

Management von Blutungen unter Aggregationshemmung und Antikoagulation

B. Zydek; E. Lindhoff-Last

Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Zentrum für Gerinnungsforschung, Frankfurt am Main

Schlüsselwörter

Direkte orale Antikoagulantien, lebensbedrohliche Blutung, Notfalloperation, Gegenmittel

Zusammenfassung

Durch eine weltweit alternde Bevölkerung nehmen Vorhofflimmern und venöse Thromboembolien und dadurch auch der Einsatz direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) deutlich zu. Das Management von Blutungskomplikationen und Notfalloperationen bei dieser Gruppe von Patienten stellt eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Bei Auftreten schwerer Blutungen sollten der Ort der Blutung, der Beginn und Schweregrad sowie die Nierenfunktion und Begleitmedikationen wie Thrombozytenaggregationshemmer oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) Berücksichtigung finden. Der Zeitpunkt der letzten Tabletteneinnahme als auch die Restkonzentration des DOAK bei Aufnahme sind ebenfalls relevant. Die Antikoagulation sollte

sofort unterbrochen und lokale Maßnahmen ergriffen werden, um die Blutung zu stillen; der anti-koagulierende Effekt sollte sofort aufgehoben werden. Die Gabe von PPSB kann erwogen werden, wenn spezifische Antidote nicht zur Verfügung stehen. Wenn relevante DOAK-Restkonzentrationen vermutet werden und eine Operation nicht aufgeschoben werden kann, dann sollten PPSB und/oder ein spezifisches Antidot präoperativ appliziert werden. Als spezifisches Antidot für Dabigatran steht Idarucizumab zur Verfügung; während Andexanet Alfa als Antidot gegen Faktor X-Inhibitoren seit Mai diesen Jahres bisher nur in den USA zur Behandlung zugelassen ist.

Keywords

Direct oral anticoagulants, life-threatening bleeding, emergency operation, Antidotes

Summary

The worldwide increase in the aging population and the associated increase in the prevalence of atrial fibrillation and venous thromboembolism as well as the widespread use of direct oral anticoagulants (DOAC) have resulted in an increase of the need for the management of bleeding complications and emergency operations in this group of patients, in clinical practice. When severe bleeding occurs, general assessment should include evaluation of the bleeding site, onset and severity of bleeding, renal function and concurrent medications with focus on antiplatelet drugs and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). The last intake of the DOAC and its residual concentration are also relevant. The site of bleeding should be immediately localized, anticoagulation should be interrupted, local measures to stop bleeding should be taken. Immediate reversal of the antithrombotic effect may be indicated. If relevant residual DOAC-concentrations are expected and surgery cannot be postponed, prothrombin complex concentrate (PCC) and/or a specific antidote should be given. As a specific antidote for dabigatran, idarucizumab is available, while andexanet alfa, an antidote for the reversal of inhibitors of coagulation factor Xa, has been approved in May 2018 for clinical use only in the USA.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Barbara Zydek
Cardioangiologisches Centrum Bethanien
Zentrum für Gerinnungsforschung
Im Prüfling 23
60389 Frankfurt am Main
Tel. 069/9450280
E-Mail: b.zydek@ccb.de

Management of anticoagulation-associated bleeding

Phlebologie 2018; 47: 344–351
<https://doi.org/10.12687/phleb2452-6-2018>

Eingegangen: 23. August 2018

Angenommen: 27. August 2018

English version available at:
www.thieme.de/phlebo

Einleitung

Die Behandlung von Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen oder Notfalloperationen unter direkten oralen Antikoagulantien (DOAK), Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder Thrombozytenaggregationshemmern erfordert mittlerweile umfassende Kenntnisse hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Optionen.

Blutungsmanagement unter Thrombozytenaggregationshemmern

Thrombozytenaggregationshemmer werden heutzutage sehr häufig zur Primär- und Sekundärprävention arterieller Thromboembolien eingesetzt. Neben Acetylsalicylsäure finden die ADP-Rezeptor-

antagonisten Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor oft Verwendung (1). Die Häufigkeit einer dualen und vor allem einer Triple-Therapie in Kombination mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA), wie z. B. Phenprocoumon oder direkten oralen Antikoagulantien wie z. B. Apixaban oder Dabigatran nimmt stetig zu.

In einer dänischen Kohortenstudie wurde bereits vor einigen Jahren untersucht, wie

hoch die Blutungsrisiken unter einer Monotherapie, dualen Therapie oder Triple-Therapie mit ein bis zwei Thrombozytenaggregationshemmern und gleichzeitiger Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten sind. Verglichen mit einer Warfarin- oder einer Clopidogrel-Monotherapie wies eine ASS-Monotherapie das niedrigste Blutungsrisiko auf. Kombinationen zeigten im Vergleich zur alleinigen Warfarin-Therapie ein bis zu 3-fach höheres Blutungsrisiko (► Abb. 1; [2]).

Gastrointestinale Blutungen zählen zu den häufigsten Blutungen unter einer niedrig-dosierten ASS-Monotherapie (3,4). Wird im Rahmen einer dualen Therapie Clopidogrel oder ein anderer ADP-Rezeptorantagonist zusätzlich eingenommen, verdoppelt sich das Blutungsrisiko (5). Besonders kritisch sind die im Vergleich selteneren intrakraniellen Blutungen unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung, da sie mit einem etwa 30%igen Mortalitätsrisiko assoziiert sind (4).

ASS, Clopidogrel und Prasugrel hemmen die Thrombozytenfunktion irreversibel, sodass nach Beendigung der Therapie die normale Thrombozytenaggregation erst wiederhergestellt ist, nachdem die in der Blutbahn zirkulierenden Thrombozyten nach 7–10 Tagen wieder vollständig neu gebildet wurden. Ticagrelor ist ein reversibler ADP-Rezeptorantagonist, weist

allerdings aktive Metabolite mit verlängerter Halbwertszeit auf, so dass die Thrombozyten erst dann funktionsfähig sind, wenn auch diese Metabolite wieder vollständig aus der Zirkulation eliminiert sind (nach ca. 5 Tagen) (4).

Bei schweren Blutungen sollten die Aggregationshemmung unterbrochen und lokale blutstillende Maßnahmen eingesetzt werden. Unterstützend können Thrombozytenkonzentrate, ggf. auch Desmopressin oder Tranexamsäure gegeben werden.

Die Datenlage bzgl. des Einsatzes von Thrombozytenkonzentraten zur Blutstillung ist bei intrazerebralen Blutungen unter Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern insgesamt gering. In einer randomisierten, offenen Phase-III-Studie wurde der Einfluss einer zusätzlichen Thrombozytentransfusion im Vergleich mit einer Standardbehandlung bei spontanen Hirnblutungen unter Aggregationshemmern erstmals systematisch untersucht (PATCH-Studie) (6). Das Verfahren ergab ein schlechteres Outcome bezüglich Tod und Behinderungsgrad für die transfundierten Patienten als in der Standard-Care-Gruppe und kann daher derzeit nicht für diese Indikation im klinischen Alltag empfohlen werden (7).

Präoperative Thrombozytentransfusionen könnten das Blutungsrisiko präopera-

tiv senken, aber auch das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, insbesondere koronarer Stentthrombosen, erhöhen. In einer retrospektiven beobachtenden Kohorten-Studie wurde untersucht, wie häufig perioperative kardiovaskuläre Ereignisse und Blutungen bei Patienten auftraten, die eine dringende Operation benötigten. Die Patienten erhielten standardisiert präoperativ zwei Thrombozytenkonzentrate sowie 24–72 h postoperativ eine antithrombozytäre Therapie (8). Koronare Stentthrombosen traten nicht auf, jedoch peri- und postoperativ einige kardiovaskuläre Ereignisse und Blutungskomplikationen.

Obwohl die Gabe von Thrombozytentransfusionen bei anderen Blutungsarten und bei Thrombozytopenien weit verbreitet ist, fehlen bis heute evidenzbasierte Daten bzgl. ihrer Wirksamkeit. Weitere systematische, prospektive, kontrollierte und randomisierte Studien sind daher dringend erforderlich.

Blutungsmanagement unter Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

Mit steigendem Lebensalter steigt nicht nur das Risiko für einen Apoplex und das Vorhofflimmern an, sondern auch gleichzeitig

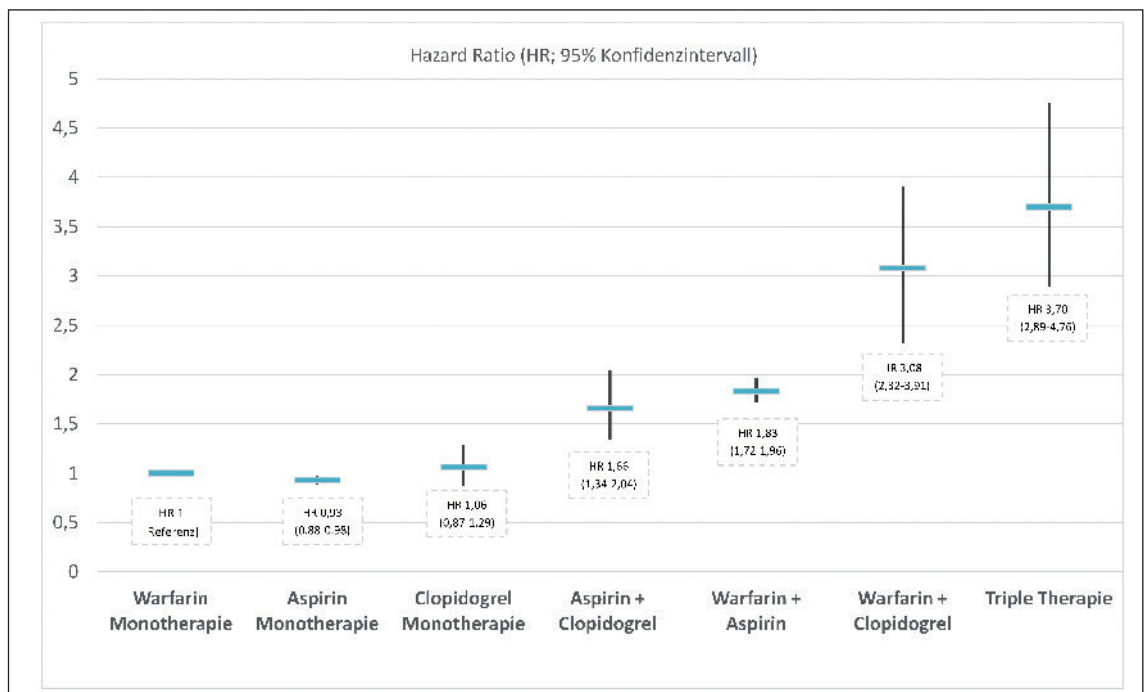


Abb. 1
Blutungsrisiko unter Monotherapie, dualer Therapie oder Triple-Therapie (2).

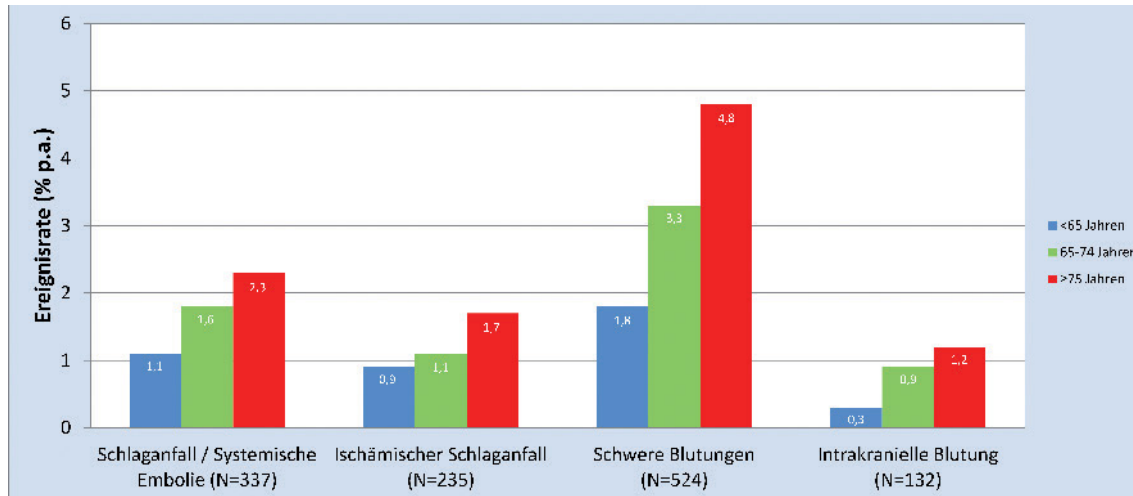


Abb. 2 Ischämie- und Blutungsrisiken unter Vitamin-K-Antagonisten (9).

Tab. 1 Unterschiede der Antikoagulantien bezüglich Bioverfügbarkeit und Konzentration im Magen-Darmtrakt (10).

	Bioverfügbarkeit	Aktives Medikament im Darm	Intraluminale Spiegel aktiver Medikamente
Warfarin	95–100%	Nein	<5% (inaktiv)
Dabigatran	7%	Ja (Prodrug, aktiviert durch Darmesterasen)	ca. 80% (28)
Rivaroxaban	66%	Ja	ca. 30% (30)
Apixaban	50%	Ja	ca. 35% (29)
Edoxaban	62%	Ja	ca. 50% (27)

das Blutungsrisiko für schwerwiegende Blutungen. Eindrucksvoll konnte in der ENGAGE AF-TIMI 48-Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern neben einem signifikanten Anstieg für ischämische Apoplexe mit steigendem Lebensalter in der Warfarin-Gruppe vor allem auch ein ausgeprägter Anstieg für schwere Blutungsraten und intrakranielle Blutungen gezeigt werden – besonders ausgeprägt in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre (► Abb. 2; [9]).

Während es unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten gehäuft zu intrazerebralen Blutungen kam, fanden sich bei den meisten DOAK vermehrt gastrointestinale Blutungen (10). Sie könnten dadurch bedingt sein, dass im Gegensatz zu VKA gerinnungsaktive, direkt wirkende Antikoagulantien im Gastrointestinaltrakt intraluminale vorliegen und dadurch lokale Blutungen auslösen können (► Tab. 1; [10]).

Unter DOAK reduzierte sich das Gesamtblutungsrisiko bei antikoagulierten Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern im Vergleich zu VKA signifikant.

Es zeigte sich eine 60%ige Reduktion von Hirnblutungen in der DOAK-Gruppe im Vergleich zur VKA-Gruppe, die von besonderer klinischer Relevanz ist, da die Mortalitätsrate nach zerebralen Blutungen bei bis zu 40% liegt und das Risiko für ein permanentes neurologisches Defizit bei Überleben der Hirnblutung ebenfalls sehr hoch ist. Bzgl. des gastrointestinalen Blutungsrisikos variierte der Effekt zwischen den verschiedenen DOAK mit höheren gastrointestinalen Blutungsraten bei Einsatz von Rivaroxaban und höheren Dosen von Dabigatran (2 x 150 mg) oder Edoxaban (1 x 60 mg). Bei Verwendung von Apixaban und niedrigeren Dosen von Dabigatran (2 x 110 mg) war das GI-Blutungsrisiko ähnlich wie in der VKA-Gruppe, während es in der niedrigeren Edoxabandosis (1 x 30 mg) reduziert war.

Da das Blutungsrisiko unter VKA deutlich erhöht ist, steht ein suffizientes Blutungsmanagement ganz im Vordergrund. Vitamin K ist als Antidot wirksam, die Neubildung der Vitamin-K-abhängigen

Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X nach Vitamin-K-Gabe dauert aber mindestens 6–7 Stunden, so dass es bei akuten Notfallsituationen wie lebensbedrohlicher Blutung oder Notfalloperation nicht sofort wirksam werden kann (11).

Fresh frozen plasma (FFP) wird in Europa auf Grund der flächendeckenden Verfügbarkeit von PPSB bei Blutungen nur selten eingesetzt. PPSB enthält entweder als 3-Faktoren-Konzentrat die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, IX und X oder als 4-Faktoren-Konzentrat zusätzlich Faktor VII. Es kann rasch verabreicht werden, ohne Gefahr einer zu hohen Flüssigkeitsgabe und weist ein vernachlässigbares Risiko für virale Übertragungen und TRALI-Reaktionen (transfusion related acute lung injury) auf. Allerdings wird ein thromboembolisches Risiko diskutiert (► Tab. 2; [11]).

In Studien über den Einsatz von PPSB versus FFP bei VKA-behandelten Patienten wurde eine raschere Normalisierung der INR und Verbesserung der Hämostase in Subgruppen bei 4-Faktoren-PPSB-Konzentrat beobachtet. Klinische Problematiken wegen Flüssigkeitsüberladungen waren wesentlich häufiger in den mit FFP behandelten Patientengruppen (12,7 %) im Vgl. zu mit PPSB behandelten Gruppen (4,7 %) zu beobachten (12,13).

Tab. 2 Behandlungsmöglichkeiten bei VKA-induzierten Blutungen (11).

Charakteristika	Vitamin K	4-Faktor PPS
Komponenten	Vitamin K	Faktor II, VII, IX, X, Protein C und Protein S
Art der Verabreichung	Oral oder intravenös	Intravenös
Dosis	5-10 mg	25-50 IE/kg
Wirkungseintritt	6-8 Stunden	15-30 Minuten
Nebenwirkungen	selten Anaphylaxie	möglicher Anstieg thromboembolischer Komplikationen
Kosten	minimal	hoch
Sonstiges	Antidot wirkt erst nach 6-8 Stunden	gleichzeitige Vitamin K-Gabe erforderlich

Wie sieht der klinische Alltag bei VKA-assoziierten Blutungen aus?

Ein prospektives multizentrisches Register aus Deutschland untersuchte das Management und die Mortalitätsrate von Patienten, die wegen VKA-induzierter Blutungen stationär in 21 sächsischen Krankenhäusern aufgenommen wurden (14). Die Daten des Patientenoutcomes wurden bei Aufnahme, bei Entlassung und nach 90 Tagen erhoben. 290 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 74 Jahren konnten ausgewertet werden. Am häufigsten traten große Hämatome (23,1 %), obere gastrointestinale Blutungen (17,9 %) sowie intrakranielle Blutungen (14,1 %) auf.

Die blutungsassoziierte Gesamtmortalität aller Blutungstypen während des Krankenhausaufenthaltes lag bei 7,6 %, relevantester Faktor dabei war eine eingeschränkte Nierenfunktion. Die 90-Tage-Mortalität lag bei 14,1 %, und 15,3 % der Überlebenden waren hilfsbedürftig. Die Mortalität nach zerebralen Blutungen betrug 38%.

PPSB wurde nur bei 11,4 % der Patienten eingesetzt, FFP bei 6,6 % und eine Vitamin-K-Gabe erfolgte nur bei 40,3 % der Patienten.

Zusammenfassend sollte bei VKA-assoziierten schweren Blutungen gleichzeitig mit der PPSB-Gabe auch stets eine Vitamin-K-Gabe erfolgen, da die Halbwertszeit von appliziertem Faktor VII nur bei 6–8 Stunden liegt, während die Halbwertszeit von Warfarin bei 2 Tagen und von Phenprocoumon bei 7 Tagen liegt. Ohne Vitamin-K-Gabe, die bei Phenprocoumon-Überdosierung auch über einen längeren

Zeitraum wiederholt angewendet werden sollte, kann es zu Rebound-Phänomenen mit erneut erhöhtem Blutungsrisiko durch die VKA-Restwirkung kommen.

Blutungsmanagement unter direkten oralen Antikoagulantien (DOAK)

Direkte orale Faktor-X-Inhibitoren wie Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban sowie der direkte Thrombin-Inhibitor Dabigatran stellen inzwischen eine wesentliche und ständig zunehmende Behandlungsoption bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und venösen Thromboembolien alternativ zu VKA dar (15).

Wie bereits ausgeführt, ist die Häufigkeit schwerer Blutungen, insbesondere zerebral, im Vergleich zu VKA bei Gabe direkter oraler Antikoagulantien (DOAK) signifikant reduziert (15). Trotzdem treten diese schwerwiegenden Blutungsereignisse auch unter DOAK auf und die behandelnden Ärzte sind damit konfrontiert, wie sie den antikoagulierenden Effekt der DOAK im Falle einer schweren Blutung oder eines Notfalleingriffs durch den Einsatz von spezifischen Gegenmitteln, die in Deutschland

Tab. 3

Initiale Risikostratifizierung bei akuter Blutung unter direkten oralen Antikoagulationen (Quellen: Lindhoff-Last, Hämostaseologie 2017; 37: 257–266; Bauersachs et al., Der Klinikarzt 2012; 41: 424–431).

Risiko durch Antikoagulation	Risiko durch den Patienten
<ul style="list-style-type: none"> • Ausgeprägte Blutungsneigung 0–8 h nach Tabletteneinnahme • Mäßige Blutungsneigung 9–15 h seit Tabletteneinnahme • Geringe Blutungsneigung 16–24 h nach Tabletteneinnahme • Minimale Blutungsneigung >24 h seit Tabletteneinnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • Blutungsdiathese • Multimorbidität • Multimedikation, insbesondere Plättchenhemmer und NSAR • Niereninsuffizienz

noch kaum verfügbar sind, aufheben können.

Um den antikoagulierenden Effekt der DOAK in Notfallsituationen aufzuheben, sollte dieser sofort unterbrochen und lokale Blutstillungsmaßnahmen ergriffen werden (15). Berücksichtigt werden sollte:

- der Ort der Blutung
- der Beginn und Schweregrad
- die Nierenfunktion
- die Begleitmedikationen wie Thrombozytenaggregationshemmer oder
- nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)
- der Zeitpunkt der letzten Tabletteneinnahme
- die mögliche Restkonzentration des DOAK bei Aufnahme (soweit verfügbar)

Auch Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl und Leberfunktion sollten untersucht werden (► Tab. 3; [15]).

Routinegerinnungsteste wie PTT oder TPZ bieten keine ausreichende Aussagekraft über die Restwirkung der DOAKs in diesen Notfallsituationen (► Abb. 3; [16,17]).

Für die direkten Faktor-X-Hemmstoffe Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sind inzwischen spezifische AntiXa-Teste mit entsprechenden Kalibratoren kommerziell verfügbar. Dabigatran-Konzentrationen sind im Hemoclot-Test mit Hilfe einer verdünnten Thrombinzeit exakt nachweisbar (18). Bei Nichtvorhandensein der spezifischen Teste kann im Notfall ein AntiXa-Test für niedermolekulares Heparin oder eine Thrombinzeit zumindest einen Hinweis auf die Einnahme eines DOAK mit relevanter Restkonzentration geben.

Die Behandlung mit DOAK muss routinemäßig nicht gemonitort werden. Maximalkonzentrationen werden 2–4 Stunden

nach Einnahme erreicht und die Halbwertszeiten der DOAK liegen je nach Nieren- und Leberfunktion bei 10–12 Stunden.

Bedingt durch die kurze Halbwertszeit der Substanzen verbessert sich die Hämostase im Gegensatz zu VKA meist innerhalb von 12–24 Stunden nach Beendigung der Antikoagulation, wenn eine normale Nie-

ren- und Leberfunktion vorliegt. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung kann sich die Halbwertszeit der DOAK wesentlich verlängern, insbesondere bei dem primär renal ausgeschiedenen Dabigatran. Dies kann zu einer Akkumulation des Antikoagulans und somit potentiell zu persistierenden Blutungen führen (► Abb. 4; [15]).

Bluttransfusionen und ggf. Thrombozytenkonzentrate bei gleichzeitiger Komedikation mit Thrombozytenaggregationshemmern und Flüssigkeit sollten ebenfalls appliziert werden. Kohlegabe ist nur sinnvoll, wenn die letzte DOAK-Einnahme innerhalb der letzten 2–4 Stunden vor stationärer Aufnahme erfolgte.

Im Falle von Dabigatran kann bei lebensbedrohlichen Blutungen das spezifische Antidot Idarucizumab verabreicht werden; bzgl. der direkten Faktor-X-Inhibitoren oder bei mangelnder Verfügbarkeit von Idarucizumab sollte nach Expertenmeinung PPSB appliziert werden (19, 20).

	Dabigatran FIIa-Inhibitor	Rivaroxaban Fxa Inhibitor	Edoxaban Fxa Inhibitor	Apixaban Fxa Inhibitor
TPZ [INR]	↑	↑↑	↑	(↑)
aPTT	↑↑	↑	(↑)	(↑)
AntiXa-Test exakte Konzentrationsmessung	-	X	X	X
Hemoclot-Test (verdünnte Thrombinzeit) exakte Konzentrationsmessung	X	-	-	-

Abb. 3 DOAK werden durch Routinegerinnungsanalytik nicht ausreichend erfasst (16–18).

PPSB, aktivierter Faktor VII, aktiviertes PPSB (aPPSB)

Gerinnungsfaktoren, die als potenzielle Gegenmittel bei DOAK-induzierten Blutungen in Frage kommen, sind FFP, 3- oder 4-Faktoren-PPSB-Konzentrate, aktiviertes PPSB (aPPSB) oder rekombinanter

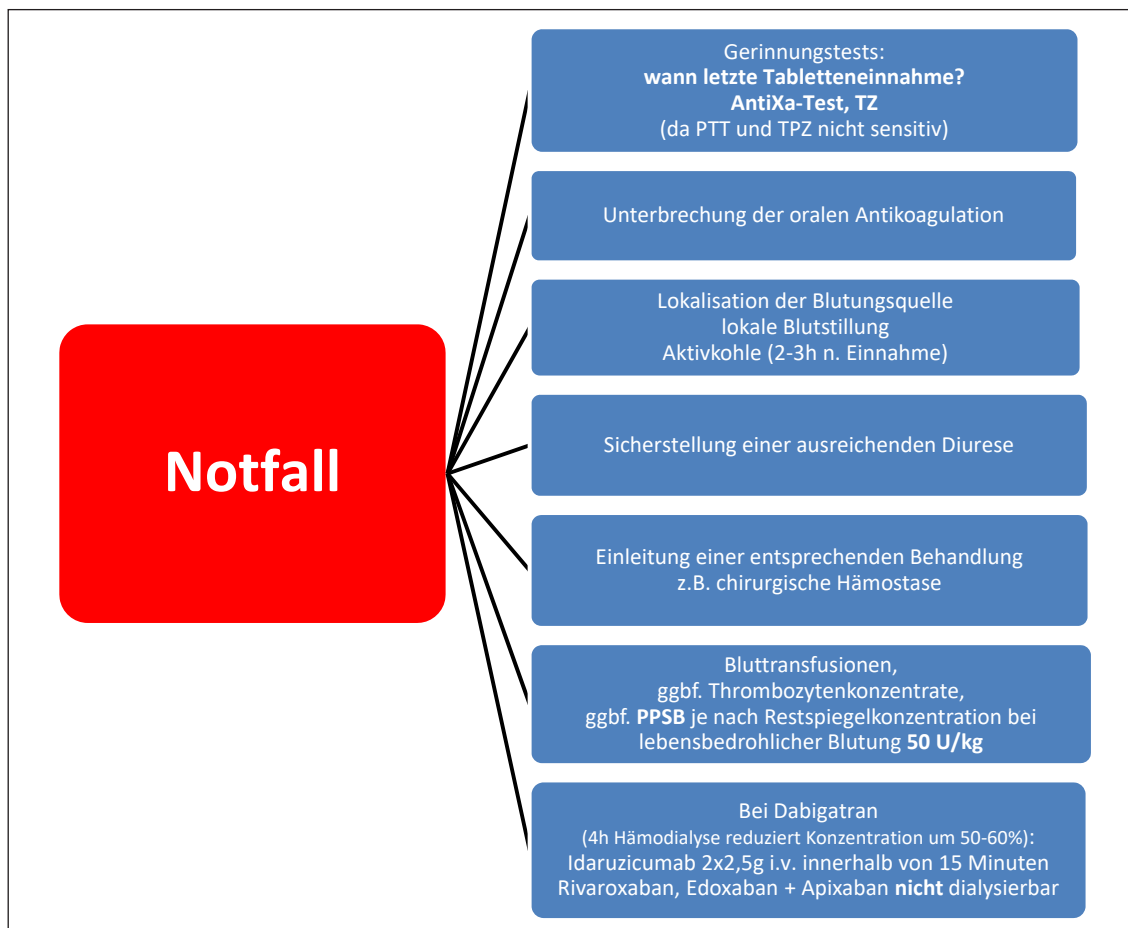
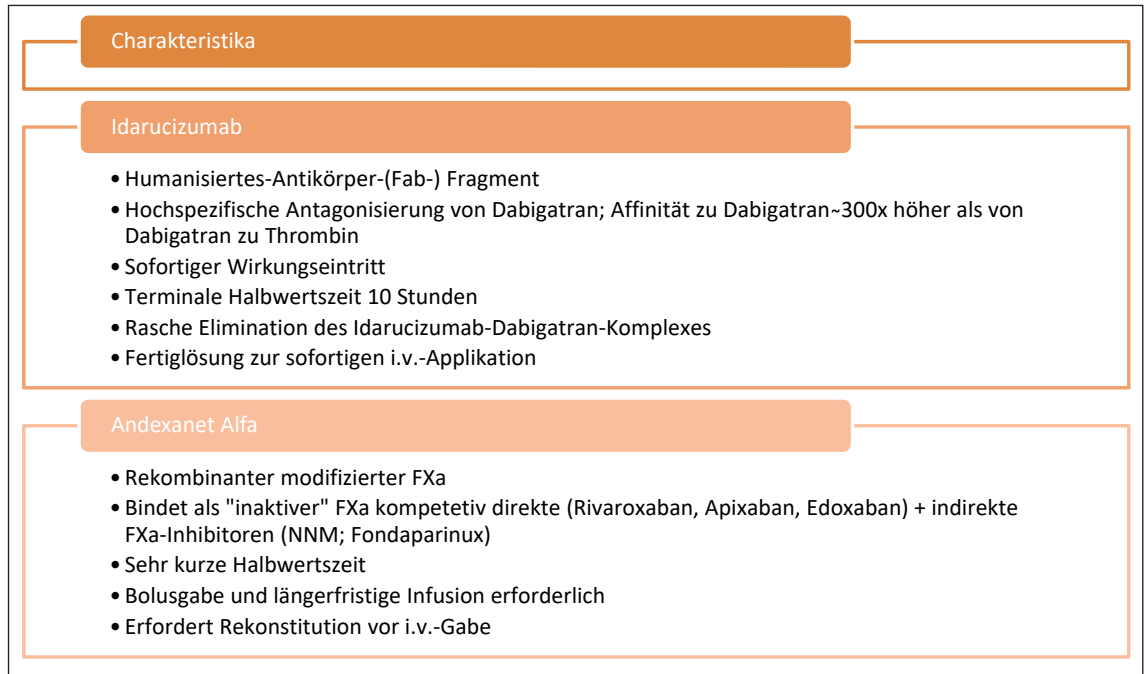


Abb. 4

Zusammenfassung Notfallmaßnahmen bei Blutungen unter DOAK (Quellen: Alikhan et al., EMJ 2013; Kaatz et al., J Thromb Thrombolysis 2013; Pollack et al. N Engl J Med 2015; 373: 511–530; Heidbuchel et al., Europace 2015; Lindhoff-Last, Hämostaseologie 2017; 37: 257–266).

Abb. 5

Idarucizumab: Charakteristika (Quellen: Schiele F et al. Blood 2013; 121: 3554–3562; Stangier J et al., J Thromb Haemost 2015; 13 Suppl 2: 217 Abstr OR 320; Fachinformation Praxbind. Andexanet Alfa: Charakteristika; Lu et al., Nature Med 2013; 19: 446–451; Lu et al., J Thromb Haemost 2015; 13,2: 634; Siegal et al., NEJM 2015; 373: 2413–2424).



aktivierter Faktor VII. Präklinische In-vitro-Untersuchungen, Ex-vivo-Studien, In-vivo-Tierversuche sowie aktuelle Kohortenstudien konnten zeigen, dass diese Faktorenkonzentrate möglicherweise als Gegenmittel wirksam sein könnten (21–25, 27, 28).

Der hochdosierte Einsatz von PPSB (50 U/kg) wird jedoch nur bei lebensbedrohlichen Blutungen empfohlen (26).

Die selten eingesetzte Hämodialyse kann Dabigatran zu 50 % über einen Zeitraum von 1,5–5 Stunden aus der Zirkulation entfernen (29). Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban jedoch können, da sie eine wesentlich höhere Plasmaeiweißbindung als Dabigatran aufweisen, nicht effektiv mittels Dialyse behandelt werden (30).

Spezifische Antidots

Derzeit befinden sich 3 spezifische Antidots für DOAK in der Entwicklung:

1. Idarucizumab, ein hybridisiertes monoklonales Maus-Antikörperfragment, das Dabigatran spezifisch bindet und kürzlich von der EMA und der FDA zum klinischen Einsatz zugelassen wurde.
2. Andexanet Alfa, ein modifizierter rekombinanter, katalytisch inaktiver humaner Faktor X, der reversibel an direkte

und indirekte Faktor-X-Hemmstoffe binden kann und im Mai 2018 von der FDA in den USA zugelassen wurde.

3. Ciraparantag, ein kleines synthetisch hergestelltes Molekül, das universell an Faktor-X-Hemmstoffe und Faktor-II-Hemmstoffe binden kann (31) und noch in der Entwicklung ist.

Idarucizumab weist eine extrem hohe Affinität zu Dabigatran auf, die mehr als 300-fach stärker ist als die von Thrombin, seine Halbwertszeit beträgt 45 Minuten und der antagonisierende Effekt bzgl. Dabigatran hält bis zu 24 Stunden an (► Abb. 5; [32]). Die kürzlich veröffentlichte endgültige Analyse der REVERSE-AD-Studie (33,34) konnte eindeutig zeigen, dass in Notfallsituationen die Gabe von Idarucizumab sehr rasch, dauerhaft und sicher den antikoagulierenden Effekt von Dabigatran aufheben kann.

Andexanet Alfa ist ein rekombinanter humaner modifizierter Faktor X mit der Fähigkeit zur Bindung an direkte und indirekte Faktor-X-Inhibitoren, so dass er diese Antikoagulantien reversibel aus der Bindungsstelle am physiologischen Faktor X verdrängt. Vorläufige Daten verschiedener Studien (► Abb. 5; [35,36]) zeigten die dosisabhängige, antagonisierende Wirkung auf Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban

bei Bolusgabe, gefolgt von einer Infusion. Sie führten im Mai 2018 zur Zulassung durch die FDA. Allerdings wird im klinischen Alltag eine Schwierigkeit sein, die passende Dosierung zu finden und festzulegen, wie lange die Infusion nach Bolusgabe fortzusetzen ist. Möglicherweise werden zum Steuern dieses Antidots daher Plasmakonzentrationsmessungen der DOAK hilfreich sein.

Eine Zusammenfassung bzgl. des Einsatzes von Gegenmitteln bei Blutungen unter direkten oralen Antikoagulantien findet sich in den Empfehlungen des Subkomitees der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (► Abb. 6; [37]).

Bei den folgenden Indikationen sollte der Einsatz von DOAK-spezifischen Antidots und/oder PPSB erwogen werden:

1. Bei lebensbedrohlichen Blutungen
2. Bei Blutungen in einen geschlossenen Raum (z. B. Kompartment-Syndrom) oder in ein kritisches Organ (z. B. Gehirn)
3. Bei persistierenden Blutungen trotz lokaler hämostatischer Maßnahmen
4. Bei erhöhtem Risiko für rezidivierende Blutungen bei verzögerter Clearance von DOAK (z. B. akutes Nierenversagen) oder bei DOAK-Intoxikationen
5. Bei der Notwendigkeit sofortiger Eingriffe oder Notfalloperationen, die nicht

Mögliche Indikationen für den Einsatz von PPSB + / oder Antidots bei DOAK-Therapie:

- Lebensbedrohliche Blutungen bei
 - Kürzlich zurückliegender DOAK-Einnahme
 - Verzögerter DOAK-Clearance oder DOAK-Intoxikation
 - DOAK-Restkonzentration > 50 ng/ml
- Persistierende schwere Blutungen trotz lokaler Maßnahmen
- vor nicht aufschiebbaren invasiven Eingriffen oder Notfalleingriffen mit hohem Blutungsrisiko
 - DOAK-Restkonzentration >30 ng/ml
- vor Lysetherapie bei Apoplex oder Notfalloperationen unter DOAK-Therapie mit hohem Blutungsrisiko

Andexanet alfa:

- seit Mai 2018 von der FDA in den USA zugelassen

Idaruzicumab:

- seit Januar 2016 als Dabigatran-Antidot zugelassen

Abb. 6 Blutungsmanagement unter DOAK, Fazit für die Klinik und Praxis: Indikationen für einen Einsatz von PPSB und/oder DOAK-Antidots (37).

aufgeschoben werden können und mit einem hohen Blutungsrisiko assoziiert sind (z. B. neurochirurgische oder herzchirurgische Eingriffe), wenn eine klinisch relevante Restwirkung von DOAK vermutet wird

Ein Gegenmittel (PPSB und/oder ein spezifisches Antidot, soweit verfügbar) sollte eingesetzt werden:

- Bei Patienten mit schweren Blutungen bei DOAK-Restkonzentrationen von > 50 ng/ml.
- Bei Patienten mit nicht aufschiebbaren invasiven Eingriffen oder Notfalloperationen mit hohem Blutungsrisiko bei DOAK-Restkonzentrationen von > 30 ng/ml.

Diese Empfehlungen resultieren nicht aus evidenzbasierten Daten, sondern stellen eine Expertenmeinung dar, die jedoch eine gute Orientierungshilfe geben, solange keine detaillierteren Studienergebnisse zu diesem Thema vorliegen.

Wir weisen darauf hin, dass dieser Artikel einen Auszug aus dem Kapitel 4 „Hot Topic: Blutungsmanagement unter Antikoagulation“

on / Aggregationshemmern“ in: Edelgard Lindhoff-Last E, Debus ES, Kellersmann R, Tepe G (Hrsg.) Handbuch GEFÄSSMEDIZIN 2018. 1. Aufl. Wiesbaden: med publico GmbH, enthält. Das Handbuch ist das Seminar material des Fortbildungsseminars Angio Update. Mehr Informationen und Anmeldung zum Angio Update 2019 unter: www.angio-update.com.

Interessenkonflikt

Frau Prof. Dr. Lindhoff-Last: Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Pfizer/BMS, Daiichi Sankyo, CSL Behring, Werfen, Service Dialog GmbH

Frau Dr. Barbara Zydek: keine Interessenkonflikte.

Ethische Richtlinien

Für das Manuskript wurden keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Literatur

1. Lopes BS, Steffel J. Triple Antikoagulation – Triple Threat. Je kürzer, desto besser? *Therap Umschau* 2016; 73 (10): 551–559.

2. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT et al. Risk of bleeding with single, dual or triple therapy with warfarin, aspirin and Clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170 (16): 1433–1441.
3. Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of upper gastrointestinal damage associated with low-dose aspirin. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 5049–5055.
4. Zeymer U, Koscielny J, von Heymann et al. Interdisziplinäres Management von Blutungen unter dualer antithrombozytärer Therapie nach akutem Koronarsyndrom. *Dtsch Med. Wochenschr* 2016; 141: 1007–1111.
5. Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernandez-Diaz S et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with Clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011; 123: 1108–1115.
6. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al Sahi Salman R et al for the PATCH Investigators. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 2605–2613.
7. Prodan CI. Platelets after intracerebral haemorrhage: more is not better. *Lancet* 2016; 387: 2577–2578.
8. Baschin M, Selleng S, Hummel A, Diedrich S, Schroeder HW, Kohlmann T, Westphal A, Greinacher A, Thiele T. Preoperative platelet transfusions to reverse antiplatelet therapy for urgent non-cardiac surgery: an observational cohort study. *J Thromb Haemost.* 2018; 16 (4): 709–717.
9. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT et al. Efficacy and safety of Edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003432.
10. Vanasche T, Hirsh J, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Organ-specific bleeding patterns of anticoagulant therapy: lessons from clinical trials. *Thromb Haemost* 2014; 112: 918–923.
11. Quinlan DJ, Eikelboom JW, Weitz J. Four factor prothrombin complex concentrate for urgent reversal of vitamin K antagonists in patients with major bleeding. *Circulation* 2013; 128: 1179–1181.
12. Milling TJ, Refaai MA, Sarode R, et al. Safety of four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for vitamin K antagonist reversal: an integrated analysis of two phase IIIb clinical trials. *Academic Emergency Medicine* 2016; 23: 466–475.
13. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 2077–2087.
14. Halbritter K, Beyer-Westendorf J, Nowotny J, Panach S, Kuhlisch E, Schellong SM. Hospitalization for vitamin-K-antagonist-related bleeding: treatment patterns and outcome. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 651–659.
15. Lindhoff-Last E. Direct oral anticoagulants (DOAC) – Management of emergency situations. Rationale and design of the RADOA-Registry. *Haemostaseologie*. 2017; 37: 257–266.
16. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.

- lation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962.
17. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, 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 (3): 437–450.
 18. Mani H, Kasper A Lindhoff-Last E. Measuring the anticoagulant effects of target specific oral anticoagulants-reasons, methods and current limitations. *J Thromb Thrombolysis*. 2013; 36: 187–194.
 19. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Peri-procedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e604-e633.
 20. Aronis KN, Hylek EM. Who, when and how to reverse non vitamin-Koral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41: 243–272.
 21. Lindahl TL, Wallstedt M, Gustafsson KM, Persson E, Hillarp A. More efficient reversal of dabigatran inhibition of coagulation by activated prothrombin complex concentrates and recombinant factor VIIa than by four-factor prothrombin complex concentrate. *Thromb Res*. 2015; 135: 544–547.
 22. Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E, Roquer J, Reverter JC, Sanz VV, Molina P, Lopez-Vilchez I, Diaz-Ricart M, Galan AM. Reversal of apixaban induced alterations in hemostasis by different coagulation factor concentrates: significance of studies in vitro with circulating human blood. *PLoS One* 2013; 8: e78696.
 23. Halim AB, Samama MM, Mendell J. Ex vivo reversal of the anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Res* 2014; 134: 909–913.
 24. Arellano-Rodrigo E, Lopez-Vilchez I, Galan AM, Molina P, Reverter JC, Carne X, Villalta J, Tassies D, Lozano M, Diaz-Ricart M, Escolar G. Coagulation factor concentrates fail to restore alterations in fibrin formation caused by rivaroxaban or dabigatran in studies with flowing blood from treated healthy volunteers. *Transfus Med Rev* 2015; 29: 242–249.
 25. Herzog E, Kasperit F, Kregg W, Mueller-Cohrs J, Doerr B, Niebl P, Dickneite G. Correlation of coagulation markers and 4F-PCC-mediated reversal of rivaroxaban in a rabbit model of acute bleeding. *Thromb Res* 2015; 135: 554–560.
 26. Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant associated bleeding. *Blood* 2014; 123: 1152–1158.
 27. Schulman S, Ritchie B, Nahiriak S, Gross PL et al. Reversal of dabigatran-associated major bleeding with activated prothrombin concentrate: a prospective cohort study. *Thromb Res* 2017; 152: 44–48.
 28. Majeed A, Agren A, Holmström M, Bruzelius M, Chaireti R, Odeberg J, Hempel EL, Magnusson M, Frisk T, Schulman S. Management of rivaroxaban or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood* 2017; 130: 1706–1712.
 29. Bouchard J, Ghannoum M, Bernier-Jean A, Williamson D, Kershaw G, Weatherburn C, et al. Comparison of intermittent and continuous extracorporeal treatments for the enhanced elimination of dabigatran. *Clin Toxicol* 2015; 53: 156–163.
 30. Parasrampur DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, Dishy V, Brown KS. Pharmacokinetics, safety and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost* 2015; 113: 719–727.
 31. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost* 2015; 113: 931–942.
 32. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Gansser D, Norris S, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Moschetti V, Gruenenfelder F, Reilly P, Kreuzer J. Safety, tolerability and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double blind phase 1 trial. *Lancet* 2015; 386: 680–690.
 33. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J. et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–520.
 34. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–441.
 35. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, Mathur VS, Castillo J, Bronson MD, Leeds JM, Mar FA, Gold A, Crowther MA. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–2424.
 36. Connolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Goodman S, Leeds J for the ANNEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131–41.
 37. Levy JH, Ageno W, Chan C, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI for the Subcommittee on control of anticoagulation. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 623–627.

THIEME VERLAG HOLDING
434406
34415.pdf