

Diplomarbeit

Perioperatives Gerinnungsmanagement

eingereicht von

Valentin Julian Gruber

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag. pharm. Dr. Eckhard Beubler

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil Dr.h.c Irmgard Lippe

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 28.08.2020

Valentin Julian Gruber eh

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die mich während des Studiums und der Erstellung der Diplomarbeit unterstützt haben.

Vielen Dank an meinen Diplomarbeitbetreuer Univ. Prof. Dr. Beubler für seine immerwährend prompten Antworten, die Korrektur der Diplomarbeit und seine konstruktive Kritik.

Besonderer Dank geht auch an Dr. Manfred Steifer und Dr. Julius Koglmann für ihre Ideen sowie ausnahmslose und tatkräftige Motivation während des gesamten Studiums.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	III
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	X
TABELLENVERZEICHNIS	XI
ZUSAMMENFASSUNG	XII
ABSTRACT	XIII
1. EINLEITUNG	1
1.1 HÄMOSTASE	1
1.1.1 PRIMÄRE HÄMOSTASE	1
1.1.2 SEKUNDÄRE HÄMOSTASE	2
1.1.3 REGULATION DER HÄMOSTASE	3
1.1.4 FIBRINOLYSE	4
1.1.5 GERINNUNGSFAKTOREN	4
1.2 LABORWERTE DER HÄMOSTASE	6
1.2.1 PROTHROMBINZEIT (PTZ/PT).....	6
1.2.2 AKTIVIERTE PARTIELLE THROMBOPLASTINZEIT (APTT).....	7
1.2.3 THROMBINZEIT (TZ).....	8
1.2.4 FIBRINOGEN	8
1.2.5 ANTITHROMBIN (AT)	8
1.2.6 ANTI-FAKTOR-XA-AKTIVITÄT	8
1.2.7 D-DIMER	9
1.2.8 PROTEIN C	9
1.2.9 ACTIVATED CLOTTING TIME (ACT)	9
1.2.10 ROTEM®	10
1.2.11 ECARIN CLOTTING TIME (ECT)	10
1.2.12 ASS/P2Y12 RESPONSE ASSAYS	10
1.2.13 ANDERE GERINNUNGSTESTS.....	10
2. METHODEN	11
3. ERGEBNISSE	12
3.1 PHARMAKOLOGIE DER HÄMOSTASE.....	12
3.1.1 THROMBOZYTENFUNKTIONSHEMMER	12
3.1.1.1 <i>Acetylsalicylsäure</i>	12

3.1.1.2	ADP(P2Y12)-Rezeptor Antagonisten	13
3.1.1.3	GPIIb/IIIa Antagonisten	14
3.1.2	ANTIKOAGULANZIEN	15
3.1.2.1	Heparine	15
3.1.2.2	Cumarine	18
3.1.2.3	Direkte Thrombininhibitoren	20
3.1.2.4	Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren	23
3.1.3	HÄMOSTYPTIKA	27
3.1.3.1	Desmopressin	27
3.1.3.2	Tranexamsäure	28
3.1.3.3	Gefrierfrischplasma (fresh frozen plasma, FFP)	29
3.1.3.4	Faktorenkonzentrate	29
3.1.3.5	Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa)	31
3.1.3.6	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA)	32
3.1.3.7	Thrombozytenkonzentrate	32
3.1.4	ANTIDOTE	34
3.1.4.1	Antidot für Heparin Therapie	34
3.1.4.2	Antidot für Cumarin Therapie	35
3.1.4.3	Antidot für Therapie mit direkten Thrombininhibitoren	36
3.1.4.4	Antidot für Therapie mit direkten/indirekten Faktor-Xa-Inhibitoren	37
3.2	NOTFALL	39
3.2.1	VORGEHEN BEI EINNAHME VON THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMERN	39
3.2.2	VORGEHEN BEI HEPARIN/HEPARINOIDEN THERAPIE	40
3.2.3	VORGEHEN BEI EINNAHME VON VITAMIN-K-ANTAGONISTEN	41
3.2.4	VORGEHEN BEI EINNAHME VON HIRUDINEN	43
3.2.5	VORGEHEN BEI EINNAHME VON DIREKTEN THROMBININHIBITOREN	43
3.2.6	VORGEHEN BEI EINNAHME VON DIREKTEN FAKTOR-XA-INHIBITOREN	45
3.3	PERIOPERATIVES GERINNUNGSMANAGEMENT IN DER ELEKTIVEN CHIRURGIE	47
3.3.1	THROMBOZYTENFUNKTIONSHEMMER	47
3.3.2	VITAMIN-K-ANTAGONISTEN	49
3.3.3	HEPARINE	50
3.3.4	DOAK	54
4.	DISKUSSION	57
4.1	NOTFALL	57
4.2	ELEKTIVE CHIRURGIE	58

4.3	DOAKS	59
	LITERATURVERZEICHNIS	62

Glossar und Abkürzungen

I/Ia	Fibrinogen/Fibrin
II/IIa	Prothrombin/Thrombin
III/TF	Faktor III, tissue factor, Gewebsthromboplastin
IV	Faktor IV
V/Va	Faktor V/aktivierter Faktor V
VII	Faktor VII
VIII	Faktor VIII
IX/IXa	Faktor IX/aktivierter Faktor IX
X/Xa	Faktor X/aktivierter Faktor X
XI	Faktor XI
XII/XIIa	Faktor XII/aktivierter Faktor XII
XIII	Faktor XIII
ACC	American College of Cardiology
ACT	activated clotting time
APC	aktiviertes Protein C
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin
BMS	bare metal stent
COX-1	Cyclooxygenase 1
CYP	Cytochrom P450
DAPT	duale Plättchentherapie
DDAVP	Desmopressin
DIC	disseminierte intravasale Koagulation
DES	drug eluting stent
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
dTT	diluted thrombin time
ECT	Ecarin clotting time
FEIBA/aPCC	Factor eight inhibitor bypassing activity
FFP	fresh frozen plasma, Gefrierfrischplasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GP Ib/IX	Glykoprotein Ib/IX

GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
GP VI	Glykoprotein VI
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
Hüft-TEP	Hüft-Totalendoprothese
ICD	implantierbarer-Kardioverter-Defibrillator
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
i.v.	intravenös
Knie-TEP	Knie-Totalendoprothese
MCF	maximum clot firmness
ML	maximum lysis
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAK	neue orale Antikoagulanzen
NPH-Insulin	Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin
ÖGARI	Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin
PCI	Perkutane Koronarintervention
PDGF	platelet-derived-growth-factor
PF4	platelet factor 4
p.o.	per oral
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PTZ	Prothrombinzeit
RES	retikuloendotheliale System
rFVIIa	rekombinanter aktivierter Faktor VII
s.c.	subcutan
TE	Thromboembolie
TIA	transitorisch ischämische Attacke
t-PA	tissue plasminogen activator
TRALI	transfusion related lung injury
TXA2	Thromboxan A2
TZ	Thrombinzeit
UFH	unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern
VTE	venöse Thromboembolie

vWF

von-Willebrand-Faktor

V₂R

Vasopressinrezeptor Typ 2

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMA DER ZELL-BASIEREN HÄMOSTASE NACH HOFFMAN UND MONROE (4)	2
ABBILDUNG 2: MESSPUNKTE DER UNTERSCHIEDLICHEN LABORTTESTS (7)	6
ABBILDUNG 3: FORMEL ZUR BERECHNUNG DER INR (8)	7
ABBILDUNG 4: STRATIFIZIERUNG DES BLUTUNGSRISIKO (83)	48
ABBILDUNG 5: PROTOKOLL DER PAUSE STUDIE (87)	56

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ÜBERSICHT ÜBER DIE GERINNUNGSFAKTOREN.....	5
TABELLE 2: HAS-BLED SCORE, ≥ 3 BESTEHT EIN HOHES BLUTUNGSRISIKO (85).....	50
TABELLE 3: STRATIFIZIERUNG DES THROMBOEMBOLIERISIKO MODIFIZIERT NACH SCHELLONG ET AL. (2018) (83,85).....	53

Zusammenfassung

Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Pharmakologie der gerinnungshemmenden Medikamente, dem perioperativen Management bei Einnahme von Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern im Notfallsetting sowie bei elektiver Chirurgie, dem Vorgehen bei Blutung unter Antikoagulanzen und der Verfügbarkeit sowie dem Einsatz von Hämostyptika und Antidoten. Es gilt Konzepte für den Umgang mit den oben genannten Situationen zu erarbeiten.

Methoden

Es ist eine Stichwortsuche in wissenschaftlichen Datenbanken wie PubMed und Google Scholar durchgeführt worden. Die einzelnen Artikel sind den Kapiteln zugeteilt und ihre Aussagen verglichen worden.

Ergebnisse

Medikamente wie die Cumarine welche bereits lang im Einsatz sind, sind wie erwartet durch unzählige Studien untersucht. Es gibt klare Richtlinien zum perioperativen Management und aussagekräftige Laboruntersuchungen, um den Grad der Antikoagulation zu bestimmen. Die Wirksamkeit der DOAKs ist im Rahmen von Zulassungsstudien ebenso untersucht worden. Jedoch ist der Umgang mit DOAKs im perioperativen Setting schlechter erforscht. Besonders die Aufhebung der Antikoagulation und die Verfügbarkeit aussagekräftiger Laboruntersuchungen stellen hier große Probleme dar.

Diskussion

Guidelines zum perioperativen Gerinnungsmanagement müssen aufgrund der rasch fortschreitenden Entwicklungen im Bereich der DOAKs überarbeitet werden. Dasselbe gilt für die Bridging Therapie, nachdem Studien durchgeführt worden sind, welche diese Praxis infrage stellen. Gefordert werden sollten auch geeignete Laboruntersuchungen und Antidote im Rahmen der Zulassung von neuen Antikoagulanzen, um die Patientensicherheit garantieren zu können.

Abstract

Introduction

This paper deals with the pharmacology of anticoagulants, the perioperative management of patients on anticoagulant in emergency as well as elective setting, the management of bleeding in patients on anticoagulants and furthermore the use of antidotes. It is our objective to establish concepts regarding aforementioned situations.

Methods

A keyword search has been conducted on scientific databases such as PubMed and Google Scholar. The articles were then compared in the respective chapters.

Results

Drugs like coumarins which have been in use for a long time, have been examined in numerous trials. There are precise Guidelines concerning their perioperative management and laboratory tests to determine the levels of anticoagulation. Die efficacy of DOACs has been proven too in clinical trials, however their perioperative management as wells as the availability of antidotes and significant laboratory examinations is still a problem

Discussion

Guidelines concerning the perioperative management of anticoagulation have to be reworked to keep up with the rapidly progressing developments in the area of DOACs. Another practice which has to be looked into in the following years is bridging therapy as several trials have questioned its use. The requirement for the approval of new anticoagulants should be the availability of specific antidotes as well as laboratory examinations to ensure patient safety.

1. Einleitung

Die folgende Einleitung beschäftigt sich mit dem Ablauf der Hämostase, ihren Komponenten, ihrer Regulation sowie den unterschiedlichen Gerinnungstests.

1.1 Hämostase

Die Verletzung eines Gefäßes mit anschließendem Austritt von Blut führt zur Aktivierung eines komplexen Systems mit dem Ziel, die Blutung zu stillen und die Wundheilung zu initiieren. Das hämostatische System des menschlichen Körpers setzt sich aus den Thrombozyten, den Gerinnungsfaktoren sowie der Gefäßwand zusammen. (1,2)

Die Hämostase wird klassisch in zwei Phasen unterteilt, welche im Modell vereinfacht sequentiell, in Realität jedoch parallel ablaufen und miteinander verknüpft sind.

Die primäre Hämostase beruht auf einer Vasokonstriktion und Thrombozytenaggregation, um die Blutung rasch zu stillen. Dieser Vorgang dauert Sekunden bis wenige Minuten. Die sekundäre Hämostase sichert anschließend den Verschluss des verletzten Gefäßes durch die Bildung eines Fibrinpfropfens. Dieser Prozess dauert physiologisch mehrere Minuten. (1,2)

1.1.1 Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase lässt sich in mehrere Schritte unterteilen. Zuerst folgt die Thrombozytenadhäsion, welche über die Glykoproteinkomplexe GPIb/IX, GPIIb/IIIa sowie GPVI, welche alle an der Zelloberfläche der Thrombozyten liegen, vermittelt wird. Durch die Verletzung eines Gefäßes wird subendothelial gelegenes Kollagen freigelegt, außerdem sezerniert das verletzte Endothel von-Willebrand-Faktor (vWF). Die Thrombozyten adhären mithilfe des GPIb/IX an vWF, welcher an das freigelegte Kollagen gebunden ist. Dieser Prozess sowie die zu diesem Zeitpunkt bereits gebildeten kleinen Mengen an Thrombin (FIIa) führen zu einer Aktivierung der Thrombozyten. Die Thrombozyten, in ihrer nicht aktivierten Form diskoidale zellkernlose Zellen, bilden Pseudopodien aus, um die Bindung an Kollagen zu verstärken. Es kommt zu einer Aktivierung des GPIIb/IIIa, welches über die Bindung von Fibrinogen (I) eine Quervernetzung der Thrombozyten untereinander bewirkt. In den Thrombozyten gelegene α -Granula schütten Thrombospondin aus, wodurch die Quervernetzung der Thrombozyten irreversibel wird. Außerdem schütten die α -Granula Wachstumsfaktoren wie den platelet-derived-growth-factor (PDGF) zur Wundheilungsförderung der Gefäßwand und die Gerinnungsfaktoren V und VIII aus, um

im Plasma vorhandenen V in seine aktivierte Form (Va) um. Dieser Xa/Va Komplex bildet eine kleine Menge Thrombin, welche noch nicht für die Bildung des Thrombus ausreicht, sondern viel mehr die Bedingungen schafft, um in der Amplifikationsphase größere Mengen Thrombin zu bilden. Thrombin aktiviert wiederum die Thrombozyten, welche V aus ihren α -Granula ausschütten, der anschließend durch Xa oder Thrombin aktiviert wird. Faktor VIII (VIII) wird durch den von-Willebrand-Komplex abgespaltet und aktiviert. An GPIb/IX gebundenes Thrombin spaltet weiter VIII und IX aus Makromolekülen. Am Ende der Amplifikationsphase liegen VIIIa und Va als Kofaktoren an der Thrombozytenmembran vor und die Produktion größerer Mengen Thrombin beginnt. In der Propagationsphase werden hoch affine Rezeptoren für Xa, IXa und XI an der Thrombozytenmembran exprimiert, welche eine bedeutende Rolle in der Bildung der Gerinnungskomplexe spielen. Der so genannte *Tenasekomplex*, bestehend aus VIIIa und IXa, aktiviert weiter X. Der *Prothrombinasekomplex*, bestehend aus Xa und Va, führt durch Bildung großer Mengen von Thrombin aus Prothrombin (II) zum so genannten *thrombin burst*. Thrombin führt Fibrinogen (I) in seine aktive Form (Fibrin, Ia) über, welches Fibrinnetze bildet, in welche sich Thrombozyten mit ihren GPIIb/IIIa Rezeptoren einbinden. (4)

1.1.3 Regulation der Hämostase

Da es sich bei der Blutgerinnung um ein sich selbst verstärkendes System handelt, ist es wichtig für den menschlichen Organismus, Kontrolle ausüben zu können, um die Gerinnung lokal auf die verletzte Stelle zu beschränken. Hierfür besitzt der Körper Proteine, welche die Gerinnungsfaktoren durch Komplexbildung inaktivieren oder ihre Spezifität verändern können. (3)

Antithrombin (AT) ist ein physiologischer Gerinnungshemmer, indem es mit IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa Komplexe bildet. Diese Wirkung von AT wird durch körpereigene Heparine aus Mastzellen und basophilen Granulozyten 1000fach verstärkt. Zusätzlich übt Thrombin eine antikoagulatorische Wirkung aus, indem es von dem an Endothelzellen exprimierten Rezeptor Thrombomodulin gebunden wird. Dadurch wird das in der Leber synthetisierte Protein C in seine aktive Form (aktives Protein C, APC) übergeführt. Protein C ist eine Protease, welche in Anwesenheit von Protein S, einem weiteren in der Leber synthetisierten, gerinnungshemmenden Protein, Va und VIIIa durch Proteolyse inaktiviert. Thrombin wird ebenfalls durch α_1 -Antitrypsin und α_2 -Makroglobulin antagonisiert. (3)

1.1.4 Fibrinolyse

Um durch Defekte verschlossene Gefäße wieder durchgängig zu machen, wird lokal am Thrombus die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin durchgeführt. Dies geschieht durch den Gewebs-Plasminogenaktivator (tissue plasminogen activator, t-Pa), eine durch vasoaktive Stoffe wie Thrombin aus den Endothelzellen freigesetzte Protease. Die Wirkung von t-Pa wird durch α_2 -Antiplasmin auf den Thrombus beschränkt, welches frei zirkulierendes Plasmin inaktiviert. Außerdem ist die Aktivierung von Plasminogen im Bereich des Thrombus durch die Bindung von Plasminogen und t-Pa an Fibrin effektiver. Weiters kann Plasminogen durch die Urokinase, einer in der Niere gebildeten Protease, aktiviert werden. Plasmin führt durch den proteolytischen Abbau von Fibrin in kleinere Moleküle zu einer Hemmung von Thrombin. Zudem spaltet es die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VIII, IX, XI, XII und übt dadurch seine gerinnungshemmende Wirkung aus. (1,3)

1.1.5 Gerinnungsfaktoren

Die Gerinnungsfaktoren werden mit römischen Ziffern bezeichnet, ihre aktivierte Form wird mit „a“ gekennzeichnet. Sie sind bis auf IV alle Proteine. Die Faktoren I, II, V, VII, IX, X, XIII werden in der Leber synthetisiert. Der Angriffspunkt für die Therapie mit Cumarinen sind die Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren, II, VII, IX und X. Bei der Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen werden entweder die Wirkung von Thrombin oder Xa gehemmt. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Funktion sowie Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren. (2,3)

Nummer/Name	Funktion	T _{1/2} (h)
I, Fibrinogen	Vorstufe von Fibrin (Ia)	96
II, Prothrombin	Vorstufe von Thrombin (IIa)	72
II, Gewebsthromboplastin	Kofaktor, subendothelial	-
IV, Ca ²⁺	Kofaktor	-
V, Proakzelerin	Bestandteil der Prothrombinase, Kofaktor bei Aktivierung von II zu IIa	20
VI	nicht vergeben	
VII, Prokonvertin	aktiviert im VIIa/TF/Ca ²⁺ /P-Lip Komplex FX	5
VIII, Antihämophiliefaktor A	aktiviert im VIIIa/FXa/Ca ²⁺ /P-Lip Komplex FX	12
IX, Antihämophiliefaktor B, Christmann Faktor	aktiviert im VIIIa/IXa/Ca ²⁺ /P-Lip Komplex FX	24
X, Stuart-Prower Faktor	Bestandteil der Prothrombinase, Kofaktor bei Aktivierung von II zu IIa	30
XI, Plasma thromboplastin antecedent, Rosenthal Faktor	XIa führt IX zu IXa über	48
XII, Hagemann-Faktor	XIIa führt XI zu XIa über	50
XIII, Fibrinstabilisierender Faktor	führt zur Vernetzung von Fibrin	250?
von-Willebrand Faktor	bindet an VIIIa	-
Protein C	Protease, spaltet Va und VIIIa	6
Protein S	Kofaktor für aPC	
Antithrombin (AT)	inaktiviert IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa	
α ₁ -Antitrypsin	Antagonist von IIa	
α ₂ -Makroglobulin	Antagonist von IIa	
Plasminogen	spaltet Fibrin als Plasmin	
α ₂ -Antiplasmin	hemmt Plasmin	

Tabelle 1: Übersicht über die Gerinnungsfaktoren (2)

1.2 Laborwerte der Hämostase

Aufgrund der hohen Komplexität des Gerinnungssystems und um eine exakte Labordiagnostik zu gewährleisten, ist die korrekte Abnahme der zu untersuchenden Blutprobe essentiell. Die Abnahme aus liegenden Kathetern soll erst nach vorhergegangener Spülung erfolgen. Wird das Blut mittels Butterfly abgenommen, soll das Gerinnungsröhrchen erst als Zweites gefüllt werden, um eine nicht ausreichende Füllung durch Luft im System zu verhindern. Die Blutabnahme zur Gerinnungsdiagnostik erfolgt über ein standardisiertes Citratröhrchen, welches unbedingt bis zur Markierung gefüllt werden muss, da sonst ein falsches Blut/Citrat-Verhältnis vorliegt und die Probe nicht verwertet werden kann. Durch das Citrat wird Ca^{2+} im Blut gebunden und dieses dadurch ungerinnbar gemacht. Nach Abnahme soll das Röhrchen einige Male geschwenkt werden, um die Durchmischung zu gewährleisten. Bei der Abnahme sollen außerdem eine zu lange Stauung sowie ein zu starker Sog vermieden werden. Zur Veranschaulichung der Gerinnungstests kann das klassische Modell der Hämostase (siehe Abbildung 2) verwendet werden, im Wissen, dass in vivo das zellbasierte Modell nach Hoffman und Monroe korrekt ist. (5,6)

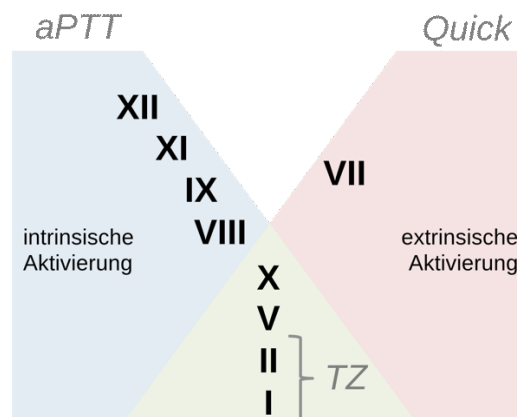


Abbildung 2: Messpunkte der unterschiedlichen Labortests (7)

1.2.1 Prothrombinzeit (PTZ/PT)

Synonyme für die PTZ sind die Thromboplastinzeit (TPZ), Quick-Wert, Normotest und International Normalised Ratio (INR), wobei diese Testsysteme alle den *tissue factor pathway* (extrinsische Gerinnung) messen. Die PTZ ist vor allem von der Faktor VII Aktivität abhängig, die Faktoren I, II, V und X werden auch damit erfasst. Es wird die Zeit in Sekunden gemessen, welche von der Zugabe des Thromboplastinreagenzes bis zur Fibrinpolymerisation vergeht. Die gemessene Zeit wird im Verhältnis, also in Prozent, zu

der Zeit eines Standardplasmas (100%) angegeben. Der Normalbereich liegt zwischen 80 und 140%, wobei erhöhte Werte keine klinische Relevanz besitzen. (5,6)

Niedrige Werte entstehen durch einen Mangel der erfassten Gerinnungsfaktoren, welcher durch eine Lebersynthesestörung, einen Vitamin K Mangel sowie einer Therapie mit Antikoagulanzen wie Vitamin-K-Antagonisten, Thrombininhibitoren oder direkten Faktor-Xa-Inhibitoren entstehen kann. Die PTZ kann daher zur Diagnostik der Leberfunktion, eines Vitamin-K Mangels oder von Gerinnungsstörungen herangezogen werden. Eine erniedrigte PTZ bei normaler aPTT weist auf einen VII Mangel hin. Zur Diagnostik der Antikoagulation mit direkten Thrombininhibitoren oder direkten Faktor-Xa-Inhibitoren ist die PTZ nicht geeignet, da sie durch diese dosisunabhängig verändert wird. (5,6)

Die INR gibt das Verhältnis der PTZ des Patienten zur PTZ eines Normalplasmas an und korrigiert dieses mit dem spezifischen International Sensitivity Index (ISI) für das verwendete Reagenz. Die INR ist ausschließlich zur Beurteilung der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten vorgesehen. (5,6)

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{TPZ-Patientenplasma (sec)}}{\text{TPZ-Normalplasmapool (sec)}} \right]^{\text{ISI}}$$

Abbildung 3: Formel zur Berechnung der INR (8)

1.2.2 Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die Messung der aPTT erfasst alle prokoagulatorischen, plasmatischen Gerinnungsfaktoren außer VII, XIII und vWF (I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII). Hierbei wird die Zeit gemessen, welche von der Zugabe von Ca^{2+} zu dem ungerinnbar gemachten Plasma bis zu der Fibrinpolymerisation vergeht. Die gemessenen Werte und der Normbereich sind nicht standardisiert, da die Testsysteme unterschiedliche Reagenzien verwenden. Daher ist es wichtig, den für den Test verwendeten Normbereich zu kennen. (5,6)

Eine normale aPTT schließt eine Störung der plasmatischen Gerinnung nahezu aus, erniedrigte Werte haben keine klinische Relevanz. Eine verlängerte aPTT kann auf hämorrhagische Diathesen wie Hämophilie A, Hämophilie B, von Willebrand Jürgens Syndrom oder erworbene Faktorenmangel hinweisen. Die aPTT wird zur Therapieüberwachung von unfraktioniertem Heparin (UFH) und Argatroban sowie zur

Abklärung einer Blutungsneigung verwendet. Außerdem wird die aPTT durch Antikoagulanzen (Niedermolekulares Heparin, Heparinoide, Vitamin-K-Antagonisten, direkte Thrombininhibitoren, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren) nicht dosisabhängig verlängert. Beachtet werden muss auch, dass die Abnahme aus mit Heparin kontaminierten Kathetern zu einer fälschlich verlängerten aPTT führt, was durch die Bestimmung der Thrombinzeit nachgewiesen werden kann. (5,6)

1.2.3 Thrombinzeit (TZ)

Die TZ misst die Zeit, welche zwischen der Zugabe eines Thrombinreagenz zu Citratblut und der Fibrinpolymerisation vergeht. Die TZ ist verlängert bei Anwesenheit von Heparin oder direkten Thrombininhibitoren in der Probe, da diese auch das Thrombinreagenz hemmen. Außerdem ist die TZ auch bei Hyperfibrinolyse sowie seltenen Fibrinsynthesestörungen verlängert. Der Normbereich liegt <17s. Bei der Therapie mit UFH, welche durch die TZ überwacht werden kann, werden Werte von 40 bis 60 Sekunden angestrebt. Zur Quantifizierung der Plasmakonzentration von Dabigatran soll der speziell kalibrierte Hemoclot TI® (diluted thrombin time, dTT) verwendet werden. (5,9)

1.2.4 Fibrinogen

Bei der Fibrinogenbestimmung wird die Konzentration entweder aus der Gerinnungszeit nach Thrombinzugabe oder durch Quantifizierung des Ausmaßes der Trübung der Probe nach der Gerinnselbildung abgeleitet. Der Normbereich liegt bei 1,8-3,9g/L, bei Akute-Phase-Reaktionen wie Infektionen oder Sepsis ist die Fibrinkonzentration erhöht, bei disseminierter intravasaler Koagulation (DIC) niedriger. (5)

1.2.5 Antithrombin (AT)

Die Messung von AT erfolgt durch Zugabe von Thrombin und Heparin aus dem Plasma. Es lässt sich damit die Leberfunktion sowie ein etwaiger AT Mangel abschätzen. Der Normbereich liegt bei 80-120%. (5)

1.2.6 Anti-Faktor-Xa-Aktivität

Es wird die Hemmung von einer definierten Menge Xa durch das Patientenplasma gemessen. Die Restaktivität von Xa wird bestimmt und ist umgekehrt proportional zu der Anti-Faktor-Xa-Aktivität. Durch diese Laboruntersuchung kann die antikoagulatorische

Wirkung verschiedener Antikoagulanzen (UFH, NMH, Danaparoid, Fondaparinux) bestimmt werden. Es ist äußerst wichtig, dass das verwendete Antikoagulans bekannt ist, da der Test für jedes einzeln kalibriert werden muss. Die Tal- sowie Zielspiegel sind für jedes Antikoagulans unterschiedlich. Selbst bei Anwesenheit von geringen Mengen direkter Faktor-Xa-Inhibitoren ist die Anti-Faktor-Xa-Aktivität stark erhöht, was jedoch nicht mit der tatsächlichen antikoagulatorischen Wirkung übereinstimmt. Um ihre Plasmaspiegel bestimmen zu können, müssen ebenfalls spezielle kalibrierte Tests verwendet werden. Die Anti-Faktor-Xa-Aktivität kann zur Bestimmung der Wirkung der Antikoagulanzen bei therapeutischer Gabe sowie bei prophylaktischer Gabe bei Patientinnen/bei Patienten mit Niereninsuffizienz verwendet werden. (5,10)

1.2.7 D-Dimer

D-Dimer wird aufgrund seines hohen negativen prädiktiven Werts zum Ausschluss einer Thromboembolie verwendet, da ein negativer Wert diese praktisch ausschließt. Eine Erhöhung des D-Dimers ist jedoch nicht spezifisch und kann durch eine Reihe von Faktoren ausgelöst werden (Thromboembolie, Krebs, Entzündungsreaktionen, chirurgische Eingriffe, etc.). (5)

1.2.8 Protein C

Die Bestimmung von Protein C erfolgt über einen Aktivitätstest. Der Normbereich liegt zwischen 80% und 120%. Es kann ein Protein C Mangel erkannt werden, welcher durch Vitamin-K-Antagonisten entstehen kann. Außerdem kann Protein C im Rahmen einer systemischen Aktivierung der Gerinnung (DIC) vermindert sein. (5)

1.2.9 Activated clotting time (ACT)

Die ACT wird aus Vollblut bestimmt, indem nach Zugabe von Kaolin die Zeit bis zur Bildung eines Gerinnsels gemessen wird. Der Normbereich der ACT beträgt 120-150 Sekunden, bei Antikoagulation kann er >600 Sekunden betragen. Die ACT erlaubt die Bestimmung von UFH und direkter Thrombininhibitoren im Hochdosisbereich (Herz-Lungen-Maschine, Herzkatheter). (5)

1.2.10 ROTEM®

ROTEM® ist eine Form der Thrombelastometrie, mit welcher die Festigkeit und Stabilität des Fibringerinnsels beurteilt werden kann. Das Vollblut wird in eine Küvette mit einem rotierenden Stempel hinzugefügt. Die bei der Gerinnung entstehenden Fibrinfäden bremsen den Stempel. Das Ausmaß der Bewegungsreduktion wird über die Zeit gemessen und dokumentiert. Die *clotting time* (CT), *maximum clot firmness* (MCF) und *maximum lysis* (ML) werden bestimmt. Es existieren mehrere Tests wie z.B. der FIBTEM®, welcher durch Zugabe eines Thrombozytenaggregationshemmers rein den Fibrinanteil des Gerinnsels untersucht. (5)

1.2.11 Ecarin Clotting Time (ECT)

Die ECT wird zur Bestimmung der direkten Thrombininhibitoren angewendet. Das Schlangengift Ecarin spaltet Prothrombin. Eines der Spaltprodukte, Meizothrombin, spaltet wiederum ein chromogenes Substrat. Durch die direkten Thrombininhibitoren wird dieser Vorgang gehemmt und durch das Ausmaß der Hemmung kann auf die Plasmakonzentration zurückgeschlossen werden. (11)

1.2.12 ASS/P2Y12 Response Assays

Aspirin response unit assays (ARU) und P2Y12 response unit assays (PRU) können verwendet werden, um eine mögliche Resistenz gegenüber Aspirin oder ADP-Rezeptor-Antagonisten zu bestimmen. Von ihnen kann auch die plättchenhemmende Funktion abgelesen werden, wodurch sie im Notfall zur Bestimmung der Thrombozytenaktivität potentiell nützlich sein können. (12)

1.2.13 Andere Gerinnungstests

Für spezifische Fragestellungen stehen noch einige weitere Gerinnungstests wie Einzelfaktoranalysen, Lupus-Antikoagulans etc. zur Verfügung. (5)

2. Methoden

Die verwendeten wissenschaftlichen Artikel sind hauptsächlich über die Online-Datenbank PubMed sowie Google Scholar gesucht worden. Die Suche ist über allgemeine Stichwörter wie zum Beispiel *Antikoagulation, perioperatives Management der Antikoagulation, anticoagulation surgery guidelines* sowie spezifischen Stichwörter wie *dabigatran reversal, rivaroxaban assays* erfolgt. Es ist auf die Aktualität der Artikel geachtet worden, veraltete Literatur, welche durch neuere bereits widerlegt worden ist, ist nicht inkludiert worden. Aus wissenschaftlichen Artikeln und Guidelines ist auch die zugrundeliegende Literatur evaluiert und ausgewertet worden. Die einzelnen Artikel sind den Kapiteln zugeteilt und ihre Aussagen verglichen worden.

Die Hauptfragestellung war, ob es klar definierte Vorgaben zum Umgang mit den verschiedenen Antikoagulanzen im perioperativen Setting gibt und welche wissenschaftliche Begründung hinter diesen Vorgaben steht.

3. Ergebnisse

3.1 Pharmakologie der Hämostase

3.1.1 Thrombozytenfunktionshemmer

Thrombozytenfunktionshemmer greifen grundsätzlich in die Verstärkungsmechanismen der Thrombozytenaktivierung ein. Jedoch wird durch die beiden zur Verfügung stehenden Gruppen, die COX-Inhibitoren und die ADP(P2Y₁₂)-Rezeptor Antagonisten, lediglich einer der Mechanismen gehemmt. Der jeweils andere Verstärkungsmechanismus sowie die Aktivierung der Thrombozyten ist weiterhin möglich, weshalb sie nicht zu den starken Thrombozytenfunktionshemmern zählen. Es existiert eine weitere Wirkstoffgruppe, die GPIIb/IIIa-Antagonisten, welche in die Aggregation der Thrombozyten eingreifen, indem sie sich das Prinzip der Ligandenbindung zunutze machen. (1)

3.1.1.1 Acetylsalicylsäure

Die Acetylsalicylsäure (ASS) ist ein Hemmer der Cyclooxygenase-1 (COX-1), welche in den Thrombozyten Arachidonsäure zu TXA₂ umwandelt, das selbst zur Thrombozytenaktivierung dient, jedoch noch wichtiger, die thrombozytenaktivierende Wirkung von Thrombin und ADP verstärkt. Die COX-1 wird irreversibel acetyliert, wodurch die Thrombozyten für ihre Lebensdauer von ca. 8 Tagen in ihrer TXA₂ Bildung gehemmt werden. Da Thrombozyten zellkernlose Zellen sind, können sie COX-1 nicht neu synthetisieren. (1,13)

In der zur Thromboemboliephrophylaxe verwendeten Dosis von 100mg per os (p.o.) ist ASS hauptsächlich im Pfortaderblut wirksam, da es anschließend rasch deacetyliert wird und als Salicylsäure lediglich reversibel an COX-1 binden kann. Daher wirkt ASS in niedriger Dosis relativ selektiv auf Thrombozyten. ASS wird in Akutsituationen wie dem akuten Koronarsyndrom eingesetzt, da es die Mortalität vermindert. Zur Sekundärprophylaxe nach Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Ereignissen und nach interventionellen oder gefäßchirurgischen Eingriffen ist ASS ebenfalls indiziert. Zur Primärprophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen soll es jedoch nicht verwendet werden, da es für diese Indikation nicht effektiv ist und die Patientin/den Patienten einem erhöhten Blutungsrisiko aussetzt. Außerdem können unter ASS Therapie gastrointestinale Beschwerden wie Sodbrennen, Magenulzera und Blutungen vorkommen. (13–15)

3.1.1.2 ADP(P2Y₁₂)-Rezeptor Antagonisten

Es gibt zwei Gruppen unter den ADP(P2Y₁₂)-Rezeptor Antagonisten. Die Thienopyridine mit Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin als Wirkstoffe werden als Pro-Drug eingenommen. Nachdem die Wirkstoffe hepatisch in aktive Metabolite umgewandelt worden sind, hemmen sie irreversibel und nicht kompetitiv den thrombozytären P2Y₁₂-ADP-Rezeptor, indem sie eine kovalente Bindung mit ihm eingehen. Dadurch wird die von ADP vermittelte Thrombozytenaggregation gehemmt. Aufgrund der Notwendigkeit der Metabolisierung tritt die maximale Wirkung der Thienopyridine erst nach 4-6 Tagen ein, sie hält wie die von ASS für die Lebensdauer der Thrombozyten, ca. 8 Tage, an. (1,13)

In der Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine gibt es lediglich den Wirkstoff Ticagrelor. Im Gegensatz zu den Thienopyridinen entfaltet dieser seine Wirkung direkt, er muss also nicht zuerst hepatisch aktiviert werden und blockiert den P2Y₁₂-ADP-Rezeptor reversibel und nicht kompetitiv. Daher ist der Wirkungseintritt von Ticagrelor schneller und nach Absetzen kommt es auch früher zur Beendigung der Wirkung im Vergleich zu den Thienopyridinen, das heißt, die Wirkung ist besser steuerbar. Jedoch muss Ticagrelor aus diesem Grund auch öfter eingenommen werden, was die Therapieadhärenz erschweren kann. (1,13)

Clopidogrel und Prasugrel werden bei Patientinnen/Patienten mit akutem Koronarsyndrom in Kombination mit ASS verwendet. Bei dieser Indikation wird mit einer höheren Aufsättigungsdosis gestartet, im Falle von Clopidogrel mit 300-600mg, im Falle von Prasugrel mit 60mg. Die anschließende Erhaltungsdosis beträgt 75mg/Tag für Clopidogrel und 10mg/Tag für Prasugrel. Wiviott et al. (2007) haben in einer Studie gezeigt, dass durch 60mg Prasugrel eine stärkere und schnellere Plättchenhemmung als durch 600mg Clopidogrel erreicht wird. Ticagrelor wird ebenfalls mit einer Dosis von 2x90mg/Tag im Rahmen des akuten Koronarsyndroms eingesetzt. Um, wie oben bereits besprochen, beide Wege der Verstärkung der Thrombozytenaktivierung zu hemmen, wird eine duale Plättchentherapie mit Clopidogrel und ASS für 12 Monate nach Stent Implantation verabreicht. (13,16)

Ticlopidin wird mittlerweile aufgrund einer Vielzahl von unerwünschten Nebenwirkungen wie Nausea, Emesis und Leukopenien, in schweren Fällen Agranulozytose, nicht mehr verschrieben. Das Risiko von Blutungen ist bei Clopidogrel und Prasugrel ähnlich. Aufgrund der hepatischen Metabolisierung durch Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme müssen

Interaktionen mit CYP-Induktoren wie Rifampicin oder CYP-Inhibitoren wie Verapamil beachtet werden, da es hierdurch zu Schwankungen in der Plasmakonzentration kommen kann. Bei Clopidogrel muss beachtet werden, dass eine Resistenz gegen Clopidogrel beschrieben wird. Es gibt genetische Varianten des CYP2C9 Enzyms, welche den Wirkstoff in der Leber in seine aktiven Metaboliten überführt, wodurch dieser Vorgang nur noch schlecht oder nicht mehr funktioniert. Bei Ticagrelor wird außerdem Dyspnoe beschrieben, welche bei ca. 15% der Patientinnen/der Patienten auftritt. (1,13,15,16)

3.1.1.3 GPIIb/IIIa Antagonisten

GPIIb/IIIa hat die Aufgabe, die Thrombozyten untereinander mit Fibrinogen und vWF zu vernetzen. Sobald GPIIb/IIIa zu zumindest 80% gehemmt wird, wird die Thrombozytenaggregation dadurch vollständig gehemmt. Die drei Vertreter dieser Klasse der Thrombozytenfunktionshemmer sind Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban. (1,13)

Abciximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, der nach Bolusgabe (0,25mg/kg Körpergewicht) hochaffin die IIIa-Untereinheit des GPIIb/IIIa Rezeptor, sowie nicht selektiv die IIB-Untereinheit bindet und ihn dadurch hemmt. Die Wirkung ist langanhaltend, denn Abciximab kann allein nach einmaliger Gabe 2 Wochen lang im Blut nachgewiesen werden. (1,13)

Eptifibatid ist ein zyklisches, synthetisch hergestelltes Hexapeptid, welches eine Strukturverwandschaft mit dem Schlangengift Barbourin besitzt. Es blockiert selektiv die IIB-Untereinheit des Rezeptors, ist jedoch weniger affin als Abciximab, daher ist auch die Wirkung kürzer, ungefähr 2-5 Stunden. (1,13)

Tirofiban bindet hochaffin ebenfalls an die IIB-Untereinheit, die Halbwertszeit ist kurz und die Wirkdauer beträgt ca. 2 Stunden. Eptifibatid und Tirofiban werden biliär und renal eliminiert. Alle drei Wirkstoffe werden einerseits vor perkutanen Koronarinterventionen (PCI) intravenös (i.v.), Abciximab und Eptifibatid primär als Bolus, anschließend auch nach PCI in einer Erhaltungsdosis als Infusion, Abciximab für bis zu 24 Stunden, Eptifibatid bis zu 72 Stunden und Tirofiban bis zu 108 Stunden verabreicht. Eine Phase III Studie mit 2099 Patienten hat gezeigt, dass die Gabe von Abciximab in Kombination mit ASS und Heparin

die Mortalität sowie das Risiko eine Koronar-Bypass Operation oder weitere PCI innerhalb von 30 Tagen vermindert. (17)

Unter GPIIb/IIIa-Antagonisten-Therapie besteht ein erhöhtes Risiko an Blutungskomplikationen. Besonders auf die Einstichstelle der PCI an der Arteria femoralis muss geachtet werden. Die erhöhte Rate an schweren Blutungen, welche in der bereits genannten Phase III Studie aufgetreten ist, hat in einer weiteren Studie durch Reduktion der Heparin Dosis vermindert werden können. GPIIb/IIIa-Antagonisten dürfen nicht gegeben werden, wenn ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, zum Beispiel nach rezenter Operation oder Schlaganfall. Eptifibatid ist bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert, für Tirofiban muss eine Dosisanpassung erfolgen. Da Abciximab ein chimärer Antikörper ist, kann es bei wiederholter Gabe zu einer Antikörperbildung mit nachfolgender Überempfindlichkeitsreaktion kommen. (1,13,17)

3.1.2 Antikoagulanzen

Antikoagulanzen sind neben den Thrombozytenfunktionshemmern die zweite Klasse der antithrombotisch wirksamen Stoffe. Ihre Wirkung beruht auf der Hemmung von Thrombin durch Eingriffe an unterschiedlichen Stellen der Gerinnungskaskade. Es werden grundsätzlich vier Wirkprinzipien unterschieden, denen die Antikoagulanzen zugeordnet werden. Die Aktivierung von AT, die Hemmung der Vitamin-K-Reduktase, die direkte Hemmung von Xa sowie die direkte Hemmung von Thrombin. (1)

3.1.2.1 Heparine

AT ist, wie bereits oben besprochen, in der Lage Thrombin und Xa in ihrer frei im Blut zirkulierenden Form zu hemmen, wobei die Wirkung von AT allein nicht besonders hoch ist. Diese inhibitorische Wirkung kann jedoch durch Heparine, körpereigen oder von außen zugeführt, auf das 1000-Fache gesteigert werden, indem sie mit AT über eine spezifische Pentasaccharidsequenz interagieren. Es gibt unterschiedliche Formen von Heparinen, die zur Antikoagulation benützt werden. (13)

3.1.2.1.1 Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Das aus der Darmmukosa von Schweinen isolierte UFH hat eine sehr heterogene Molekulargewichtsverteilung. UFH ist ein inhomogenes Gemisch negativ geladener Glykosaminoglycane, welche aus 15-150 Hexose Einheiten - im Durchschnitt aus 35 Hexose

Einheiten - bestehen. Damit UFH seine antikoagulatorische Wirkung entfalten kann, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Das Molekül muss zumindest einmal die spezifische Pentasaccharidsequenz enthalten, welche benötigt wird, um AT zu binden. Nur etwa 30% der Moleküle in den kommerziell erhältlichen Heparinen besitzen diese Sequenz, da bei der Isolation des Wirkstoffs nicht auf die Struktur geachtet wird. (1)
2. Das Heparin Molekül muss aus zumindest 18 Saccharideinheiten bestehen, damit es an die Exosite-2 von Thrombin binden kann. Nur durch die Bindung von einem Molekül an Exosite-2 kann eine Hemmung von Thrombin gewährleistet werden. Für die antikoagulatorische Wirkung durch Hemmung von Faktor Xa ist die Aktivierung von AT alleine ausreichend, die Größe des Heparinmoleküls ist hierfür nicht relevant. Daher hemmen kleinere Moleküle selektiv Faktor Xa. Da, wie bereits erwähnt, der Großteil der Moleküle mehr als 18 Untereinheiten besitzt, werden Thrombin und Faktor Xa gleichermaßen durch UFH gehemmt. Außerdem führen Heparine zur vermehrten Freisetzung von t-Pa aus Endothelzellen und dadurch zu einer von AT unabhängigen gerinnungshemmenden Wirkung. (1,13)

UFH muss parenteral appliziert werden, entweder subcutan (s.c.) oder i.v., wobei die Bioverfügbarkeit nach s.c. Gabe mit 15-30% niedrig ist. Es wird eine hohe Variabilität der antikoagulatorischen Wirkung beobachtet, was teilweise durch die unspezifische Bindung an Plasmaproteine, besonders von größeren Heparin Molekülen, erklärt werden kann. Die großen Heparin Moleküle werden nach Aufnahme in das retikuloendotheliale System (RES) durch Heparinasen gespalten und im Anschluss hepatisch eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit verlängert sich bei höheren Dosen, da die Aufnahmekapazität in das RES beschränkt ist. (1,13)

UFH wird in der Prophylaxe von arteriellen sowie venösen Thromboembolien eingesetzt. Aufgrund der bereits erwähnten Variabilität der Wirkung muss die UFH Therapie überwacht werden (siehe 2). Das Risiko von Blutungen ist erhöht, bei schweren Blutungen kann Protamin (siehe 3.2.1) zur Antagonisierung verabreicht werden. Auch lokale Gewebereaktionen an der Injektionsstelle werden beobachtet. Außerdem kann es durch Heparin zu einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) kommen, von der es zwei Arten gibt. (1,13)

HIT-1 ist eine vergleichsweise leichte, häufig auftretende Komplikation (5-10%), welche innerhalb der ersten Tage der Therapie einsetzt und mit einem leichten, reversiblen Abfall der Thrombozytenkonzentration einhergeht. (1,13)

HIT-2 stellt die schwerwiegendere der beiden Komplikationen dar, mit einer Letalität von bis zu 30%, sollte sie unerkannt bleiben. Hierbei werden Antikörper gegen die Heparinmoleküle und platelet factor 4 (PF4) gebildet, wobei der Komplex aus Antikörper, Heparin und PF4 Thrombozyten intravasal aktivieren kann. Schwere thromboembolische Komplikationen sind die Folge. Hinweisend auf eine HIT-2 kann ein Abfall der Thrombozyten um 50% des Ausgangswertes oder $<100.000/\mu\text{l}$ sein. Typischerweise tritt die HIT-2 in der zweiten Therapiewoche auf, jedoch kann sie sich auch später manifestieren. Im Falle einer HIT-2 muss UFH unverzüglich abgesetzt werden. (1,13)

3.1.2.1.2 Niedermolekulare Heparine (NMH)

NMH werden aus UFH mithilfe physikalischer, enzymatischer oder chemischer Spaltung gewonnen. Die einzelnen Wirkstoffe differieren daher in Molekülgröße, Pharmakokinetik und Faktor-Xa-Selektivität. NMH wirken genauso auf AT, jedoch enthalten, bedingt durch die Fraktionierung, lediglich 10% der Moleküle die spezifische Pentasaccharidsequenz. Aufgrund der geringeren Größe der Moleküle - die meisten sind <18 Saccharideinheiten - hemmen die Wirkstoffe relativ spezifisch Faktor Xa, ca. 4:1. NMH müssen wie UFH parenteral appliziert werden, da sie oral nicht aufgenommen werden können. NMH sind UFH besonders insofern in der Anwendung überlegen, da man eine bessere Bioverfügbarkeit und längere Eliminationshalbwertszeit nach s.c. Gabe beobachtet. Aufgrund des niedrigeren Molekulargewichts ist die Bindung an Plasmaproteine von NMH geringer, und damit auch die Elimination über das RES weniger relevant, was eine dosisunabhängige Eliminationshalbwertszeit zur Folge hat. (1)

Indikationen von NMH sind die Prophylaxe und Therapie arterieller und venöser Thromboembolien. Der Wirkstoff wird im Gegensatz zu UFH hierfür einmal täglich verabreicht. Ein weiterer Vorteil von NMH gegenüber UFH ist, dass aufgrund der konstanten Antikoagulation eine Überwachung der NMH Therapie unter normalen Umständen (abnormal wären Kinder, besonders hohes oder niedriges Körpergewicht, Niereninsuffizienz, Schwangerschaft) nicht notwendig ist. (1)

Außerdem fand die ATOLL Studie, welche UFH mit Enoxaparin verglich, dass Patientinnen/Patienten unter Enoxparintherapie ein deutlich geringeres Risiko haben, eine

ischämische Komplikation wie ein wiederauftretendes, akutes Koronarsyndrom oder eine notwendige Revaskularisation zu erleiden. (18)

Die unerwünschten Nebenwirkungen von NMH sind prinzipiell die gleichen wie von UFH, jedoch treten sie bei NMH weit weniger häufig auf. Die HIT-2, als schwerste Komplikation, tritt lediglich bei 0,1-1% der Fälle unter NMH Therapie im Vergleich zu 1-3% unter UFH Therapie auf. (1)

3.1.2.1.3 Synthetische Pentasaccharide

Die spezifische Pentasaccharidsequenz, welche notwendig ist, um AT zu aktivieren, kann synthetisch hergestellt werden. Fondaparinux ist das kleinstmögliche Molekül, welches in der Lage ist AT zu aktivieren. Es wirkt Faktor Xa selektiv und besitzt keine thrombinhemmende Wirkung. Es wird s.c. verabreicht, hat eine Eliminationshalbwertszeit von 17 Stunden und wird renal eliminiert. Fondaparinux wird zur Prophylaxe und Therapie venöser Thrombosen eingesetzt. Die wichtigste Komplikation sind Blutungen, welche besonders in Kombination mit anderen Antikoagulanzen auftreten. Die HIT-2 wird nur in Einzelfällen beobachtet. Es ist bei aktiven Blutungen sowie Niereninsuffizienz kontraindiziert. (1)

3.1.2.1.4 Heparinoide

Heparinoide sind Heparin ähnliche Glykosaminoglycane, welche tierischer oder pflanzlicher Herkunft sind. Ein Vertreter dieser ist Danaparoid, ein relativ selektiver (28:1 Xa/IIa) Faktor-Xa-Inhibitor. Der Vorteil von Danaparoid liegt darin, dass es eine äußerst niedrige Kreuzreaktivität mit Heparin-induzierten Antikörpern besitzt und daher im Falle einer HIT-2 zur Antikoagulation eingesetzt werden kann. (1)

3.1.2.2 Cumarine

Die auch als „Vitamin-K-Antagonisten“ bezeichneten Cumarine sind Stoffe, welche die Enzyme Vitamin-K-Epoxid-Reduktase und Vitamin-K-Chinon-Reduktase hemmen und dadurch einen Mangel an Vitamin-K-Hydrochinon verursachen. Daraus folgt, dass die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X, aber auch Protein C und Protein S nicht γ -carboxyliert werden und damit als inaktive Vorstufen vorliegen. Diese Carboxylierung ist notwendig, damit im Rahmen der sekundären Hämostase die

Ca²⁺ abhängige Bindung dieser Gerinnungsfaktoren an negativ geladene Phospholipidmembranen stattfinden kann. (1)

Die Wirkung der Cumarine tritt erst nach der Dauer der Halbwertszeit oben genannter Gerinnungsfaktoren ein (zwischen 5-72 Stunden, abhängig vom jeweiligen Gerinnungsfaktor), da sie auf die bereits produzierten vollständigen Gerinnungsfaktoren keinen Einfluss haben. Das bedeutet, dass eine relevante antikoagulatorische Wirkung erst nach 3 Tagen Einnahme zu erwarten ist. In dieser Zeit gilt es zu beachten, dass das Thromboserisiko steigt, da die Halbwertszeit von Protein C und Protein S mit 6 Stunden kürzer ist. (1)

Vertreter der Cumarine sind Warfarin, Phenprocoumon und Acenocoumarol, welche als Racemate hergestellt werden, wobei wichtig ist, dass sich die Enantiomere in ihrer Pharmakokinetik unterscheiden. Sie werden oral verabreicht, da die intestinale Resorption gut ist und hepatisch durch CYP Enzyme metabolisiert. Phenprocoumon hat eine Eliminationshalbwertszeit von 5-7 Tagen, Warfarin von 1,5-2 Tagen und Acenocoumarol von 8-11 Stunden. Dies bedeutet, dass die Gerinnung 3-10 Tage braucht, um sich nach Absetzen wieder zu normalisieren. (1)

Bei Therapiestart muss wegen des erwähnten initial erhöhten Thromboserisikos eine Behandlung mit NMH erfolgen, bis die antikoagulatorische Wirkung des Cumarins im gewünschten Bereich ist. Die Therapie mit Cumarinen muss überwacht werden, da viele Faktoren auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik Einfluss nehmen können. Faktoren, welche es unter anderem zu beachten gilt, sind die individuell variabel ausgeprägte Aktivität der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase sowie des CYP2C9 Enzyms und Ernährungsgewohnheiten. (1)

Die Vitamin-K-Antagonisten werden hauptsächlich zur Schlaganfallsprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern, zur Antikoagulation nach mechanischem Herzklappenersatz sowie zur Rezidivprophylaxe nach Thromboembolie oder tiefer Beinvenenthrombose eingesetzt. (19)

Die Therapieüberwachung soll bei gerinnungshemmender Therapie zur Rezidivprophylaxe nach venöser Thromboembolie, nach Aortenklappenersatz und zur Prävention systemischer Embolien und Schlaganfälle bei Vorhofflimmern mithilfe der INR geschehen, welche im

Bereich von 2-3 liegen soll. Eine INR zwischen 3 und 4 wird angestrebt nach Implantation einer mechanischen Herzklappe oder Mitralklappe. (19)

Blutungskomplikationen sind die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen der Vitamin-K-Antagonisten. Das Risiko für schwere Blutung (intracranielle Blutung, intraokulär, retroperitoneale Blutung, Muskelblutung mit daraus resultierendem Kompartiment Syndrom) liegt zwischen 1,0 und 7,4% laut durchgeführten Kohortenstudien, wobei bis zu 1% davon letal enden. Besonders intracranielle Blutungen unter oraler Antikoagulation sind gefährlich, mit einer Letalität von bis zu 60%. Außerdem können gastrointestinale Reaktionen, Haarausfall, Osteoporose und Haut- sowie Subkutanekrosen auftreten. (20)

3.1.2.3 Direkte Thrombininhibitoren

3.1.2.3.1 Argatroban

Argatroban ist ein niedermolekularer, synthetisch hergestellter, direkter Thrombininhibitor, welcher reversibel und kompetitiv an Thrombin bindet. Die Bindung an AT wird daher nicht benötigt, um Thrombin zu inhibieren. Die Bildung von Fibrin und die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V, VIII und XIII sowie von Protein C wird verhindert. Argatroban hemmt sowohl an Thrombus gebundenes Thrombin als auch im Blut frei zirkulierendes Thrombin. (21,22)

Es muss i.v. verabreicht werden, die Initialdosis von 250 µg/kg Körpergewicht kann als Bolus, die anschließende Erhaltungsdosis als Infusion appliziert werden. Die Eliminationshalbwertszeit befindet sich im Bereich von 30-50 Minuten, wobei diese nicht durch das Alter, Geschlecht oder Nierenfunktion verändert wird. Jedoch werden bei Leberinsuffizienz höhere Plasmaspiegel und eine längere Eliminationshalbwertszeit beobachtet, weshalb hier eine Dosisanpassung erfolgen muss. (21,22)

Wenn erwünscht, kann die Therapie mithilfe der dTT überwacht werden. Die Hauptindikation ist die Antikoagulation von Patientinnen/Patienten mit HIT, da Argatroban keine molekulare Ähnlichkeit zu Heparin besitzt. Unerwünschte Nebenwirkungen sind hauptsächlich Hypotension, Dyspnoe und kleinere Blutungen, wobei mehreren Studien keine schweren Nebenwirkungen erkannt haben. (21,22)

3.1.2.3.2 Hirudine

Hirudine sind rekombinant hergestellte Proteine, welche vom natürlichen Hirudin der Blutegel (*Hirudo medicinalis*) abstammen. Hirudin bindet direkt an die Fibrinogenbindungsstelle von frei im Blut zirkulierendem sowie thrombusgebundenem Thrombin. Hierdurch können V, VIII und XI nicht aktiviert werden. Die Hemmung ist pseudoirreversibel, da sie nicht kompetitiv durch die Bildung eines äußerst stabilen Komplexes erfolgt. (1,23,24)

Die beiden verfügbaren Wirkstoffe Bivalirudin und Desirudin müssen entweder s.c. oder i.v. verabreicht werden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 45 Minuten für Bivalirudin und 2-3 Stunden für Desirudin. Es muss jedoch unbedingt beachtet werden, dass die Elimination der Hirudine zu 90% renal erfolgt und die Eliminationshalbwertszeit bei Niereninsuffizienz auf bis zu 200 Stunden steigen kann. Daher ist die Gabe von Hirudinen bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30mL/min) kontraindiziert. (23,24)

Die Therapieüberwachung in der Klinik kann mittels der ECT erfolgen. Die aPTT ist hierfür nicht geeignet, da sie eine große interindividuelle Variabilität zeigt und es keinen linearen Zusammenhang zwischen aPTT und der Hirudinkonzentration im Plasma gibt. Indikationen für eine Hirudin Therapie sind eine HIT, bei PCI und die Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Operationen an der unteren Extremität wie Implantation einer Hüft- oder Knie-Totalendoprothese. Die hauptsächlich auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen sind Blutungen, wobei die Nierenfunktion im Gegensatz zu Alter und Geschlecht eine Rolle spielt. (1,23,24)

3.1.2.3.3 Dabigatran

Dabigatranetexilat ist ein niedermolekulares Pro-Drug, besitzt also keine pharmakologische Aktivität und zählt zu den DOAKs. Die Aufnahme über den Darm erfolgt schnell, und es wird durch unspezifische Esterasen im Plasma sowie der Leber zu Dabigatran metabolisiert, wodurch es seine Wirkung als direkter Thrombininhibitor entfalten kann. Die Hemmung von Thrombin erfolgt reversibel und kompetitiv am aktiven Zentrum von Thrombin. Exosite-1, welches Fibrin binden kann, und Exosite-2, die Heparin Bindungsstelle bleiben frei. Durch die Bindung an das aktive Zentrum kann Dabigatran einerseits frei im Blut zirkulierendes Thrombin, andererseits auch thrombusgebundenes Thrombin binden, was

dem Wirkstoff einen theoretischen Vorteil über Heparin verschafft, welches nur freies Thrombin inaktivieren kann. (25)

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei nierengesunden Patientinnen/Patienten abhängig vom Alter zwischen 8 und 13 Stunden. Da bis zu 80% von Dabigatran renal eliminiert werden, muss bei Niereninsuffizienz mit erhöhten Plasmaspiegel sowie einer erhöhten Eliminationshalbwertszeit gerechnet werden. Es müssen pharmakologische Interaktionen mit Inhibitoren und Induktoren des P-Glykoproteins, einem Effluxtransporter in Dünnsowie Dickdarm und der Niere beachtet werden. Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin senkt die Plasmakonzentration durch Induktion des P-Glykoprotein. Zur Therapieüberwachung in der Klinik werden die dTT und ECT herangezogen, welche eine Bestimmung der Plasmakonzentration ermöglichen. Die INR und PTZ werden durch Dabigatran nicht relevant verändert. (25)

Dabigatran wird zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien in der orthopädischen Chirurgie eingesetzt. Hierzu sind die vier Studien RE-MODEL, RE-NOVATE, RE-NOVATE II und RE-MOBILIZE durchgeführt worden.

RE-MODEL verglich die Gabe der europäischen Standarddosis 40mg Enoxaparin mit jeweils 150mg und 220mg Dabigatran über 6-10 Tage zur venösen Thromboembolieprophylaxe nach Knie-TEP (Knie-Totalendoprothese). Die Wirkung der beiden Dosen Dabigatran war vergleichbar mit der von Enoxaparin und es gab keine signifikant höhere Inzidenz von schweren Blutungen. (26)

RE-NOVATE hat dieselben Dosen von Dabigatran und Enoxaparin appliziert über 28 bis 35 Tage zur selben Indikation bei Patientinnen/Patienten nach Hüft-TEP verglichen. Hier ist die Wirkung von Dabigatran und Enoxaparin ebenso vergleichbar und auch die Inzidenz der schweren Blutungen ist nicht signifikant unterschiedlich gewesen. (27)

Bei RE-MOBILIZE ist die Gabe von der in den USA üblichen Gabe von 2x30mg Enoxaparin mit der Gabe von 150mg und 220mg Dabigatran appliziert über 12-15 Tage zur selben Indikation nach Knie-TEP verglichen worden. Hier sind die beiden Dosen Dabigatran in der Prophylaxe von venösen Thromboembolien zu Enoxaparin als statistisch unterlegen befunden worden. Die Inzidenz von schweren Blutungen ist auch bei RE-MOBILIZE nicht signifikant unterschiedlich gewesen. (28)

RE-NOVATE II hat die Gabe von 220mg Dabigatran und 40mg Enoxaparin für 28-25 Tage zur venösen Thromboembolieprophylaxe nach Hüft-TEP verglichen. Als primärer Endpunkt

sind eine venöse Thromboembolie sowie Tod aus jeglichem Grund definiert worden. Hier sind die beiden Gruppen ebenso vergleichbar gewesen. Weitere Indikationen von Dabigatran sind die Antikoagulation von Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern sowie die Behandlung von venösen Thromboembolien. (25)

In der RE-LY Studie ist bei Dabigatran in niedrigerer Dosis, 2x110mg/Tag, eine vergleichbare Effektivität in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien und in höherer Dosis, 2x150mg/Tag, eine höhere Effektivität im Vergleich zu Warfarin nachgewiesen worden, wobei 2x110mg Dabigatran eine signifikant niedrigere Rate an schweren Blutungen gehabt hat als 2x150mg Dabigatran oder Warfarin. (25)

Wichtige Nebenwirkungen von Dabigatran sind Störungen der Leberfunktion und Blutungen, die, wie die RE-DEEM Studie herausgefunden hat, dosisabhängig sind. Für Dabigatran gibt es ein Antidot (siehe 3.4.3). (25–27)

3.1.2.4 Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren

3.1.2.4.1 Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein weiterer Vertreter der DOAKS, doch greift es nicht wie Dabigatran auf der Höhe von Thrombin, sondern Xa in der Gerinnungskaskade ein. Es hemmt selektiv und reversibel Xa und benötigt keine Kofaktoren, um seine antikoagulatorische Wirkung zu entfalten. Rivaroxaban hemmt sowohl frei im Blut zirkulierenden Xa, thrombusgebundenen Xa als auch die *Prothrombinase*-Aktivität (Va/Xa). Nach oraler Aufnahme erreicht es innerhalb von 2-4 Stunden seine maximale Plasmakonzentration. (29)

Die Elimination von Rivaroxaban erfolgt über 2 Wege, einerseits werden ca. zwei Drittel metabolisiert, wovon 50% renal und 50% hepatobiliär ausgeschieden werden, andererseits wird ca. ein Drittel unverändert renal eliminiert. Daher müssen die Dosen für Patientinnen/Patienten mit Niereninsuffizienz angepasst werden. Die Therapie kann mithilfe der Anti-Faktor-Xa-Bestimmung überwacht werden. (1,6,29)

Rivaroxaban 10mg/Tag wird zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach Knie- und Hüft-TEP eingesetzt, wobei die erste Gabe 6-8 Stunden postoperativ erfolgen soll. Die RECORD Studie hat eine Überlegenheit von 10mg/Tag Rivaroxaban gegenüber 40mg/Tag Enoxaparin in der Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach Knie- oder Hüft-TEP (Hüft-Totalendoprothese) gezeigt, bei gleichbleibendem Risiko für schwere Blutungen. (30)

Außerdem ist 2x15mg/Tag Rivaroxaban für die ersten drei Wochen zur Behandlung venöser Thromboembolien zugelassen, da sich in der EINSTEIN DVT sowie der EINSTEIN PE Studie eine Überlegenheit von Rivaroxaban gezeigt hat. Nach der ROCKET AF Studie, welche Rivaroxaban gegen Warfarin zur Prävention von Schlaganfällen bei Patientinnen/Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern untersucht hat, ist 20mg/Tag Rivaroxaban auch für diese Indikation zugelassen worden. (29,31)

Blutungen sind als unerwünschte Nebenwirkung beschrieben, wobei das Risiko mit dem von Enoxaparin zu vergleichen ist. Außerdem können auch Kopfschmerzen und Schwindel vorkommen. Gegen Rivaroxaban ist ein Antidot vorhanden (siehe 3.4.4). (1,6,29–32)

3.1.2.4.2 Apixaban

Apixaban gehört ebenso zur Gruppe der DOAKs und ist ein niedermolekularer, selektiver und direkter Faktor-Xa-Inhibitor. Der Wirkstoff ist in der Lage, frei im Blut zirkulierenden Xa, thrombusgebundenen Xa sowie den *Prothrombinasekomplex* zu hemmen. Nach oraler Gabe ist die maximale Plasmakonzentration innerhalb 1-2 Stunden erreicht, die Eliminationshalbwertszeit beträgt bis zu 11 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt über Metabolisierung durch CYP Enzyme sowie intestinal, renal und biliär. Daher sollte es bei schweren Leberfunktionsstörungen sowie schwerer Niereninsuffizienz (GFR <15mL/min) nicht eingesetzt werden. Die Therapie kann mithilfe der Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität überwacht werden. (1,33,34)

Indikationen für Apixaban sind in zahlreichen Studien überprüft worden. Die ADVANCE-1 Studie, welche 2x2,5mg/Tag Apixaban mit 2x30mg Enoxaparin zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach Knie-TEP verglichen hat, hat nicht beweisen können, dass Apixaban nicht unterlegen ist. (35)

Bei der ADVANCE-2 Studie, welche 2x2,5mg/Tag Apixaban mit dem europäischen Standard von 1x40mg/Tag Enoxaparin zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach Knie-TEP verglichen haben, hat eine Überlegenheit von Apixaban in der Prophylaxe mit gleichzeitig niedrigeren Blutungsraten gefunden. (36)

AMPLIFY hat gefunden, dass zur Behandlung einer venösen Thromboembolie 2x10mg/Tag Apixaban für 7 Tage gefolgt von 2x5mg/Tag Apixaban für 6 Monate im Vergleich zum Therapiestandard (Warfarin für 6 Monate mit Enoxaparin Einleitung) nicht unterlegen ist, wobei die Blutungsrate signifikant niedrigerer in der Apixaban Kohorte gewesen ist. (37)

AMPLIFY-EXT, welche die Behandlungsdosis von 5mg/Tag Apixaban sowie die Prophylaxedosis von 2,5mg/Tag Apixaban zur Rezidivprophylaxe nach venöser Thromboembolie mit Placebo verglichen hat, hat eine Risikoreduktion für Erleiden eines Rezidivs gefunden, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen. (38)

Die APPRAISE-2 Studie, welche mehrere Dosen Apixaban mit Placebo zur Antikoagulation nach akutem Koronarsyndrom verglichen hat, ist aufgrund signifikant höherer Blutungsraten in den Apixaban Gruppen abgebrochen worden. (39)

Die ARISTOTLE Studie, welche Warfarin (INR 2-3) mit 2x5mg Apixaban zur Prävention von Schlaganfällen bei Patientinnen/Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern verglichen hat, hat eine Überlegenheit von Apixaban zur Prävention von Schlaganfällen gegenüber Warfarin gefunden mit einem niedrigeren Risiko für Blutungen sowie insgesamt niedrigere Mortalität in der Apixaban Gruppe. (40)

Patientinnen/Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern, welche keine Cumarine erhalten können und daher zur Schlaganfalls Prävention anderswertig antikoaguliert werden müssen, profitieren von einer Therapie mit Apixaban im Vergleich zu einer Therapie mit Aspirin, wie die AVERROES Studie herausgefunden hat. (41)

Zusammengefasst ist Apixaban zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach Knie- und Hüft-TEP, zur Schlaganfallsprophylaxe bei Patientinnen/Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und zur Therapie und Rezidivprophylaxe nach venöser Thromboembolie zugelassen.

Unerwünschte Nebenwirkungen von Apixaban sind insbesondere gastrointestinal sowie Blutungen. Es existiert ein Antidot für Apixaban (siehe 3.4.4). (1,34)

3.1.2.4.3 Edoxaban

Edoxaban ist ebenfalls ein Vertreter der DOAKs und hemmt Xa. Es wird nach oraler Einnahme innerhalb 1-3 Stunden resorbiert, die maximale Plasmakonzentration wird nach 1,5 Stunden erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10-14 Stunden, die Ausscheidung erfolgt zu gleichen Teilen unverändert renal sowie biliär. Es wird ein Anstieg der Plasmakonzentration bei gleichzeitiger Gabe mit Inhibitoren des P-Glykoproteineffluxtransporters wie Verapamil oder Erythromycin beobachtet. (42,43)

Edoxaban kann zur Prävention von Schlaganfällen bei Patientinnen/Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern eingesetzt werden, da die ENGAGE-AF-TIMI 48 Studie

die Nichtunterlegenheit von 30mg/Tag sowie 60mg/Tag Edoxaban gegenüber Warfarin gezeigt hat, wobei bei Edoxaban eine niedrigere Blutungsrate berichtet worden ist. 60mg/Tag Edoxaban, sowie 30mg/Tag Edoxaban bei Patientinnen/Patienten mit Niereninsuffizienz, einem Körpergewicht unter 60kg oder gleichzeitiger Gabe von P-Glykoproteininhibitoren, können auch zur Therapie einer venösen Thromboembolie eingesetzt werden, wie die Hokusai-VTE Studie (2013) gefunden hat. (44,45)

Edoxaban wurde außerdem in den STARS Studien zur Prophylaxe von venösen Thromboembolien nach Knie- und Hüft-TEP untersucht, jedoch wurde der direkte Faktor-Xa-Inhibitor mit der lediglich in Japan üblichen Dosis von 20mg/Tag Enoxaparin verglichen, sodass kein Rückschluss auf andere Regionen wie Europa gemacht werden kann. Wichtige Nebenwirkungen sind Blutungen. Es ist derzeit kein Antidot für Edoxaban zugelassen. (42,43)

3.1.3 Hämostyptika

Hämostyptika sind Arzneimittel, welche zur Blutstillung angewendet werden. Sie wirken prokoagulatorisch, vasokonstriktorisch und inhibieren die Fibrinolyse. Auf den folgenden Seiten werden die perioperativ genutzten Vertreter der Hämostyptika besprochen. (1)

3.1.3.1 Desmopressin

Desmopressin (DDAVP) ist ein synthetisch hergestelltes Analogon des körpereigenen Arginin-Vasopressin und wirkt als Agonist am Vasopressinrezeptor Typ 2 (V₂R). Durch die Aktivierung von V₂R an den Endothelzellen wird vWF und VIII ausgeschüttet. Des Weiteren aktiviert DDAVP Thrombozyten und kann damit eine durch ASS bedingte Blutungsneigung abschwächen. Außerdem wird die Expression von TF erhöht und auch t-Pa vermehrt ausgeschüttet, weshalb bei Blutungen eine gleichzeitige Gabe mit Tranexamsäure erwogen werden soll. (46)

DDAVP kann bei hämorrhagischen Diathesen wie dem von-Willebrand Syndrom oder einer milden Hämophilie A eingesetzt werden. Im operativen Setting hat sich gezeigt, dass der Blutverlust bei langen herzchirurgischen Eingriffen und bei unklaren Blutungen durch die Gabe von DDAVP bei Patientinnen/Patienten mit medikamenteninduzierten Störungen der Thrombozytenfunktion reduziert werden kann. Es können 0,3µg/kg Körpergewicht i.v. verabreicht werden, wobei die tatsächliche Response der Patientin/des Patienten im Sinne einer Faktorenerhöhung individuell ist. Nach einer Stunde ist die maximale Plasmakonzentration erreicht, die Plasmahalbwertszeit liegt bei 3,2 bis 3,6 Stunden. Die VIII Konzentration erreicht bereits innerhalb 30-50 Minuten nach i.v. Gabe ihren Höhepunkt, vWF erreicht maximale Spiegel 1-2 Stunden nach der Gabe. Bei wiederholter Gabe kann es zu einer Abschwächung der Wirkung kommen, jedoch hat man nach 3-4 tägiger Pause wieder normale Reaktionen auf die DDAVP Gabe beobachtet. (46,47)

DDAVP kann zu leichten unerwünschten Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Schwindel führen und ist bei Patientinnen/Patienten mit Hypertonie mit Bedacht anzuwenden, da es eine Blutdruckerhöhung auslösen kann. (46,47)

3.1.3.2 Tranexamsäure

Die Tranexamsäure wirkt durch die Hemmung der Plasminbildung antifibrinolytisch. Die Plasminbildung wird inhibiert, indem die Tranexamsäure als Lysin-Analogon an die von Fibrin genutzten Lysin-Bindungsstellen von Plasminogen bindet, wodurch Fibrin seine katalysierende Wirkung auf die Plasminbildung nicht entfalten kann. Hierdurch kann die bei schweren Blutungen häufig beobachtete Hyperfibrinolyse abgeschwächt werden. Außerdem hemmt sie die plasmininduzierte Spaltung der thrombozytären GPIIb/IIIa Rezeptoren. (46)

Tranexamsäure kann sowohl i.v. als auch p.o. gegeben werden, wobei die orale Bioverfügbarkeit bei 30-50% liegt. Die ÖGARI empfiehlt bei polytraumatisierten Patientinnen/Patienten eine möglichst frühzeitige Gabe, welche bereits präklinisch erfolgen kann. Es sollen 1g Tranexamsäure i.v. über 10 Minuten gefolgt von 1g Tranexamsäure i.v. über 8 Stunden verabreicht werden. Dieselbe Dosierung gilt auch für das isolierte Schädel-Hirn-Trauma. (48)

In der Orthopädie wird die Tranexamsäure zur Reduktion des Transfusionsbedarfs bei Knie- und Hüft-TEP sowie ausgedehnten Wirbelsäulenoperationen verabreicht. Die Dosis wird mit 15mg/kg Körpergewicht beschrieben, hierfür wird aufgrund der fehlenden Daten jedoch keine Empfehlung abgegeben. (48)

In der Allgemeinchirurgie kann Tranexamsäure bei großen Eingriffen, wie zum Beispiel Lebertransplantationen sowie bei Verdacht einer Hyperfibrinolyse mit einer Dosis 20-25mg/kg Körpergewicht verwendet werden. (48)

In der Herzchirurgie wird bei Operationen mit Herz-Lungen-Maschine ein Bolus mit 30mg/kg Körpergewicht Tranexamsäure gefolgt von 15mg/kg Körpergewicht/h bis zum Verschluss der Sternotomie eingesetzt. (48)

In der Geburtshilfe kann im Rahmen einer peripartalen Blutung 1g Tranexamsäure i.v. mit der Option von zusätzlich 1g i.v. bei anhaltender Blutung verabreicht werden. (48)

Für die Urologie, Gynäkologie, Neuro- und Kinderchirurgie werden von der ÖGARI keine Dosis Empfehlungen ausgegeben, über den Einsatz soll individuell entschieden werden. Unerwünschte Nebenwirkungen können allergische Reaktionen sein, welche sich dermal oder systemisch manifestieren. Bei Patientinnen/Patienten mit Thrombophilie kommt es zu einer erhöhten Thromboseneigung. (46,48)

3.1.3.3 Gefrierfrischplasma (fresh frozen plasma, FFP)

FFP wird aus Vollblutspenden mithilfe der Plasmapherese extrahiert und nach maximal 24 Stunden eingefroren. Es enthält die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie vWF und AT im physiologischen Gleichgewicht. (49)

Die Therapie mit FFP ist indiziert, wenn die Plasmaaktivität der Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren im Rahmen schwerer Blutungen angehoben werden muss, oder wenn es keine Konzentrate einzelner Gerinnungsfaktoren gibt, welche substituiert werden müssen. Die Konzentration der Gerinnungsfaktoren ist jedoch nicht konstant, weshalb die Antagonisierung nicht sicher vorhergesagt werden kann. Die optimale Dosis ist ebenso noch nicht gefunden worden, es werden meist zwischen 10-30mL/kg Körpergewicht verabreicht. Die teilweise hohen Volumina können zu einer Senkung des Hämoglobins und durch die Dilution des Blutes paradoxerweise zu Blutungen führen. FFP ist blutgruppenspezifisch, kann im Notfall aber auch ohne Abgleichen mit der Blutgruppe der Patientin/des Patienten verabreicht werden. Wie bei Bluttransfusionen ist die Übertragung von Infektionskrankheiten (HIV, Hepatitis B) möglich. Dieses Risiko wird jedoch reduziert, indem FFP 4 Monate lang gelagert wird, bis die Zweituntersuchung der Spenderin/des Spenders auf die oben genannten Viren negativ ausgefallen ist. Es wird ebenfalls eine TRALI (transfusion related lung injury) wie bei Bluttransfusionen beschrieben. Beachtet werden muss auch, dass der Tautvorgang von FFP 30 Minuten in Anspruch nimmt. (49–51)

3.1.3.4 Faktorenkonzentrate

Faktorenkonzentrate werden zur Behandlung erworbener und angeborener Hämostasestörungen angewendet. Während Faktor VII, VIII, VIII-vWF-Komplex, IX, XIII Konzentrate der Behandlung hämorrhagischer Diathesen vorbehalten sind, werden Fibrinogen- und Prothrombinkomplexkonzentrate (PPSB) hauptsächlich bei erworbenen Störungen der Hämostase eingesetzt. Die gewünschten Faktoren werden aus einem Plasmapool von bis zu 50.000 Einzelspenderplasmen gewonnen und mit mehreren Verfahren gereinigt, sodass transfusionsrelevante Infektionserreger eliminiert werden. Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren ist durch die erhöhte Konzentration 20-400fach höher als in Plasma, weshalb die Gefahr einer Hypervolämie im Vergleich zu FFP viel geringer ist. (46)

Fibrinogen Konzentrate können eingesetzt werden, um schwere Blutungen mit Fibrinogenmangel zu behandeln. Levy et al. (2014) empfehlen eine individuelle Dosisanpassung je nach Blutungssituation und schlagen die ungefähre Bestimmung der Dosis mithilfe der folgenden Formel vor:

$$\begin{aligned} & \text{Fibrinogenkonzentrat Dosis (g)} \\ & = \text{gewünschter Anstieg der Fibrinogen Plasmaspiegel (g/L)} \\ & \quad \times \text{Plasmavolumen (L)} \quad (52) \end{aligned}$$

Eine genauere Bestimmung der Fibrinogenkonzentratdosis kann erfolgen, falls ein FIBTEM Test, welcher die MCF misst, zur Verfügung steht. In diesem Fall soll die Dosis mit folgender Formel bestimmt werden:

$$\begin{aligned} & \text{Fibrinogenkonzentrat Dosis (g)} \\ & = \text{Ziel MCF (mm)} \\ & \quad - \text{tatsächlicher FIBTEM MCF (mm)} \times (\text{Körpergewicht (kg)}/70) \times \\ & \quad \quad \quad 0,5\text{g/mm} \quad (52) \end{aligned}$$

Rossaint et al. (2016) empfehlen eine Initialdosis von 3-4g Fibrinogenkonzentrat bei Traumapatientinnen/-patienten mit Fibrinogen Plasmaspiegel <1,5-2,0g/L. Fibrinogenkonzentrat kann ebenso in der Herz- und Gefäßchirurgie, bei peripartalen Blutungen sowie in der orthopädischen Chirurgie zur Verminderung des Blutverlusts verwendet werden. (46,52,53)

PPSB enthält die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie Protein C und Protein S, wobei die Konzentration von IX standardisiert ist. Es werden auch Heparin und Antithrombin zugesetzt, um die Thrombogenität zu reduzieren. Die Hauptindikation von PPSB ist die schnelle Antagonisierung von Cumarinen im Rahmen von notfallchirurgischen Eingriffen oder aktiven Blutungen. Außerdem kann es bei schweren Blutungen mit verminderten Plasmaspiegeln der in PPSB vorzufindende Gerinnungsfaktoren eingesetzt werden. Diese Situation kann im Rahmen einer Lebersynthesestörungen oder Verdünnungskoagulopathien vorkommen. Es besteht im Gegensatz zu FFP nicht die Gefahr einer Volumenüberladung, da 60mL PPSB ungefähr 1500mL FFP entsprechen. (46,47,50,54)

Allergische und anaphylaktische Reaktionen können als unerwünschte Nebenwirkungen der Faktorenkonzentrate auftreten und bei wiederholter Gabe können Antikörper gebildet werden. PPSB kann außerdem durch das beigesetzte Heparin arterielle und venöse Thromboembolien sowie eine HIT auslösen. Durch Faktorenkonzentrate besteht keine Infektionsgefahr mit transfusionsrelevanten Erregern. (46)

3.1.3.5 Rekombinanter aktivierter Faktor VII (rFVIIa)

VIIa ist, wie in Kapitel 1.2, bereits besprochen ein essentieller Aktivator des hämostatischen Systems. Der rFVII wird in Babyhamster-Nierenzellbanken produziert, anschließend gereinigt und aktiviert. Zugelassen ist der rFVIIa für die Behandlung der Hemmkörperhämophilie, der Thrombasthenie Glanzmann, des angeborenen Faktor VII-Mangels, zur Kontrolle von Blutungen bei Hämophilie Patientinnen/Patienten, welche Antikörper auf die Faktor VIII oder IX Konzentrate entwickelt haben. Er kann aber auch off-label bei operativen sowie durch Antikoagulanzen ausgelösten Blutungen eingesetzt werden. (46)

Yank et al. (2011) haben Studien, die den off-label Gebrauch von rFVIIa bei intrazerebralen Blutungen, Lebertransplantationen, Prostataktomien, Traumapatienten und in der Herzchirurgie verglichen. Sie sind zu dem Schluss gekommen, dass der Einsatz von rFVIIa bei intrazerebralen Blutungen und in der Herzchirurgie die Mortalität nicht senkt, aber das Thromboembolierisiko erhöht. Die Mortalität von Traumapatientinnen/-patienten wird ebenfalls nicht gesenkt, wobei zumindest das Thromboembolierisiko nicht gesteigert jedoch das Risiko, ein akutes Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) zu entwickeln, gesenkt wird. Für Prostataktomien und Lebertransplantationen hat keine Aussage gemacht werden können. (55)

Laut der *European guideline on management of major bleeding* (Rossaint et al. 2016) soll der Einsatz von rFVIIa in Erwägung gezogen werden, wenn alle anderen Möglichkeiten der Blutstillung nicht erfolgreich gewesen sind. Die ÖGARI empfiehlt den Einsatz von rFVIIa lediglich zur Vermeidung und Behandlung koagulopathischer Blutungen, jedoch nicht zur Antagonisierung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran, direkten Faktor-Xa-Inhibitoren oder Vitamin-K-Antagonisten. (53,56)

3.1.3.6 Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA)

FEIBA ist ein aktiviertes Prothrombinkomplex Konzentrat. Wie PPSB enthält es die Faktoren II, VII, IX und X, jedoch hier in ihrer aktivierten Form, weshalb es in der Literatur auch als aPCC (activated prothrombin complex concentrate) bezeichnet wird. Daher kann bei unzureichender VIIIa Aktivität dennoch Thrombin gebildet werden, da der *Tenasekomplex* umgangen wird. Durch die Gabe von aktivierten Gerinnungsfaktoren wie FEIBA kann es zu thromboembolischen Komplikationen kommen, jedoch werden derartige unerwünschte Nebenwirkungen weniger häufig beobachtet als bei rFVIIa Gabe. Außerdem darf rFVIIa und FEIBA nicht gemeinsam eingesetzt werden. (46)

Die Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (ÖGARI) empfiehlt in ihrem *klinischen Pfad zur Behandlung hüftnaher Frakturen bei zuvor oral antikoagulierten Patienten* den Einsatz von FEIBA zur Antagonisierung von direkten Faktor Xa Inhibitoren sowie Dabigatran, falls PPSB nicht zur Verfügung stehen sollte. Rossaint et al. (2016) schlagen für den Fall, dass spezifische Antidote zur Antagonisierung von direkten Faktor Xa Inhibitoren oder direkten Thrombininhibitoren nicht zur Verfügung stehen, eine Dosis von 25-50 I.E./kg Körpergewicht FEIBA, kombiniert mit 15mg/kg Körpergewicht oder 1g Tranexamsäure, vor. (53,56)

3.1.3.7 Thrombozytenkonzentrate

Die Gewinnung von Thrombozytenkonzentraten kann auf zwei Wegen erfolgen. Pool-Thrombozytenkonzentrate werden aus 4-6 Vollblutspenden hergestellt und enthalten $240-360 \times 10^9$ Thrombozyten in 200-350mL Plasma. Apheresekonzentrate werden mittels Thrombozytapherese gewonnen und beinhalten $200-400 \times 10^9$ Thrombozyten in 200-300mL Plasma einer einzelnen Spenderin/eines einzelnen Spenders. Außerdem enthalten Thrombozytenkonzentrate eine geringe Menge Erythrozyten sowie Leukozyten. Im peripheren Blut finden sich 60-70% der transfundierten Thrombozyten wieder, nachdem sie sich in Milz und Blut verteilt haben. (46)

Wenn möglich sollen Thrombozytenkonzentrate entsprechend dem AB0-System transfundiert werden, da Thrombozyten AB0-Antigene besitzen. Es ist jedoch möglich, Thrombozyten außerhalb des AB0-Systems zu verabreichen, wobei zwei Formen der Inkompatibilität unterschieden werden. (46)

Einerseits die Majorinkompatibilität, bei welcher die Thrombozyten der Spenderin/des Spenders nicht AB0 kompatibel für die Empfängerin/den Empfänger sind und die Wiederfindungsrate um 30-40% reduziert ist. (46)

Andererseits die Minorinkompatibilität, welche eine AB0 Unverträglichkeit des Spenderplasmas mit der Empfängerin/dem Empfänger beschreibt. Hier ist die Wiederfindungsrate um ca. 18% reduziert. (46)

Abgesehen von der Kontrolle von aktiven Blutungen sind Thrombozytenkonzentrate auch bei chronischer Thrombozytopenie, chemotherapiebedingten Störungen der Thrombozytose sowie erhöhten Thrombozytenumsatz indiziert. (46,49)

Die *European guideline on management of major bleeding* empfiehlt eine Gabe von Thrombozytenkonzentraten um die Thrombozytenzahl $>50 \times 10^3$ Thrombozyten/ μl , bei aktiven Blutungen $>100 \times 10^3$ Thrombozyten/ μl zu halten. Die zu verabreichende Dosis liegt bei $60-80 \times 10^9$ Thrombozyten/10kg Körpergewicht. Die Thrombozytenfunktion soll ebenso mittels Thrombozytenaggregometrie oder PFA-100 gemessen werden, besonders bei bekannter medikamentöser Thrombozytenfunktionshemmung. Studien haben eine höhere Mortalität bei zu niedrigen Thrombozytenzahlen und zu niedriger Thrombozytenaggregation gefunden. Jedoch sind wissenschaftliche Studien über die tatsächliche Reduktion der Mortalität durch Einsatz der Thrombozytenkonzentrate bei Blutungen widersprüchlich. (53)

Die ÖGARI empfiehlt die Gabe von Thrombozytenkonzentraten zur Aufhebung einer plättchenhemmenden Therapie, wobei dies nicht erfolgen soll, wenn eine Stentimplantation erst 1-3 Monate zurückliegt. (56)

3.1.4 Antidote

Die Therapie mit Antikoagulanzen geht immer mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher, weshalb es essentiell ist, im Notfall die Wirkung wieder aussetzen zu können. Auf den folgenden Seiten werden die verfügbaren spezifischen Antidote zu den jeweiligen Antikoagulanzen besprochen. Für die Thrombozytenfunktionshemmer sind keine Antidote bekannt.

3.1.4.1 Antidot für Heparin Therapie

Um die Wirkung von UFH sowie NMH zu antagonisieren, steht Protamin zur Verfügung. Protamin ist ein argininreiches Protein, welches aus Lachssperma gewonnen wird und in der Lage ist, Komplexe mit UFH zu bilden. UFH ist ein stark negativ geladenes Ion und bildet, wenn es mit den positiv geladenen Argininpeptiden in Berührung kommt, Salze. Diese komplexierte Form von UFH ist inaktiv und hat damit keine antikoagulatorische Wirkung. Die Neutralisation erfolgt schnell, innerhalb von 5 Minuten, die Plasmahalbwertszeit beträgt lediglich 10 Minuten. Der genaue Eliminationsweg der geformten Salze ist nicht bekannt. (57,58)

Protamin wird hauptsächlich zur Antagonisierung von Heparin in der Herz- und Gefäßchirurgie sowie bei Patienten mit aktiven Blutungen unter Heparin eingesetzt. Die zu verwendenden Dosen sind abhängig von dem Wirkstoff und dem Zeitpunkt der letzten Gabe (siehe 4.2). Protamin kann jedoch maximal 60% der NMH Wirkung antagonisieren, da es die Anti-Xa-Aktivität von NMH nicht vollständig antagonisiert. Die Wirkung kann mithilfe der ACT überwacht werden. (57,58)

Die häufigste Nebenwirkung (0,06-10,6%) ist die anaphylaktische Reaktion mit Hypotension, Bradykardie und Bronchokonstriktion, welche mit den dafür üblichen Maßnahmen (Adrenalin, Antihistaminikum, Kortikosteroide) behandelt werden müssen. Patientinnen/Patienten, welche eine Fischallergie oder bereits Protamin verabreicht bekommen haben sowie Patientinnen/Patienten, die eine Therapie mit NPH-Insulin (Neutral-Protamin-Hagedorn-Insulin) für Diabetes mellitus erhalten, sind einem höheren Risiko hierfür ausgesetzt. Im Rahmen der NPH-Insulintherapie kommt es durch die chronische Exposition gegenüber kleinen Mengen Protamin zur Antikörperbildung. Außerdem ist es wichtig, die genaue Dosis zu applizieren, da Protamin bei Überdosierung

antikoagulatorisch wirkt, indem es die Thrombinkonzentration senkt und die Plättchenfunktion reduziert. (57,58)

3.1.4.2 Antidot für Cumarin Therapie

Für die Antagonisierung der Cumarine gibt es mehrere Optionen, wobei die gewünschte Zeit bis zum Eintritt der Wirkung, die Möglichkeit der Blutstillung bei aktiven Blutungen sowie die Notwendigkeit einer postoperativen Antikoagulation bei der Wahl des Mittels eine Rolle spielen. (51)

1. Bei Vitamin K Mangelblutungen kann Phytomenadion, synthetisches Vitamin K, gegeben werden. Dadurch wird die Bildung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber innerhalb von 1-3 Stunden gesteigert, wobei eine klinische Wirkung im Sinne der Aufhebung der Antikoagulation erst nach 4-6 Stunden erkennbar ist. Die eigentliche Wirkung der Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase wird durch die Gabe von Vitamin K jedoch nicht aufgehoben. Das Wirkungsmaximum ist nach 24-36h erreicht. Aufgrund der potentiell gestörten p.o. Aufnahme bei einem Notfall soll Vitamin K i.v. gegeben werden. Die Wahl der richtigen Dosis ist essentiell, da bei zu hoher Dosierung eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten für mehrere Tage nicht möglich und das Thromboembolie Risiko erhöht ist. Im Falle einer eingeschränkten Lebersynthesefunktion ist die Gabe von Vitamin K nicht zielführend. Eine weitere unerwünschte Nebenwirkung ist das Auftreten einer anaphylaktischen Reaktion, das Risiko hierfür kann aber durch eine langsame Infusion, wenn möglich über 30min, vermindert werden. (50,51)

2. Zur unspezifischen Antagonisierung der Vitamin-K-Antagonisten Therapie kann unter anderem FFP appliziert werden. Hier müssen jedoch die bereits besprochenen Vor- und Nachteile beachtet werden. Abgesehen davon ist der Zerfall von Gerinnungsfaktoren in FFP (1,5 Stunden bis 2 Tage) schneller als bei Warfarin (20-60 Stunden), wodurch es zu einem Rebound Phänomen kommen kann. Um das zu verhindern, soll die FFP Therapie mit Vitamin K kombiniert werden. (50,51)

3. Ein weiteres Antidot zu Antikoagulation mit Cumarinen ist PPSB. Die zu verabreichende Dosis wird berechnet, wobei das Patientengewicht, der gemessene INR und der Zielwert des

INR beachtet werden. Ebenso wie bei FFP muss ein Rebound Phänomen mit Vitamin K Gabe verhindert werden. (50)

4. Rekombinanter Faktor VIIa (r FVIIa) kann auch zur Antagonisierung von Cumarinen im Falle von schweren Blutungen eingesetzt werden. Die INR wird innerhalb von 12 Stunden zu Normwerten gebracht, wobei in vitro die Wirkung von PPSB stärker war und bei Ratten der Blutverlust nach rFVIIa Gabe größer war als nach PPSB Gabe. Weiters müssen die hohen Kosten der Therapie mit rFVIIa (circa. 1000US\$/mg) beachtet werden. (50,51)

3.1.4.3 Antidot für Therapie mit direkten Thrombininhibitoren

Für Hirudine ist kein spezifisches Antidot vorhanden, daher müssen im Falle einer Blutung unter Hirudin Therapie andere Therapieoptionen gewählt werden. DDAVP kann die antikoagulatorische Wirkung teilweise aufheben, rFVIIa ist auch erfolgreich eingesetzt worden. Außerdem kann der Wirkstoff mithilfe der Hämodialyse aus dem Körper der Patientin/des Patienten eliminiert werden. (59)

Zur Antagonisierung von Argatroban steht ebenfalls kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Im Falle einer Blutung unter Argatroban Therapie soll das Medikament unverzüglich abgesetzt werden und die Therapie symptomorientiert erfolgen. 6 Stunden nach Absetzen sollte die antikoagulatorische Wirkung beendet sein, jedoch kann diese Zeit bei Patientinnen/Patienten mit einer Leberfunktionsstörung auf über 20 Stunden verlängert sein. (60)

Für die Aufhebung der Wirkung von Dabigatranetexilat wurde 2015 in Europa der monoklonale Antikörper Idarucizumab zugelassen. Bei Idarucizumab handelt es sich um einen humanisierten Mausantikörper, das bedeutet, dass lediglich die Antigenbindungsstellen Mausproteine sind. Diese binden hochaffin freies sowie thrombusgebundenes Dabigatran, wodurch die antikoagulatorische Wirkung von Dabigatran gehemmt wird. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 45 Minuten und der gebildete Komplex wird anschließend renal ausgeschieden. (61)

Im Rahmen der REVERSE-AD Studie ist die klinische Wirkung sowie der labortechnisch messbare Effekt untersucht worden. Es sind 2x2,5g Idarucizumab in 50mL Infusion

innerhalb von 15min verabreicht worden, was dazu geführt hat, dass sich innerhalb weniger Minuten die dTT sowie ECT normalisiert hat und die Blutung im Mittel nach 11,4 Stunden sistiert ist. Es hat kein prothrombotischer Effekt nachgewiesen werden können. Die Indikationen für Idarucizumab sind eine Überdosis mit Dabigatran, Blutungen sowie ein notfallchirurgischer Eingriff. (62)

3.1.4.4 Antidot für Therapie mit direkten/indirekten Faktor-Xa-Inhibitoren

Andexanet alfa ist zur Antagonisierung der direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sowie der indirekten Faktor-Xa-Inhibitoren Enoxaparin und Fondaparinux entwickelt worden. Es handelt sich dabei um ein rekombinantes, inaktives Faktor-Xa-Protein, an welches die direkten und indirekten Faktor-Xa-Inhibitoren binden und dadurch ihre Wirkung nicht am körpereigenen Xa entfalten können. Seit 2019 ist Andexanet alfa (in den USA seit 2018) zur Antagonisierung von Rivaroxaban und Apixaban zugelassen. Die Wirkung tritt rasch ein, bereits ca. 2 Minuten nach Applikation des Medikaments kann eine Reduktion der Anti-Faktor-Xa-Aktivität beobachtet werden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5-7 Stunden. (63–65)

Derzeit werden zwei Dosen empfohlen, die niedrige sieht eine Bolusgabe von 400mg i.v. mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 30mg/min gefolgt von einer Dauerinfusion von 480mg über 120 Minuten (4mg/Minute) vor. Die hohe Dosis sieht eine Bolusgabe von 800mg i.v. mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 30mg/Minute gefolgt von einer Dauerinfusion von 960mg über 120 Minuten (8mg/Minute) vor. Die zu verabreichende Dosis ist abhängig von dem zu antagonisierenden Medikament, dessen Dosis sowie dem Zeitpunkt der letzten Einnahme. Bei einer Einnahme von >5mg Apixaban, >10mg Rivaroxaban oder bei nicht bekannter Menge des eingenommenen Medikaments innerhalb der letzten 8 Stunden soll die hohe Dosis gewählt werden. (65)

In der ANNEXA-4 Studie, welche die Wirkung von Andexanet alfa an 352 Patientinnen/Patienten mit intracraniellen, gastrointestinalen und anderen Blutungen (nicht sichtbar, nicht muskuloskelettal) unter Faktor-Xa-Inhibitor Therapie untersucht hat, hat die Blutung bei 82% der Patientinnen/Patienten innerhalb von 12 Stunden gestillt werden können. Schwere Nebenwirkungen sind zurzeit nicht bekannt, es werden lediglich leichte Infusionsreaktionen beschrieben. Außerdem hat auch keine Antikörperbildung auf

Andexanet alfa nachgewiesen werden können. Thromboembolien können im Rahmen der Therapie vorkommen, hier muss jedoch beachtet werden, dass bei den untersuchten Patientinnen/Patienten grundsätzlich bereits eine thromboembolische Diathese bestanden hat, weshalb sie die antikoagulatorische Therapie überhaupt erst erhalten haben. (63,64)

3.2 Notfall

Aufgrund des weitläufigen Einsatzes der Antikoagulanzen kommt es immer öfter vor, dass die Wirkung dieser für einen notfallchirurgischen Eingriff oder aufgrund einer aktiven Blutung aufgehoben werden muss. In solchen Fällen ist es essentiell, das Risiko, welches durch die Blutung entsteht, mit dem Risiko thromboembolischer Ereignisse, welche ohne Antikoagulation vorkommen können, abzuwägen. Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit dem perioperativen Management der Gerinnung im Notfall. (66)

3.2.1 Vorgehen bei Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern

Die Wirkung von Aspirin 100mg hält für die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten (8-10 Tage) an, da es diese irreversibel blockiert. Eine Studie von Ferraris und Swanson (1983) hat gezeigt, dass die Einnahme von Aspirin kein erhöhtes Blutungsrisiko bei Appendektomie oder Cholezystektomie mit sich bringt. (67)

Dem gegenüber stehen Studien aus der Herzchirurgie, welche einen doppelt so hohen mediastinalen Blutverlust sowie erhöhten Blutverlust über eingelegte Drains bei Einnahme von Aspirin berichten. Jedoch hat gezeigt werden können, dass durch diesen erhöhten Blutverlust keine erhöhte Mortalität entsteht. Es muss auch bedacht werden, dass 100mg Aspirin in der Sekundärprophylaxe der koronaren Herzkrankheit Patientinnen/Patienten vor Thrombosen sowie ischämischen Ereignissen schützen. (67)

Die ADP-Rezeptor Antagonisten Clopidogrel und Ticagrelor wirken bis zu 5 Tage, Prasugrel bis zu 7 Tage nach Absetzen. Außerdem besteht bei Notfalleingriffen keine Möglichkeit der Antagonisierung der Thrombozytenaggregationshemmer, weshalb man auf eine symptomatische Blutungskontrolle angewiesen ist. Sollte eine Blutstillung nicht möglich sein, kann man die Gabe von Desmopressin 0,3-0,4µg/kg Körpergewicht, Tranexamsäure sowie von Thrombozytenkonzentrat erwägen. Die Gabe von DDAVP hat in Studien eine 23% Verringerung des Blutverlustes, eine 25% Verringerung des notwendigen Erythrozytenkonzentrat Volumens sowie einem verringerten Reoperationsrisiko aufgrund von Nachblutungen gezeigt. Eine Senkung der Mortalität konnte damit jedoch nicht erreicht werden und es sind vermehrt klinisch signifikante Hypotonien beobachtet worden. Außerdem muss man die Schaffung eines prothrombotischen Milieus durch eben genannte Maßnahmen bedenken. (56,67–69)

Die GPIIb/IIIa-Antagonisten Eptifibatid und Tirofiban erlauben aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit ein einfaches Vorgehen, indem ihre Wirkung innerhalb weniger Stunden vollkommen nachgelassen hat. Der GPIIb/IIIa-Antagonist Abciximab hat andererseits eine langanhaltende Wirkung, weshalb Thrombozytenkonzentrate bereitgestellt werden sollen. Insgesamt sind die GPIIb/IIIa-Antagonisten jedoch nicht mit einem höheren operativen Blutungsrisiko assoziiert. (67)

Die ÖGARI empfiehlt in ihrem *klinischen Pfad zur Versorgung hüftgelenksnaher Frakturen bei zuvor oral antikoagulierten Patienten ASS*, welches zur Sekundärprophylaxe eingenommen wird, nicht abzusetzen. Außerdem soll bei jüngeren Patientinnen/Patienten das Abklingen einer dualen Plättchentherapie nicht abgewartet werden. Wenn eine uneingeschränkte Gerinnung erforderlich ist, sollen ADP-Rezeptor Antagonisten abgesetzt und das Nachlassen ihrer Wirkung abgewartet werden. 100mg ASS zur Primärprophylaxe können abgesetzt werden. Mit dem oben bereits genannten Vorbehalt können bei Blutungen DDAVP, Thrombozytenkonzentrate und Tranexamsäure eingesetzt werden. (56)

3.2.2 Vorgehen bei Heparin/Heparinoiden Therapie

Das Absetzen von UFH führt innerhalb von 3-4 Stunden nach Absetzen zu einem vollkommenen Nachlassen der Antikoagulation. Außerdem kann UFH durch Protamin schnell antagonisiert werden, wie es in der Herzchirurgie von Nöten ist. Wenn die Antagonisierung sofort nach der letzten UFH Infusion geschehen soll, werden 1-1,5mg Protamin/100 I.E. verabreichten UFH appliziert. Sind seit der letzte UFH Infusion 30-60 Minuten vergangen, soll 0,5-0,75mg Protamin/100 I.E. UFH verabreicht werden. Länger als 2 Stunden nach der letzten UFH Infusion sollen 0,25-0,375mg Protamin/100 I.E. UFH verwendet werden. (69)

Sowohl UFH als auch Protamin haben einige Nachteile, die es zu beachten gilt. Laut Dyke et al. (2006) provoziert UFH nach herzchirurgischen Eingriffen bei 40% eine Antikörperbildung und bei 1-2% der Patienten eine HIT. Protamin kann ebenfalls lebensbedrohliche Komplikationen, systemische Hypotension, pulmonale Hypertonie oder anaphylaktische Reaktionen auslösen. Außerdem muss die Dosierung beachtet werden. Es dürfen maximal 50mg Protamin innerhalb von 10 Minuten gegeben werden, da Protamin bei zu hohen Mengen selbst antikoagulatorisch wirkt. FFP soll nicht eingesetzt werden, da es

AT enthält und dadurch die gerinnungshemmende Wirkung von UFH verstärken kann. (70–72)

Bei NMH kann mit Protamin nur eine teilweise Aufhebung von 30-40% der antikoagulatorischen Wirkung erzielt werden, da Protamin die Wirkung am Xa von NMH nicht vollständig beenden kann. Van Veen et al. (2011), die die Effektivität der Antagonisierung von NMH mit Protamin untersucht haben, sind zu der Einsicht gekommen, dass Protamin zwar wirksam sein kann, diese Aussage jedoch nicht generell zutrifft. Limitierend hinsichtlich der Aussagekraft sind besonders die niedrigen Raten an lebensbedrohlichen Blutungen unter NMH, welche eine Antagonisierung benötigen. (73) Yee und Kaide (2019) empfehlen für Dalteparin 1mg Protamin/100 I.E., um die Wirkung aufzuheben. Weitere 0,5mg Protamin/100 I.E. Dalteparin können bei Blutungen, welche nach 2-4 Stunden nicht gestillt werden können, appliziert werden. Enoxaparin innerhalb der letzten 8 Stunden soll mit 1mg Protamin/1mg verabreichten Enoxaparin antagonisiert werden. Ist die letzte Enoxaparin Gabe 8-12 Stunden her, sinkt die Protamin Dosis auf 0,5mg/1mg Enoxaparin und nach über 12 Stunden soll kein Protamin mehr verabreicht werden. (69)

Für die Heparinoide Fondaparinx und Danaparoid existiert ebenfalls kein Antidot. Im seltenen Falle von Blutungen unter Fondaparinx Therapie kann rFVIIa gegeben werden, rFVIIa ist zumindest in vitro und in Tiermodellen wirksam. Im Gegensatz dazu werden FFP und Protamin nicht empfohlen. (74,75)

3.2.3 Vorgehen bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten

Die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten stellt ein Problem dar, sobald ein chirurgischer Eingriff zeitnah erfolgen muss. Es gibt eine Reihe an Faktoren, welche die Entscheidung über das weitere Vorgehen beeinflussen.

1. Welcher Eingriff durchgeführt werden muss und wie hoch das Blutungsrisiko dabei ist. (51)
2. In welchem Zeitrahmen der chirurgische Eingriff erfolgen muss, um bestmögliche Ergebnisse zu erzielen und Komplikationen aufgrund zu langen Wartens zu vermeiden. (51)
3. Wie hoch die INR der Patientin/des Patienten ist. (51)
4. Die Notwendigkeit der postoperativen Antikoagulation. (51)

Nach Grobler et al. (2010) sind Operationen mit niedrigem Blutungsrisiko kleine dermatologische Eingriffe, endoskopische Eingriffe und zahnärztliche Routineeingriffe. Hierfür ist die gewünschte INR 2,0 wobei eine INR von bis zu 2,5 toleriert wird. Die INR soll zumindest unter 1,5 sein bei Operationen mit hohem Blutungsrisiko wie zum Beispiel jedem chirurgischen Eingriff, bei welchem Körperhöhlen eröffnet werden, unfallchirurgische Operationen mit großen Markraumwunden, wie zum Beispiel die Versorgung hüftgelenksnaher Frakturen, aber auch Eingriffe, bei denen eine Blutung fatal enden kann wie intracranielle Eingriffe. (51)

Muss ein Eingriff mit hohem Blutungsrisiko innerhalb von 1-6 Stunden erfolgen, so soll der Vitamin-K-Antagonist pausiert und gleichzeitig 5-10mg Vitamin K i.v. verabreicht werden. Präoperativ muss die Kontrolle der INR erfolgen. Bei noch nicht ausreichender Normalisierung der Gerinnung oder nicht stillbarer Blutung soll die Gabe von PPSB erwogen werden. PPSB hat sich als sichere Methode zur Reversierung der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten bewiesen, wobei die gleichzeitige Gabe von PPSB und FFP nicht empfohlen wird. Die alleinige Gabe von FFP ist auch nicht zu empfehlen, da es einige Nachteile gegenüber PPSB hat, wie zum Beispiel die hohen verabreichten Volumina bei gleichzeitig schlechterer Wirkung als PPSB. (51,76)

Bei chirurgischen Eingriffen, die innerhalb von 6 bis 24 Stunden erfolgen müssen, soll Vitamin K i.v. gegeben werden mit der Option einer weiteren Gabe nach 12 Stunden. Postoperativ soll unbedingt eine Reevaluierung des Thromboserisikos und der Notwendigkeit der Antikoagulation durchgeführt werden. (51)

Die ÖGARI empfiehlt in ihrem *klinischen Pfad zur Behandlung hüftnaher Frakturen [...]* eine zeitnahe Versorgung bei einer INR $<1,5$. Sollte die INR $>1,5$ liegen werden die Gabe von 5-10mg Vitamin K i.v. sowie eine INR Kontrolle nach 12 Stunden empfohlen. Sollte sich die INR 36 Stunden nach dem Unfall noch immer nicht normalisiert haben, müssen eine weitere Verzögerung der Operation mit einer Operation trotz Antikoagulation oder die Gabe von PPSB abgewogen werden. Im Falle einer prothetischen Versorgung der Fraktur wird jedoch empfohlen, diese unbedingt bei normalen Gerinnungsverhältnissen durchzuführen. Osteosynthesen können auch vor dem Abklingen der Antikoagulation erfolgen. (56)

Bei lebensbedrohlichen Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten Therapie sieht die *Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema:*

Management der Blutung unter oraler Antikoagulation eine sofortige Antagonisierung mittels PPSB vor. Als lebensbedrohliche Blutungen werden von der ÖGARI solche definiert, welche eine instabile Hämodynamik zeigen, den Einsatz von mindestens 4 Erythrozytenkonzentraten, Katecholaminen nach sich ziehen oder intrakraniell sind. Die zu verabreichende Dosis PPSB ist abhängig von der INR der Patientin/des Patienten. Eine INR <4 soll mit 25 I.E./kg Körpergewicht PPSB, eine INR von 4-6 mit 35 I.E./kg Körpergewicht PPSB und eine INR >6 mit 50 I.E./kg Körpergewicht behandelt werden. Bei schweren Blutungen, definiert als solche, die die Gabe von 1-3 Erythrozytenkonzentraten, jedoch keine Katecholamine erfordern, soll 10mg Vitamin K i.v. verabreicht werden. (77)

3.2.4 Vorgehen bei Einnahme von Hirudinen

Es existieren derzeit keine Antidote, jedoch ist die Eliminationshalbwertszeit dieser Antikoagulanzen mit 45 Minuten bis 3 Stunden relativ kurz. Der Versuch der Antagonisierung mit rFVIIa allein hat sich als nicht effizient erwiesen, die Kombination von rFVIIa und DDAVP kann zumindest eine verlängerte aPTT senken. Die Hämostase kann mit FFP und Thrombozytenkonzentraten wiederhergestellt werden, wobei die Nachteile von FFP beachtet werden müssen. (78)

3.2.5 Vorgehen bei Einnahme von direkten Thrombininhibitoren

Die antikoagulatorische Wirkung von Argatroban kann relativ schnell aufgehoben werden, indem man die Infusion stoppt. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 45 Minuten, wodurch allgemeine Maßnahmen zur Blutstillung ausreichend sind. Ein Antidot für Argatroban ist auch mitunter aus diesem Grund nicht vorhanden. (66)

Der zweite verfügbare direkte Thrombininhibitor, Dabigatran, bedarf eines umfangreicheren Managements. Mit den Standardgerinnungstests lässt sich keine genaue Aussage über die tatsächliche Antikoagulation durch Dabigatran treffen. Eine normale PTZ kann auch bei therapeutischen Dosen bestehen. Sollte die PTZ erhöht sein, liegen zu hohe Dosen vor. Ist die aPTT in ihrem Normbereich, können trotzdem therapeutische Konzentrationen im Plasma vorliegen. Lediglich bei normaler TZ kann gesagt werden, dass wenig bis gar kein Medikament im Plasma vorhanden ist. Um genaue Aussagen über die Plasmakonzentration und die Antikoagulation machen zu können, müssen spezifische Tests wie Hemoclot TI oder die ECT durchgeführt werden. (66)

Nicht spezifische Maßnahmen, um die Wirkung von Dabigatran aufzuheben, sind die Gabe von PPSB oder FEIBA, mit dem Ziel dem System so viele Gerinnungsfaktoren hinzuzufügen, dass das vorhandene Dabigatran diese nicht alle hemmen kann. Bei gesunden Probandinnen/Probanden kann das Ausmaß der Blutungen durch den Einsatz von FEIBA reduziert werden. Der Einsatz von rFVIIa ist auch untersucht worden, hat aber keine ausreichende Verbesserung gezeigt. PPSB und FEIBA können bei Nichtvorhandensein von Idarucizumab zur Aufhebung der Wirkung von Dabigatran eingesetzt werden, wobei hierfür FEIBA der Vorzug gewährt werden sollte. (72)

Idarucizumab ist das spezifische Antidot zu Dabigatran und hat in Studien wie REVERSE-AD vielsprechende Wirkung gezeigt. Der monoklonale Antikörper ist zugelassen zur Antagonisierung von Dabigatran vor notfallchirurgischen Eingriffen sowie bei aktiven Blutungen. Trotz des Fehlens des wissenschaftlichen Nachweises, dass durch die Gabe von Idarucizumab eine Senkung der Morbidität und Mortalität erreicht werden kann, soll eine Gabe zur Erhöhung der Patientensicherheit bei gegebener Indikation erfolgen. Zu dieser Empfehlung kommen auch Guidelines wie der *klinische Pfad zur Behandlung der hüftnahen Frakturen [...]* der ÖGARI. Von oberster Priorität sind jedoch spezifische Tests wie der dTT oder die ECT, um die Antikoagulation durch Dabigatran zu bestimmen und dadurch auch nicht notwendige Gaben von Idarucizumab zu vermeiden, da mögliche Nebenwirkungen ebenso wie der tatsächliche Nutzen hinsichtlich Mortalität noch nicht bekannt sind. (56)

Bei lebensbedrohlichen Blutungen unter Dabigatran Therapie soll laut ÖGARI 5g Idarucizumab als 2x 2,5mg in 50mL Bolus zur Aufhebung der Wirkung verabreicht werden. Im Fall, dass seit der Einnahme von Dabigatran weniger als drei Stunden vergangen sind, kann bei schweren und lebensbedrohlichen Blutungen 30g Aktivkohle enteral gegeben werden, sofern die Patientin/der Patient nicht bewusstseinsgetrübt ist oder sie/er nüchtern sein muss. Bei schweren Blutungen soll eine Bestimmung der Plasmakonzentration erfolgen und falls relevante Dosen (>30ng/mL) vorliegen, eine Antagonisierung angedacht werden. (77)

3.2.6 Vorgehen bei Einnahme von direkten Faktor-Xa-Inhibitoren

Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban stellen Ärztin/Ärzte vor einige Probleme, wenn es um die Quantifizierung ihrer Wirkung und Antagonisierung geht. Die Aussagen, welche mithilfe der Standardgerinnungstests getroffen werden können, sind wie bei Dabigatran äußerst limitiert.

Eine PTZ im Normbereich kann bei therapeutischen Plasmaspiegeln von Rivaroxaban vorliegen, auch wenn das unwahrscheinlich ist. Genauso können sich bei einer normalen aPTT therapeutische oder subtherapeutische Mengen Rivaroxaban im System befinden. Die TZ wird durch Rivaroxaban nicht beeinflusst. (66)

Im Fall von Apixaban sind die PTZ und aPTT nicht sensitiv. Die TZ wird durch Apixaban nicht beeinflusst. (66)

Eine PTZ im Normbereich kann ebenso nicht ausschließen, dass therapeutische Plasmakonzentrationen von Edoxaban vorliegen. Die aPTT ist zur Bestimmung der Wirkung von Edoxaban ebenfalls nicht hilfreich, da eine hohe interindividuelle Variabilität besteht, außerdem wird die TZ nicht beeinflusst. (66)

Speziell für Rivaroxaban und Apixaban kalibrierte Tests der Anti-Faktor-Xa-Aktivität sind mittlerweile kommerziell erhältlich, wie zum Beispiel der BioPhen DiXal® für Rivaroxaban. Mit diesen Tests lassen sich die Plasmaspiegel und auch die tatsächliche antikoagulatorische Wirkung bestimmen. (66,79)

Außerdem spielen die Zeit, welche bis zum Eingriff vergehen kann, sowie die Nierenfunktion der Patientin/des Patienten eine Rolle bei der Entscheidung über die Antagonisierung der Antikoagulation. Die ÖGARI empfiehlt bei einer GFR >80mL/min den Eingriff innerhalb von 48 Stunden zu planen und bei einer GFR von 30-80 mL/min die Operation 48 Stunden nach letzter Einnahme durchzuführen. Sollte die GFR 15-30 mL/min betragen, muss interdisziplinär entschieden werden, ob die Operation länger als 48 Stunden hinausgezögert werden kann oder zuerst eine Aufhebung der Wirkung erfolgen soll. (56)

Wird die Entscheidung getroffen, dass man die Wirkung eines direkten Faktor-Xa-Inhibitors aufgrund einer aktiven Blutung oder eines Eingriffs, welchen man nicht um zumindest 24 Stunden bei erhaltener Nierenfunktion verschieben kann, antagonisieren muss, stehen keine spezifischen Methoden zur Verfügung. Es kann PPSB verabreicht werden, wobei Zahir et al. (2014) gezeigt haben, dass die Wirkung von Edoxaban mit PPSB 50 I.E./kg

Körpergewicht komplett aufgehoben werden kann. Für Rivaroxaban hat dieser Effekt nicht nachgewiesen werden können, hier ist nur kurz die PTZ verringert worden, jedoch ohne die Anti-Faktor-Xa-Aktivität zu beeinflussen. Die ÖGARI empfiehlt außerdem den Einsatz von FEIBA. Vom Einsatz von FFP, rFVIIa und Tranexamsäure hingegen soll Abstand genommen werden. (56,80)

Zur spezifischen Antagonisierung von Rivaroxaban und Apixaban steht mittlerweile Andexanet alfa zur Verfügung. Es kann bei schweren Blutungen unter eben erwähnten Antikoagulanzen eingesetzt werden und es hat in Studien bereits gute Ergebnisse, im Mittel eine 92% Reduktion der Anti-Faktor-Xa-Aktivität hinsichtlich der Aufhebung der Antikoagulation gezeigt. Jedoch fehlen wie bei Idarucizumab konkrete Daten zur etwaigen Reduktion der Mortalität und Morbidität.

Die zu verabreichenden Dosen sowie die durchgeführten Studien sind bereits im Kapitel zu den spezifischen Antidotem erwähnt worden. Die ÖGARI empfiehlt außerdem die Gabe von 25-50 I.E./kg Körpergewicht PPSB bei lebensbedrohlichen Blutungen, falls Andexanet alfa nicht verfügbar oder die Antikoagulation mit Edoxaban erfolgt ist. Im Fall, dass seit der Einnahme des direkten Faktor-Xa-Antagonisten weniger als drei Stunden vergangen sind, kann bei schweren und lebensbedrohlichen Blutungen 30g Aktivkohle enteral gegeben werden, sofern die Patientin/der Patient nicht bewusstseinsgetrübt ist oder sie/er nüchtern sein muss. Bei schweren Blutungen soll eine Bestimmung der Plasmakonzentration erfolgen und falls relevante Dosen ($>30\text{ng/mL}$) vorliegen, eine Antagonisierung angedacht werden. (69,77)

3.3 Perioperatives Gerinnungsmanagement in der elektiven Chirurgie

Die elektive Chirurgie erlaubt aufgrund ihres geplanten Charakters und der längeren Vorlaufzeit auch ein besseres Management der Gerinnungssituation als der Notfall. Trotzdem bleibt die grundsätzliche Überlegung dieselbe. Es gilt für die Patientin/den Patienten einen Kompromiss zwischen Reduktion des Blutungsrisikos durch Absetzen der Antikoagulation und Prävention thromboembolischer oder ischämischer Ereignisse, aufgrund welcher die Antikoagulation überhaupt verschrieben worden ist, zu finden. Im folgenden Kapitel wird das Management der einzelnen Gruppen der Antikoagulanzen abgehandelt, unter welchen Umständen man Antikoagulanzen absetzt, wann dies zu geschehen hat und in welchen Fällen eine Überbrückung mit einem anderen Antikoagulans notwendig ist.

3.3.1 Thrombozytenfunktionshemmer

Die Thrombozytenfunktionshemmer spielen eine wichtige Rolle in der Sekundärprophylaxe von ischämischen Ereignissen nach koronarer Stentimplantation. Hierfür wird die so genannte duale Plättchenhemmung (DAPT) angewendet, eine Kombination aus ASS und einem ADP-Rezeptor-Antagonisten. (81)

Es ist wichtig, die grundlegenden Unterschiede der implantierten Stents zu kennen, da dies eine Rolle in der Wahl der Therapie spielt. Es werden hauptsächlich DES (drug eluting stents) implantiert, welche die Intimaproliferation verlangsamen, wodurch die Restenosierungsrate verringert wird. Die Stentendothelialisation ist dadurch jedoch verlängert. BMS (bare metal stents), welche nach 2 bis 6 Wochen endothelialisieren, werden heutzutage kaum noch implantiert. BRS (bioresorbable vascular scaffolds) werden zurzeit nur in Studien verwendet, da bei diesen Modellen eine erhöhte Restenosierungsrate berichtet worden ist. (81)

Postinterventionell werden ASS lebenslang und ein ADP-Rezeptorantagonist für 4 Wochen bis zu einem Jahr verschrieben. Die genaue Dauer der DAPT hängt davon ab, ob die PCI bei stabiler koronarer Herzkrankheit oder akutem Koronarsyndrom durchgeführt wird, dem verwendeten Stent sowie dem individuellen Blutungsrisiko. Von den ADP-Rezeptorantagonisten werden Prasugrel und Ticagrelor bevorzugt. (82,83)

Bei Planung eines elektiven Eingriffs muss bedacht werden, dass das thromboembolische Risiko bei nur kurz zurückliegenden Stentimplantationen besonders hoch und für DES höher

als für BMS ist. Aufgrund der daraus resultierenden Notwendigkeit für eine DAPT sollen elektive Eingriffe möglichst erst nach Beendigung der DAPT geplant werden. Im Fall, dass ein Eingriff innerhalb des Zeitraums der DAPT semielektiv erfolgen muss, soll die DAPT bei hohem stentbezogenen Ischämierisiko und niedrigem Blutungsrisiko belassen werden. Bei mittlerem Blutungsrisiko soll ASS belassen und der ADP-Rezeptor Antagonist präoperativ pausiert werden. Bei hohem Blutungsrisiko soll eine interdisziplinäre Entscheidung getroffen werden. (81)

Bei niedrigem stentbezogenen Ischämierisiko sowie niedrigem Blutungsrisiko wird die DAPT belassen, bei mittlerem Blutungsrisiko wird der ADP-Rezeptorantagonist abgesetzt und ASS belassen und bei hohem Blutungsrisiko der ADP-Rezeptorantagonist sowie ASS pausiert. ASS und Clopidogrel sollen 5 Tage, Prasugrel 7 Tage und Ticagrelor 3 Tage präoperativ abgesetzt werden. Für die Stratifizierung des Blutungsrisikos, siehe Abbildung 4. (81,82)

	gering	mittel	hoch
Augenchirurgie, HNO, MKG-Chirurgie	Katarakt, Augenlaserchirurgie, Zahnextraktion	Tracheostomie, Pars-Plana-Vitrektomie, Zahnextraktion >3 Zähne, Zahnimplantologie	Augenchirurgie (Hinterkammer), Kieferkorrektur, Gesichtstrauma-OP
Orthopädie und Unfallchirurgie, Neurochirurgie	kleine Handchirurgie, Gelenkspunktion	Frakturchirurgie, Knochenmarkspunktion	Gelenkersatz, Beckenchirurgie, große Weichteilresektion, Neurochirurgie, Spinalanästhesie, PDA, Wirbelsäulenchirurgie
Bauchchirurgie, Gynäkologie, Urologie	diagnostische Hysteroskopie, Amniozentese, Urethroskopie	Hysterektomie, Adnexektomie, Laparoskopie, partielle Mastektomie, Peritonealdialyse-Katheteranlage, ESWL, Laparotomie	Nierenbiopsie, radikale Hysterektomie, Tumorchirurgie, LK-Dissektion, Sectio, Geburt, Vulvektomie, große Mammachirurgie, Prostatachirurgie, TURP, TURB, perkutane Nephroskopie
Gastroenterologie	Ösophagusstent, ERCP, EUS	Polypenentfernung, PEG-Anlage, Sphinkterotomie,	Leberbiopsie
Interventionelle Radiologie und Kardiologie	transradiale PCI	transfemorale PCI oder TAVI, IABP	transapikaler Klappenersatz
Herz-/Thoraxchirurgie	Thoraxdrainagenentfernung, Anlage kleiner Thoraxdrainagen, diagnostische Bronchoskopie, BAL, bronchiales Stenting, ZVK-Anlage, Schrittmacheraustausch	Anlage großer Thoraxdrainagen, Bronchoskopie mit Biopsie, VATS, Thorakotomie, Lobektomie, Perikardiozentese, Schrittmacher/ICD-Implantation, Pleurabiopsie	Plauradekortikation, apikale Lungentumorresektion, Herzchirurgie, Thymektomie
Gefäßchirurgie	Varizen-OP, Temporalarterienbiopsie	arterielle Revaskularisation, extraanatomischer Bypass	Bauchgefäßchirurgie

Abbildung 4: Stratifizierung des Blutungsrisiko (84)

Die Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern soll postoperativ je nach Blutungssituation so schnell wie möglich, bestenfalls innerhalb von 1-4 Tagen wieder gestartet werden. Eine Bridgingtherapie mit Heparinen kann die Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern nicht ersetzen. (81)

Eine Überbrückung mit GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten ist bereits von Savonitto et al. (2010) untersucht worden. Hier wurde Clopidogrel 5 Tage präoperativ abgesetzt und Tirofiban bis 4 Stunden präoperativ verabreicht, sowie 2 Stunden postoperativ wieder mit Tirofiban begonnen. Es wurden keine kardialen Ischämien beobachtet, jedoch ist die Teilnehmerzahl zu gering gewesen, um diese Erkenntnis generell umzusetzen. Daher wird eine Bridgingtherapie derzeit auch nicht empfohlen. Zum Vorgehen bei Blutung unter thrombozytenfunktionshemmender Therapie siehe Kapitel 4.1. (81,85)

3.3.2 Vitamin-K-Antagonisten

Das perioperative Vorgehen mit Vitamin-K-Antagonisten hängt einerseits vom Blutungsrisiko und andererseits vom Thromboembolierisiko ab, wobei zunächst das Blutungsrisiko stratifiziert werden soll. Beibehalten werden kann die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko wie diagnostischen Endoskopien, Kataraktoperationen, Hernienoperationen, Punktion komprimierbarer Gefäße, transösophagealer Echokardiographie, Implantierbarer-Kardioverter-Defibrillator (ICD) Implantation, Zahnextraktionen, Skrotaloperationen. Außerdem muss das individuelle Blutungsrisiko der Patientin/des Patienten mithilfe des HAS-BLED Score (siehe Tabelle 2) überprüft werden. Es soll jedoch darauf geachtet werden, die INR in einen niedrigeren therapeutischen Bereich, 1,8-2,0, zu bringen, sodass besonders eine Überantikoagulation der Patientin/des Patienten vermieden wird. (19,86)

Bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko (siehe Abbildung 4) müssen die Vitamin K Antagonisten abgesetzt und eine Normalisierung der INR abgewartet werden. Phenprocoumon muss 7-10 Tage, Warfarin 5 Tage und Acenocoumarol 3 Tage präoperativ abgesetzt werden. Je höher die täglich eingenommene Erhaltungsdosis, desto länger dauert die Normalisierung der Gerinnung nach Absetzen der Vitamin-K-Antagonisten. Im Fall, dass die präoperative INR Kontrolle noch einen zu hohen Wert bringt, kann die Gabe von 5-10mg Vitamin K erwogen werden, anderenfalls muss die Operation verschoben werden. (19,86)

Postoperativ kann der Vitamin-K-Antagonist wieder verabreicht werden, sofern es die Art und Schwere der Operation sowie das Reoperationsrisiko zulassen. Die Patientinnen/Patienten sollen die präoperative Dosis ihres Vitamin-K-Antagonisten sowie eine Bridging Therapie erhalten, bis die Ziel INR wieder erreicht ist. Sobald sich die INR für 2 Tage stabilisiert hat, kann die Bridging Therapie wieder abgesetzt werden. (19)

HAS-BLED Parameter		Punkte
H	Hypertonie	1
A	Abnorme Nieren- und/oder Leberfunktion	1 oder 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutung	1
L	Labile INR-Einstellung	1
E	Alter >65 Jahre	1
D	Medikamente, die Blutung begünstigen (NSAR, Antikoagulanzen) und/oder Alkohol (>7 Getränke/Woche)	1 oder 2

≥3 besteht ein hohes Blutungsrisiko

Tabelle 2: HAS-BLED Score (86)

3.3.3 Heparine

Heparine werden in der elektiven Chirurgie zur postoperativen Thromboseprophylaxe sowie zur Bridgingtherapie angewendet. Die Notwendigkeit einer postoperativen Thromboseprophylaxe setzt sich aus dem eingriffsbedingten und individuell bedingten Risiko zusammen. Diese Risikofaktoren sind in der *S3 Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie* der AWMF von 2015 aufgelistet. (87)

Die Bridgingtherapie kann unter anderem mit UFH oder NMH erfolgen, wobei fast ausschließlich NMH verwendet wird, da die Gabe von UFH nur i.v. erfolgen kann und mit häufigen Kontrollen der Gerinnung verbunden ist. Der Einsatz von UFH kann bei einer Niereninsuffizienz (GFR <30mL/min) oder bei Notwendigkeit einer schnellen Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung angedacht werden. Zum Bridging mit NMH ist die Datenlage besser, sie kann gewichtsadaptiert s.c. erfolgen und benötigt im Normalfall keine Gerinnungskontrollen, wodurch das Handling einfacher ist. (86)

Die Notwendigkeit einer überbrückenden antikoagulatorischen Therapie ist abhängig vom Thromboembolierisiko des Patienten (siehe Tabelle 3). Laut der *Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema Bridging von Vitamin-K-Antagonisten und NOAKs* soll folgendermaßen vorgegangen werden.

Ein niedriges Thromboembolierisiko per se erfordert keine überbrückende Therapie mit NMH, jedoch kann aufgrund der Operation (z.B. orthopädische Operation an der unteren Extremität) dennoch eine Prophylaxe mit NMH in prophylaktischer Dosis notwendig sein. 2-4 Stunden postoperativ und bei gesicherter Hämostase soll die erste NMH Verabreichung in prophylaktischer Dosis erfolgen. (84)

Bei mittlerem Thromboembolierisiko und mittlerem Blutungsrisiko (siehe Abbildung 4) wird empfohlen die Prophylaxe mit halbtherapeutischer Dosis NMH ab 48 Stunden postoperativ fortzuführen. (84)

Bei mittlerem Thromboembolierisiko und hohem Blutungsrisiko soll NMH in halbtherapeutischer Dosis das erste Mal 72 Stunden postoperativ verabreicht werden. (84)

Patientinnen/Patienten mit hohem Thromboembolierisiko sollen bei mittlerem Blutungsrisiko 24 Stunden postoperativ eine halbtherapeutische Dosis NMH erhalten, wobei dies innerhalb 48-72 Stunden postoperativ auf eine volltherapeutische Dosis gesteigert wird. Besteht ein hohes Blutungs- und Thromboembolierisiko soll ein Heparinperfusor angedacht werden. Sind schwere oder intrakranielle Blutungen innerhalb der letzten 3 Monate in der Anamnese ermittelt worden, soll keine Bridgingtherapie erfolgen. (19,84,86)

Die Dosisbereiche sind nach Schellong et al. (2018) folgendermaßen definiert.

Die therapeutische Dosis ist die von der Fachinformation vorgeschriebene Dosierung zur akuten Behandlung venöser Thromboembolien. (86)

Die halbtherapeutische Dosis ist die Hälfte der vorgeschriebenen Dosierung zur akuten Behandlung venöser Thromboembolien. (86)

Die prophylaktische Dosis ist die von der Fachinformation vorgeschriebene Dosierung zur postoperativen Primärprophylaxe einer venösen Thromboembolie. Bei einem Lebensalter über 75 wird stets eine Dosisreduktion auf 75% empfohlen. (86)

Im letzten Jahrzehnt sind mehrere Studien durchgeführt worden, welche die Praxis des Bridging untersucht haben und dabei zu teilweise überraschenden Ergebnissen gekommen sind.

Die BRIDGE Studie befasste sich mit dem perioperativen Bridging bei Patientinnen/Patienten, welche aufgrund von Vorhofflimmern mit Warfarin behandelt wurden. Eine Gruppe hat 2x100 I.E./Tag Dalteparin 3 Tage bis 24 Stunden präoperativ und anschließend 5 bis 10 Tage postoperativ erhalten, während die andere Gruppe keine Bridgingtherapie erhalten hat. Es hat kein Unterschied der Thromboembolieraten zwischen der Anwendung der Bridgingtherapie und dem Verzicht auf diese festgestellt werden können, wobei das Risiko schwerer Blutungen durch Auslassen der Bridgingtherapie niedriger gewesen ist. (88)

Die PACEBRIDGE Studie hat die Rate der Hämatome in den Schrittmachertaschen in zwei Gruppen von Patientinnen/Patienten, welche einen Schrittmacher implantiert bekommen haben, verglichen. Eine Gruppe ist präoperativ auf eine reduzierte Dosis Warfarin mit Ziel INR 1,7 gesetzt worden, die andere hat NMH zum Bridging erhalten. Die Häufigkeit der Hämatome ist in beiden Gruppen vergleichbar gewesen, jedoch haben 41% der Patientinnen/Patienten präoperativ nicht den gewünschten Ziel INR von 1,7 erreicht. (89)

Die ORBIT-AF Beobachtungsstudie hat die Gründe für das Absetzen der Antikoagulation, mit welchen Methoden die Bridgingtherapie durchgeführt worden ist, untersucht, sowie das Outcome der Patientinnen/Patienten unter Bridgingtherapie mit dem Outcome der Patientinnen/Patienten ohne Bridgingtherapie verglichen. Die Studie kommt zu dem Schluss, dass eine überbrückende Antikoagulation häufiger eingesetzt wird, auch für Eingriffe, bei welchen die Guidelines keine Unterbrechung empfehlen (z.B. zahnärztliche Eingriffe). Außerdem ist eine Bridgingtherapie mit einem höheren Risiko für Blutungen assoziiert gewesen, weshalb Steinberg et al. (2015) auch weitere Untersuchungen gefordert haben. (90)

	Mechanische Herzklappe	Vorhofflimmern	VTE
Niedriges Risiko (TE-Risiko <5 %/Jahr)	Bikuspide Aortenklappe (≥3 Monate) + CHADS₂-Score 0	CHADS₂-Score 0–2 CHA₂DS₂-VASc-Score 0–2 Kein Zustand nach TIA, Insult oder systemischer Embolie	VTE vor >12 Monaten
Mittleres Risiko (TE-Risiko 5–10 %/Jahr)	Bikuspide Aortenklappe und CHADS₂-Score 0-2	CHADS₂-Score 3 oder 4 CHA₂DS₂-VASc-Score 3 oder 4 Zustand nach TIA, Insult oder systemischer Embolie ≥3 Monate	VTE vor 3–12 Monaten Milde Thrombophilie (z. B. heterozygote Faktor-V-Leiden- oder Prothrombinmutation) Rezidierte VTE Aktive Krebserkrankung (behandelt vor ≤6 Monaten oder palliativ)
Hohes Risiko^a (TE-Risiko >10 %/Jahr)	Mitralklappenprothese Nicht bikuspidale Aortenklappe Rheumatische Klappenerkrankung	CHADS₂-Score 5 oder 6 CHA₂DS₂-VASc-Score 5–9 Zustand nach TIA, Insult oder systemischer Embolie vor ≤3 Monaten Rheumatische valvuläre Herzerkrankung	VTE vor ≤3 Monaten Schwere Thrombophilie (z. B. Antithrombin-, Protein-C- oder Protein-S-Mangel, Antiphospholipidsyndrom, multiple Abnormitäten) VTE mit Lungenembolie vor 3–12 Monaten

CHADS₂ „Congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke or TIA“, CHA₂DS₂-VASc „CHADS₂ plus age 65–74 years, sex category“, TE Thromboembolie, TIA transitorische ischämische Attacke, VHF Vorhofflimmern, VKA Vitamin-K-Antagonisten, VTE venöse Thromboembolie

^aHochrisikopatientinnen/-patienten sind auch diejenigen mit Zustand nach Insult oder TIA >3 Monate vor dem geplanten Eingriff und einem CHADS₂-Score <5 sowie Patientinnen/Patienten mit Zustand nach TE während einer zeitweisen Unterbrechung der VKA-Therapie oder Patientinnen/Patienten, bei denen Operationen, die mit einem erhöhten Insult- oder TE-Risiko einhergehen, durchgeführt werden sollen (z. B. Herzklappenersatz, Karotisendariektomie, große Gefäßoperationen)

Tabelle 3: Stratifizierung des Thromboembolierisiko modifiziert nach Schellong et al. (2018) (84,86)

3.3.4 DOAK

DOAKs sind in ihrem Management grundsätzlich einfach, trotzdem müssen gewisse Faktoren beachtet werden. Laut der *Empfehlung der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema Bridging von Vitamin-K-Antagonisten und NOAK* sollen die Faktor-Xa-Inhibitoren abhängig vom Blutungsrisiko abgesetzt werden.

Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko (siehe Abbildung 4) können unter DOAK Therapie stattfinden. Die Planung soll jedoch so erfolgen, dass der Eingriff im Talspiegel durchgeführt wird. Hierfür müssen die spezifische Pharmakokinetik der DOAKs sowie das Einnahmeregime (1 Tablette/Tag, 2 Tabletten/Tag) beachtet werden. Allgemein kann gesagt werden, dass der Talspiegel zum Zeitpunkt der nächsten Medikamenteneinnahme vorliegt. (91)

Die Antikoagulation soll bei mittlerem Blutungsrisiko 24 Stunden präoperativ abgesetzt werden, bei hohem Blutungsrisiko 48 Stunden präoperativ. Dubois et al. (2017) empfehlen bei Rivaroxaban auch eine Kontrolle der Leberparameter, da es bei einer schweren Leberfunktionsstörung zu Kumulation von Rixaroxaban im Plasma kommen kann. (84,91)

Die Entscheidung über das Absetzen von Dabigatran wird außerdem noch durch die GFR der Patientin/des Patienten beeinflusst. Bei einer GFR $>50\text{mL}/\text{min}$ und mittlerem Blutungsrisiko soll Dabigatran 36 Stunden präoperativ, bei hohem Blutungsrisiko 2-3 Tage präoperativ pausiert werden. Liegt die GFR $<50\text{mL}/\text{min}$ soll Dabigatran bei mittlerem Blutungsrisiko 2-3 Tage präoperativ, bei hohem Blutungsrisiko zumindest 4 Tage präoperativ abgesetzt werden. Das Vorgehen bei Patientinnen/Patienten mit GFR $<15\text{mL}/\text{min}$ ist nicht eindeutig, da dies eine Kontraindikation für Dabigatran darstellt und die Hersteller den Einsatz von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban bei Patientinnen/Patienten mit GFR $<15\text{mL}/\text{min}$ nicht empfehlen. (84)

Das American College of Cardiology (ACC) empfiehlt in ihrem *periprocedural anticoagulation pathway* eine Plasmakonzentrationsbestimmung über medikamentenspezifische Gerinnungslabortests wie die dTT für Dabigatran und Anti-Faktor-Xa-Assays für die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren. (92)

Beachtet werden sollen laut Lock et al. (2018) etwaige Arzneimittelinteraktionen mit Medikamenten, die die Halbwertszeit verlängern können, wie ASS, nichtsteroidale Antirheumatika, Verapamil, Diltiazem, Amiodaron und Dronedaron, Phenothiazin, Ketokonazole, Fluconazol, Macrolide und HIV-Protease- Inhibitoren. Bei gleichzeitiger Einnahme ist das Antikoagulans 12 Stunden früher zu pausieren. Es ist laut ÖGARI Empfehlung und Fachinformation zu den Medikamenten kein Bridging notwendig. (84,93)

Postoperativ kommt es aufgrund des schnellen Wirkungseintritts der DOAK auch rasch zu einer vollständigen Antikoagulation. Nach kleinen Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko kann die Therapie 6-8 Stunden postoperativ fortgesetzt werden. Nach Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko soll zumindest 48-72 Stunden postoperativ gewartet werden. Eine Ausnahme hierzu stellen Patientinnen/Patienten dar, welche in Kürze wieder operiert werden müssen, die orale Aufnahme von Medikation nicht möglich oder die Darmpassage aufgrund großer viszeralchirurgischer Eingriffe eingeschränkt ist. In diesen Fällen ist eine venöse Thromboembolie Prophylaxe mit UFH möglich. (84,93)

Die PAUSE Studie (Douketis et al. 2015) hat an 1884 Patientinnen/Patienten die Sicherheit eines standardisierten perioperativen Vorgehens bei Rivaroxaban, Dabigatran oder Apixaban Therapie untersucht. Edoxaban ist nicht untersucht worden, da es zum Start der Studie nicht zugelassen gewesen ist. Die Intervalle (siehe Abbildung 5), in welchen die DOAK-Therapie pausiert worden ist, sind so gewählt worden, dass die Unterbrechung lediglich so kurz wie möglich und so lang wie notwendig ist, um das Thromboembolie- sowie Blutungsrisiko zu minimieren. Außerdem war es das Ziel ein möglichst einfaches Managementprotokoll zu entwerfen, welches von Patientinnen/Patienten verstanden und von Ärztinnen/Ärzten leicht eingesetzt werden kann. (88)

Die primären Endpunkte sind schwere Blutungen sowie arterielle Thromboembolien in dem Zeitraum vom Absetzen der ersten Dosis bis 30 Tage postoperativ (ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, systemische Embolie) gewesen. Außerdem sind die präoperativen Plasmaspiegel mit spezifischen Tests der Anti-Xa-Aktivität für Rivaroxaban und Apixaban sowie mit der dTT für Dabigatran bestimmt worden. (88)

Schwere Blutungen sind bei 1,35% der Apixaban Kohorte, 0,9% der Dabigatran Kohorte sowie 1,85% der Rivaroxaban Kohorte vorgekommen, arterielle Thromboembolien bei 0,16% der Apixaban Kohorte, 0,6% der Dabigatran Kohorte und 0,37% der Rivaroxaban

Kohorte. Im Vergleich dazu hat die RE-LY Studie, welche eine überbrückende Antikoagulation erlaubt hat, über Blutungsraten von bis zu 5,1% berichtet. (88,94)

Die Plasmaspiegel der Patientinnen/Patienten mit hohem expositionellem (eingriffsbedingtem) Blutungsrisiko waren bei 98,8% der Patientinnen/Patienten <50ng/mL. Plasmaspiegel von <30ng/mL, die laut Experten optimale präoperative Antikoagulation, sind bei 93,1% der Apixaban Kohorte, 98,9% der Dabigatran Kohorte, jedoch nur 85,4% der Rivaroxaban Kohorte erreicht worden. Douketis et al. (2019) sind zu dem Schluss gekommen, dass ein standardisiertes Protokoll zum perioperativen Management der DOAKs ohne überbrückende Antikoagulation mit Heparin mit niedrigen Blutungs- und Thromboembolieraten assoziiert ist. (88)

DOAC	Surgical Procedure-Associated Bleeding Risk	Preoperative DOAC Interruption Schedule					Day of Surgical Procedure (No DOAC)	Postoperative DOAC Resumption Schedule			
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1		Day +1	Day +2	Day +3	Day +4
Apixaban	High	[Orange arrow from Day -5 to Day -2]					[Vertical bar]	[Orange arrow from Day +2 to Day +4]			
	Low	[Black arrow from Day -5 to Day -1]						[Black arrow from Day +1 to Day +4]			
Dabigatran etexilate (CrCl ≥50 mL/min)	High	[Orange arrow from Day -5 to Day -2]						[Orange arrow from Day +2 to Day +4]			
	Low	[Black arrow from Day -5 to Day -1]						[Black arrow from Day +1 to Day +4]			
Dabigatran etexilate (CrCl <50 mL/min) ^a	High	[Light blue arrow from Day -5 to Day -4]	[Shaded area]					[Orange arrow from Day +2 to Day +4]			
	Low	[Black arrow from Day -5 to Day -1]						[Black arrow from Day +1 to Day +4]			
Rivaroxaban	High	[Orange arrow from Day -5 to Day -2]						[Orange arrow from Day +2 to Day +4]			
	Low	[Black arrow from Day -5 to Day -1]						[Black arrow from Day +1 to Day +4]			

DOAKs wurden nicht an schattierten Tagen und am Tag des Eingriffs eingenommen. Hellblauer Pfeil weist auf die Dabigatran Subgruppe mit GFR <50mL/min, oranger Pfeil auf Patienten mit hohen expositionellen Blutungsrisiko, schwarzer Pfeil auf Patienten mit niedrigen expositionellen Blutungsrisiko. Verbreiterte Basis der orangen Pfeile weist auf Flexibilität des Starts der DOAK Wiedereinleitung. (88)

Abbildung 5: Protokoll der PAUSE Studie (88)

Die DOAKs Apixaban und Rivaroxaban sind auch zur postoperativen Prophylaxe einer venösen Thromboembolie nach Knie- oder Hüft-TEP zugelassen, ihre Wirksamkeit hierfür wurde in Studien wie den RECORD Studien für Rivaroxaban und den ADVANCE Studien für Apixaban, bewiesen. Es werden 10mg Rivaroxaban oder 2x2,5mg Apixaban täglich für 10 bis 35 Tage postoperativ eingesetzt. Die initiale Dosis Rivaroxaban soll 6 bis 10 Stunden postoperativ, die initiale Dosis Apixaban 12 bis 24 Stunden postoperativ verabreicht werden. (87)

4. Diskussion

4.1 Notfall

Das perioperative Gerinnungsmanagement im Notfall wird in Guidelines der ÖGARI sowie der *The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition* behandelt. Auch wenn letztere einen umfangreichen Informationsgehalt aufweist, kann das Schema der ÖGARI im Notfall für Blutungen unter oraler Antikoagulation definitiv hilfreich sein. Es muss jedoch beachtet werden, dass für einige Maßnahmen wie den Einsatz von Thrombozytenkonzentraten keine nachgewiesene Reduktion der Mortalität besteht.

Das Vorgehen bei notfallchirurgischen Eingriffen sowie Blutungen unter Vitamin-K-Antagonisten Therapie ist mittlerweile gut erforscht und es können klare Empfehlungen zum Handeln in diesen Situationen ausgestellt werden. Aufgrund der noch nicht so langen Erfahrung mit DOAKs und besonders ihren spezifischen Antagonisten ist die genaue Studienlage oft nicht so eindeutig. Außerdem muss beachtet werden, dass die spezifischen Antidote klinisch nicht verfügbar sein können oder potentiell aufgrund ihrer hohen Kosten nicht verwendet werden. Hunt et al. (2018) weisen außerdem auf fehlende Tests hin, mit welchen das Ausmaß der Antikoagulation oder das Antikoagulans bestimmt werden können, für den Fall, dass Traumapatientinnen/-patienten diese Information nicht mehr kommunizieren können. (95)

Eine weitere Gradwanderung sind die Empfehlungen zum Handeln im Notfall bei Antikoagulation mit Heparin. UFH kann mit Protamin zwar vollständig antagonisiert werden, jedoch sind die unerwünschten Nebenwirkungen von Protamin zahlreich, es werden Fälle von Herzstillständen nach Protamingabe beschrieben (96). Daher kann gesagt werden, dass die Anwendung dieses Antagonisten mit höchster Vorsicht geschehen soll. Des Weiteren fehlt für NMH eine wahre Option zur Antagonisierung, denn Protamin kann die Wirkung von NMH nur teilweise aufheben. Andererseits muss gesagt werden, dass die Fallzahlen zu schweren Blutungen unter NMH und Traumapatientinnen/-patienten mit NMH Therapie sehr niedrig sind.

Der Einsatz der Hämostyptika zur Kontrolle von Blutungen und zur Reversierung der Antikoagulation wird immer wieder in Studien beschrieben, auch die ÖGARI empfiehlt ihren Einsatz in gewissen Situationen. Es fehlen jedoch genaue Vorgaben zu Dosis und zu Kriterien, die für ihren Einsatz erfüllt werden müssen. Es liegt hier in den Händen der Wissenschaft, ihren Einsatz im perioperativen Setting und bei Blutungen besonders hinsichtlich des Outcomes und der Mortalität weiter zu erforschen, um einen wissenschaftlich fundierten Einsatz zu ermöglichen. Ein Beispiel hierfür sind die Thrombozytenkonzentrate, welche zwar von der *European guideline on management of major bleeding bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition* sowie der ÖGARI empfohlen werden, jedoch ist nicht bekannt, in welchen Situationen und in welchen Dosen sie tatsächlich anzuwenden sind, um ein besseres Outcome für die Patientin/den Patienten zu erreichen.

Außerdem kann ein Update des klinischen Pfads zur Behandlung hüftnaher Frakturen empfohlen werden, da das mittlerweile für Rivaroxaban sowie Apixaban zugelassene Antidot Andexanet alfa verfügbar ist und das Vorgehen hierzu ergänzt werden sollte. Auch die *Information kompakt: Gerinnungsdiagnostik auf der Intensivstation* sollte überarbeitet werden, um die spezifischen Tests für DOAKs und ihre Aussagekraft zu inkludieren.

4.2 Elektive Chirurgie

Das perioperative Management der Gerinnung in der elektiven Chirurgie wird in Guidelines wie der *Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema Bridging von VKA und NOAK* dargestellt. Die präoperativen Zeitpunkte zum Absetzen der DOAKs entsprechen für die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren denen der PAUSE Studie. Bei Dabigatran wird jedoch mehr Entscheidungsfreiheit gelassen. Die ÖGARI erlaubt ein individuelles Entscheiden beim Absetzen von Dabigatran, da sie den Absetzzeitpunkt mit 2-3 Tagen präoperativ bei Patientinnen/Patienten mit GFR <50mL/min und niedrigem Blutungsrisiko, sowie bei Patientinnen/Patienten mit GFR >50mL/min und hohem Blutungsrisiko angibt. In der nächsten Ausgabe der Empfehlung sollte geklärt werden, ob dieser Spielraum von der GFR oder den Plasmaspiegeln abhängt. Von Seiten der ÖGARI fehlt eine postoperative Strategie im Umgang mit den DOAKs vollkommen, es wird lediglich eine „interdisziplinäre Absprache“ empfohlen. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen der PAUSE Studie, in welcher sich ein standardisiertes Vorgehen prä- sowie

postoperativ als sicher erwiesen hat, mit einer daraus folgenden Reduktion des Blutungs- und Thromboembolierisikos. (84,97)

Bezüglich der Praxis des Bridging muss in den kommenden Jahren auf die Ergebnisse von weiteren Studien gewartet werden, nachdem Studien wie BRIDGE, ORBIT-AF oder PACEBRIDGE den tatsächlichen Nutzen der überbrückenden Antikoagulation in Frage gestellt haben. Hier wird besonders das Ergebnis der PERIOP 2 Studie, welche postoperatives Bridging mit NMH mit keiner überbrückenden Antikoagulation vergleicht, abzuwarten sein. Sollte diese neue Erkenntnisse bringen, müssen auch die Guidelines hierzu überarbeitet werden.

An dieser Stelle soll auch noch einmal die Erkenntnis der ORBIT-AF Studie erwähnt werden, welche gezeigt hat, dass eine überbrückende Antikoagulation zu häufig, z.B. bei Eingriffen, bei welchen die Antikoagulation der Patientin/des Patienten belassen werden kann, eingesetzt wird. Daher kann es für die Klinik wichtig sein, die tatsächliche Umsetzung der Guidelines bezüglich Bestimmung des expositionellen sowie dispositionellen Blutungsrisikos zu evaluieren und gegebenenfalls zu verbessern. (90)

Außerdem fällt es auf, dass das Blutungsrisiko in verschiedener Literatur unterschiedlich eingeteilt wird. So definieren manche Quellen 3 Kategorien (niedrig – mittel – hoch) andere wiederum nur 2 (niedrig – hoch). Es wäre von Vorteil, die Stratifizierung des Blutungsrisikos zu standardisieren, um eine bessere Vergleichbarkeit unter Studien zu erreichen.

4.3 DOAKs

Die Sicherheit und Wirkung der DOAKs wurde in mehreren Studien bewiesen. Dennoch ist ihr Einsatz mit einigen Erschwernissen im perioperativen Setting verbunden.

Von den Herstellern der DOAK wird eine Überwachung der Therapie nicht als notwendig angesehen. In Situationen wie vor chirurgischen Eingriffen, ob elektiv oder akut, werden dennoch Tests zur Bestimmung des Ausmaßes der Antikoagulation benötigt. Die Standardtests der Gerinnung, aPTT, PTZ, TZ, können hierfür nicht verwendet werden. Es lassen sich mit ihnen im besten Fall lediglich Aussagen bezüglich des Vorhandenseins der Antikoagulanzen im System treffen. Dadurch hat sich die Notwendigkeit neuer

quantitativer, spezifischer Tests ergeben. Mittlerweile haben sich die dTT und die ECT als effiziente Tests erwiesen, um die Plasmakonzentration von Dabigatran zu bestimmen. Die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität kann mittlerweile durch spezifische Tests für die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren erfolgen. Zur Bestimmung von Rivaroxaban kann auch die PTZ hinzugezogen werden, wenn spezifische Reagenzien im Testablauf verwendet werden. Fraglich ist jedoch, inwiefern diese Tests tatsächlich klinisch verfügbar sind und wie nützlich diese im Notfallsetting sind. (95,98)

Ein weiteres Problem, welches mit der Einführung der DOAKs aufgekommen ist, stellt die fehlende Möglichkeit der Antagonisierung dieser Medikamente dar. Auch wenn das Risiko schwerer Blutungen durch die DOAKs im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten verringert werden konnte, wie etliche Studien gezeigt haben, ist trotzdem ein nicht unbeachtliches Restrisiko geblieben. Hinzu kommt, dass die Studienpopulation dieser Studien nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung gewesen ist, da die Teilnehmerinnen/Teilnehmer jünger als Durchschnittspatientinnen/-patienten gewesen sind und an weniger Grunderkrankungen gelitten haben. Dadurch ist das wahre Blutungsrisiko bei Einsatz der DOAKs in der realen Bevölkerung unterschätzt worden, worauf Levi et al. (2011) hingewiesen haben (68).

Die gemeinsame Einnahme von DOAKs mit Thrombozytenaggregationshemmern ist ebenso nicht untersucht worden, was potentiell ein deutlich höheres Blutungsrisiko mit sich bringt. Während man zur Aufhebung der Wirkung der Vitamin-K-Antagonisten bereits Möglichkeiten gehabt hat, haben sie für DOAKs plötzlich gefehlt. 2015 ist das erste Antidot zugelassen worden, Idarucizumab für die Antagonisierung von Dabigatran, diesem ist 2019 Andexanet alfa gefolgt. Andexanet alfa ist eigentlich zur Antagonisierung aller Faktor-Xa-Inhibitoren entwickelt worden, es sollte auch für Edoxaban, NMH, Danaparoid und Fondaparinux eingesetzt werden können. Wann und ob die Zulassung hierfür erteilt wird ist fraglich. Aufgrund des erst kurzen Einsatzes sind konkrete Daten bezüglich Reduktion der Mortalität durch Einsatz weder für Idarucizumab noch Andexanet alfa vorhanden, dies muss in weiteren Studien untersucht werden.

Es müssen auch die Szenarien gefunden werden, in welchen die Antidote eingesetzt werden sollen und Szenarien, in welchen es ausreicht abzuwarten bis die Wirkung der DOAKs nachgelassen hat. Außerdem muss der gemeinsame Einsatz mit Hämostyptika beleuchtet werden. Studien, welche den Therapiestandard PPSB zur Antagonisierung der direkten Faktor Xa Inhibitoren mit Andexanet alfa vergleichen, fehlen ebenfalls. Weiters muss der

Preis der verfügbaren Antidote kritisch betrachtet werden. 5g Idarucizumab kosten ca. 2000 Euro, Andexanet alfa kostet je nach Dosis zwischen ca. 30.000 und 45.000 Euro. (65,99)
Ein neues Antidot namens Ciraparantag, welches zur Antagonisierung von direkten Faktor Xa Inhibitoren, direkten Thrombin Inhibitoren, UFH und NMH eingesetzt werden kann, wird zurzeit entwickelt. Der Nutzen und die Sicherheit dieses Antidots müssen jedoch noch extensiv untersucht werden. (61)

Zusammenfassend kann über das perioperative Management der DOAKs gesagt werden, dass die Praxis der Einführung von Antikoagulanzen, welche doch potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen haben können, ohne die gleichzeitige Verfügbarkeit von Tests oder Antidots fraglich ist. Dennoch werden weitere Antikoagulanzen wie der direkte Faktor-Xa-Inhibitoren Betrixaban zugelassen (zurzeit nur in den USA, in Europa ist die Zulassung noch nicht erteilt worden), ohne dass spezifische Tests und Antidote ubiquitär verfügbar sind.

Inwiefern es ethisch vertretbar ist, Antidote, welche Patientinnen/Patienten vor dem Ausbluten bewahren können, so hochpreisig anzusetzen, dass sie womöglich aus finanziellen Gründen nicht oder unzureichend eingesetzt werden, ist ebenso fragwürdig. Für zukünftige Zulassungen von Antikoagulanzen sollte eine gleichzeitige Zulassung der Antidote sowie die Verfügbarkeit aussagekräftiger Labortests Voraussetzung sein.

Literaturverzeichnis

1. Aktories K, Forth W, Herausgeber. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker ; mit 305 Tabellen ; [Plus im Web, mediscript]. 11., überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. 1187 S.
2. Huppelsberg J, Walter K. Kurzlehrbuch Physiologie: 4., aktualisierte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2013. 373 S.
3. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, u. a. Physiologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. 831 S. (Duale Reihe).
4. Hoffman M, Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(06):958–65.
5. information_kompakt_gerinnungsdiagnostik2019final_1.pdf [Internet]. [zitiert 18. April 2020]. Verfügbar unter:
https://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/editor/information_kompakt_gerinnungsdiagnostik2019final_1.pdf
6. Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E. Basiswissen Gerinnungslabor. *Dtsch Arztebl Int.* 24. April 2009;[14].
7. [zitiert 18. April 2020]. Verfügbar unter:
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/60/Vergleich_Gerinnungstest_aPTT_Quick_TZ_mit_Faktoren.svg
8. International Normalised Ratio (INR) [Internet]. Gesundheitsportal. [zitiert 4. Mai 2020]. Verfügbar unter:
<https://www.gesundheit.gv.at/labor/laborwerte/blutgerinnung/international-normalised-ratio>
9. Hart C, Spannagl M. Gerinnungsmonitoring der direkten oralen Antikoagulanzen. *Kardiologie Up2date.* 27. September 2013;09(03):197–211.
10. Eikelboom JW, Kozek-Langenecker S, Exadaktylos A, Batorova A, Boda Z, Christory F, u. a. Emergency care of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Br J Anaesth.* April 2018;120(4):645–56.
11. Gosselin RC, Dwyre DM, Dager WE. Measuring Dabigatran Concentrations Using a Chromogenic Ecarin Clotting Time Assay. *Ann Pharmacother.* Dezember 2013;47(12):1635–40.

12. Parry PV, Choi PA, Bauer JS, Panczykowski DM, Puccio AM, Okonkwo DO. Utility of the Aspirin and P2Y12 Response Assays to Determine the Effect of Antiplatelet Agents on Platelet Reactivity in Traumatic Brain Injury: Neurosurgery. August 2016;1.
13. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. Pharmakologie & Toxikologie: von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie: mit 129 Tabellen. Heidelberg: Springer Medizin; 2012. 863 S. (Springer-Lehrbuch).
14. Ben Freedman S, Gersh BJ, Lip GYH. Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. Eur Heart J. 1. März 2015;36(11):653–6.
15. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H, Herausgeber. Pharmakologie und Toxikologie [Internet]. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016 [zitiert 13. April 2020]. Verfügbar unter: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-003-129299>
16. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, u. a. Prasugrel Compared With High Loading- and Maintenance-Dose Clopidogrel in Patients With Planned Percutaneous Coronary Intervention: The Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation–Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. Circulation. 18. Dezember 2007;116(25):2923–32.
17. Use of a Monoclonal Antibody Directed against the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor in High-Risk Coronary Angioplasty. N Engl J Med. 7. April 1994;330(14):956–61.
18. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulangier B, Cohen M, Goldstein P, u. a. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. The Lancet. August 2011;378(9792):693–703.
19. Hoffmeister HM, Bode C, Darius H, Huber K, Rybak K, Silber S. Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen: Positionspapier. Kardiologie. Oktober 2010;4(5):365–74.
20. Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications — clinical presentation and therapeutic options. Thromb Res. Januar 2008;122:S13–8.
21. McKeage K, Plosker GL. Argatroban: Drugs. 2001;61(4):515–22.
22. Swan SK, Hursting MJ. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Argatroban: Effects of Age, Gender, and Hepatic or Renal Dysfunction. Pharmacotherapy. März 2000;20(3):318–29.
23. Lubenow N, Greinacher A. Hirudine zur Behandlung der heparininduzierten

- Thrombozytopenie und zur Thromboseprophylaxe. *Hämostaseologie*. 2002;22(03):126–36.
24. Greinacher A, Warkentin T. The direct thrombin inhibitor hirudin. *Thromb Haemost*. 2008;99(11):819–29.
 25. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran Etexilate: A New Oral Thrombin Inhibitor. *Circulation*. 5. April 2011;123(13):1436–50.
 26. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, u. a. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. November 2007;5(11):2178–85.
 27. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, u. a. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. September 2007;370(9591):949–56.
 28. Ginsberg JS, Davidson BL, Comp PC, Francis CW, Friedman RJ, Huo MH, u. a. RE-MOBILIZE Writing Committee: Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. 2009;24(1):1–9.
 29. Samama M, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Le Flem L, Guinet C, u. a. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review. *Thromb J*. 2013;11(1):11.
 30. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, u. a. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. *N Engl J Med*. 26. Juni 2008;358(26):2765–75.
 31. Turpie A, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*. 2012;108(11):876–86.
 32. Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – compared with other anticoagulants. *Thromb Res*. Juni 2011;127(6):497–504.
 33. Roser-Jones C, Becker RC. Apixaban: an emerging oral factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. Januar 2010;29(1):141–6.
 34. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, u. a. Apixaban Metabolism and Pharmacokinetics after Oral Administration to Humans. *Drug Metab Dispos*. Januar 2009;37(1):74–81.
 35. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Knee Replacement. *N Engl J Med*. 6. August

2009;361(6):594–604.

36. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet*. März 2010;375(9717):807–15.
37. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, u. a. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 29. August 2013;369(9):799–808.
38. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, u. a. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 21. Februar 2013;368(8):699–708.
39. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, u. a. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 25. August 2011;365(8):699–708.
40. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, u. a. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 15. September 2011;365(11):981–92.
41. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, u. a. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 17. September 2009;361(12):1139–51.
42. Lip GYH, Agnelli G. Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Heart J*. 2. Juli 2014;35(28):1844–55.
43. Camm AJ, Bounameaux H. Edoxaban: A New Oral Direct Factor Xa Inhibitor. *Drugs*. August 2011;71(12):1503–26.
44. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 10. Oktober 2013;369(15):1406–15.
45. Giugliano RP, Murphy SA, Waldo AL, Špinar J, Koretsune Y, Grip LT, u. a. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;12.
46. Koscielny J, Jámboř C, Weber CF, Hellstern P, von Heymann C, Greinacher A, u. a. Hämostyptika. In: Pötzsch B, Madlener K, Herausgeber. *Hämostaseologie* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [zitiert 23. April 2020]. S. 697–747. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-01544-1_51
47. Wilhelm W, Herausgeber. *Praxis der Intensivmedizin: [konkret, kompakt, interdisziplinär]*; mit 198 Tabellen. Heidelberg: Springer Medizin; 2011. 859 S.

48. Steiner DK. mpfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: Perioperativer Einsatz von Tranexamsäure. 2019;8.
49. Grottke O, Frietsch T, Maas M, Lier H, Rossaint R. Umgang mit Massivblutungen und assoziierten perioperativen Gerinnungsstörungen: Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anaesthesist*. März 2013;62(3):213–24.
50. Vang ML, Hvas AM, Ravn HB. Urgent reversal of vitamin K antagonist therapy: Reversal of vitamin K antagonist. *Acta Anaesthesiol Scand*. Mai 2011;55(5):507–16.
51. Grobler C, Callum J, McCluskey SA. Reversal of vitamin K antagonists prior to urgent surgery. *Can J Anesth Can Anesth*. Mai 2010;57(5):458–67.
52. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy: Fibrinogen: A Therapeutic Target for Bleeding. *Transfusion (Paris)*. Mai 2014;54(5):1389–405.
53. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, u. a. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. Dezember 2016;20(1):100.
54. 82034.pdf [Internet]. [zitiert 24. April 2020]. Verfügbar unter: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/82034.pdf
55. Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, u. a. Systematic Review: Benefits and Harms of In-Hospital Use of Recombinant Factor VIIa for Off-Label Indications. *Ann Intern Med*. 19. April 2011;154(8):529.
56. Klinischer Pfad - Behandlung hüftnaher Frakturen bei zuvor oral antikoagulierten Patientinnen und Patienten inkl. Ergänzungen. :29.
57. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, u. a. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis*. Oktober 2011;22(7):565–70.
58. Applefield D, Krishnan S. Protamine. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [zitiert 17. April 2020]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547753/>
59. Petros S. Lepirudin in the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Biol Targets Ther*. September 2008;481.
60. Walenga JM. An Overview of the Direct Thrombin Inhibitor Argatroban. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002;32(Suppl. 3):9–14.
61. Asirvatham S, Hu T, Vaidya V. Reversing anticoagulant effects of novel oral

anticoagulants: role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. *Vasc Health Risk Manag.* Februar 2016;35.

62. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, u. a. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 6. August 2015;373(6):511–20.

63. Heo Y-A. Andexanet Alfa: First Global Approval. *Drugs.* Juli 2018;78(10):1049–55.

64. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, u. a. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 4. April 2019;380(14):1326–35.

65. [ondexxya-epar-product-information_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf) [Internet]. [zitiert 18. April 2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf

66. Thomas S, Makris M. The reversal of anticoagulation in clinical practice. *Clin Med.* August 2018;18(4):314–9.

67. Merritt JC, Bhatt DL. The Efficacy and Safety of Perioperative Antiplatelet Therapy. *J Thromb Thrombolysis.* Februar 2004;17(1):21–7.

68. Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents: Reversal of anticoagulant and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost.* September 2011;9(9):1705–12.

69. Yee J, Kaide C. Emergency Reversal of Anticoagulation. *West J Emerg Med.* 6. August 2019;20(5):770–83.

70. Dyke CM, Smedira NG, Koster A, Aronson S, McCarthy HL, Kirshner R, u. a. A comparison of bivalirudin to heparin with protamine reversal in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: The EVOLUTION-ON study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* März 2006;131(3):533–9.

71. Sokolowska E, Kalaska B, Miklosz J, Mogielnicki A. The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2. August 2016;12(8):897–909.

72. Gordon JL, Fabian TC, Lee MD, Dugdale M. Anticoagulant and antiplatelet medications encountered in emergency surgery patients: A review of reversal strategies. *J Trauma Acute Care Surg.* September 2013;75(3):475–86.

73. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, u. a. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis.* Oktober 2011;22(7):565–70.

74. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost.* September 2015;113(05):931–42.
75. Nagler M, Haslauer M, Wuillemin WA. Fondaparinux – data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res.* April 2012;129(4):407–17.
76. Farsad BF, Golpira R, Najafi H, Totonchi Z, Salajegheh S, Bakhshandeh H, u. a. Comparison between Prothrombin Complex Concentrate (PCC) and Fresh Frozen Plasma (FFP) for the Urgent Reversal of Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves in a Tertiary Care Cardiac Center. 2015;10.
77. Feurstein T. Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: Management der Blutung unter oraler Antikoagulation. :2.
78. Beshay JE, Morgan H, Madden C, Yu W, Sarode R. Emergency reversal of anticoagulation and antiplatelet therapies in neurosurgical patients. *J Neurosurg.* Februar 2010;112(2):307–18.
79. Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, Chatelain C, Wallemacq P, Dogné J-M, u. a. 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(10):723–31.
80. and the Groupe d’Intérêt en Hémostase Périopératoire, Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama C-M. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care.* Dezember 2015;19(1):203.
81. Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: Perioperatives Management von PatientInnen mit Koronarstents unter dualer Plättchenhemmung bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen. 2019;9.
82. Koscielny J. Perioperative Strategie bei ASS/Clopidogrel. Blutungs- und thromboembolisches Risiko. *Pharm Unserer Zeit.* Juli 2009;38(4):352–8.
83. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, u. a. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 7. Januar 2019;40(2):87–165.
84. Georg P. Empfehlung der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung der ÖGARI zum Thema: „Bridging“ von VKA und NOAK. 2019;6.
85. Savonitto S, D’Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, u. a. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of ‘bridging’ antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth.* März 2010;104(3):285–91.

86. Schellong SM, Riess H, Spannagl M, Omran H, Schwarzbach M, Langer F, u. a. Überbrückende Antikoagulation bei Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten: Eine Bestandsaufnahme. *Anaesthesist*. August 2018;67(8):599–606.
87. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage. :238.
88. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, u. a. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 27. August 2015;373(9):823–33.
89. Schulman S, Healey JS, Douketis JD, Delaney J, Morillo CA. Reduced-dose warfarin or interrupted warfarin with heparin bridging for pacemaker or defibrillator implantation: A randomized trial. *Thromb Res*. Oktober 2014;134(4):814–8.
90. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, u. a. Use and Outcomes Associated With Bridging During Anticoagulation Interruptions in Patients With Atrial Fibrillation: Findings From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation*. 3. Februar 2015;131(5):488–94.
91. Dubois V, Dincq A-S, Douxfils J, Ickx B, Samama C-M, Dogné J-M, u. a. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. *Thromb J*. Dezember 2017;15(1):14.
92. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, Januzzi JL, Ortel TL, Saxonhouse SJ, u. a. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. Februar 2017;69(7):871–98.
93. Lock JF, Wagner J, Lubner V, Dietz UA, Lichthardt S, Matthes N, u. a. Perioperativer Umgang mit Antikoagulation. *Chir*. Februar 2018;89(2):95–102.
94. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, u. a. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin: Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. *Circulation*. 17. Juli 2012;126(3):343–8.
95. Hunt BJ, Neal MD, Stensballe J. Reversing anti-factor Xa agents and the unmet needs in trauma patients. :7.
96. Leung LWM, Gallagher MM, Evranos B, Bolten J, Madden BP, Wright S, u. a. Cardiac arrest following protamine administration: a case series. *EP Eur*. 1. Juni 2019;21(6):886–92.
97. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD,

Fraessdorf M, u. a. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure: Substudy of the RE-LY trial. *Thromb Haemost.* Mai 2015;113(03):625–32.

98. Samama MM, Martinoli J-L, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, u. a. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2010;103(04):815–25.

99. 19_26_idarucizumab_dgho_28092018.pdf [Internet]. [zitiert 25. April 2020]. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/arbeitskreise/a-g/drg-gesundheitsoekonomie/nub-antraege-2019/19_26_idarucizumab_dgho_28092018.pdf