

Update NOACs 2016

10 Fragen und Antworten für die tägliche Anwendung

Die neuen oralen Antikoagulantien (NOACs) sind die neue Standardtherapie in der Schlaganfallsprophylaxe bei Vorhofflimmern. Die grossen Zulassungsstudien, sowie die zunehmend zur Verfügung stehenden Daten aus der täglichen Anwendung haben die (de facto) Überlegenheit dieser Substanzen gegenüber den Vitamin K Antagonisten (VKA) eindrücklich bewiesen. Für einen korrekten und sicheren Einsatz müssen jedoch einige wichtige Aspekte beachtet werden; eine undifferenzierte und unselektive Verwendung ist in jedem Fall zu vermeiden.



PD Dr. med. Jan Steffel
Zürich

Les nouveaux anticoagulants oraux (NOACs) représentent la nouvelle thérapie standard de la prévention des accidents vasculaires cérébraux dans la fibrillation auriculaire. Les grandes études pivotales, ainsi que les données de plus en plus disponibles à partir de l'application quotidienne, ont prouvé de façon impressionnante la supériorité (de facto) de ces substances par rapport à la vitamine K (AVK). Cependant, certains aspects importants doivent être pris en considération pour une utilisation correcte et sûre; une utilisation indifférenciée et non sélective doit être évitée dans tous les cas.

In den grossen Zulassungsstudien der neuen oralen Antikoagulantien (NOACs) zur Prävention des Schlaganfalls und systemischer Embolien bei Vorhofflimmern konnte gezeigt werden, dass diese Substanzen hinsichtlich Effektivität gegenüber den Vitamin K Antagonisten (VKA) mindestens gleichwertig wenn nicht überlegen sind. Gleichzeitig wurde in allen 4 Studien – ARISTOTLE (Apixaban) (1) Re-LY (Dabigatran) (2), sowie ENGAGE-TIMI 48 (Edoxaban) (3) ROCKET-AF (Rivaroxaban) (4), – das Risiko schwerster und/oder intrakranieller Blutungen deutlich reduziert (5–8). Seit her wurden auch in mehreren «Real World» Registern und Studien hierzu konsistente Ergebnisse gefunden (9, 10). Für einen korrekten und sicheren Einsatz müssen jedoch einige wichtige Aspekte beachtet werden; eine undifferenzierte und unselektive Verwendung ist in

jedem Fall zu vermeiden. Der vorliegende Artikel gibt, aufbauend auf und ergänzend zu früheren Arbeiten (5–8, 11, 12), ein Update hinsichtlich der täglichen Anwendung der NOACs in 10 Fragen und Antworten.

1. Wie ist die Standarddosierung der NOACs, und wann wird sie angepasst?

Die Dosierungen, in welcher die NOACs untersucht wurden und korrekt verwendet werden, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Ebenso sind die Kriterien zur Dosisreduktion dargestellt. Eine «off label» Dosisreduktion, erst Recht in nicht zugelassenen Dosierungen oder Patienten, ist zu vermeiden (unklare Effektivität und Sicherheit). Ein Bridging zu Therapiebeginn (z. B. mit niedermolekularem Heparin) ist aufgrund des raschen Wirkeintritts (2–3 Stunden) nicht notwendig.

2. Was ist bei eingeschränkter Nierenfunktion zu beachten?

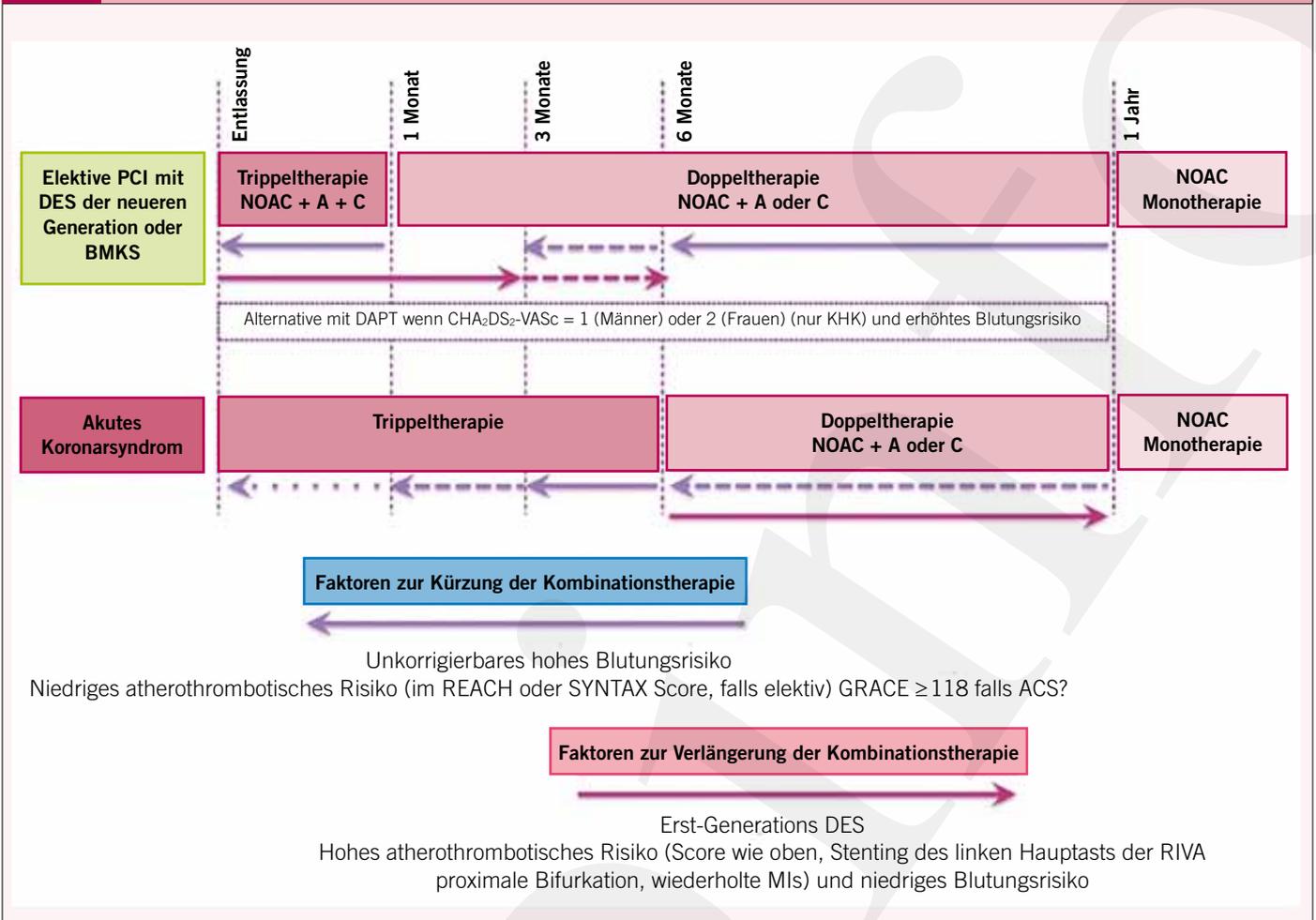
Bei mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis von Rivaroxaban und Edoxaban angepasst werden (Tab. 1). Apixaban wird nur angepasst, wenn 2 von 3 Kriterien zur Dosisreduktion vorliegen; hierbei wird der Kreatinin Serumspiegel als Massstab verwendet, nicht die Clearance. Dabigatran wurde in der Zulassungsstudie nicht angepasst, doch sollte die hohe Dosierung (2 x 150 mg) bei mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion nur

TAB. 1 Korrekte Dosierung der NOACs

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Standarddosis	2 x 5 mg	2 x 150 mg oder 2 x 110 mg	1 x 60 mg	1 x 20 mg
Dosisreduktion	2 x 2.5 mg, falls 2 von 3 Kriterien erfüllt sind: – Alter ≥ 80 Jahre – Gewicht ≤ 60 mg – Kreatinin ≥ 133 umol/l	Keine Kriterien zur Dosisanpassung entsprechend dem Studiendesign	1 x 30 mg falls: – Gewicht ≤ 60 kg – Clearance ≤ 50 ml/min oder – Co-Medikation mit starkem pGp Inhibitor*	1 x 15 mg falls Clearance ≤ 50 ml/min

* lt. Label: Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin oder Verapamil; s.a. Frage 3 bzw. Tab. 2

ABB. 1 Aktuelle Empfehlungen der EHRA zur Triple Antikoagulation



Modifiziert nach (18)

TAB. 2 Wichtige Wechselwirkungen der NOACs, basierend auf (18)

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Potentielle Wechselwirkungen	Amiodaron Diltiazem Naproxen	Amiodaron Verapamil (D. Dosis reduzieren) Chinidin Clarithromycin Erythromycin	Amiodaron (evtl. Dosisreduktion) Verapamil (lt. Label keine Dosisreduktion) Chinidin Clarithromycin (Dosisred.) Erythromycin (Dosisred.) Dronedaron (Dosisreduktion) Azol Antimykotika (Dosis reduzieren)	Amiodaron (wenn GFR <50 ml/min) Fluconazol Chinidin Clarithromycin Erythromycin
Kontraindiziert	Azol Antimykotika HIV Protease-inhibitoren Rifampicin Johanniskraut Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital	Azol Antimykotika HIV Protease-inhibitoren Rifampicin Johanniskraut Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital Dronedaron	HIV Protease-inhibitoren (whs.) Rifampicin* Johanniskraut* Carbamazepin* Phenytoin* Phenobarbital*	Azol Antimykotika Azol HIV Protease-inhibitoren Rifampicin Johanniskraut Carbamazepin Phenytoin Phenobarbital

* wenn mgl. vermeiden

mit Vorsicht eingesetzt werden. Aufgrund der ausgeprägten renalen Clearance (>80%), sowie der verfügbaren guten Alternativen der FXa Hemmer empfehle ich selten den Einsatz von Dabigatran bei diesen Patienten, insbesondere bei einer Clearance < 40 ml/Min. Dies, da erfahrungsgemäss bei diesen Patienten schnell eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion eintreten kann, beispielsweise im Rahmen interkurrenter Erkrankungen, Co-Medikation (NSAR!), oder Dehydratation, mit entsprechender Akkumulation der Substanz.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern und schwerer Niereninsuffizienz (Clearance < 30 ml/Min) sind die NOACs praktisch nicht unter-

sucht, und sollten entsprechend nicht eingesetzt werden (obwohl sie teilweise auch hier zugelassen sind) (13–15). Die beste Behandlung für diese Patienten ist gegenwärtig unklar und wird in laufenden Studien untersucht; sicher ist, dass sowohl das Thromboembolierisiko, als auch das Blutungsrisiko verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion erhöht ist. VKA sind bei schwer eingeschränkter Nierenfunktionsstörung ebenfalls kontraindiziert, da das Blutungsrisiko deutlich zunimmt bei unklarem Nettonutzen für den Patienten (16). Bei Patienten mit grenzwertigem Bereich 30–25 ml/Min empfehle ich den Einsatz der NOACs weiterzuführen, insbesondere für Apixaban und Edoxaban scheint dies gut vertretbar. Bei

dauerhafter Reduktion der Clearance < 20 ml/Min muss individuell und interdisziplinär das Procedere besprochen werden; auch der vollständige Verzicht auf eine Antikoagulation ist bei diesen Patienten zu evaluieren.

3. Was sind die relevanten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten?

Einige der wichtigsten Interaktionen sind in Tab. 2 zusammengestellt, basierend auf den aktuellen Empfehlungen der EHRA (17).

4. Was tun bei akzidenteller doppelter Einnahme?

Ein wichtiger Faktor für den Therapieerfolg mit NOACs ist eine gute Medikamentencompliance und – adherence. Bei versehentlicher doppelter Einnahme sollte bei NOACs mit 2x tgl. Einnahme die nächste geplante Dosis ausgelassen werden, und mit der übernächsten Dosis normal weitergeführt werden (17). Bei 1x tgl. Dosierung sollte einfach der normale Zyklus weitergeführt werden.

5. Wie ist zu verfahren bei vergessener Dosis?

Bei vergessener Einnahme wird empfohlen, die Dosis bis 6 Std. bei 2x tgl. Dosierung, (also Apixaban/Dabigatran) bzw. bis 12 Std. bei 1x tgl. Dosierung (also Edoxaban/Rivaroxaban) nach der geplanten Einnahme nachzunehmen (18). Ansonsten sollte die Dosis ausgelassen und mit der nächsten geplanten Einnahme fortgefahren werden.

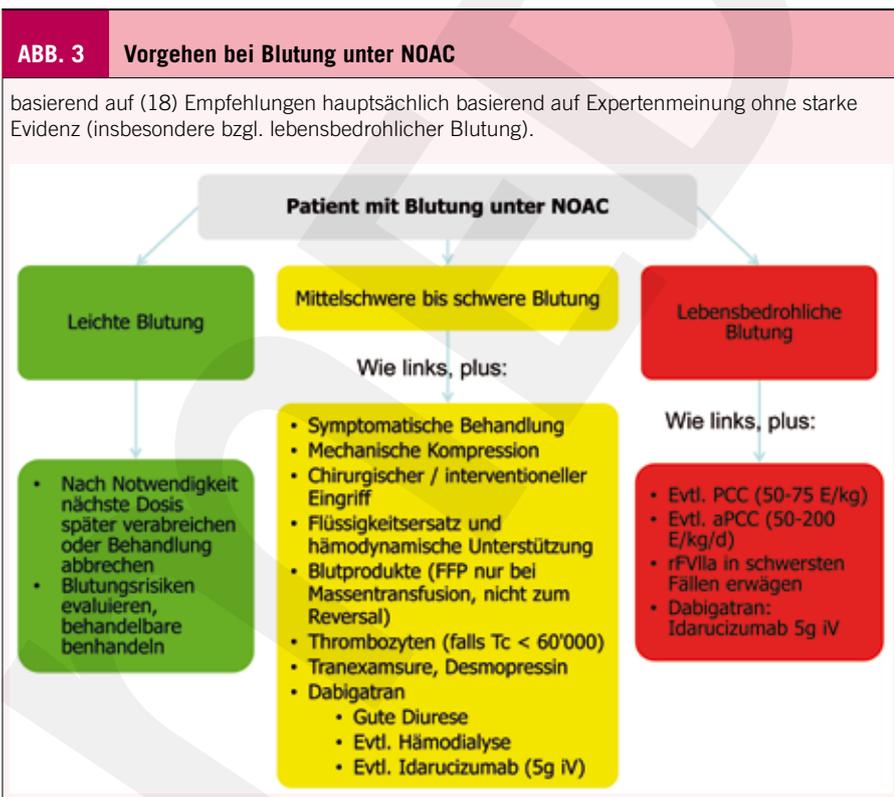
6. ... und wenn der Patient sich bzgl. einer Einnahme nicht sicher ist?

Bei 1x tgl. Einnahme wird in diesem Fall empfohlen, die fraglich ausgelassene Dosis nachzunehmen (insbesondere bei Patienten mit geringem Blutungsrisiko), da ansonsten eine potentiell längere Periode ohne relevanten Schutz bestünde. Bei NOACs mit 2x tgl. Einnahme hingegen wird zur Vermeidung einer Überdosis empfohlen, keine weitere Dosis einzunehmen (18).

ABB. 2 Perioperatives Management der NOACs

Letzte Einnahme vor geplantem Eingriff mit niedrigem bzw. hohem Blutungsrisiko. Empfehlungen basierend auf (18).
 Beispiele für Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko: Endoskopie mit Biopsie, Prostata- / Blasenbiopsie, Schrittmacher/ICD Implantation, Angiographie
 Beispiele für Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko: Spinal-/Epiduralanästhesie, Lumbalpunktion, Thorax-/Abdominalchirurgie, grösserer orthopädischer Eingriff; Leber-/Nierenbiopsie

Clearance [ml/min]	Dabigatran		Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	
	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
> 80 ml/min	> 24 h	> 48 h	> 24 h	> 48 h
50-80	> 36 h	> 72 h	> 24 h	> 48 h
30-50	> 48 h	> 96 h	> 24 h	> 48 h
< 30 ml/min	Nicht indiziert		> 36 h	> 48 h



7. Wie verfährt man am besten bei Patienten mit Vorhofflimmern und St. n. Akutem Coronarsyndrom und/oder Stentimplantation («Triple Antikoagulation»)?

Gegenwärtig liegen praktisch keine Daten zur Verwendung der NOACs in Kombination mit Aspirin und Clopidogrel vor, geschweige denn zur Kombination von NOACs mit der neuen Generation ADP Rezeptorantagonisten Prasugrel und Ticagrelor, weshalb speziell von letzterer Kombination klar abgeraten wird. Entsprechende Studien laufen aktuell. Unabhängig davon, ob Patienten eine KHK hatten oder nicht, und unabhängig davon, ob sie mit Aspirin co-mediziert wurden war der Benefit der NOACs gegenüber VKA bzgl. Effizienz und Sicherheit in allen vier grossen Zulassungsstudien mindestens gleich hoch. Es gibt somit aktuell keinen Anlass zur Annahme, dass eine Kombinationstherapie mit Plättchenhemmern (wenn sie denn nötig ist) nicht mit NOACs anstelle von VKA durchgeführt werden kann (18, 19).

Abbildung 1 fasst die aktuellen Empfehlungen der EHRA zusammen. Insbesondere die Dauer der Kombinationstherapie ist variabel, und muss entsprechend dem Risiko des Patienten für ischämische Ereignisse bzw. Blutungen individualisiert werden. Aufgrund der Komplexität und Vielzahl möglicher Szenarien ist eine Rücksprache mit dem behandelnden Kardiologen im Zweifelsfall ratsam.

8. Können Patienten mit NOACs ohne vorgängiges TEE elektrokonvertiert werden?

Die bisher verfügbaren Daten aus den Zulassungsstudien deuten darauf hin, dass eine Elektrokardioversion (EKV) unter NOACs grundsätzlich sicher und ohne vorgängiges transösophageales Echo (TEE) durchgeführt werden kann – insbesondere für Rivaroxaban, für das spezifisch hierzu eine Studie durchgeführt wurde (20) (für die übrigen FXa Hemmer sind parallele Studien noch am Laufen). Entscheidend im Alltag ist hier einmal mehr eine sichere Compliance! Kann nicht sicher gegangen werden, dass der Patient das NOAC in den vorangegangenen 4 Wochen regelmässig eingenommen hat muss ein Thrombus mittels TEE ausgeschlossen werden.

9. Welche Möglichkeiten gibt es für Patienten, welche unter NOACs bluten?

Seit diesem Jahr ist das erste spezifische Antidot für ein NOAC – Idarucizumab für Dabigatran – verfügbar. Ein Antidot für die FXa Hemmer ist ebenfalls in einer späten Phase der klinischen Testung, und wird voraussichtlich Anfang/Mitte nächsten Jahres erhältlich sein. Der Einsatz sollte sich jedoch primär auf schwere bzw. lebensbedrohliche Blutungskomplikationen beschränken. Bei leichteren Blutungen kommen andere, zumeist im weiteren Sinne symptomatische Massnahmen zum Einsatz (Abb. 2). Der Einsatz von Prokoagulantien (bzw. eben der spezifischen Antidots) wird nur bei schwerster und lebensbedrohlicher Blutung empfohlen. Es erscheint in diesem Zusammenhang die Verhinderung einer Blutung grundsätzlich wichtiger, als eine mögliche Antagonisierbarkeit. Insbesondere intrakranielle und lebensbedrohliche Blutungen treten unter den NOACs deutlich seltener auf, als unter VKA, was entsprechend ein entscheidender Fortschritt ist gegenüber Letzteren. Andererseits ist eine unspezifische Antagonisierung einer Blutung unter VKA nicht gleichbedeutend mit einer Verbesserung der Prognose, was insbesondere für die gefürchteten intrakraniellen Blutungen gilt.

10. Wie sind die Empfehlungen zum perioperativen Management?

Bridging mittels niedermolekularen Heparinen (oder sogar unfraktioniertem Heparin) wird für NOACs grundsätzlich nicht empfohlen, nicht zuletzt aufgrund ihrer Pharmakokinetik. Die Empfehlung zum perioperativen Absetzen des NOACs richtet sich nach dem Blutungsrisiko des Eingriffs, sowie der Nierenfunktion, was insbesondere bei Dabigatran einen wichtigen Einfluss hat (Abb. 3) (18). Im Fall einer direkten bzw. kompletten Blutstillung kann das NOAC bereits nach 6–8 Stunden im Anschluss an den Eingriff wieder begonnen werden. Bei grösseren Eingriffen mit noch vorhandenem Blutungsrisiko kann es notwendig sein, hiermit 2–3 Tage zuzuwarten. In diesen Situationen sollte zur Thromboseprophylaxe Heparin in prophylaktischer Dosis 6–8 Stunden postinterventionell begonnen werden. Bei sicherer Hämostase erfolgt dann der Wechsel auf das NOAC in voller Dosierung.

PD Dr. med. Jan Steffel

Leitender Arzt Kardiologie / Rhythmologie
 Universitäres Herzzentrum Zürich, Universitätsspital Zürich
 Rämistrasse 100, 8091 Zürich
 j.steffel@gmx.ch

Interessenkonflikt: PD Dr. Steffel hat Beratungs- und/oder Vortragshonorare erhalten von Amgen, Astra-Zeneca, Atricure, Bayer, Biosense Webster, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Bristol-Myers Squibb, Cook Medical, Daiichi Sankyo, Medtronic, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Sorin, St. Jude Medical and Zoll. Dr. Steffel is Co-director von CorXL. Dr. Steffel hat Grant Support für seine Institution erhalten von Bayer Health-care, Biosense Webster, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Medtronic, und St. Jude Medical

Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Für viele der genannten Empfehlungen in der praktischen Anwendung der NOACs liegen keine Daten aus randomisierten Studien vor
- ◆ Gleichwohl treten sie im Alltag auf, weshalb entsprechende Konsensdokumente, Expertenstatements und Guidelines hierzu verfasst wurden
- ◆ Für ein ausführlicheres Studium sei auf diese und andere weiterführende Literatur verwiesen (6, 7, 18, 19, 21, 22)
- ◆ Ein bewusster und umsichtiger Einsatz ist unabdingbar, damit unsere Patienten von diesen Präparaten optimal profitieren können

Message à retenir

- ◆ Pour la plupart des recommandations ci-dessus dans l'application pratique des NOACs il n'y a pas de données provenant d'essais randomisés
- ◆ Néanmoins, ils se produisent dans la vie quotidienne, ce qui explique pourquoi les documents de consensus appropriés, des avis d'experts et des lignes directrices ont été élaborées à cet effet
- ◆ Pour une étude plus détaillée sur ce sujet et d'autres documents supplémentaires il est référencié à la littérature ultérieure (6, 7, 18, 19, 21, 22)
- ◆ Une utilisation consciente et prudente est indispensable pour garantir que les patients puissent profiter au mieux de ces préparations

Literatur:

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-1151
3. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM, the EAFTI. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;386:2093-2104
4. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891
5. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: Focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J.* 2011;32:1968-1976
6. Steffel J, Brunckhorst C. Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern. Bremen: UniMed; 2012.
7. Steffel J, Ruff CT, Goldhaber S, Brunckhorst C. Stroke prevention in atrial fibrillation. Bremen: UniMed; 2014.
8. Steffel J. Zehn fragen aus der täglichen anwendung der neuen oralen antikoagulantien (noacs). *CARDIOVASC.* 2014;13:2-6
9. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, van Eickels M, Turpie AG, Investigators X. Xantus: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *European heart journal.* 2015
10. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world us patients with non-valvular atrial fibrillation: A retrospective cohort study. *Journal of the American Heart Association.* 2015;4
11. Steffel J. Neue antikoagulantien: Prävention und behandlung thromboembolischer ereignisse. *Leading Opinions Kardiologie + Gefäßmedizin.* 2011;2:14-19
12. Steffel J. Die neuen antikoagulantien - praktische aspekten in der anwendung. *Leading Opinions Kardiologie + Gefäßmedizin.* 2012;2:10-14
13. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Guidelines ESCCFP, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Document R, Vardas P, Al-Attar N, Alfieri O, Angelini A, Blomstrom-Lundqvist C, Colonna P, De Sutter J, Ernst S, Goette A, Gorenek B, Hatala R, Heidbuchel H, Helder M, Kristensen SD, Kolh P, Le Heuzey JY, Mavrakis H, Mont L, Filardi PP, Ponikowski P, Prendergast B, Rutten FH, Schotten U, Van Gelder IC, Verheugt FW. 2012 focused update of the esc guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 esc guidelines for the management of atrial fibrillation * developed with the special contribution of the european heart rhythm association. *Europace.* 2012;14:1385-1413
14. Steffel J, Hindricks G. Apixaban in renal insufficiency: Successful navigation between the scylla and charybdis. *Eur Heart J.* 2012;33:2766-2768
15. Steffel J. Neue orale antikoagulantien bei eingeschränkter nierenfunktion und dialyse. *Leading Opinions Nephrologie.* 2013;2:73-75
16. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: Implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1339-1348
17. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15:625-651
18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P, Advisors. Updated european heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015;Oct;17(10):1467-1507
19. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Carerj S, Casselman F, Cuisset T, Erol C, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J. 2015 esc guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315
20. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH, Investigators XV. Rivaroxaban vs. Vitamin k antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2014;35:3346-3355
21. Steffel J, Auricchio A, Bonvin C, Fontana P, Mach F, Meier B, Willemin WA. Experten-statement zum ein-satz von apixaban (eliquis) zur schlaganfallprävention bei patienten mit nicht valvulärem vorhofflimmern. *Leading Opinions Innere Medizin.* 2015;3:1-8
22. Steffel J, Alberio L, Asmis LM, Baumgartner I, Beer HJ, Bonetti PO, Gallino A, Lyrer P, Mach F, Mazzolai L, Regoli F, Spahn D, Staub D, Stricker H, Tsakiris DA, Willemin WA, Korte W. Schweizer expertenbericht zur anwendung von edoxaban in der täglichen praxis. *EMH Special Reports.* 2015;1:1-18