

# Periinterventionelles Management direkter oraler Antikoagulanzen (DOAKs)

## Zusammenfassung

Das periinterventionelle Management von Patienten mit oraler Antikoagulation bedarf einer umfassenden Abwägung potentieller Blutungs- und Thromboembolierisiken. Daran angelegt erfolgen Entscheidungen, ob und mit welchem zeitlichen Abstand zur Operation die Medikation abgesetzt oder mittels nicht-oraler Antikoagulanzen überbrückt werden muss. Im Vergleich zu klassischen Gerinnungshemmern (z. B. Vitamin-K-Antagonisten) erweisen sich direkte orale Antikoagulanzen (= DOAKs) aufgrund ihrer direkten, faktorbezogenen (IIa, Xa) Wirkung und ihrer kurzen Halbwertszeiten in der Regel als besser steuerbar. In Abhängigkeit vom individuellen Risikoprofil des Patienten kann eine DOAK-basierte Antikoagulation häufig bis kurz vor den Eingriff (circa 1–3 Tage) fortgeführt werden. Eine Umstellung auf niedermolekulares oder unfraktioniertes Heparin ist meist nur bei hohem Thromboembolierisiko oder maximalem Blutungsrisiko erforderlich. Neben einer umfassenden Anamnese tragen spezielle Laborverfahren (z. B. Anti-Xa-Aktivität, verdünnte Thrombinzeit) zur Abschätzung des aktuellen Wirkspiegels bei und unterstützen die Entscheidungsfindung. Dabei muss die Nierenfunktion besondere Beachtung finden, da eine mögliche Insuffizienz die Clearance-Rate der DOAKs herabsetzt und ihre Wirkzeit so deutlich verlängern kann. In Notfallsituationen muss beachtet werden, dass aktuell in der klinischen Routine nur für Dabigatran (Faktor IIa-Inhibitor) ein spezifisches Antidot zur Verfügung steht, während eine Reversierung der Faktor Xa-Inhibitoren nur mit nicht-spezifischen Maßnahmen (z. B. PPSB, aPPSB) und damit weniger gezielt erfolgen kann.

## Summary

Perioperative management of patients treated with oral anticoagulants requests balancing the risks of bleeding versus thromboembolism. Any decision on stopping anticoagulation preoperatively or bridging/ switching to a different type of anticoagulant (e.g. heparin) is based on the individual risk profile. As direct oral anticoagulants (= DOACs) directly inhibit the function of clotting factors (IIa, Xa) and exhibit a much shorter half-life, monitoring is easier compared to classical anticoagulants, such as vitamin-K-antagonists. Depending on the individual risk profile, it is possible and medically adequate to continue the DOAC-based anticoagulation until shortly before surgery (approx. 1–3 days). Switching/ bridging is only indicated in special circumstances, e.g. high risk of thromboembolisms or maximal risk of bleeding. Beside a comprehensive medical history, various coagulation tests such as anti-Xa-activity or diluted thrombin time can inform clinicians about the therapeutic drug effects. As renal insufficiency reduces the clearance rate of DOACs and thereby prolongs the anticoagulation effect, special attention needs to be directed to the renal function of the individual patient. In case of acute bleeding, an antidote to quickly reverse the anticoagulant activity is only available for dabigatran (factor IIa-inhibitor).

## EINLEITUNG

Zur Verhinderung arterieller und venöser Thromboembolien werden deutschlandweit mehr als eine Million Patienten dauerhaft mit gerinnungshemmenden Medikamenten behandelt<sup>1</sup>. Eine orale Antikoagulation ist v. a. bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern, mechanischem Herzklappenersatz, Z.n. Schlaganfall, Z.n. Myokardinfarkt, peripher arterieller thromboembolischer Erkrankung, Stent-Implantation- sowie zur Behandlung und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien indiziert. Für eine medikamentöse Therapie stehen unter anderem klassische orale Antikoagulanzen wie indirekt wirkende Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) oder Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel) zur Verfügung. Jährlich müssen sich etwa 10 % der dauerhaft antikoagulierten Patienten einem chirurgischen

Eingriff unterziehen<sup>2</sup>. Dies stellt insofern eine Herausforderung dar, als dass dann die perioperativen Thromboembolie- und Blutungsrisiken gegeneinander abgewogen und eine individuelle Entscheidung getroffen werden muss, inwiefern die orale Antikoagulation bis zur Operation unverändert fortgeführt, mit welchem Zeitabstand vorzeitig abgesetzt oder mit kurzwirksamen nicht-orale Antikoagulanzen (z. B. Heparin) überbrückt werden muss. Die typischerweise langen Halbwertszeiten (= HWZ; bis zu mehreren Tagen) der klassischen Antikoagulanzen erfordern dabei häufig ein besonders zeitiges Absetzen der Medikation, was die Risiken des Patienten im perioperativen Setting erhöhen kann. Zusätzlich beschränken lange HWZs die Möglichkeiten, rasch und dynamisch auf sich ändernde Thromboembolie- und Blutungsrisiken, etwa während einer Notfallsituation, zu reagieren<sup>3</sup>.

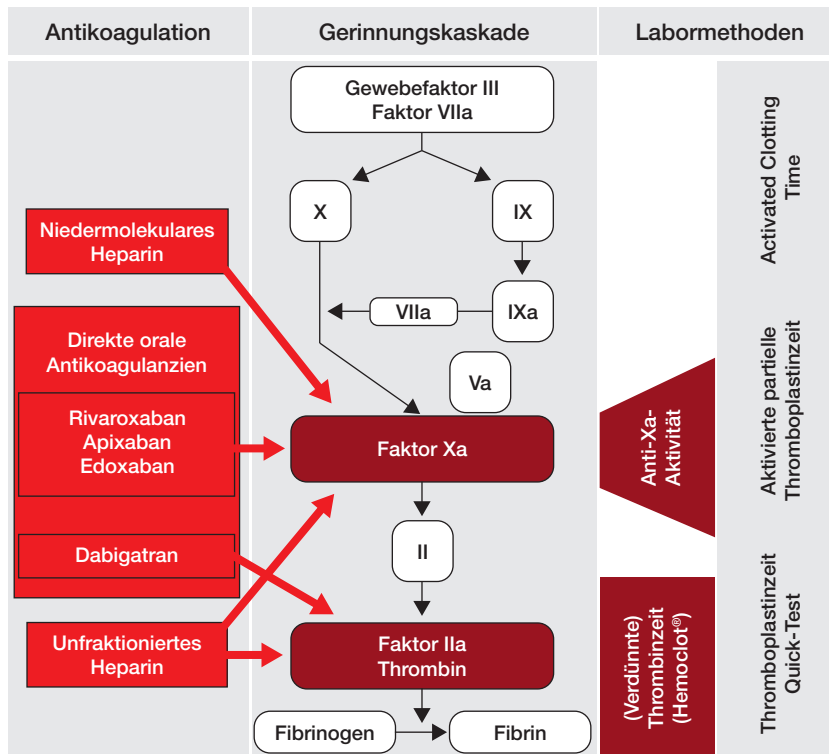


Abbildung 1: Vereinfachte Übersicht

Zur intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade (Mitte), therapeutischen Antikoagulanzen (links) und Laborverfahren, zur Erfassung der aktuellen Wirkung der Antikoagulanzen (rechts).

## DIREKTE ORALE ANTIKOAGULANZIEN

Um den o.g. Herausforderungen zu begegnen, ist über die vergangenen Jahre ein nahezu exponentieller Anstieg der Forschungsarbeit zu neuen oralen Antikoagulanzen zu beobachten. Die Wirkung dieser direkten oralen Antikoagulanzen (= DOAKs) basiert auf einer Hemmung der aktivierten Zentren der Gerinnungsfaktoren **Xa** (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) beziehungsweise **Ila** (Dabigatran) (Abbildung 1). Da sowohl Faktor-Xa- als auch Faktor-Ila-Inhibitoren direkt an die aktiven Zentren der Enzyme binden, ist deren Wirkung nahezu sofort nach Einnahme und Resorption vorhanden (Tabelle 1). Das Wirkmaximum wird bereits 1–4 Stunden nach Applikation und somit nach nur einem Bruchteil der Zeit erreicht, die Vitamin-K-Antagonisten oder Thrombozytenaggregationshemmer zur Entfaltung ihrer vollen Wirkung benötigen. Auch die HWZ der DOAKs liegen mit 7–15 Stunden deutlich unter denen der klassischen Antikoagulanzen<sup>4</sup>. Daraus ergibt sich im periinterventionellen Setting die Möglichkeit, die Antikoagulation bis kurz vor die Operation fortzuführen, was ein Überbrücken (= bridging) der Therapie mit kurzwirksamen Antikoagulanzen erübrigt. Im ambulanten Bereich bedarf es bei stabilen Patienten mit einer DOAK-Therapie eines wenig intensiven Medikationsmonitorings sowie seltenen Dosisanpassungen<sup>1</sup>. Die Effektivität zur Präven-

tion venöser Thrombosen/ischämischer Schlaganfälle ist mit der von Vitamin-K-Antagonisten vergleichbar, während das Risiko starker, fataler sowie interkranialer Blutungen bei einer DOAK-gestützten Antikoagulation sogar reduziert ist<sup>5,6</sup>. Im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten wird die gerinnungshemmende Wirkung von DOAKs nur in geringem Maße durch Zuführung bestimmter Nahrungsmittel beeinflusst, sodass der Patient eine weniger strikte Diät einhalten muss. Als nachteilig gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten erweist sich die schleppend verlaufende Entwicklung spezieller Antidots zur gezielten Antagonisierung der DOAKs. Tatsächlich steht aktuell nur für Dabigatran ein spezifisches Antidot zur Verfügung, während sich potentielle Kandidaten für eine Reversierung von Xa-Inhibitoren noch in der präklinischen Evaluationsphase befinden<sup>7</sup>. Dies kann insbesondere in Notfallsituationen zu Herausforderungen bei der Korrektur der Koagulopathie und Blutungstherapie führen<sup>8</sup>. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- beziehungsweise Leberfunktion muss die Einnahme von DOAKs unbedingt kritisch hinterfragt werden. Weitere Unsicherheiten bei der Anwendung von DOAKs bestehen bei älteren und stark über- beziehungsweise untergewichtigen Patienten sowie im Hinblick auf potentielle Medikamenteninteraktionen, insbesondere mit Thrombozytenaggregationshemmern und nicht-steroidalen Antirheumatika.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Inhibition von Faktor	Ila	Xa	Xa	Xa
Bioverfügbarkeit (%)	6–7	80–100	50	62
Max. Wirkspiegel nach ... h	1–2	2–4	3–4	1,5
Halbwertszeit (h)	12–15	7–12	8–14	10–14
Renale Elimination (%)	85	33	27	35–40
Eiweißbindung (%)	35	90	87	40–60

**Tabelle 1: Pharmakologisches Kurzprofil von vier direkten oralen Antikoagulanzen (verändert nach<sup>4</sup>)**

Trotz der o.g. zunehmend in den Fokus rückenden Probleme hat sich der routinemäßige Einsatz von DOAKs bei folgenden Indikationen inzwischen etabliert:

1. Thromboseprophylaxe bei elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz,
2. Therapie und Sekundärprophylaxe der tiefen Venenthrombose,
3. akutes Koronarsyndrom,
4. Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (mit Abstand größte Gruppe).

## PERIINTERVENTIONELLES MANAGEMENT VON DOAKS

Einer optimalen periinterventionellen Versorgung von Patienten mit aktiver DOAK-Antikoagulation liegt eine umfassende Risikoabwägung von Thromboembolie und Blutung zugrunde. Ist der Eingriff elektiv, erfolgt im Vorfeld zunächst eine exakte Risikostratifizierung des Patienten unter Berücksichtigung verschiedenster Faktoren (**Tabelle 2**). Darauf aufbauend wird über adäquate und notwendige Maßnahmen zum perioperativen Management der Antikoagulation entschieden (**Abbildung 2**). Grundsätzlich können zwei alternative Maßnahmen unterschieden werden:

### Einfache Therapiepause

Aufgrund der DOAK-typischen kurzen HWZ ist bei Eingriffen mit niedrigem Thromboembolierisiko (z.B. biologischer Klappenersatz > 3 Monate, CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score 0–2, venöse Thromboembolie > 12 Monate) keine Alternativtherapie mit Überbrückung der Antikoagulationstherapie notwendig. Je nach Blutungsrisiko wird ein

Pausieren der gerinnungshemmenden DOAK-Therapie mit Abstand der 2-fachen (niedriges Risiko: z. B. dermatologischer Eingriff) beziehungsweise 5-fachen HWZ (hohes bis maximales Risiko: z. B. große Bauch- oder Gefäßoperationen, Eingriffe an „kritischen Organen“ bei denen bereits kleine Blutungen großen Schaden verursachen können) empfohlen.

Bei fehlender postoperativer Blutungsneigung kann die Antikoagulation postoperativ sobald wie möglich auf Basis von niedermolekularem Heparin, gegebenenfalls bereits durch DOAKs in niedrigen Dosen fortgeführt werden. Dabei sollte ein zeitlicher Abstand von 6–8 Stunden jedoch nicht unterschritten werden.

### Switching zu (un)fraktioniertem Heparin

Besteht bei Patienten ein hohes Thromboembolierisiko (z. B. CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score > 5, venöse Thromboembolie < 3 Monate) und ein hohes Blutungsrisiko (z. B. große Bauch- oder Gefäßoperationen, große orthopädische Operation, große intrathorakale chirurgische Eingriffe, Punktion nichtkomprimierbarer Gefäße), sollte die Antikoagulation im periinterventionellen Verlauf auf niedermolekulares (= NMH) oder unfraktioniertes Heparin (= UFH) umgestellt werden („Switching“)<sup>4</sup>. Gleiches gilt bei Patienten mit einem maximalen Blutungsrisiko (z. B. intrakranieller Eingriff) unabhängig vom Thromboembolierisiko. Postoperativ kann circa 72 Stunden nach dem Eingriff wieder auf die eigentliche Antikoagulationstherapie mittels DOAKs umgestellt werden.

### Besonderheiten bei geplanter Regionalanästhesie

Ist während der Operation eine Regionalanästhesie geplant, müssen Nutzen und Risiken unter Berücksichtigung des jeweiligen Risikoprofils sowie des Umfangs und

der Art des geplanten Eingriffs für jeden Patienten individuell abgewogen werden. In den aktuellen Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin wird bei rückenmarksnahen Verfahren die Länge der Therapiepause von der Dosis der DOAKs abhängig gemacht<sup>9</sup>. Dabei wird bei einer niedrigen Dosierung, etwa zur Prophylaxe nach Knie- und Hüft-TEP, ein Absetzen der Medikation mit zeitlichem Abstand der 2-fachen HWZ, sowie bei voller Dosierung zur therapeutischen Antikoagulation mit einem zeitlichen Abstand der 4–5-fachen HWZ, zur Operation empfohlen. Um im klinischen Alltag einen praktikablen Weg zu finden, wird an der Klinik der Autoren bei geplantem Regionalanästhesieverfahren eine Therapiepause der DOAKs von drei Tagen (5-fache HWZ) unabhängig von der Dosis empfohlen. Bei gleichzeitiger Gabe von DOAK und Thrombozytenaggregationshemmern muss bei einer rückenmarksnahen Anästhesie aufgrund des höheren Blutungsrisikos eine individuelle Nutzen-/Risikoabwägung erfolgen oder vorab ein Switching auf (un)fraktioniertes Heparin stattfinden. Kommen periphere Verfahren zum Einsatz, können die Zeitintervalle der Therapiepause in Abhängigkeit der Lokalisation kürzer sein.

## LABORTESTS ZUR ERFASSUNG DER AKTUELLEN ANTIKOAGULATIONS-WIRKUNG VON DOAKS

Für ein evidenzbasiertes und adäquates periinterventionelles Management von DOAKs ist es von großer Bedeutung, deren akuten Effekt auf die Gerinnung möglichst genau zu erfassen. Dafür stehen neben einer ausführlichen Anamnese nachfolgende laborchemische Verfahren zur Verfügung (**Abbildung 1**). Letztere können die Entscheidungsfindung bei Notfällen mit hohem Handlungsbedarf und unzureichenden Patienteninformationen essentiell unterstützen.

### Globalparameter

Anhand der **Thromboplastinzeit** (TPZ, Quick-Test) können die Faktoren II, V, VII, X sowie die gemeinsame Endstrecke erfasst werden. TPZ bzw. Quick-Test werden routinemäßig zur Therapieüberwachung von Vitamin-K-Antagonisten, etwa Markumar®, eingesetzt. Um den Quick-Test international vergleichbar zu machen, werden die Ergebnisse meist standardisiert als **International Normalized Ratio** (INR) angegeben. Der intrinsische Teil der Gerinnungskaskade, mit den Faktoren VIII, IX, XI, XII sowie der gemeinsamen Endstrecke, kann mittels **aktivierter partieller Thromboplastinzeit** (aPTT) erfasst

werden. Etabliert hat sich diese Methode unter anderem für die Therapieüberwachung von UFH. Erfolgt die aPTT-Analyse an Vollblut, so wird dieses Testverfahren als **Activated Clotting Time** (ACT) bezeichnet. ACT hat sich insbesondere beim perioperativen Monitoring von hochdosierten Heparinabgaben (z.B. Gefäß- und Herzchirurgie) etabliert. Bei der Applikation von Rivaroxaban und Edoxaban weisen Quick-Test, aPTT sowie ACT dosisabhängige Variationen auf<sup>10</sup>. Quantitative Informationen zur akuten Medikamentenwirkung oder zum aktuellen Blutmedikamentenspiegel können daraus jedoch nicht abgeleitet werden. Für Dabigatran zeigt ACT eine variable Sensitivität, während Quick-Test und aPTT wenig Beeinflussung zeigen. Für Apixaban sind selbst bei therapeutischen Konzentrationen häufig keine Effekte auf Quick-Test und aPTT zu erwarten.

### Anti-Xa-Aktivität

Der **Anti-Faktor-Xa-Aktivitätstest** findet typischerweise Anwendung beim Monitoring verschiedener NMHs. Zusätzlich lassen sich jedoch auch quantitative Aussagen zum Medikamentenspiegel von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban treffen. Dafür wird Patientenplasma mit aktiviertem Faktor Xa inkubiert, sodass eine Gerinnungsaktivierung über ein Faktor X-spezifisches chromogenes Substrat photometrisch gemessen werden kann. Je nach Höhe des Antikoagulanzienspiegels kommt es zu einer unterschiedlichen Hemmung des Faktor Xa, was unterschiedliche Farbänderungen in der Probe hervorruft. Letztere stellen somit ein indirektes Maß für die Höhe des Spiegels von Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban dar, wobei für die unterschiedlichen Antikoagulanzen substanzspezifische Kalibratoren und Kontrollen verwendet werden müssen<sup>10</sup>.

### Spezifische Parameter

Die Messung der **Thrombinzeit** (TZ) erlaubt eine Aussage über die durch Faktor IIa (= Thrombin) angeregte Fibrinbildung und ist damit theoretisch zum Monitoring von Dabigatran geeignet. Dabei erweist sich die herkömmliche TZ jedoch als hypersensitiv, sodass sie bereits bei geringsten Dabigatran-Restspiegeln drastisch verlängert wird. Mittels **verdünnter Thrombinzeit** (HEMO-CLOT®) ist es dennoch möglich, die Dabigatranaktivität im Plasma zu quantifizieren<sup>11</sup>. Da Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban primär Faktor Xa inhibieren und entsprechend nur einen sekundären Einfluss auf Faktor IIa haben, sind weder verdünnte noch herkömmliche TZ geeignet, um den aktuellen Spiegel dieser Antikoagulanzen exakt zu erfassen.

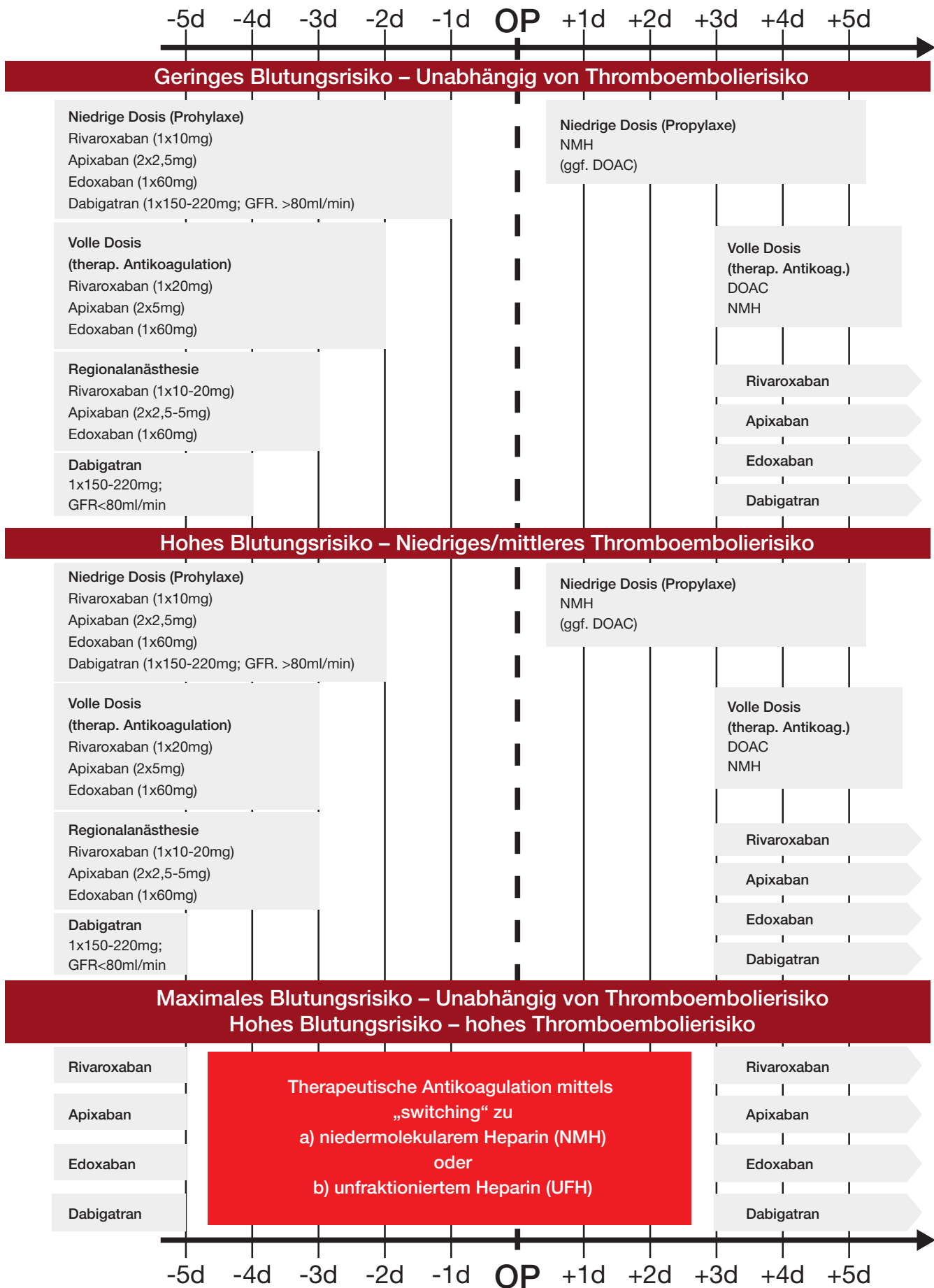


Abbildung 2: Übersicht zum periinterventionellen Management

Von direkten oralen Antikoagulanzen anhand von drei Szenarien mit unterschiedlichem Blutungs- beziehungsweise Thromboembolierisiko.

Quelle: Interne SOP des Universitätsklinikum Frankfurt/Main

## MASSNAHMEN ZUR THERAPIE VON BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN

Nachfolgend sind allgemeingültige, aber auch speziell auf die Antikoagulation mittels DOAKs zugeschnittene Therapiemöglichkeiten aufgeführt, die im Rahmen von Blutungsnotfällen zum Einsatz kommen.

### Optimalen Rahmenbedingungen der Gerinnung

Um in akuten Blutungssituationen eine optimale Blutgerinnung zu fördern und so weitere Blutverluste zu vermeiden, sollte grundsätzlich darauf geachtet werden, dass die optimalen Rahmenbedingungen der Hämostase gegeben sind: pH-Wert > 7,2; Körpertemperatur > 35 °C; ionisiertes Calcium (Ca<sup>2+</sup>) > 1,1 mmol / mol; Hämatokrit > 25 %; Thrombozyten > 50 / nl).

### Abklingen des Wirkspiegels

Aufgrund der bei normaler Nierenfunktion kurzen Halbwertszeit der DOAKs sollte, wenn medizinisch vertretbar, eine Operation bis zum Abklingen der Wirkspiegel verschoben werden.

<p><b>Allgemeine Faktoren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientenalter, -gewicht, -geschlecht</li> <li>• Ursprüngliche Indikation der Antikoagulationstherapie</li> <li>• Art und Umfang der Medikation</li> <li>• Dringlichkeit des operativen Eingriffs</li> <li>• Einsatz einer Regionalanästhesie</li> <li>• Perioperative Anpassung der Antikoagulationsmedikation (z. B. Pause vs. Switching)</li> </ul>
<p><b>Faktoren zur Abschätzung des Thromboembolierisikos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorhofflimmern (= VHF)</li> <li>• CHA2DS2-VASc-Score (nur bei Patienten mit VHF)</li> <li>• Mechanischer/biologischer Klappenersatz</li> <li>• Zeitlicher Abstand zur letzten venösen Thromboembolie</li> <li>• Art und Umfang des operativen Eingriffs (z. B. sehr hohes Risiko bei Endoprothetik, Tumorchirurgie, nach kürzlicher Stent-Implantation)</li> </ul>
<p><b>Faktoren zur Abschätzung des Blutungsrisikos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HAS-BLED-Score</li> <li>• Umfang und Zeitpunkt der letzten DOAK-Einnahme</li> <li>• Labortechnische Bestimmung der DOAK-Restspiegel (z. B. verdünnte Thrombinzeit)</li> <li>• Art und Umfang des operativen Eingriffs (z. B. niedriges Risiko bei Dermatologie; hohes Risiko bei Neuro-, Herz- und Gefäßchirurgie)</li> </ul>

**Tabelle 2: Faktoren zum Erstellen eines individuellen periinterventionellen Risikoprofils bei Patienten mit DOAKs**

### Aktivkohle

Liegt die Einnahme weniger als drei Stunden zurück, kann Aktivkohle oral zur Resorptionsvermeidung verabreicht werden. Die Dosis bei Erwachsenen sollte bei bis zu 50 g medizinischer Kohle (KOHLE-PULVIS), suspendiert in ca. 400 ml Wasser oder ungesüßtem Tee, liegen.

### Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB)

3- bzw. 4-Faktor-Prothrombinkomplexkonzentrate enthalten herstellerabhängig variable Mengen an inaktiven Gerinnungsfaktoren (Faktor II, IX, X mit/ohne VII), Proteinen (C, S) sowie Heparin<sup>12</sup>. Durch die Gabe von PPSB kann das Gerinnungsgleichgewicht verschoben und so das Gerinnungspotential verstärkt werden<sup>13</sup>. Generell sollte die Indikation zur Gerinnungsfaktorsubstitution mittels PPSB früher als bei nicht-DOAK-Blutungen gestellt werden. Als initiale Dosis eignen sich 50 IE/kg KG, da bei Vorhandensein von DOAK-Restkonzentrationen diese auch den entsprechenden Faktor im PPSB hemmen können. Nach 2–3 Stunden kann, wenn klinisch indiziert, eine Wiederholungsdosis appliziert werden. Insbesondere bei höheren Dosierungen/wiederholten PPSB-Gaben und bei Gaben gegen Ende der klinischen Wirksamkeit der DOAKs (Nähe des Talspiegels) besteht ein akutes Thromboembolierisiko. Dementsprechend muss die Gabe unter diesen Bedingungen in strikter Abwägung von Risiko und Nutzen geschehen! Es sei darauf hingewiesen, dass die Applikation von PPSB nicht automatisch zu einer Korrektur der Gerinnungstests führt.

### Aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (aPPSB)

Aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrate („Factor eight inhibitor bypassing activity, FEIBA“) beinhalten die Gerinnungsfaktoren II, IX, vorwiegend in inaktiver Form, sowie die Faktoren VII und X, großteilig in aktiver Form. Auch die Gabe von aPPSB bewirkt eine Verschiebung des Gerinnungsgleichgewichts durch Substitution von Gerinnungsfaktoren und verstärkt so das Gerinnungspotential. Bei Patienten, welche mittels Dabigatran antikoaguliert werden, weisen erste präklinische sowie in vitro Studien auf eine höhere Effektivität von aPPSB im Vergleich zu 4-PPSB hin<sup>13</sup>. Auf eine initiale Dosis von 30–50 IE/kg KG kann nach acht Stunden eine Wiederholungsdosis folgen (maximale Dosis aus Hemmkörpertherapie: 200 IU/kg Kg). Auch bei der Applikation von aPPSB muss unbedingt das erhöhte Thromboembolierisiko beachtet werden.

### Tranexamsäure

Im Zusammenhang mit starken Blutungen kann die Applikation von Tranexamsäure (10–15 mg/kg KG) als zusätzliche Therapie in Betracht gezogen werden<sup>8</sup>. Es sei jedoch

darauf hingewiesen, dass der exakte Nutzen noch nicht durch klinische Studien erfasst wurde.

### Antikörper

Um die gerinnungshemmende Wirkung direkter oraler Antikoagulanzen in Notfallsituationen, etwa während einer Notfalloperation oder schweren Blutungen, schnell, effektiv und vor allem zielgerichtet reversieren zu können, werden aktuell verschiedene Antidote evaluiert. Dabei zielt die Antidotentwicklung auf eine antagonistische Wirkung durch Komplexbildung („Bindungsfalle“) mit den jeweiligen Faktorinhibitoren. Für direkte orale Antikoagulanzen, die sich direkt auf Faktor Xa auswirken (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), befindet sich die Entwicklung noch in der Evaluationsphase (z.B. Anderxanet alpha)<sup>7</sup>. Für die Reversierung des IIa-Inhibitors Dabigatran steht seit Januar 2016 der monoklonale Antikörper Idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>) zur Verfügung. Im Vergleich zu Thrombin ist die Bindungsaffinität von Dabigatran zu Idarucizumab 350-fach höher, wodurch der Antikörper eine annähernd sofortige, vollständige und anhaltende Aufhebung der Dabigatran-induzierten Antikoagulation erwirken kann<sup>14</sup>.

### Hämodialyse

Bis zu 85 % von Dabigatran wird renal eliminiert. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und entsprechend deutlich verringerter renaler Clearance kann der Dabigatran-Medikamentenspiegel mittels Hämodialyse effektiv gesenkt werden, falls der monoklonale Antikörper Idarucizumab (Praxbind<sup>®</sup>) nicht zur Verfügung stehen sollte. Faktor Xa-Inhibitoren werden in deutlich geringerem Maße (circa 27–40 %) über die Nieren ausgeschieden, sodass hier kein Nutzen einer Hämodialyse vorliegt.

### Plasmapherese

Im Vergleich zu Dabigatran (35 %) weisen Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban (40–90 %) eine deutlich höhere Proteinbindung auf. Entsprechend sind Faktor Xa-Inhibitoren potentiell per Plasmapherese eliminierbar, wobei der genaue Wirkungsgrad jedoch noch unklar ist, klinische Studien fehlen und in der Notfallsituation die Vorbereitungen einer Plasmapherese komplex sind.

### Die Autoren



**Dr. rer. nat. Christoph Füllenbach**  
Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie  
und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Frankfurt  
christoph.fuellenbach@kgu.de



**Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski**  
Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie  
und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Frankfurt  
kai.zacharowski@kgu.de



**Prof. Dr. med. Patrick Meybohm**  
Klinik für Anästhesiologie, Schmerztherapie  
und Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Frankfurt  
patrick.meybohm@kgu.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)