Ein Wechsel von Rivaroxaban auf Apixaban erfolgte bei 46 der 47 Patienten. Davon erhielten 30 Patienten nach der Umstellung von Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag eine antikoagulatorische Therapie mit Apixaban 2,5 mg 2×/Tag. Zehn Patienten wechselten von Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag auf Apixaban 5 mg 2×/Tag, und bei sechs Patienten erfolgte eine Umstellung von Rivaroxaban 10 mg 1×/Tag auf Apixaban 2,5 mg 2×/Tag.

Vor der Umstellung lagen die Rivaroxaban-Spiegel bei 28 Patienten (61 %) im Bereich des 10. – 90. Perzentils des Erwartungsbereichs. In 12 Patientenproben (26 %) wurden Spiegel unterhalb des 10. Perzentils gemessen, während in 6 Proben (13 %) die gemessenen Werte oberhalb des 90. Perzentils lagen. Nach dem Wechsel zu Apixaban lagen die Plasmaspiegel in 42 Proben (91 %) im Bereich des 5. – 95. Perzentils. Lediglich 3 Proben (7 %) zeigten niedrigere Werte, während in einer Probe (2 %) ein Spiegel oberhalb des 95. Perzentils gemessen wurde. Von diesen vier Patientenproben mit Abweichungen von den Erwartungsbereichen nach der Umstellung befanden sich drei vor dem Präparatwechsel noch im Erwartungsbereich für Rivaroxaban. Bei 17 von 18 Patienten (94 %), die zuvor zu hohe oder zu niedrige Rivaroxaban-Spiegel aufwiesen, wurde nach der Umstellung ein Apixaban-Spiegel im Erwartungsbereich gemessen.

In einem Einzelfall wurde die Antikoagulation von Apixaban 2,5 mg 2×/Tag auf Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag umgestellt. Die Indikation für diesen Wechsel war das Auftreten einer oberflächlichen Venenthrombose unter laufender Apixaban-Therapie. Sowohl vor als auch nach der Umstellung des Antikoagulans lagen die DOAK-Spiegel bei diesem Patienten innerhalb der jeweiligen Erwartungsbereiche.

3.5 Abhängigkeit der DOAK-Spiegel von Alter, Körpergewicht und BMI

Die Patientenmerkmale Alter, Körpergewicht und BMI wurden bei jedem Ambulanzbesuch erfasst. Es zeigte sich eine schwache, aber statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und den gemessenen Wirkstoffkonzentrationen in bestimmten Subgruppen (Abbildung 5, Tabelle 9).

Für Apixaban 5 mg 2×/Tag konnte in den Proben mit Spitzenspiegeln ($n = 72$) eine schwache positive Korrelation mit dem Alter nachgewiesen werden ($r = 0,330$; $P = 2,3 \times 10^{-4}$). Ähnliche Korrelationen wurden auch bei Rivaroxaban beobachtet: bei den Spitzenspiegeln von Patienten unter 20 mg 1×/Tag ($n = 476$; $r = 0,256$; $P = 1,0 \times 10^{-4}$) sowie 10 mg 1×/Tag ($n = 80$; $r = 0,309$; $P = 0,0053$). Darüber hinaus zeigte sich bei den Talspiegeln

von Patienten unter Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag ($n = 312$) ebenfalls eine schwache, jedoch signifikante Korrelation mit dem Alter ($r = 0,193$; $P = 6,2 \times 10^{-4}$).

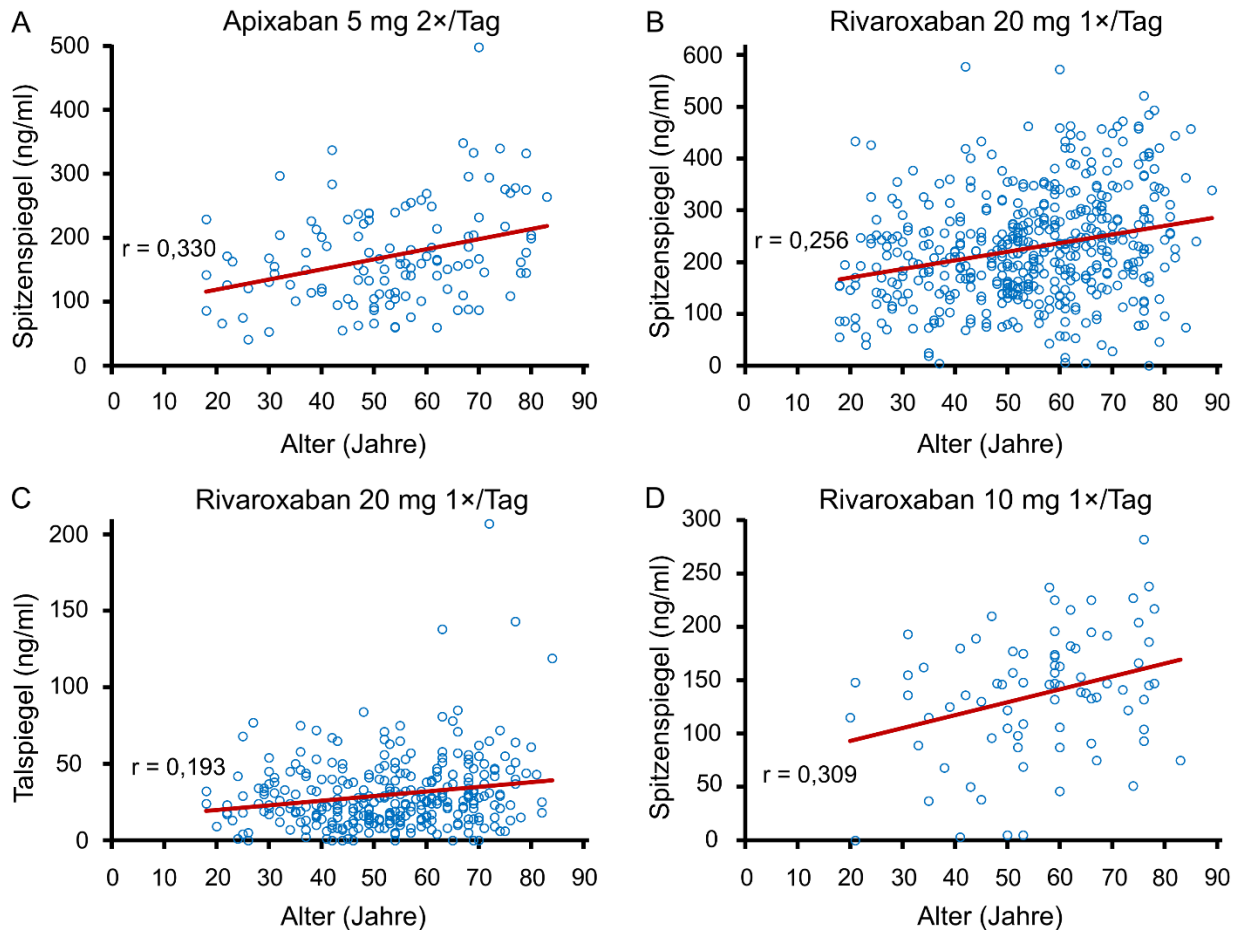


Abbildung 5: Abhängigkeit des Medikamentenspiegels vom Alter. Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität wurde in Plasmaproben gemessen, die (A) 3 – 4 Stunden nach Einnahme von Apixaban 5 mg 2×/Tag ($n = 72$), (B) 2 – 4 Stunden nach Einnahme von Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag ($n = 476$), (C) 20 – 28 Stunden nach Einnahme von Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag ($n = 312$) und (D) 2 – 4 Stunden nach Einnahme von Rivaroxaban 10 mg 1×/Tag ($n = 80$) entnommen wurden. Die Plasmakonzentrationen der jeweiligen DOAK wurden unter Verwendung von arzneimittelspezifischen Kalibratoren berechnet. r , Korrelationskoeffizient nach Pearson (modifiziert übernommen aus Reda et al., 2022).

In den Proben von Patienten unter Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag ($n = 476$) konnte im Bereich der Spitzenspiegel eine schwache negative Korrelation zwischen der Wirkstoffkonzentration und dem Körpergewicht festgestellt werden ($r = -0,221$; $P = 1,0 \times 10^{-4}$) (Abbildung 6).

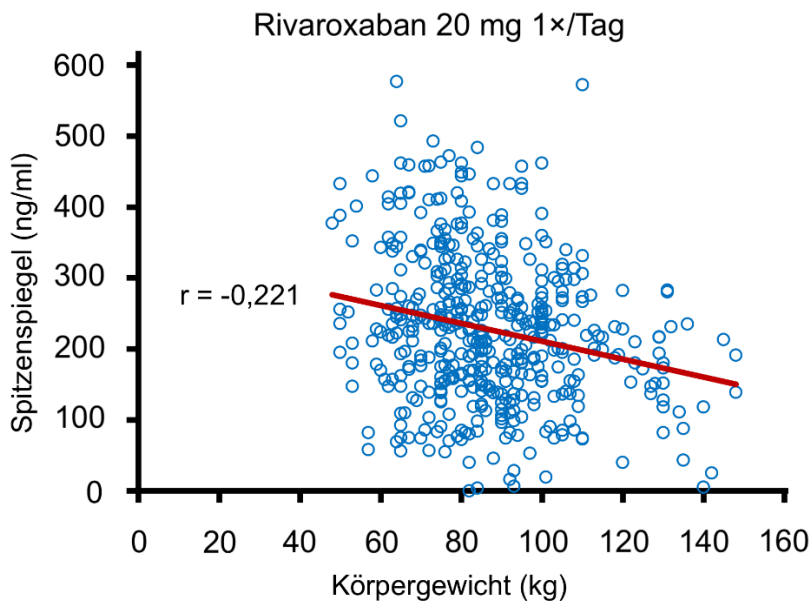


Abbildung 6: Abhängigkeit der Rivaroxaban-Plasmaspiegel vom Körpergewicht. Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität wurde in Plasmaproben gemessen, die 2 – 4 Stunden nach der Einnahme von Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag ($n = 476$) entnommen wurden. Die Rivaroxaban-Plasmakonzentration wurde mittels Rivaroxaban-basierter Kalibratoren berechnet. r , Korrelationskoeffizient nach Pearson (modifiziert übernommen aus Reda et al., 2022).

In den übrigen Proben, sowohl bei anderen Dosierungen von Rivaroxaban als auch bei Apixaban, konnte keine signifikante Korrelation zwischen den DOAK-Plasmaspiegeln und den Patientenmerkmalen Körpergewicht, Alter oder BMI nachgewiesen werden (Tabelle 9). Ebenso zeigte sich keine statistisch signifikante zwischen den Plasmaspiegeln der DOAK und den gleichzeitig gemessenen D-Dimer-Konzentrationen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Abhängigkeit der DOAK-Plasmaspiegel von verschiedenen Parametern

Arzneimittel und Dosierung	Spitzen- oder Tal- spiegel	Körper- gewicht	Alter	BMI	D-Dimer
Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag	Spitze	$r = -0,221$ $P = 1,0 \times 10^{-4}$	$r = 0,256$ $P = 1,0 \times 10^{-4}$	$r = -0,062$ $P = 0,1777$	$r = 0,074$ $P = 0,1081$
	Tal	$r = -0,043$ $P = 0,4478$	$r = 0,193$ $P = 6,2 \times 10^{-4}$	$r = -0,005$ $P = 0,9283$	$r = 0,070$ $P = 0,2196$
Rivaroxaban 10 mg 1×/Tag	Spitze	$r = -0,105$ $P = 0,3501$	$r = 0,309$ $P = 0,0053$	$r = -0,097$ $P = 0,3924$	$r = 0,127$ $P = 0,2619$
	Tal	$r = -0,048$ $P = 0,6326$	$r = 0,115$ $P = 0,2529$	$r = -0,066$ $P = 0,5044$	$r = -0,068$ $P = 0,4918$
Apixaban 5 mg 2×/Tag	Spitze	$r = -0,123$ $P = 0,1796$	$r = 0,330$ $P = 2,3 \times 10^{-4}$	$r = 0,005$ $P = 0,9523$	$r = 0,139$ $P = 0,1312$
	Tal	$r = -0,119$ $P = 0,3208$	$r = 0,185$ $P = 0,1209$	$r = -0,048$ $P = 0,6904$	$r = 0,053$ $P = 0,6613$
Apixaban 2,5 mg 2×/Tag	Spitze	$r = -0,173$ $P = 0,1004$	$r = 0,146$ $P = 0,165$	$r = -0,076$ $P = 0,4734$	$r = 0,136$ $P = 0,1969$
	Tal	$r = -0,184$ $P = 0,0659$	$r = 0,115$ $P = 0,2529$	$r = 0,017$ $P = 0,8654$	$r = 0,184$ $P = 0,0644$

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser RWE-Studie zeigen, dass die gemessenen Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban nur teilweise mit den publizierten Erwartungsbereichen übereinstimmen. Während Rivaroxaban eine geringere Variabilität mit engeren Perzentilbereichen aufwies, entsprachen die Apixaban-Spiegel weitgehend den Erwartungsbereichen in der Literatur. Patientenspezifische Faktoren wie Alter und Körpergewicht zeigten einen signifikanten, wenn auch schwachen, Einfluss auf die Plasmakonzentrationen, während der Body-Mass-Index (BMI) keine relevante Rolle spielte.

Diese Befunde werfen die Frage auf, in welchen klinischen Situationen eine Bestimmung der DOAK-Spiegel sinnvoll ist und wie diese Informationen für das therapeutische Management genutzt werden können. Im Folgenden werden daher zunächst die Indikationen für die Messung von DOAK-Plasmaspiegeln beleuchtet, gefolgt von einer Analyse der pharmakokinetischen Variabilität und der Bedeutung individueller Patientenfaktoren. Dabei wird auch der Einfluss von Dosisanpassungen und Medikamentenwechseln auf die Stabilität der Plasmakonzentrationen diskutiert, um den praktischen Nutzen der Spiegelbestimmung im klinischen Alltag zu bewerten.

4.1 Indikationen für die Bestimmung von DOAK-Plasmaspiegeln

Die zahlreichen in der Einführung dargestellten Indikationen für die Bestimmung von DOAK-Plasmaspiegeln verdeutlichen die Komplexität der Behandlung mit Medikamenten dieser Substanzklasse und die Notwendigkeit einer individualisierten Behandlungsstrategie. Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Lebererkrankungen oder anderen Komorbiditäten kann die Überwachung der DOAK-Spiegel entscheidend sein, um sowohl die Wirksamkeit als auch die Sicherheit zu gewährleisten (Douxflis et al., 2021; Gosselin et al., 2018; Wright et al., 2017).

Eine zentrale Herausforderung besteht jedoch darin, den optimalen Zeitpunkt für die Messung der DOAK-Spiegel zu bestimmen, insbesondere im Hinblick auf operative Eingriffe oder bei erhöhtem Blutungsrisiko. Obwohl eine präoperative Bestimmung der DOAK-Spiegel in bestimmten Empfehlungen befürwortet werden, fehlt bislang eine belastbare Evidenzbasis, die den routinemäßigen Einsatz einer solchen Strategie rechtfertigt. Wei-

tere klinische Studien sind erforderlich, um klare Richtlinien für das perioperative Management von DOAK zu entwickeln und die Sicherheit der Patienten zu verbessern (Burnett et al., 2016). Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die Identifikation potenzieller Arzneimittelinteraktionen, welche die Pharmakokinetik von DOAK beeinflussen. Dies erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Fachrichtungen und eine regelmäßige und sorgfältige Überprüfung der Medikation eines jeden Patienten (Burnett et al., 2016; Lucas et al., 2023). Insgesamt sollte die Entscheidung zur Bestimmung von DOAK-Plasmaspiegeln und zur möglichen Anpassung der Dosierung auf einer gründlichen Bewertung des individuellen Risikoprofils und der aktuellen klinischen Situation basieren. Zukünftige Forschung sollte darauf abzielen, die Evidenzlage zur optimalen Anwendung von DOAK weiter zu verbessern und dadurch die Behandlungsergebnisse für Patienten zu optimieren (Jakowenko et al., 2020; Kim et al., 2019; Lucas et al., 2023; Ten Cate et al., 2018).

In diesem Zusammenhang liefern die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten wertvolle Einblicke in die Variabilität von DOAK-Plasmaspiegeln unter realen Bedingungen. Die gemessenen Perzentilbereiche der Spitzen- und Talspiegel von Rivaroxaban wiesen eine geringere Streuung auf als die publizierten Erwartungsbereiche, was auf eine geringere Variabilität in der untersuchten Population hindeutet. Im Gegensatz dazu entsprachen die Perzentilbereiche der Apixaban-Spiegel weitgehend den veröffentlichten Referenzwerten. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass die bisher etablierten Referenzwerte möglicherweise nicht in allen klinischen Szenarien repräsentativ sind, was die Bedeutung individualisierter Messstrategien weiter unterstreicht.

Wenn keine Notfalltestungen der DOAK-Wirkspiegel notwendig sind, sollten die Arzneimittelspiegel im Talspiegel bestimmt werden, sobald der Steady-State erreicht ist. Die Bestimmung des Talspiegels ist von besonderer Bedeutung, um eine ausreichende antikoagulatorische Wirkung sicherzustellen, Unterdosierungen frühzeitig zu erkennen und das Risiko von Überdosierungen zu minimieren. Sie ermöglicht, die Dosis individuell anzupassen und trägt dazu bei, Nebenwirkungen zu vermeiden. So kann eine Balance zwischen wirksamer Antikoagulation und einem möglichst geringen Blutungsrisiko gewährleistet werden (Douxflis et al., 2021, Gosselin et al., 2018).

4.2 Einsatz von Antidoten und Blutungsrisiko

Patienten, die mit DOAK behandelt werden, tragen ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Komplikationen, die in akuten Situationen eine rasche therapeutische Intervention erfordern (Jakowenko et al, 2020). Zu Beginn der breiten Einführung von DOAK in den klinischen Alltag standen keine spezifischen Antidote zur Verfügung, was das Management von schweren Blutungskomplikationen erschwerte. Mittlerweile ist mit Andexanet alfa ein zielgerichtetes Antidot zugelassen, das bei lebensbedrohlichen oder unkontrollierten Blutungen unter Therapie mit Rivaroxaban oder Apixaban zur Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung eingesetzt werden kann (Douxflis et al., 2021).

Das Auslassen von DOAK-Dosen vor einem operativen Eingriff ist häufig erforderlich, um das perioperative Blutungsrisiko zu reduzieren (Doherty et al., 2017). Dabei sollten weitere, patientenbezogene Faktoren, die ein erhöhtes Blutungsrisiko bewirken können, berücksichtigt werden. Hierzu zählen frühere, insbesondere innerhalb der letzten drei Monaten aufgetretene Blutungsereignisse, Störungen der Thrombozytenzahl oder -funktion sowie die gleichzeitige Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (Doherty et al., 2017). Weitere relevante Risikofaktoren für Blutungen sind im HAS-BLED Score, einem klinischen Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Vorhofflimmern (VHF) unter Antikoagulation, berücksichtigt. Hierbei handelt es sich um Hypertonie, fortgeschrittenes Alter (> 65 Jahre), beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion, eine Anamnese von Schlaganfällen oder Blutungen, erhöhter Alkoholkonsum sowie die Einnahme von weiteren Medikamenten (Doherty et al., 2017; Jakowenko et al., 2020). Der HAS-BLED-Score ermöglicht eine Einteilung des Blutungsrisikos in ein hohes, moderates und minimales Blutungsrisiko (Spyropoulos et al., 2019). Bei Patienten mit moderatem Risiko wird empfohlen, eine DOAK-Therapie mindestens 24 Stunden vor geplanten operativen oder invasiven Eingriffen zu pausieren, während bei einem hohen Blutungsrisiko eine Unterbrechung von mindestens 48 Stunden indiziert ist (Spyropoulos et al., 2019).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit untermauern diese Empfehlungen: In der Kohorte der Patienten unter Antikoagulation mit Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag wiesen 60,6 % (n = 189) Talspiegel von über 30 ng/ml und 13,8 % (n = 43) Talspiegel von über 50 ng/ml auf. Diese Konzentrationen deuten auf ein potenziell erhöhtes Blutungsrisiko hin, insbesondere im Kontext operativer Eingriffe. Diese Daten bestätigen die Notwendigkeit, eine

DOAK-Therapie vor elektiven Eingriffen entsprechend den bestehenden Leitlinien zu unterbrechen. In Notfallsituationen, in denen eine Anamneseerhebung nicht möglich ist, beispielsweise vor dringenden Operationen oder bei akuten Blutungskomplikationen, unterstreichen die beobachteten hohen Talspiegel die Bedeutung der Verfügbarkeit von Antidoten wie Andexanet alfa zur raschen Antagonisierung.

Interessanterweise zeigten sich im Bereich der Spitzenspiegel nach der Einnahme auch Patientenproben mit auffallend niedrigen DOAK-Konzentrationen. Bei 35 Proben (28,5 %) lag der Plasmaspiegel bei ≤ 50 ng/ml und bei 15 Proben (10 %) lag ein Medikamentenspiegel ≤ 30 ng/ml vor. Diese deutlich unter dem Erwartungsbereich liegenden Werte verdeutlichen, dass bei der Entscheidung über den Einsatz eines Antidots nicht allein der gemessene DOAK-Spiegel, sondern auch der zeitliche Abstand zur letzten Einnahme berücksichtigt werden muss, um eine fundierte Risikobewertung vorzunehmen. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse dieser Arbeit die Bedeutung einer sorgfältigen Anamnese und der Berücksichtigung individueller Patientenfaktoren zur adäquaten Einschätzung des Blutungsrisikos (vgl. auch Abschnitt 4.8).

4.3 Kriterien für die Auswahl von Antikoagulanzen

Orale Antikoagulanzen sind die bevorzugte Therapieoption, die für VTE eingesetzt werden, sofern keine spezifischen Kontraindikationen vorliegen. Die Auswahl des geeigneten DOAK – in Deutschland häufig Rivaroxaban, Apixaban, seltener Edoxaban oder Dabigatran – erfolgt nach Abwägung patienten- und präparatespezifischer Faktoren. Dabei spielen sowohl die individuellen Gegebenheiten des Patienten als auch die Zulassungskriterien der jeweiligen Wirkstoffe eine Rolle. In der vorliegenden Studie erhielten die meisten Patienten Rivaroxaban ($n = 971$), während ein kleinerer Anteil mit Apixaban ($n = 431$) behandelt wurde. Aufgrund des retrospektiven Charakters lässt sich nicht im Einzelnen nachvollziehen, welche Kriterien der behandelnde Arzt im Einzelfall für die Wahl des Antikoagulans und der jeweiligen Dosierung herangezogen hat. Faktoren wie Organfunktion, Komorbiditäten, Begleitmedikation, Adhärenz des Patienten sowie frühere thrombotische oder hämorrhagische Komplikationen könnten die Therapieentscheidung beeinflusst haben (Ageno et al., 2013; Burnett et al., 2018; Mithoowani und Siegal, 2024).

Vor der Einleitung einer DOAK-Therapie sollte eine umfassende Anamnese und eingehende Untersuchung durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass der Patient für die

DOAK-Therapie geeignet ist. Hierzu gehört die Überprüfung der Organfunktionen, insbesondere der Nieren- und Leberfunktion, sowie der Gerinnungsparameter. Die Basisdiagnostik umfasst ein peripheres Blutbild, Nieren- und Leberwerte sowie Gerinnungstests wie die aPTT und Prothrombinzeit (PT) (Ageno et al., 2013; Burnett et al., 2018; Mithoowani und Siegal, 2024). Für die in dieser Arbeit untersuchten Patienten liegen keine Daten darüber vor, ob diese Untersuchungen vor Therapiebeginn systematisch durchgeführt wurden, da sie bereits bei der Erstvorstellung mit einem DOAK behandelt wurden.

Die Wahl des geeigneten DOAK erfordert eine sorgfältige Abwägung der pharmakologischen Eigenschaften der verfügbaren Präparate sowie der individuellen Patientenfaktoren. Wesentliche Überlegungen betreffen die Verträglichkeit, das Nebenwirkungsprofil und potenzielle Arzneimittelinteraktionen. Auch praktische Aspekte wie die Art der Einnahme spielen eine Rolle: So sollte Rivaroxaban mit einer Mahlzeit eingenommen werden, während Apixaban unabhängig von der Nahrungsaufnahme verabreicht werden kann. Die einmal tägliche Gabe von Rivaroxaban kann zudem die Therapietreue im Vergleich zur zweimal täglichen Einnahme von Apixaban erleichtern. Darüber hinaus sind frühere Erfahrungen mit einer Antikoagulation, das Risiko für erneute thrombotische Ereignisse oder Blutungskomplikationen sowie die individuelle Verträglichkeit von Bedeutung. All diese Faktoren sollten bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung zu optimieren (Linnemann et al., 2023).

4.4 Methodische Aspekte der DOAK-Spiegelbestimmung

Für die vorliegende Studie wurden Citrat-Plasmaproben verwendet. Hinsichtlich des optimalen Entnahmezeitpunkts im Dosisintervall – entweder zur Bestimmung von Spitzen- oder Talspiegeln – existieren keine einheitlichen Empfehlungen (Douxflis und Gosselin, 2017). Wenn eine Messung des Spitzenspiegels erwünscht ist, erfolgt die Blutentnahme üblicherweise 2 – 4 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme. Wenn der Talspiegel bestimmt werden soll, erfolgt die Probeentnahme unmittelbar vor der nächsten Einnahme (Douxflis und Gosselin, 2017). In dieser Studie wurden sowohl Spitzenspiegel (2 – 4 Stunden nach Einnahme) als auch Talspiegelbereiche (20 – 28 Stunden für Rivaroxaban bzw. 10 – 14 Stunden für Apixaban nach Einnahme) analysiert.

Für die Bestimmung von DOAK-Plasmaspiegeln stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung. Klassische Gerinnungstests wie PT und aPTT messen die Aktivität von Gerinnungsfaktoren. Daher sind sie anfällig für Störfaktoren wie endogene oder präanalytische Veränderungen sowie eine Beeinflussung durch andere gerinnungsaktive Medikamente. DOAK können diese Tests aufgrund ihrer direkten Anti-Faktor-IIa- oder Anti-Faktor-Xa-Aktivität beeinflussen, was die Beurteilbarkeit einschränkt (Gosselin et al., 2018; Gouin-Thibault et al., 2014).

Während der klinischen Entwicklung von Rivaroxaban und Apixaban diente die Massenspektrometrie als Referenzmethode zur Messung der Plasmakonzentrationen der DOAK und zur Bewertung pharmakokinetischer Parameter (Barrett et al., 2012; Kubitza et al., 2005; Rohde, 2008). Aufgrund ihrer hohen Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit gilt sie nach wie vor als Goldstandard zur Messung von DOAK-Plasmaspiegeln (Douxflis und Gosselin, 2017). Die Massenspektrometrie diente ebenfalls der Bestimmung der für DOAK angegebenen Erwartungsbereiche in den SmPC sowie in den Untersuchungen von Mueck et al. (European Medicines Agency 2022a; European Medicines Agency 2022b; Mueck et al., 2011; Mueck et al., 2008). Allerdings ist ihr breiter Einsatz im klinischen Alltag, insbesondere in kleineren Laboren, durch den hohen Arbeitsaufwand und die technische Komplexität eingeschränkt (Douxflis and Gosselin, 2017; Gosselin et al., 2018).

Eine etablierte Alternative zur Massenspektrometrie ist die chromogene Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität, insbesondere für Rivaroxaban und Apixaban. Diese Methode nutzt arzneimittelspezifische Kalibratoren, um die Plasmakonzentrationen indirekt zu ermitteln (Gouin-Thibault et al., 2014). Anti-Faktor-Xa-Assays zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität gegenüber direkten Faktor-Xa-Inhibitoren aus und haben sich als zuverlässige Methode für den klinischen Routineeinsatz bewährt (Douxflis et al., 2013; Gouin-Thibault et al., 2014; Schmitz et al., 2014).

Auch in dieser Studie wurde die Bestimmung der DOAK-Plasmaspiegel mittels chromogener Anti-Faktor-Xa-Assays unter Verwendung spezifischer Kalibratoren durchgeführt. Der Vergleich der funktionell ermittelten Plasmaspiegel mit Referenzwerten aus der Literatur (Mueck et al., 2008; Mueck et al., 2011) und den SmPC von Rivaroxaban und Apixaban (European Medicines Agency, 2022a; European Medicines Agency, 2022b) bestä-

tigte die Eignung dieser Methode. Insbesondere die hohe Empfindlichkeit der Tests unterstützt die Empfehlung, chromogene Anti-Faktor-Xa-Assays für die DOAK-Bestimmung einzusetzen (European Medicines Agency, 2022a; European Medicines Agency, 2022b; Gosselin et al., 2018).

Die geringe intraindividuelle Variabilität der DOAK-Plasmaspiegel bei wiederholten Messungen derselben Patienten ist ein weiterer Hinweis auf die Zuverlässigkeit der Anti-Faktor-Xa-basierten Methodik zur Bestimmung der Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban. Allerdings wurde der Vergleich mit massenspektrometriebasierten Referenzdaten auf Konzentrationen > 20 – 30 ng/ml beschränkt, da die Sensitivität der funktionellen Assays in niedrigeren Konzentrationsbereichen begrenzt ist.

4.5 Vergleich der beobachteten DOAK-Plasmaspiegel mit publizierten Erwartungsbereichen

Im Rahmen dieser Studie wurden die gemessenen Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban mit Referenzdaten aus früheren klinischen Studien verglichen, insbesondere mit den in den SmPC angegebenen Werten (European Medicines Agency, 2022a; European Medicines Agency, 2022b) sowie den Daten von Mueck et al. (2008, 2011), deren Studienpopulationen vergleichbar waren.

Im Talspiegel entsprachen die beobachteten Plasmaspiegel den publizierten Erwartungsbereichen. Die Kohorte von Patienten unter Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag bildete eine Ausnahme, bei der der 10. – 90. Perzentilbereich deutlich enger ausfiel, als in der SmPC von Rivaroxaban angegeben (European Medicines Agency, 2022a). Über alle untersuchten Kohorten hinweg lagen die Talspiegel in 6,4 % bis 11,5 % der Fälle außerhalb der Erwartungsbereiche. Trotz dieser Abweichungen zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von Abweichungen zwischen den einzelnen Subgruppen mit unterschiedlichen Präparaten und Dosierungsschemata.

Es bestanden gewisse Unterschiede in den demografischen und klinischen Merkmalen zwischen den Kohorten der Rivaroxaban- und Apixaban-Anwender, etwa in der Geschlechterverteilung, der Häufigkeit von Patienten mit isolierter Lungenembolie sowie dem Anteil der Patienten mit nur einem Ambulanzbesuch. Allerdings zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der Arzneimittelspiegel außerhalb des Erwartungsbereichs zwischen Rivaroxaban- und Apixaban-Therapie.

Im Bereich der Spitzenspiegel nach der Einnahme entsprachen die beobachteten Wirkstoffkonzentrationen bei Patienten unter Apixaban weitgehend den im SmPC (European Medicines Agency, 2022b) angegebenen Erwartungsbereichen. Bei den Patienten in der Rivaroxaban-Kohorte hingegen waren die beobachteten Werte der Arzneimittelspiegel enger gefasst als der im SmPC (European Medicines Agency, 2022a) angegebene Erwartungsbereich. Im Vergleich dazu zeigten die in der vorliegenden Studie beobachteten Plasmaspiegel eine breitere Streuung als die von Mueck et al. (2008; 2011) publizierten Werte. Der Unterschied zwischen den von Mueck et al. (2008; 2011) publizierten Erwartungsbereichen und den in der vorliegenden Studie beobachteten Spitzenspiegeln wird auch durch den hohen Anteil von Plasmaspiegeln außerhalb des Erwartungsbereichs (43,5 % für Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag und 32,5 % für Rivaroxaban 10 mg 1×/Tag) deutlich.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die von Mueck et al. (2008; 2011) definierten 5. – 95. Perzentilbereiche nicht optimal für die Beurteilung des therapeutischen Bereichs in einer realen klinischen Population geeignet sind. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür liegt in den Unterschieden der Studienpopulationen: In der Studie von Mueck et al. (2008) wurden Patienten mit einem Gewicht unter 45 kg, schweren Leberfunktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min oder Komedikation mit potenzieller CYP3A4-Interaktion ausgeschlossen. Diese Faktoren können jedoch einen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Rivaroxaban haben. In der hier vorliegenden retrospektiven Studie wurden hingegen keine solchen Ausschlusskriterien angewendet, was zu einer realitätsnäheren, jedoch heterogenen Studienpopulation führt. Die daraus resultierende breitere Streuung der Plasmaspiegel spiegelt die Vielfalt klinischer Einflussfaktoren im Versorgungsalltag wider.

4.6 Vergleich der DOAK-Plasmaspiegel mit RWE-Studien bei Patienten mit VTE oder anderen Indikationen

Mehrere RWE-Studien haben die Variabilität von DOAK-Plasmaspiegeln bei Patienten untersucht, die aufgrund von VTE oder anderen Indikationen behandelt wurden (Bavalia et al., 2021; Rottenstreich et al., 2018; Wright et al., 2017). In allen drei Studien wurden die DOAK-Spiegel mittels Anti-Faktor-Xa-Messung unter Verwendung spezifischer Kali-

bratoren gemessen, vergleichbar mit der in der vorliegenden Arbeit angewandten Methodik. In der Studie von Wright et al. (2017) waren während des Studienzeitraums 9.793 Patienten unter DOAK-Therapie. Dennoch wurden lediglich 37 Plasmaspiegelbestimmungen (0,33 %) durchgeführt – davon 23 Messungen bei 20 Patienten unter Rivaroxaban und 14 Messungen bei 12 Patienten unter Apixaban. Bemerkenswert ist, dass 20 dieser Messungen im Rahmen von Notfallsituationen veranlasst wurden. Die geringe Häufigkeit der DOAK-Messungen könnte darauf hindeuten, dass der potenzielle Nutzen und die Verfügbarkeit dieser Tests in der klinischen Praxis noch nicht ausreichend bekannt sind. Die vorliegende Studie könnte somit dazu beitragen, die Vorteile und Möglichkeiten der Messung der DOAK-Plasmaspiegel aufzuzeigen, was letztlich eine breitere Anwendung bei einer größeren Anzahl von Patienten fördern könnte. In der Studie von Bavalia et al. (2021) wurden 604 Patienten hinsichtlich ihrer DOAK-Therapie und der damit verbundenen Plasmaspiegelmessungen untersucht. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße in beiden Studien (Wright et al. (2017): 32 Patienten mit insgesamt 37 DOAK-Messungen, Bavalia et al. (2021): 604 DOAK-Messungen) konnten keine arzneimittelspezifischen oder dosisspezifischen Schwankungen analysiert werden.

In der Studie von Rottenstreich et al. (2018) wurden bei 212 Patienten (102 unter Rivaroxaban und 147 unter Apixaban) insgesamt 292 DOAK-Messungen durchgeführt. Die Plasmaspiegel lagen bei 210 Patienten (71,9 %) innerhalb des Erwartungsbereichs, bei 20 Patienten (6,8 %) unterhalb des Erwartungsbereichs und bei 62 Patienten (21,2 %) oberhalb des Erwartungsbereichs. Im Vergleich dazu wurden in der vorliegenden Studie außerhalb des erwarteten Bereichs liegende Plasmaspiegel bei 32,4 % der Patienten unter Rivaroxaban und bei 24,5 % der Patienten unter Apixaban beobachtet. Damit zeigten sich in unserer Analyse tendenziell weniger Abweichungen im Vergleich zu den Daten von Rottenstreich et al. (2018). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Unterschiede liegt in der Indikation für die Plasmaspiegelmessung. Während in unserer Studie alle DOAK-Spiegel routinemäßig im ambulanten Setting gemessen wurden, erfolgten die Bestimmungen in der Studie von Rottenstreich et al. (2018) überwiegend aus dringlichem Anlass. Dort wurden nur bei 17,5 % der Patienten routinemäßige Kontrollen durchgeführt, während 82,5 % der Messungen in Notfallsituationen stattfanden, z.B. aufgrund von Blutungen (n = 60), perioperativer Abklärungen (n = 45), Verdacht auf eine Thrombose unter

Antikoagulation (n = 37) oder bei Patienten mit Nierenversagen (n = 35). Diese klinischen Umstände könnten zu einer höheren Rate von Abweichungen geführt haben.

Insgesamt verdeutlichen diese Vergleiche, dass die Indikation für die DOAK-Spiegelbestimmung einen erheblichen Einfluss auf die beobachtete Variabilität der Plasmaspiegel hat. Während Notfallsituationen eine größere Streuung der Werte begünstigen können, liefert die routinemäßige Messung im ambulanten Setting stabilere Ergebnisse. Die vorliegenden Daten tragen somit dazu bei, den klinischen Nutzen der DOAK-Plasmaspiegelbestimmung auch im Vergleich zu bisherigen RWE-Studien einzuordnen.

4.7 Interindividuelle Variabilität der DOAK-Plasmaspiegel und Vergleich mit Patienten mit sekundärem Vorhofflimmern

Eine Antikoagulation mit DOAK wird zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit sekundärem VHF, ehemals nicht-valvuläres VHF, empfohlen. In diesem Zusammenhang existieren mehrere RWE-Studien, die die intra- und interindividuelle Variabilität der Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban untersucht haben (Gulilat et al., 2017; Mavri et al., 2021; Miklič et al., 2019; Testa et al., 2016). In der Studie von Testa et al. (2016) wurden Patienten mit VHF leitliniengerecht nach ärztlichem Ermessen mit einem DOAK behandelt. Die in dieser Studie erhobenen Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban zeigten eine gute Übereinstimmung mit den in der vorliegenden Arbeit gemessenen Werten bei VTE-Patienten. Dies deutet darauf hin, dass die interindividuelle Variabilität der DOAK-Spiegel unabhängig von der zugrunde liegenden Indikation ähnliche Muster aufweist.

In der Studie von Testa et al. (2016) konnte eine mittlere interindividuelle Variabilität für Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag bei von 32 % bis 49 % im Bereich der Spitzenspiegel und von 40 % bis 103 % im Bereich der Talspiegel beobachtet werden. Daten zu Rivaroxaban 10 mg 1×/Tag lagen in dieser Studie nicht vor, da diese Dosierung nicht für die Behandlung von VHF indiziert ist. Der CV für Apixaban 5 mg 2×/Tag lag bei 33 % im Bereich der Spitzenspiegel und bei 29 % bis 49 % im Bereich der Talspiegel. Für die reduzierte Dosierung von Apixaban 2,5 mg 2×/Tag lag der CV in einem Bereich zwischen 21 % und 42 % im Bereich der Spitzenspiegel und zwischen 44 % und 68 % im Bereich der Talspiegel (Testa et al., 2016).

Der Vergleich dieser Daten mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigt, dass die beobachteten Variationskoeffizienten für Rivaroxaban und Apixaban im ähnlichen Bereich liegen. Dies legt nahe, dass die interindividuelle Variabilität der DOAK-Plasmaspiegel weitgehend unabhängig von der Indikation für die Antikoagulation ist, obwohl Unterschiede in den Patientenkollektiven – etwa hinsichtlich Komorbiditäten, Begleitmedikation oder Organfunktion – zu einer gewissen Heterogenität beitragen können. Die hohe Variabilität der Talspiegel, insbesondere bei Rivaroxaban, unterstreicht die Bedeutung individueller Faktoren wie Nierenfunktion, Alter und Körpergewicht, die die Pharmakokinetik von DOAK wesentlich beeinflussen können. Diese Erkenntnisse unterstützen die Relevanz von Plasmaspiegelmessungen in spezifischen klinischen Situationen, um die Therapie optimal an die individuellen Bedürfnisse der Patienten anzupassen.

4.8 Einflussfaktoren auf DOAK-Plasmaspiegel

Die Bestimmung von DOAK-Plasmaspiegeln ist in bestimmten klinischen Situationen von Bedeutung, insbesondere bei Notfallindikationen. Neben solcher Akutsituationen wird die Kontrolle der DOAK-Spiegel bei Patienten mit einem BMI über 40 kg/m² und bei fortgeschrittenem Alter empfohlen (Douxflis et al., 2021). Bei Patienten mit schwerer Adipositas kann der erhöhte Körperfettanteil und die größere Körpermasse zu Veränderungen des Verteilungsvolumens, der Plasmaspiegel und der Clearance von DOAK führen und somit eine Anpassung der Medikation notwendig machen. Die gemessenen Plasmaspiegel sollten idealerweise innerhalb der Erwartungsbereiche der Normalpopulation liegen, um eine adäquate Wirkung zu Apixaban. Dies betraf sowohl die Spitzen- als auch die Talspiegel und deutet darauf hin, dass das Alter einen moderaten Einfluss auf die Pharmakokinetik dieser Medikamente haben könnte. Bezüglich des Körpergewichts wurde eine geringfügige negative Korrelation mit den Rivaroxaban-Plasmaspiegeln beobachtet, insbesondere bei Patienten, die Rivaroxaban 20 mg 1×/Tag erhielten. Für den BMI selbst ergab sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang. Trotz dieser Korrelationen zeigte sich, dass nur wenige Patienten DOAK-Spiegel außerhalb der erwarteten Referenzbereiche aufwiesen. Dies unterstützt die aktuelle Empfehlung, von einer routinemäßigen Bestimmung der DOAK-Plasmaspiegel abzusehen (Linnemann et al., 2023; Lucas et al., 2023; Mithoowani und Siegal, 2024). Die Beobachtung, dass sowohl fortgeschrittenes Alter als auch

schwere Adipositas nur bei wenigen Patienten mit abweichenden Plasmaspiegeln in Zusammenhang standen, deutet darauf hin, dass diese Faktoren zwar eine Rolle spielen, ihr Einfluss jedoch begrenzt ist.

Die insgesamt schwachen Korrelationen der bisher diskutierten Einflussfaktoren legen nahe, dass weitere beeinflussende Parameter existieren, die eine größere Bedeutung für die Variabilität der DOAK-Spiegel haben könnten. Hierzu zählen insbesondere Niereninsuffizienz, Leberfunktionsstörungen sowie gastrointestinale Malabsorptionssyndrome (Douxflis et al., 2021; Wright et al., 2017). Diese Faktoren wurden in der vorliegenden Studie nicht erfasst, sind jedoch aufgrund ihrer bekannten Bedeutung für die Pharmakokinetik von DOAK von besonderem Interesse.

Die zur VTE-Therapie eingesetzten DOAK werden in unterschiedlichem Maße über die Leber und den Gastrointestinaltrakt eliminiert. Patienten, die sich bariatrischen Interventionen unterzogen haben, können vorübergehend eine gastrointestinale Malabsorptionsstörung aufweisen. Angesichts der Tatsache, dass DOAK primär im oberen Gastrointestinaltrakt absorbiert werden, ist nach bariatrischen Eingriffen die Bioverfügbarkeit von DOAK schwer abzuschätzen (Linnemann et al., 2023). Auch medikamentöse Interaktionen können die Resorption von DOAK verändern. Die gleichzeitige Verabreichung von DOAK mit einem Arzneimittel, welches die Magen-Darm-Passage beschleunigt, wie Laxanzien oder Metoclopramid, kann zu einer gesteigerten Resorption führen. Eine reduzierte Resorption ist z.B. unter Opioiden zu beobachten (Mueck et al., 2011). Leberinsuffizienz stellt einen weiteren wichtigen Einflussfaktor dar, da die eingeschränkte Organfunktion gewährleisten (Douxflis et al., 2021).

Im Gegensatz dazu birgt das fortgeschrittene Alter eines Patienten eher das Risiko einer Überdosierung (Linnemann et al., 2023). Altersbedingte physiologische Veränderungen wie eine Abnahme der Muskelmasse, ein erhöhter Körperfettanteil sowie eine verminderte Organfunktion, insbesondere der Nieren, können die Pharmakokinetik von DOAK beeinflussen. Hierzu zählen eine veränderte Resorption im Gastrointestinaltrakt, ein verändertes Verteilungsvolumen und eine reduzierte Elimination durch eingeschränkte Organfunktion. Diese Faktoren können zu einer Akkumulation von DOAK und somit zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen (Linnemann et al., 2023).

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine schwache, aber signifikante positive Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und den Plasmaspiegeln von Rivaroxaban und

den Metabolismus und die Clearance von DOAK beeinträchtigen kann. Zusätzlich kann im Rahmen einer Lebersynthesestörung die Plasmaeiweißbindung vermindert sein, was wiederum zu erhöhten Plasmaspiegeln von DOAK führen kann (Linnemann et al., 2023). Da DOAK in unterschiedlichem Maße auch renal eliminiert werden, kann bei eingeschränkter Nierenfunktion ihre Halbwertszeit verlängert und damit das Risiko einer Akkumulation erhöht sein. Die Herausforderung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegt darin, dass für diese Patientengruppe keine eindeutigen Zulassungsstudien vorliegen. Daher müssen therapeutische Entscheidungen in diesen Fällen oft außerhalb der zugelassenen Anwendungsbereiche getroffen werden, wobei eine sorgfältige individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich ist (Linnemann et al., 2023).

Diese Aspekte verdeutlichen die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung patientenspezifischer Faktoren, die die Pharmakokinetik von DOAK beeinflussen können. Insbesondere bei Patienten mit komplexen Vorerkrankungen sollten diese Einflussgrößen berücksichtigt werden, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Antikoagulation zu optimieren.

4.9 Wechsel des Antikoagulans

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde bei einer Gruppe von Patienten ein Wechsel des Antikoagulans von Rivaroxaban zu Apixaban dokumentiert. Die retrospektive Analyse erlaubt keine eindeutige Zuordnung der Gründe für diese Umstellungen. Ein möglicher Grund könnte jedoch ein Rivaroxaban-Plasmaspiegel außerhalb des Erwartungsbereichs gewesen sein. Dass in der vorliegenden Studie nach Umstellung auf Apixaban mit einer Ausnahme im Erwartungsbereich liegende Plasmaspiegel beobachtet wurden, spricht dafür, dass eine Therapieumstellung von Rivaroxaban auf Apixaban erwogen werden kann, wenn die Plasmakonzentrationen unter Rivaroxaban außerhalb des Erwartungsbereichs liegen. Ein weiterer Anlass für einen Wechsel könnte in der Verträglichkeit der Präparate liegen. Unerwünschte Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen, Blutungskomplikationen, Leberfunktionsstörungen oder Übelkeit könnten die Entscheidung über einen Wechsel auf ein anderes DOAK mit vergleichbarer antikoagulatorischer Wirksamkeit, aber potenziell unterschiedlichen Nebenwirkungsprofilen, beeinflusst haben. Darüber hinaus könnte eine therapeutische Indikation der Anlass für einen Präparatewechsel gewesen sein, etwa nach atherothrombotischen Ereignissen bei KHK oder symptomatischer pAVK,

Indikationen, für die nicht alle DOAK zugelassen sind. In einigen Fällen kann eine Anpassung des Antikoagulans aufgrund spezifischer medizinischer Situationen, wie einer Änderung der Komedikation oder individueller Patientenmerkmale - etwa einer Verschlechterung von Leber- oder Nierenfunktion - erforderlich geworden sein. Auch rezidivierende VTE unter bestehender DOAK-Therapie könnten ein Grund für die Umstellung auf ein anderes DOAK gewesen sein. Des Weiteren könnten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, die entweder vor Beginn der DOAK-Behandlung nicht vollständig berücksichtigt wurden oder im Verlauf der Therapie aufgrund neu eingeleiteter medikamentöser Therapien auftraten, einen Anlass für den Wechsel des DOAK geboten haben.

4.10 Limitationen der Studie

Obwohl die vorliegenden Daten eine weitgehende Übereinstimmung mit den publizierten Erwartungsbereichen für Apixaban und, mit der Einschränkung einer hier beobachteten engeren Spannbreite, für Rivaroxaban zeigten, weist die Studie mehrere Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Die größte Einschränkung stellt der retrospektive Charakter der Studie dar. Hierdurch war es nicht möglich, alle potenziellen Einflussfaktoren auf die DOAK-Plasmaspiegel umfassend zu erfassen, da die Dokumentation in den Patientenakten teilweise unvollständig war. Dies betrifft insbesondere Komorbiditäten wie Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, gastrointestinale Malabsorptionssyndrome sowie potenzielle Wechselwirkungen mit Medikamenten, die das Cytochrom-P450-Enzymsystem beeinflussen. Zudem wurde kein Zusammenhang zwischen den Plasmaspiegeln und klinischen Endpunkten wie Nebenwirkungen, thromboembolischen Komplikationen oder Blutungsereignissen untersucht. Stattdessen diente die Bestimmung von D-Dimeren als Surrogatmarker für das Thromboserisiko, wobei jedoch keine Korrelation mit den DOAK-Spiegeln nachgewiesen werden konnte.

Ein weiterer limitierender Faktor ist das monozentrische Studiendesign, das die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patientenkollektive einschränken könnte. Die Fokussierung auf Rivaroxaban und Apixaban in bestimmten Dosierungen sowie der Ausschluss von Patienten, die Edoxaban oder Dabigatran erhielten, reduziert zusätzlich die Generalisierbarkeit der Resultate. Darüber hinaus war der Vergleich der gemessenen Plasmaspiegel mit den Referenzwerten aus der Massenspektrometrie aufgrund der begrenzten

Sensitivität der Anti-Faktor-Xa-Assays auf Konzentrationen oberhalb von 20 – 30 ng/ml beschränkt. Dies erschwert die Beurteilung der Daten insbesondere im Bereich niedriger Plasmakonzentrationen.

4.11 Perspektiven für das Monitoring von DOAK-Plasmaspiegeln

Durch das wachsende Verständnis der Variabilität der Plasmaspiegel von DOAK und die verbesserte Verfügbarkeit von Testverfahren in Routinelabors ist es zunehmend üblich geworden, DOAK-Spiegel insbesondere bei speziellen Patientenpopulationen und in bestimmten klinischen Situationen zu bestimmen. Messungen auf Basis der Anti-Faktor-Xa-Aktivität von Rivaroxaban und Apixaban haben sich als zuverlässige Methode zur Quantifizierung der Plasmakonzentrationen erwiesen und ermöglichen wertvolle Einblicke in die Variabilität der DOAK-Plasmaspiegel bei Patienten mit VTE.

Die vorliegenden Ergebnisse belegen, dass Faktoren wie Alter und Körpergewicht einen signifikanten, wenn auch begrenzten Einfluss auf die DOAK-Plasmaspiegel haben können. Solche Erkenntnisse sind entscheidend, um die antikoagulatorische Therapie weiter zu optimieren und die Risiken von Über- oder Unterdosierungen für bestimmte Patientengruppen besser einschätzen zu können.

Die zentralen Herausforderungen bei der Anwendung von DOAK liegen in der präzisen Definition therapeutischer Zielbereiche und der Etablierung evidenzbasierter Schwellenwerte. Dies könnte nicht nur die klinische Entscheidungsfindung erheblich verbessern, sondern auch einen Paradigmenwechsel in der Handhabung und Überwachung von DOAK einleiten. Ein solcher Ansatz würde eine gezieltere Überwachung der Medikationsspiegel und eine individuellere Behandlung der Patienten mit DOAK-Therapie ermöglichen.

Zukünftige Forschungsarbeiten sollten sich darauf konzentrieren, die klinische Relevanz von DOAK-Plasmaspiegeln in verschiedenen Patientenkollektiven weiter zu untersuchen, um die bestehenden Empfehlungen zu verfeinern. Ziel ist es, die therapeutische Wirksamkeit zu maximieren, das Blutungs- und Thromboserisiko zu minimieren und so letztlich die Versorgungsqualität für Patienten unter DOAK-Therapie nachhaltig zu verbessern.

5. Zusammenfassung

Neben der Prophylaxe von Schlaganfällen bei Vorhofflimmern ist die Behandlung und Rezidivprophylaxe von venösen Thromboembolien (VTE) ein Hauptanwendungsgebiet direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK). In Deutschland zugelassene DOAK sind die Anti-Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sowie der Thrombininhibitor Dabigatran. Im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten, ist eine Überprüfung der DOAK-Wirkspiegel nicht regelhaft erforderlich. In bestimmten Situationen ist eine Bestimmung des DOAK-Spiegels jedoch sinnvoll, etwa um eine erhöhte Blutungsgefahr vor invasiven Eingriffen oder bei eingeschränkter Eliminationskapazität zu erkennen. Zur Spiegelbestimmung können funktionelle Testverfahren eingesetzt werden, die auf der Inhibition von exogen zugegebenem Faktor-Xa bzw. Thrombin in der zu untersuchenden Patientenprobe basieren. Zur Bewertung der bestimmten Plasmaspiegel werden Erwartungsbereiche herangezogen, die in klinischen Prüfungen der DOAK, in der Regel mittels Massenspektrometrie, ermittelt wurden. Um zu untersuchen, ob die funktionell bestimmten Plasmaspiegel in einer realen Patientenpopulation diesen Erwartungsbereichen entsprechen, wurden die Unterlagen von 2.252 Patienten unter Erhaltungstherapie mit DOAK nach VTE retrospektiv ausgewertet. Die finale Analyse umfasste 971 Patienten unter Rivaroxaban und 431 unter Apixaban, wohingegen Edoxaban und Dabigatran aufgrund kleiner Gruppengrößen nicht berücksichtigt wurden. Die 10. – 90. Perzentilbereiche der Rivaroxan-spitzenspiegel (98 – 367 ng/ml für 20 mg 1×/Tag, 51 – 211 ng/ml für 10 mg 1×/Tag) und -talspiegel (8 – 55 ng/ml für 20 mg 1×/Tag, 5 – 27 ng/ml für 10 mg 1×/Tag) waren enger als die bisher veröffentlichten Erwartungsbereiche. Die 5. – 95. Perzentilbereiche der Apixabanspitzenpiegel (63 – 299 ng/ml für 5 mg 2×/Tag, 37 – 161 ng/ml für 2,5 mg 2×/Tag) und -talspiegel (13 – 114 ng/ml für 5 mg 2×/Tag, 7 – 68 ng/ml für 2,5 mg 2×/Tag) waren mit den veröffentlichten Erwartungsbereichen vergleichbar. Die dieser Arbeit zugrundeliegende Hypothese, nämlich dass die Plasmaspiegel in der realen Population den veröffentlichten Erwartungsbereichen entsprechen, konnte somit nur teilweise bestätigt werden.

Weiterführend wurden Alter, Körpergewicht und BMI als mögliche Einflussfaktoren auf die Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban in unserer Patientenpopulation untersucht. Eine signifikante, wenn auch schwache Korrelation mit dem Alter konnte für Rivaroxa-

banspitzenpiegel ($r = 0,256$ für 20 mg 1×/Tag, $r = 0,309$ für 10 mg 1×/Tag), Rivaroxabantspiegel ($r = 0,193$ ng/ml für 20 mg 1×/Tag) und Apixabanspitzenpiegel ($r = 0,330$ für 5 mg 2×/Tag) nachgewiesen werden. Eine signifikante negative Korrelation ($r = -0,220$) mit dem Körpergewicht fand sich nur für Rivaroxabanspiegel für die Dosierung 20 mg 1×/Tag. BMI und Plasmaspiegel der DOAK korrelierten nicht.

Die hier erhobenen Daten zeigen, dass mittels funktioneller Bestimmung zuverlässig Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban erhoben werden können. Die aufgezeigten Unterschiede zu den im Rahmen klinischer Prüfungen ermittelten Plasmaspiegeln machen die Notwendigkeit deutlich, evidenzbasierte Erwartungsbereiche und Schwellenwerte von DOAK-Plasmaspiegeln zu erheben.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gerinnungskaskade	12
Abbildung 2: Flussdiagramm der Patientenselektion	31
Abbildung 3: Plasmaspiegel von Rivaroxaban und Apixaban	36
Abbildung 4: Intraindividuelle Übereinstimmung von Arzneimittelspiegeln	41
Abbildung 5: Abhängigkeit des Medikamentenspiegels vom Alter	43
Abbildung 6: Abhängigkeit der Rivaroxaban-Plasmaspiegel vom Körpergewicht	44

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erwartungsbereiche der DOAK-Wirkspiegel bei VTE-Therapie und -Prophylaxe	9
Tabelle 2: Zugelassene Indikationen und Dosierungen von Rivaroxaban	19
Tabelle 3: Zugelassene Indikationen und Dosierungen von Apixaban	20
Tabelle 4: Zugelassene Indikationen und Dosierungen von Edoxaban	21
Tabelle 5: Zugelassene Indikationen und Dosierungen von Dabigatran	22
Tabelle 6: Merkmale der Studienpopulation	35
Tabelle 7: Beobachtete DOAK-Spitzenpiegel im Plasma im Verhältnis zu erwarteten und kritischen Konzentrationen	39
Tabelle 8: Beobachtete DOAK-Talspiegel im Plasma im Verhältnis zu erwarteten und kritischen Konzentrationen	40
Tabelle 9: Abhängigkeit der DOAK-Plasmaspiegel von verschiedenen Parametern	45

8. Literaturverzeichnis

Agno W, Crowther M, Baglin T, Falanga A, Buller H, Palareti G; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Selection and assessment of patients treated with the novel oral anticoagulant drugs: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 177–179

Barrett Y, Wang J, Song Y, Pursley J, Wastall P, Wright R, LaCreta F, Frost C. A randomised assessment of the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety interaction between apixaban and enoxaparin in healthy subjects. *Thromb Haemost* 2012; 107: 916–924

Bavalia R, Veenhuizen JE, Hengeveld RCC, Braeken D, Gulpen AJW, Ten Cate H, Middelsorp S, Henskens YMC, Hutten BA, Coppens M, Stroobants AK. Direct oral anticoagulant blood level monitoring in daily practice. *Thromb Update* 2021; 3: 100049.

Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 206–232

Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (Second Edition)*. New York: Lawrence Erlbaum Associates, 1988

Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br J Haematol* 2016; 172: 315–336

Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Ortel TL, Saxonhouse SJ, Spinler SA 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 871–898

Douxfls J, Adcock DM, Bates SM, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, Guillermo C, Kawai Y, Lindhoff-Last E, Kitchen S, Gosselin RC. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost* 2021; 121: 1008–1020

Douxfls J, Gosselin R. Laboratory Assessment of Direct Oral Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43: 277–290

Douxfls J, Tamigniau A, Chatelain B, Chatelain C, Wallemacq P, Dogné J-M, Mullier F. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic monitoring of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2013; 110: 723–731.

European Medicines Agency (Hrsg.). Xarelto – Summary of Product Characteristics. 2022a. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf (Zugriffsdatum: 03.04.2022)

European Medicines Agency (Hrsg.). Eliquis – Summary of Product Characteristics. 2022b. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf (Zugriffsdatum: 03.04.2022)

European Medicines Agency (Hrsg.). Lixiana – Summary of Product Characteristics. 2024a. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf (Zugriffsdatum: 28.05.2024)

European Medicines Agency (Hrsg.). Pradaxa – Summary of Product Characteristics. 2024b. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf (Zugriffsdatum: 28.05.2024)

Gosselin R, Adcock D, Bates S, Douxfls J, Favaloro E, Gouin-Thibault I, Guillermo C, Kawai Y, Lindhoff-Last E, Kitchen S. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost* 2018; 118: 437–450

Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou M-H, Laporte S, Siguret V, Lecompte T. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: suitability of three anti-Xa assays: A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost* 2014; 112: 240–248

Grover SP, Mackman N. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; 38: 709–725

Gulilat M, Tang A, Gryn SE, Leong-Sit P, Skanes AC, Alfonsi JE, Dressler GK, Henderson SL, Rose RV, Lizotte DJ, Teft WA, Schwarz UI, Tirona RG, Kim RB. Interpatient Variation in Rivaroxaban and Apixaban Plasma Concentrations in Routine Care. *Can J Cardiol* 2017; 33: 1036–1043

Gurewich V. Therapeutic Fibrinolysis: How Efficacy and Safety Can Be Improved. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2099–2106

Haas S, Schellong S. Neue orale direkte Antikoagulanzen: Viele Vorteile, aber offene Fragen. *Internist* 2014; 55: 537–546

Harter K, Levine M, Henderson S. Anticoagulation Drug Therapy: A Review. *West J Emerg Med* 2015; 16: 11–17

Jakowenko N, Nguyen S, Ruegger M, Dinh A, Salazar E, Donahue KR. Apixaban and rivaroxaban anti-Xa level utilization and associated bleeding events within an academic health system. *Thromb Res* 2020; 196: 276–282

Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest* 2016; 149: 315–352

Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet* 2021; 398: 64–77

Kim PY, Di Giuseppeantonio LR, Wu C, Douketis JD, Gross PL. An assay to measure levels of factor Xa inhibitors in blood and plasma. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 1153–1159

Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J* 2017; 38: 785-791

Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlendorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 873–880

Linnemann B, Blank W, Doenst T, Erbel C, Isfort P, Janssens U, Kalka C, Klamroth R, Kotzerke J, Ley S, Meyer J, Mühlberg K, Müller OJ, Noppeney T, Opitz C, Riess H, Solomayer E-F, Volk T, Beyer-Westendorf J. Diagnostics and Therapy of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. The revised AWMF S2k Guideline. *Vasa* 2023; 52: 1–146

Lucas F, Lewis J, Grandoni J, Sylvester KW, Bernier TD, Ting C, Sek R, Ballard K, Connors JM, Battinelli EM. One-year retrospective analysis of anti-FXa apixaban and rivaroxaban levels demonstrates utility for management decisions in various urgent and nonurgent clinical situations. *Am J Clin Pathol* 2023; 160: 571–584

Mavri A, Vene N, Božič-Mijovski M, Miklič M, Söderblom L, Pohanka A, Malmström R, Antovic J. Apixaban concentration variability and relation to clinical outcomes in real-life patients with atrial fibrillation. *Sci Rep* 2021; 11: 13908

Miklič M, Mavri A, Vene N, Söderblom L, Božič-Mijovski M, Pohanka A, Antovic J, Malmström R. Intra- and inter- individual rivaroxaban concentrations and potential bleeding risk in patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75: 1069–1075

Mithoowani S, Siegal D. DOACs: role of anti-Xa and drug level monitoring. *Hematology*. 2024; 1: 178–85

Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Kälebo P, Muelhofer E, Misselwitz F, Eriksson BI. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 2008; 100: 453–461

Mueck W, Lensing AWA, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: Population Pharmacokinetic Analyses in Patients Treated for Acute Deep-Vein Thrombosis and Exposure Simulations in Patients with Atrial Fibrillation Treated for Stroke Prevention. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 675–686

Müller-Newen G, Petrides PE. Blut – Thrombocyten und Leukozyten. In Heinrich PC, Müller M, Graeve L, Koch H-G, Hrsg. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie (10. Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer, 2022

Næss IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692–699

Padda IS, Patel P, Citla Sridhar D. Protein S and C (Updated 23. April 2023). In: StatPearls (Internet). Treasure Island: StatPearls Publishing, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557814/> (Zugriffsdatum: 29.01.2025)

Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth* 2014; 58: 515

Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer K-H, Straub A. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 514–521

Reda S, Rudde E, Müller J, Hamedani NS, Oldenburg J, Pötsch B, Rühl H. Variation in Plasma Levels of Apixaban and Rivaroxaban in Clinical Routine Treatment of Venous Thromboembolism. *Life (Basel)* 2022; 12: 705

Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S. Mechanistic View of Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 563–568

Rohde G. Determination of rivaroxaban – a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor – in human plasma by high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008; 872: 43–50

Rottenstreich A, Zacks N, Kleinstern G, Raccach BH, Roth B, Da'as N, Kalish Y. Direct-acting oral anticoagulant drug level monitoring in clinical patient management. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 45: 543–549

Schmitz EMH, Boonen K, Van Den Heuvel DJA, Van Dongen JLJ, Schellings MWM, Emmen JMA, Van Der Graaf F, Brunsveld L, Van De Kerkhof D. Determination of dabigatran, rivaroxaban and apixaban by ultra-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) and coagulation assays for therapy monitoring of novel direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1636–1646

Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, Samama CM, Siegal D, Tafur A, Verhamme P, Douketis JD. Scientific and Standardization Committee Communication: Guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: Recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J. Thromb Haemost* 2019; 17: 1966–1972

Stubbs MJ, Mouyis M, Thomas M. Deep vein thrombosis. *BMJ* 2018; 360: k351.

Ten Cate H, Olie RH, Ten Cate-Hoek AJ, Henskens YMC. Direct oral anticoagulants: When to consider laboratory testing? *Int J Lab Hematology*. 2018; 40: 30–3

Testa S, Tripodi A, Legnani C, Pengo V, Abbate R, Dellanoce C, Carraro P, Salomone L, Paniccia R, Paoletti O, Poli D, Palareti G. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thromb Res* 2016; 137: 178–183

Umerah Co, Momodu II. Anticoagulation (Updated 17. Juli 2023). In StatPearls (Internet). Treasure Island: StatPearls Publishing, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560651/> (Zugriffsdatum: 29.01.2025)

Van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124: 1968–1975

Viatrix Healthcare GmbH. Fachinformation Marcumar. Stand: Januar 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/003056>. (Zugriffsdatum: 29.01.2025)

Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997; 350: 1795–1798

Winter WE, Greene DN, Beal SG, Isom JA, Manning H, Wilkerson G, Harris N. Chapter Two - Clotting factors: Clinical biochemistry and their roles as plasma enzymes. In Makowski GS (ed.). *Advances in Clinical Chemistry*. Internet: Elsevier, 2020. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2019.07.008> (Zugriffsdatum: 29.01.2025)

Wright C, Brown R, Cuker A. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants: Indications and impact on management in clinical practice. *Int. J Lab Hematol* 2017; 39: 31–36

Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 298–310

9. Erklärung zum Eigenanteil

Das Thema dieser Dissertation wurde mir durch meinen Erstbetreuer, Prof. Dr. Heiko Rühl, vorgegeben. An der Ausarbeitung des Studienkonzepts waren neben ihm PD Dr. Sara Reda und Prof. Dr. Bernd Pötzsch beteiligt. Die Erfassung und Auswertung sämtlicher in dieser Dissertation behandelten Daten, die in den Abschnitten des Methodenteils detailliert beschrieben werden, habe ich selbstständig und eigenverantwortlich durchgeführt. Bei Fragen zur Interpretation während der Datenerfassung sowie zur Anwendung statistischer Verfahren wurde ich von meinem Erstbetreuer und PD Dr. Sara Reda unterstützt. Die Software und die methodischen Grundlagen für die statistische Analyse wurden vom Erstbetreuer bereitgestellt und vermittelt. Die Studienergebnisse wurden in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift veröffentlicht, ich bin Mitautorin dieser Publikation (Reda et al., 2022). Neben den bereits genannten Personen sind Prof. Dr. Jens Müller, Dr. Nasim Shahidi-Hamedani und Prof. Dr. Johannes Oldenburg Mitautoren der Publikation von Reda et al. (2022) und haben durch Begutachtung und Redaktion des Manuskripts daran mitgewirkt. Alle Mitautoren der Publikation waren zum Zeitpunkt der Studie bereits promoviert, und es bestehen keine Überschneidungen dieser Dissertation mit anderen abgeschlossenen oder laufenden Promotionsverfahren anderer Personen.

Bei der Erstellung dieser Arbeit verwendete ich ChatGPT, um die Lesbarkeit und Sprache des Manuskripts zu verbessern. Nach der Verwendung dieses Tools habe ich die entsprechenden Passagen überprüft und im Bedarfsfall bearbeitet und übernehme die volle Verantwortung für den Inhalt der veröffentlichten Dissertationsschrift.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10. Veröffentlichungen

Teile der Inhalte der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Reda S, Rudde E, Müller J, Hamedani NS, Oldenburg J, Pötzsch B, Rühl H. Variation in Plasma Levels of Apixaban and Rivaroxaban in Clinical Routine Treatment of Venous Thromboembolism. *Life* (Basel) 2022; 12: 705.

<https://doi.org/10.3390/life12050705>

11. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mich auf dem Weg zu dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Heiko Rühl, für die Überlassung des Themas, seine wertvolle fachliche Betreuung und seine stetige Unterstützung bei all meinen Fragen.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Bonn, die mich während der Datenerhebung mit ihrer tatkräftigen Unterstützung begleitet und stets meine Fragen beantwortet haben.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, Gisela und Andreas, meinen Geschwistern, Ina und Stefan, sowie Alexander und meinen Freunden, die mich über die gesamte Zeit hinweg unterstützt, motiviert und mir den nötigen Rückhalt gegeben haben. Eure Geduld, euer Verständnis und euer Zuspruch haben mir viel Kraft gegeben.

Zuletzt danke ich allen, die in irgendeiner Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben – sei es durch fachlichen Austausch, technische Unterstützung oder einfach durch aufmunternde Worte.