



O. Grottké<sup>1</sup> · H. Lier<sup>2</sup> · S. Hofer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Anästhesiologie, Experimentelle Hämostaseologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

<sup>2</sup>Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Köln (AöR), Köln, Deutschland

<sup>3</sup>Klinik für Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin, Westpfalz-Klinikum GmbH, Kaiserslautern, Deutschland

## Management von Blutungen unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen

Durch die Einführung der Substanzgruppe der direkten, nicht-Vitamin-K-abhängigen, oralen Antikoagulanzen (DOAK) wurden die Möglichkeiten der Antikoagulation in den vergangenen Jahren wegweisend erweitert. Der orale Thrombininhibitor Dabigatran wurde 2008 als erstes DOAK in Europa für die Indikation der Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen. Es folgten die Zulassung für weitere Indikationen sowie die Zulassung der Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (■ **Tab. 1**). Die Wirksamkeit und das niedrige Blutungsrisiko der DOAK wurden in den verschiedenen Zulassungsstudien gut belegt [1–3]. In einer Metaanalyse konnte zudem gezeigt werden, dass die Standarddosierungen der DOAK in der Schlaganfallprävention bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern, bezogen auf den primären Endpunkt, Verhinderung von Schlaganfall und systemischer Embolie, Warfarin signifikant überlegen sind [4]. Unter der Therapie mit den DOAK war zudem die Häufigkeit schwerer, insbesondere intrakranieller Blutungen, signifikant reduziert. Allerdings traten gastrointestinale Blutungen häufiger auf [4]. Im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) reduziert der Einsatz von DOAK sowohl bei Vorhofflimmern als auch bei venöser Thrombose das Risiko einer tödlichen Blutung um 47 %. Dabei werden die

Letalität (d. h. die Anzahl der schweren Blutungen mit tödlichem Ausgang) um 32 % und die Gesamtsterblichkeit nach einer Blutung um 43 % reduziert [5]. Aufgrund der Wirksamkeit und Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin wird in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) die Therapie mit einem DOAK als bevorzugte Therapie für die Mehrheit der Patienten zur Schlaganfallprävention bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern vorgeschlagen [6].

Trotz der niedrigen Rate an Blutungskomplikationen während der Therapie mit einem DOAK erhöht die Einnahme jedes Antikoagulans zur prophylaktischen oder zur therapeutischen Anwendung das Blutungsrisiko. Um eine zielgerichtete Therapie zur Behandlung einer klinisch signifikanten Blutung unter der Therapie mit einem DOAK einzuleiten, sind das Verständnis der Pharmakokinetik der DOAK und das Wissen über die pharmakologischen Behandlungsoptionen notwendig.

### Pharmakokinetik der direkten oralen Antikoagulanzen

Die pharmakologischen Charakteristika der DOAK sind im Vergleich zu den VKA grundsätzlich verschieden (■ **Tab. 2**). Als wesentlicher Vorteil ist die deutlich kürzere Halbwertszeit der DOAK mit ~12 h im Vergleich zu den VKA (Phenprocoumon [Marcumar®] 7 bis 10 (bis 14) Tage und Warfarin [Coumarin®] 2 bis 5 Tage)

zu nennen. Allerdings können die Tal- und Spitzen-Plasma-Spiegel der DOAK interindividuell deutlichen Schwankungen unterliegen [7]. Im Gegensatz zu der Therapie mit VKA ist bei der Anwendung der DOAK eine relevante Interaktion mithilfe der INR laborchemisch nicht zu erfassen. Nach der enteralen Aufnahme besteht bei allen DOAK eine bedeutende Wechselwirkung durch die erhebliche Wiederausscheidung über einen P-Glykoprotein(p-Gp)-Transport. Auch an der renalen Clearance ist der p-Gp-Transporter beteiligt. P-Glykoprotein-Inhibitoren (z. B. Amiodaron, Diltiazem, Erythromycin, Verapamil) können somit zu erhöhten Plasmaspiegeln führen. Der hepatische Metabolismus von Rivaroxaban und Apixaban ist u. a. Zytochrom-P450(CYP)3A4-abhängig. Die Induktion von p-GP oder CYP3A4 durch z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin kann die DOAK-Plasma-Konzentration deutlich reduzieren. Rivaroxaban sollte mit der Nahrung eingenommen werden, da so die Bioverfügbarkeit von 66 % auf 100 % steigt. Die Absorption von Dabigatran wird bei gleichzeitiger Einnahme von Antacida und Protonenpumpenblockern um bis zu 30 % reduziert [8].

Neben den oben geschilderten Wechselwirkungen kann die Kombination von DOAK mit anderen Gerinnungshemmern (Thrombozytenfunktionshemmern, nichtsteroidalen Antirheumatika

**Tab. 1** Indikation und Dosierung der direkten oralen Antikoagulanzen

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®) <sup>a</sup>	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Primäre VTE-Prophylaxe	2-mal 110 mg <sup>b</sup>	Einmal 10 mg <sup>b</sup>	2-mal 2,5 mg <sup>b</sup>	Rezidivprophylaxe; Einmal 60 mg
Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulären Vorhofflimmern	2-mal 150 mg + Risikofaktor <sup>c</sup>	Einmal 20 mg + Risikofaktor <sup>c</sup>	2-mal 5 mg + Risikofaktor <sup>c</sup>	Einmal 60 mg + Risikofaktor <sup>c</sup>
VTE-Therapie	2-mal 150 mg	2-mal 15 mg (21 Tage), dann einmal 20 mg	2-mal 10 mg (7 Tage), dann 2-mal 5 mg	Rezidivprophylaxe; initial 5 Tage i.v.-Antikoagulation, dann einmal 60 mg
Dosisanpassung bei	>80 Lj., ↓Nierenfunktion Beachtung der Medikamenteninteraktion	↓Nierenfunktion	>80 Lj., <60 kgKG, ↓Nierenfunktion	<60 kgKG, ↓Nierenfunktion
Kontraindikation	CrCl < 30 ml/min; ↓↓Leberfkt.	CrCl < 15 ml/min, ↓↓Leberfkt.	CrCl < 15 ml/min, ↓↓Leberfkt.	CrCl < 15 ml/min

Lj. Lebensjahre, VTE Venöse Thromboembolie, CrCl Kreatinin-Clearance

<sup>a</sup>Mit ASS ± Clopidogrel oder Ticagrelor bei akutem Koronarsyndrom

<sup>b</sup>Nach elektivem chirurg. Hüft- od. Kniegelenkersatz

<sup>c</sup>Dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA ≥ II), Bluthochdruck, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes oder vorangegangener Schlaganfall

**Tab. 2** Pharmakologie der direkten oralen Antikoagulanzen

	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)
Wirkmechanismus	Direkter oraler Thrombin(FIIa)-Inhibitor (Pro-Drug)	Direkter oraler Faktor-Xa-Inhibitor	Direkter oraler Faktor-Xa-Inhibitor	Direkter oraler Faktor-Xa-Inhibitor
Absolute Verfügbarkeit	~6,5 %	80–100 %	~50 %	~62 %
Pro-Drug	Ja	Nein	Nein	Nein
Einfluss von Nahrung	Nein	Ja (~40 % bessere Resorption)	Nein	Nein
Renale Clearance	85 %	~35 % (33 % metabolisiert +33 % direkt renal)	~27 %	50 %
Hepatische Clearance	15 %	64 %	~73 %	50 %
Proteinbindung	~35 %	92–95 %	87 %	40–59%*
Kontraindikation (Kreatinin-Clearance: CrCl)	<30 ml/min	<15 ml/min	<15 ml/min	<15 ml/min
Mittlere Halbwertszeit (t <sub>1/2</sub> )	~12–14 h	7–11 h	~12 h	10–14 h
Zeit bis zum max. Plasmaspiegel <sub>x</sub>	0,5–2 h	2–4 h	3–4 h	1–2 h
Talspiegel anhand Dosisintervall	12 h	24 h	12 h	24 h

\* unterschiedliche Angaben in Literatur: 40–>80%

[NSAR]) zu einem um mindestens 60 % erhöhten Blutungsrisiko führen [9].

Da alle DOAK einer renalen Clearance unterliegen, kann durch eine Niereninsuffizienz die Plasmakonzentration deutlich ansteigen. Die eingeschränkte Elimination ist insbesondere bei Dabigatran wegen der damit verlängerten Halbwertszeit zu beachten. In allen Zulassungsstudien wurde die Cockcroft-Gault-Methode zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance (CrCl) benutzt. Eine CrCl < 50 ml/min erfordert eine Dosisreduktion in Abhängigkeit von den Komorbiditäten. Eine Kontraindikation besteht bei Dabigatran ab einer CrCl < 30 ml/min und bei Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban ab < 15 ml/min.

### Laborchemisches Monitoring der direkten oralen Antikoagulanzen

Entsprechend dem Konsensus mehrerer internationaler Leitlinien besteht grundsätzlich keine Notwendigkeit der regelmäßigen laborchemischen Kontrolle der Plasmaspiegel von DOAK [8, 9]. Allerdings kann bei einem potenziell erhöhten Blutungsrisiko, wie z. B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, Hepatopathie, Thrombozytopenie oder -pathie, dringenden Eingriffen oder Operationen, bei gleichzeitig verabreichten Medikamenten wie ASS, NSAR oder bei multimorbiden Patienten, die Messung der Plasmakonzentration der DOAK sinnvoll sein, d. h. zu einem günstigeren Nutzen-Risiko-Verhältnis führen [10]. Dabei sollte grundsätzlich berücksichtigt werden, dass ca. 2–4 h nach der oralen Einnahme der Spitzenspiegel und nach etwa 12 h der Talspiegel der DOAK erreicht wird (■ Tab. 2). Da die plasmatischen Spiegel primär durch die Dosierungsintervalle definiert werden, ist die Interpretation der Plasmaspiegel nur bei Kenntnis des Zeitpunkts der letzten Einnahme möglich.

Bezüglich der Tests der plasmatischen Gerinnung (Quick-Wert, aPTT) unter DOAK-Einnahme variiert das Ausmaß der Testempfindlichkeit in Abhängigkeit vom Medikamentenplasmaspiegel (Pharmakokinetik) und z. T. in Abhängigkeit von Testreagens, Messinstrument

und Ausgangshämostasie [11]. In der klinischen Praxis ist daher eine Absprache mit dem hausinternen Labor unabdingbar. Zur Abschätzung der plasmatischen Aktivität der DOAK kann folgender pragmatischer Ansatz hilfreich sein (■ Tab. 3): Sofern unter der antikoagulatorischen Therapie mit Dabigatran eine normwertige aPTT und eine normwertige Thrombinzeit (normale TT) gemessen werden, ist ein erhöhtes Blutungsrisiko unwahrscheinlich [12]. Unter der Einnahme von Rivaroxaban kann eine isoliert verlängerte Prothrombinzeit (Quick-Wert) bei Verwendung rivaroxabansensibler Reagenzien (z. B. Neoplastin Plus®) auf eine erhöhte Plasmakonzentration hinweisen (Cave: isolierte PTT-Verlängerungen sind aber z. B. auch bei erworbenen Hemmkörpern nachweisbar). Für Apixaban und Edoxaban können nur spezifische Xa-Tests mit geeignetem Kalibrator zur Bestimmung der plasmatischen Konzentration dienen. Die viskoelastischen Messverfahren (Thrombelastometrie oder Thrombelastographie) sind zur Bestimmung von DOAK in der Routine noch nicht etabliert. Allerdings kann die Einnahme von Dabigatran zu einer Verlängerung der Initiierung der Gerinnung und somit zu einer Prolongierung der sog. Clotting Time im ExTEM führen [13].

Zum Ausschluss einer blutungsbedingten Koagulopathie sollten außerdem die aPTT, die Prothrombinzeit (Quick-Wert) und die Fibrinogenkonzentration sowie, bei entsprechender Verfügbarkeit, bettseitige viskoelastische Methoden benutzt werden [11].

### Perioperativer Umgang mit einer dauerhaften Antikoagulation und direkten oralen Antikoagulanzen

Für die Planung von elektiven Operationen sind neben einer antikoagulatorischen Vormedikation (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer) und das Blutungsrisiko beeinflussenden Faktoren (Operationsart und -lokalisierung (■ Abb. 1), Begleiterkrankungen, Komedikation) auch spezifische mit den DOAK verbundene Faktoren (verordnete/eingenommene Dosis, Zeitpunkt der

Anaesthesist 2017 · 66:679–689 DOI 10.1007/s00101-017-0313-5  
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

O. Grottko · H. Lier · S. Hofer

## Management von Blutungen unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen

### Zusammenfassung

Die Einführung der „nicht-Vitamin-K-abhängigen“, direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) bewirkte eine Vereinfachung der thromboembolischen Prävention für die Patienten. Auf ärztlicher Seite herrscht allerdings zum einen immer noch eine große Unsicherheit im Rahmen des prä- und postoperativen Ab- und Wiederansetzens der Antikoagulation. Zum anderen erfordern Blutungen unter DOAK-Therapie spezifische Kenntnisse hinsichtlich diagnostischer und therapeutischer Optionen. Bisherige Therapiestrategien basierten vornehmlich auf Expertenempfehlungen und waren im Rahmen von Plasmasubstitution oder der Verwendung von Faktorenpräparaten relativ unspezifisch. Zudem muss davon ausgegangen werden, dass bei der

Verwendung von prokoagulatorischen Substanzen, wie Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB), das thrombogene Risiko nach erfolgter Therapie potenziell ansteigt. Ein neuer Ansatz resultiert aus der Einführung von Idarucizumab, das als spezifisches, schnell wirkendes und gerinnungsiniertes Antidot für den Thrombininhibitor Dabigatran zur Verfügung steht.

Die vorliegende Übersichtsarbeit soll einen Überblick über pharmakologische Daten, Möglichkeiten der Therapie DOAK-assoziiierter Blutungen und spezifische Reversierungsmöglichkeiten geben.

### Schlüsselwörter

Blutung · Antikoagulanzen · Antidot · Idarucizumab · PPSB

## Management of hemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants

### Abstract

The introduction of nonvitamin K antagonist, direct oral anticoagulants (DOAC) made thromboembolic prophylaxis easier for patients. For many physicians, however, there is still uncertainty about monitoring, preoperative discontinuation, and restarting of DOAC therapy. Guidelines for the management of bleeding are provided, but require specific therapeutic skills in the management of diagnostics and therapy of acute hemorrhage. Small clinical studies and case reports indicate that unspecific therapy with prothrombin complex concentrates (PCC) and activated PCC (aPCC) concentrate may reverse DOAC-induced anticoagulation. However, PCC or aPCC at higher doses

potentially provoke thromboembolic complications. However, idarucizumab, a specific, fast-acting, antidote for dabigatran, provides immediate and sustained reversal with no intrinsic or prohemostatic activity. This review article provides an overview of the pharmacology and potential risk of DOAC and the management in the perioperative period with a focus of current concepts in the treatment of DOAC-associated bleeding.

### Keywords

Bleeding · Anticoagulation · Antidote · Idarucizumab · Prothrombin complex concentrates

Einnahme, Nierenfunktion) zu beachten (■ Abb. 2). Interdisziplinär sollte primär diskutiert werden, ob eine Intervention bzw. ein operativer Eingriff ggf. um einige Stunden verschoben werden kann, da entsprechend der kurzen Halbwertszeit der DOAK (12–14 h bei normaler Nierenfunktion: CrCl > 80 ml/min) die plasmatischen Spiegel relativ schnell absinken und damit das Blutungsrisiko vermindert ist (■ Abb. 3; [9]). Aufgrund

der Pharmakokinetik der DOAK und des zusätzlich erhöhten Blutungsrisikos, das durch eine Bridging-Therapie potenziell besteht, ist von einem grundsätzlichen Bridging abzuraten [14]. Eine antikoagulatorische Therapie mit einem alternativen Antikoagulanzen ist nur in besonderen Situationen in Erwägung zu ziehen und zu rechtfertigen.

Über die Anwendung rückenmarksnaher Regionalanästhesien bei bereits

**Tab. 3** Laborchemisches Monitoring der direkten oralen Antikoagulanzen [10, 11]

<i>Dabigatran (Pradaxa®)</i>	Normale aPTT und Thrombinzeit (nicht: dTT) → wahrscheinlich keine relevanten Plasmaspiegel
<i>Rivaroxaban (Xarelto®)</i>	Sensibler (z. B. Neoplastin Plus®, Roche-Diagnostics, Rotkreuz, Schweiz) Quick-Wert/PT >80 % oder normale Anti-Xa-Aktivität → wahrscheinlich keine relevanten Plasmaspiegel
<i>Apixaban (Eliquis®)</i>	Geringe Beeinflussung von Quick-Wert/PT und aPTT; <b>spezifische</b> Anti-Xa-Aktivität → genauer Plasmaspiegel
<i>Edoxaban (Lixiana®)</i>	Quick-Wert/PT vermutlich und aPTT fraglich sensitiv (welcher Assay?); <b>spezifische</b> Anti-Xa-Aktivität → genauer Plasmaspiegel

dTT verdünnte („diluted“) Thrombinzeit

präoperativ erfolgter therapeutischer Gabe existieren für die DOAK nur wenige Erfahrungen, sodass die Indikation zurückhaltend und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen sollte: Die European Heart Rhythm Association (EHRA) empfiehlt die Vermeidung rückenmarksnaher Verfahren bei Patienten unter DOAK [9]. Die aktuelle deutsche S1-Leitlinie empfiehlt nach rein pharmakologischen Erwägungen ein Vorgehen gemäß **Tab. 4** [15].

### Unspezifische Therapie mit Hämostatika und Dialyse

Die Gerinnungstherapie blutender Notfälle richtet sich nach den allgemeinen Therapierichtlinien für Massivblutungen, also einem multimodalen Ansatz. Auch hier ist die Aufrechterhaltung einer Normothermie, eines ausgeglichenen Säure-Basen-Haushalts sowie einer Konzentration des ionisierten Kalziums >0,9 mmol/l wichtig [16]. Bei entsprechendem Nachweis einer plasmatisch bedingten Gerinnungsstörung (z. B. Hypofibrinogenämie) oder dem Vorliegen bzw. Verdacht einer Hyperfibrinolyse sollte eine Therapie mit Tranexamsäure (10–20 mg/kgKG), gefolgt von Fibrinogenkonzentrat (Zielspiegel 1,5–2 g/l), initiiert werden [17].

Bei lebensbedrohlichen Eingriffen ohne Kenntnis des eingenommen DOAK kann ein Therapieversuch mit PPSB (initial 25–50 IE/kgKG, ggf. + 25 IE/kgKG, wenn klinisch indiziert) oder alternativ mit aktiviertem PPSB (aPPSB, FEIBA®, initial 25–50 IE/kgKG, max. 200 IE/kgKG und Tag) erfolgen [9]. Dabei beruhen die Angaben der Konzentration von PPSB bzw. aPPSB auf tierexperimentellen Untersuchun-

gen [18, 19]. Grundsätzlich scheint aber die Höhe der plasmatischen Konzentration des DOAK für den Erfolg der Therapie mit PPSB wesentlich zu sein, d. h. hohe plasmatische Konzentrationen des DOAK erfordern eine höhere Konzentration von PPSB [20, 21]. Außerdem sollte beachtet werden, dass alle PPSB-Präparate nur für den Gerinnungsfaktor IX standardisiert sind und alle weiteren pro- und antikoagulatorischen Proteine deutlichen Konzentrationsunterschieden unterliegen [22]. Obwohl auch der rekombinante Faktor VIIa als Ultima-Ratio-Therapie im Rahmen von Massivblutungen unter DOAK diskutiert wird, ist die Bedeutung von rFVIIa (NovoSeven®, 90 µg/kgKG) zur Therapie von Blutungen unter einer DOAK-Therapie von untergeordneter Bedeutung. Die Anwendung von rFVIIa beeinflusst primär die Kinetik der Thrombingenerierung, und die Substitution von rFVIIa führt nicht zu der notwendigen Erhöhung der Gerinnungsfaktoren II oder X. Auch die Verwendung von Frischplasma erscheint in der Antagonisierung der DOAK-Therapie nicht sinnvoll, da große Mengen benötigt werden, um den relativen medikamenteninduzierten Faktorenmangel auszugleichen.

Im Rahmen einer Überdosierung von Dabigatran bei hämodynamisch stabilen Patienten kann zur Senkung der plasmatischen Konzentration außerdem die Anwendung einer Dialyse (High-Flux-Filter) in Erwägung gezogen werden. Allerdings muss durch das große Verteilungsvolumen von Dabigatran (60–70 l [Fachinfo Pradaxa]), ein möglicher „Rebound“-Effekt nach Beendigung der Dialyse bedacht werden [23]. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban ist die Dialyse

bei den direkten Xa-Inhibitoren nicht geeignet.

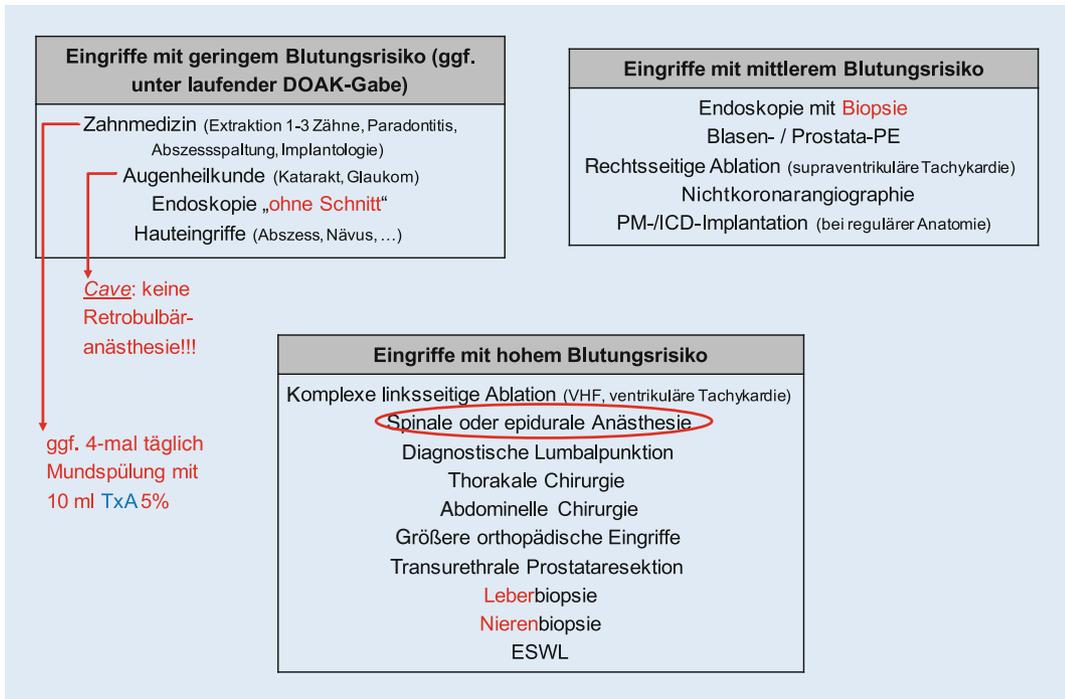
## Entwicklung und Anwendung von Antidota

### Pharmakologie und Pharmakokinetik von Idarucizumab

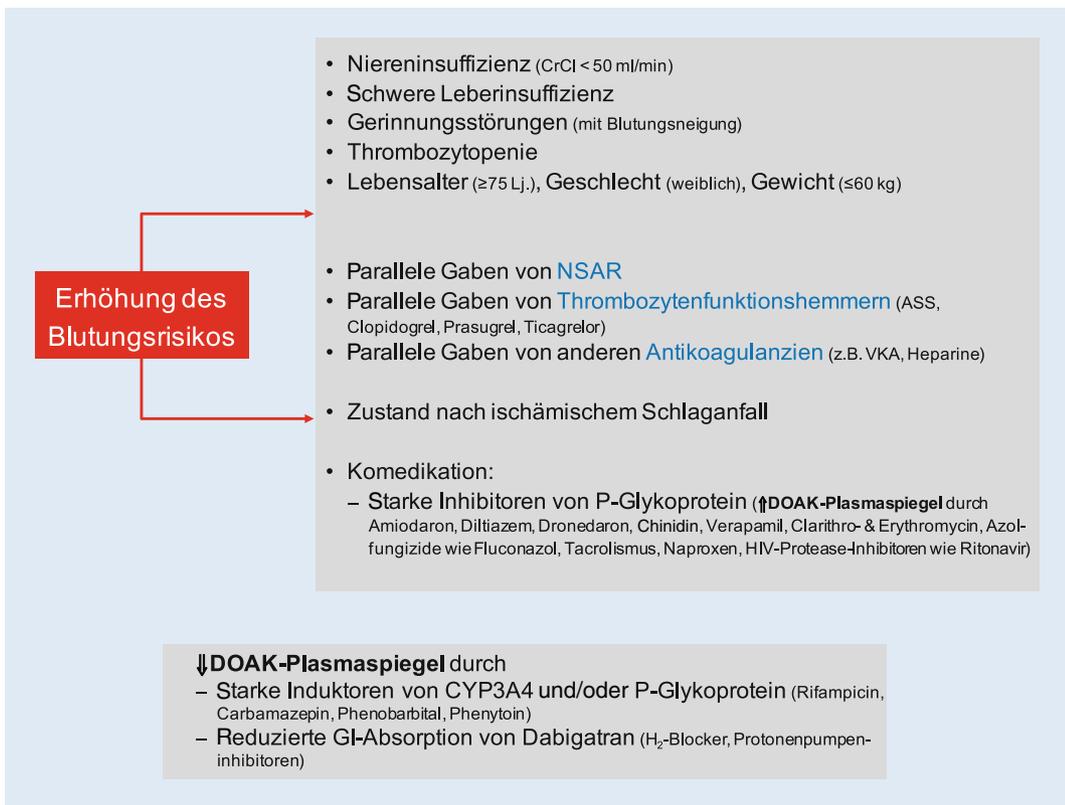
Idarucizumab ist ein humanisiertes, monoklonales Antikörperfragment, das entwickelt wurde, um die antikoagulatorische Wirkung von Dabigatran im Rahmen von Notfallsituationen spezifisch antagonisieren zu können. Idarucizumab bindet irreversibel und hochspezifisch an Dabigatran. Die Bindungsaffinität an Thrombin ist etwa 350-fach so hoch wie die von Dabigatran (**Tab. 5**). Das betrifft sowohl gebundene als auch freie Dabigatranmoleküle. Die Bindung erfolgt mit sofortiger Wirkung [24]. Da die Bindung an Dabigatran hochspezifisch ist, wurden in den primären Studien keine Bindungsaffinitäten für endogene Thrombinsubstrate wie Fibrinogen, Faktoren V, VIII und XIII oder den Von-Willebrand-Faktor gemessen. Das Antikörperfragment verfügt nicht über eine F<sub>c</sub>-Region, somit ist aufgrund der erfolgten Humanisierung ein immunogenes Potenzial eher als gering einzustufen. Das Molekulargewicht (MG) des Antikörperfragments beträgt 47.800 (zum Vergleich: Dabigatran ~500) und wird, wie die meisten Proteine dieser Größe, primär renal eliminiert [24]. Dabei wird Idarucizumab entweder über die proximalen Tubuli rückresorbiert und abgebaut oder in hohen Konzentrationen unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Der Anteil ist vermutlich abhängig von der Sättigung der tubulären Rezeptoren und damit proportional zur Dosis. Vier Stunden nach der Applikation von Idarucizumab ist der überwiegende Teil der Substanz eliminiert. Bei Patienten mit geringer bis mittlerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist dieser Eliminationsprozess um 43,5 % bzw. 83,5 % verzögert.

### Präklinische Studien

Die *in-vivo*-Kapazität von Idarucizumab wurde präklinisch in mehreren Tiermo-



**Abb. 1** ◀ Stratifizierung des Blutungsrisikos verschiedener operativer Eingriffe (immer individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung notwendig). (Mod. nach [9]), TXA Tranexamsäure



**Abb. 2** ◀ Dargestellt sind verschiedene Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen können

dellen untersucht [30]. Im porcinen Polytraumamodell mit hämorrhagischem Schock unter Dabigatranantikoagulation wurde gezeigt, dass durch Idarucizumab der Blutverlust dosisabhängig signifikant um 47–62 % reduziert werden konnte.

Idarucizumab führte auch zu einer dosisabhängigen Reduktion der aPTT und der thrombelastometrischen intrinsischen Aktivierung (InTEM). Auch konnte gezeigt werden, dass Idarucizumab im Gegensatz zu PPSB zu einer Normalisie-

rung der Gerinnungswerte führt, ohne dabei eine Induktion von prokoagulatorischen Effekten zu bewirken (keine Steigerung der Thrombingenerierung [13]).

CrCl	Dabigatran (Pradaxa®)		Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	Rivaroxaban (Xarelto®)
	kein nennenswertes Blutungsrisiko u./o. gute lokale Blutstillung möglich: Durchführung elektiver Operationen im Talspiegel (d.h. ≥12h oder 24h nach letzter Einnahme)				
	geringes Risiko	hohes Risiko	geringes Risiko	hohes Risiko	
≥80 ml/min	≥24 h	≥48 h	≥24 h	≥48 h	
50–80 ml/min	≥36 h	≥72 h	≥24 h	≥48 h	
30–50 ml/min*	≥48 h	≥96 h	≥24 h	≥48 h	
15–30 ml/min*	nicht indiziert		≥36 h	≥48 h	
<15 ml/min	nicht zugelassen				

**Abb. 3** ▲ Direkte orale Antikoagulanzen und elektive Operationen. CrCl/Kreatinin-Clearance [9]. \*Viele dieser Patienten nehmen vermutlich die niedrigere Dosis Dabigatran (2x 110 mg) oder Apixaban (2x 2,5 mg) bzw. müssen die niedrigere Dosis Rivaroxaban (1x 15 mg) oder Edoxaban (1x 30 mg) nehmen

### Klinische Studien: Phase-I

Zur Untersuchung von der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Idarucizumab wurde eine randomisierte und doppelblinde Phase-I-Studie an 110 gesunden männlichen Probanden im Alter von 18 bis 45 Jahren durchgeführt [31]. In dieser Studie konnte Idarucizumab die Dabigatraninduzierte Gerinnungshemmung mit sofortiger Wirkung vollständig und anhaltend neutralisieren. Auch bei älteren Probanden und Personen mit Niereninsuffizienz konnte durch die Applikation von Idarucizumab die dabigatraninduzierte Verlängerung der Gerinnungszeiten (TT, dTT, aPTT) normalisiert werden. Dabei wurden in allen Phase-I-Studien keine sicherheitsrelevanten Ereignisse beobachtet, und auch die wiederholte Applikation von Idarucizumab war klinisch gut verträglich. Nach der Antagonisierung konnte eine antikoagulatorische Therapie mit Dabigatran 24 h nach Verabreichen von Idarucizumab wieder aufgenommen werden und dabei eine effektive Antikoagulation bei den Probanden erzielt werden [32].

### Klinische Studien: Phase-III-Studie RE-VERSE AD™

Die prospektive, einarmige Phase-III-Studie RE-VERSE AD™ untersuchte Wirkung und Sicherheit von Idarucizumab bei Patienten unter Dabigatran. Eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund einer Blutung behandelt werden mussten (Gruppe A) oder bei denen eine dringende Operation oder Intervention erforderlich war (Gruppe B, [25]).

Insgesamt wurden in die multizentrische Studie, die an über 400 Zentren in 38 Ländern weltweit durchgeführt wurde, 500 Patienten aufgenommen. Die Daten der ersten 90 Patienten wurden als Interimsanalyse veröffentlicht [26]. Darunter bildeten v. a. intrakranielle, gastrointestinale sowie traumatisch bedingte Blutungen Indikationen für den Einschluss in Gruppe A (Blutung; n = 51). Die häufigsten Indikationen in Gruppe B (Intervention; n = 39) waren chirurgische Versorgungen von Frakturen und akuter Cholezystitis.

Der primäre Endpunkt der Studie wurde definiert als die Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts von Dabigatran, gemessen anhand der laborchemi-

schen Gerinnungsparameter dilutierte Thrombinzeit (dTT) und „ecarin clotting time“ (ECT). Die Interimsanalyse der Studie zeigt, dass der dabigatraninduzierte antikoagulatorische Effekt innerhalb weniger Minuten nach dem Verabreichen der ersten Idarucizumab-dosis, mit Ausnahme eines Patienten, bei allen anderen Patienten vollständig aufgehoben werden konnte. Nach 4 und 12 h zeigten Laboranalysen bei fast 90 % aller Patienten normale Gerinnungswerte (dTT, ECT). Bei 92 % der Patienten, die eine Notfalloperation oder Intervention benötigten (Gruppe B; 33 von 39 ausgewerteten Patienten), wurde eine normale Hämostase dokumentiert.

Kritisch anzumerken ist, dass erstens die Gabe des Antagonisten in Gruppe A im Median 12,2 h (bei 24 % nach 24–48 h) und in Gruppe B 16,6 h (bei 26 % nach 24–48 h) nach der letzten Dabigatran-gabe erfolgte. Zweitens dauerte bei 38 von 51 Patienten der Gruppe A, von denen diese Daten vorlagen, die mediane Zeit bis zur Blutstillung 11,4 h. Dazu muss einschränkend bemerkt werden, dass es keinen definierten Zeitpunkt für die Evaluation des Sistierens der Blutung gab. Patienten mit intrakraniellen Blutungen wurde somit nach dem Indexereignis z. T. erst 24 oder 48 h nach dem initialen Ereignis und der Therapie mit Idarucizumab einem Verlaufskontroll-CT unterzogen. Da die Daten bis zum Blutungsstopp anschließend gepoolt ausgewertet wurden, muss die klinische Einschätzung bis zum Sistieren der Blutung unter Berücksichtigung dieser Limitation interpretiert werden. Drittens, 55,6 % aller untersuchten Patienten (Gruppe A: 64,7 %, Gruppe B: 43,6 %) benötigten zusätzlich eine Transfusion von Blutbestandteilen. Dabei haben die Patienten mit Transfusionsbedarf nach der Antagonisierung ca. doppelt so viele Blutpräparate bekommen wie davor (siehe „Supplementary Appendix Table S10: „Blood product use“ [33]). Somit scheint die alleinige Gabe von Idarucizumab zur Antagonisierung von Dabigatran zwar ausreichend, allerdings muss die Therapie mit Idarucizumab Teil eines patientenbezogenen, gerinnungstherapeutischen Gesamtkonzeptes sein. Demzufolge müssen hämostatische Maßnahmen

**Tab. 4** Empfehlungen zur Therapie mit den direkten oralen Antikoagulanzen bei rückenmarksnahen Verfahren [15]

	Letzte Gabe vor Pkt./ Manipulation/Entfernung	Erste Gabe nach Pkt./Manipulation/Entfernung	Labor
<i>Dabigatran (Pradaxa®)</i>	Einmal 150–220 mg/Tag: 28–34 h 2-mal 150 mg/Tag od. Krea-Cl < 50 ml/min: 56–85 h	6 h	TZ, Hemoclot®
<i>Apixaban (Eliquis®)</i>	2-mal 2,5 mg/Tag: 26–30 h 2-mal 5 mg/Tag: 40–75 h	5–7 h	Anti-Xa, Quick-Wert
<i>Rivaroxaban (Xarelto®)</i>	Einmal 10 mg/Tag: 22–26 h 2-mal 15 oder einmal 20 mg: 44–65 h; + Thrombozytenaggregationshemmer: KI!	4–5,5 h	Kalibrierter Quick-Wert, Anti-Xa
<i>Edoxaban (Lixiana®)</i>	40–60 h	6–7 h	Anti-Xa

Anmerkung: Die gleichzeitige Gabe von Dabigatran  $\leq 220$  mg/Tag und ASS soll bei Nierengesunden 28–34 h vor einer Punktion/Manipulation/Entfernung gewartet werden, bei  $>220$  mg/Tag oder CrCl < 50 ml/min sind es 4 bis 5 Halbwertszeiten, d. h. 56–85 h. Bei Kombination eines Thrombozytenaggregationshemmers mit Rivaroxaban oder Apixaban soll auf eine neuroaxiale Blockade verzichtet werden. Für die Kombination eines Thrombozytenaggregationshemmers und Edoxaban gibt es gegenwärtig keine Empfehlung [15]

**Tab. 5** Übersicht der Antidota

Antidot	Ziel	Mechanismus	Evaluation
<i>Idarucizumab</i> [23, 25]	Dabigatran	Humanisiertes F <sub>ab</sub> -Fragment: Dabigatranbindung (Bindungsaffinität $\sim 350$ -mal höher als die Bindung von Dabigatran an Thrombin)	Zugelassen zur Antagonisierung von Dabigatran
<i>Andexanet alfa (PRT064445)</i> [26–28]	FXa-Inhibitoren	Rekombinant modifiziertes, FXa: kompetitive Bindung für direkte FXa-Inhibitoren	Phase-III-Studie: Patienten mit Blutung unter einem Xa-Inhibitor
<i>Ciraparantag (Aripazine, PER977)</i> [29]	Universal	Synthetisches Molekül: Wasserstoffbindungen (DOAK); Ladungsbeziehungen (Heparin)	Phase II

zur Korrektur einer Koagulopathie, die auch bei schweren Blutungen und assoziierten Gerinnungsstörungen standardisiert sind (u. a. Therapie mit Antifibrinolytika, suffiziente Fibrinogenkonzentrationen etc.), auch und zusätzlich bei der Behandlung dieser Patienten angewendet werden.

Im Rahmen der Sicherheitsanalyse wurden bei insgesamt 21 Patienten (13 in Gruppe A, 8 in Gruppe B) der REVERSE-AD™-Studie schwere Nebenwirkungen dokumentiert. Dabei traten bei 5 Patienten thrombembolische Ereignisse (einmal innerhalb von und 4-mal nach 72 h) auf. Die betroffenen Patienten waren zum Zeitpunkt des Auftretens der Thromboembolien nicht wieder wirksam antikoaguliert worden.

Entsprechend sind die beobachteten unerwünschten Reaktionen vermutlich nicht auf eine intrinsische Gerinnungsaktivierung zurückzuführen, sondern auf das thrombotische Risiko der vorbestehenden Grunderkrankung oder des klinischen Zustands der Patienten. Daher muss zur Senkung dieses Risikos, so bald wie medizinisch möglich, die Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie erfolgen. Gemäß der Fachinformation kann eine antithrombotische Behandlung (z. B. mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin) jederzeit nach der Verabreichung von Idarucizumab aufgenommen werden. Außerdem verstarben insgesamt 18 Patienten. Die Gesamtmortalität ist vermutlich auf die sehr heterogene Studienpopulation zu-

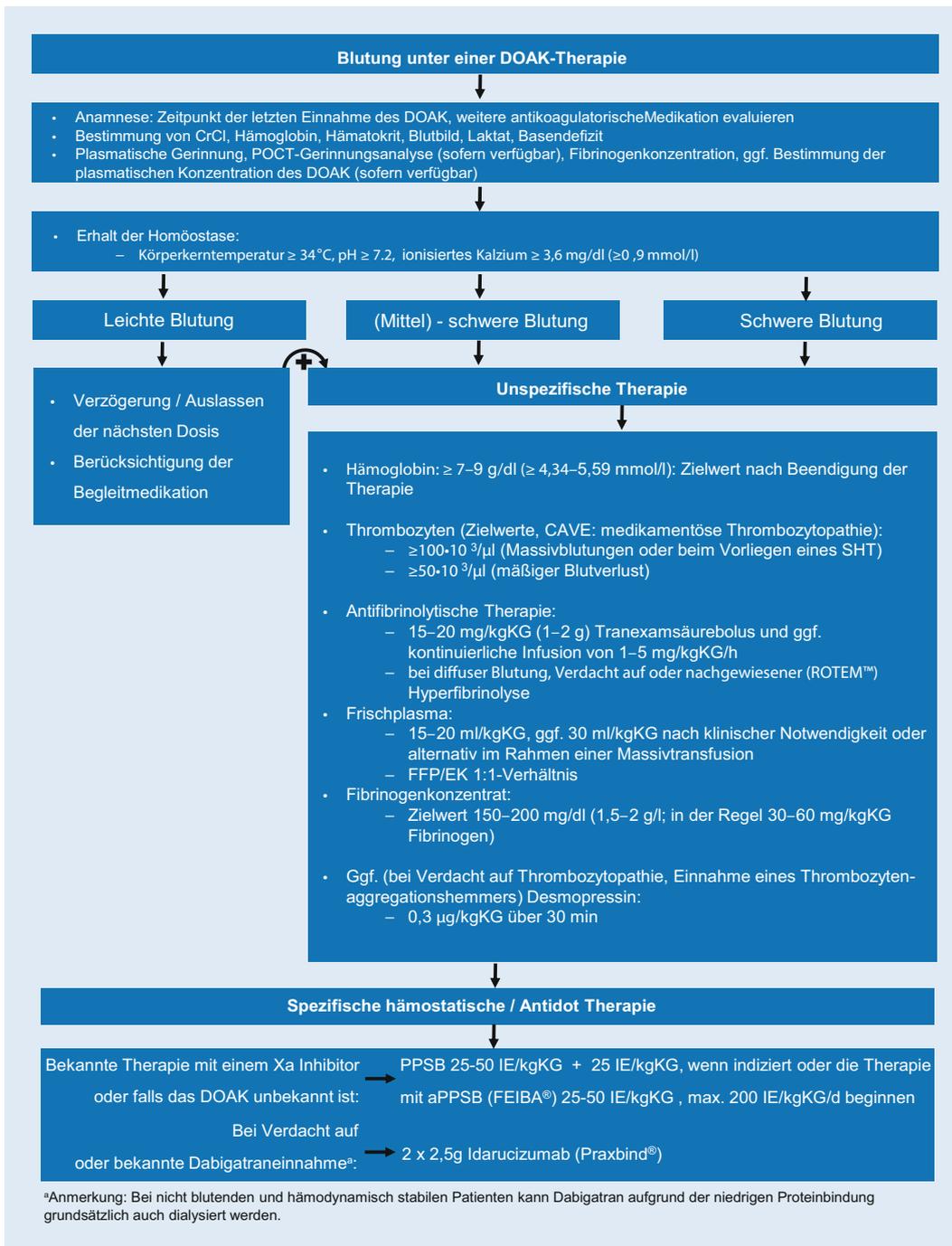
rückzuführen. Zehn der beobachteten Todesfälle, die innerhalb der ersten 4 Tage nach Studieneinschluss auftraten, standen im Zusammenhang mit dem Index-Event. In den übrigen 8 Fällen war das Versterben bedingt durch die Progression der zugrunde liegenden chronischen Erkrankungen, und der Tod trat erst mindestens 11 Tage nach Verabreichen von Idarucizumab ein.

## In der Entwicklung: Andexanet alfa für Faktor-Xa-Inhibitoren

### Klinische Studien: Phase-I

Der molekulare Wirkmechanismus des Xa-Antidots Andexanet alfa ist im Vergleich zu Idarucizumab grundsätzlich verschieden: Die katalytische Aktivität des Faktor-Xa-Moleküls wurde gentechnologisch durch eine gezielte Mutation aufgehoben [27]. Eine weitere strukturelle Veränderung im Molekül verhindert die Interaktion mit anderen Koagulationsfaktoren. Durch den Erhalt der nativen Struktur des Moleküls kann das rekombinante Faktor-Xa-Protein direkte und indirekte Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban bzw. niedermolekulare Heparine und Fondaparinux) binden und deren antikoagulatorische Wirkung blockieren.

Im Rahmen der 2 randomisierten doppelblinden, placebokontrollierten Phase-I-Studien wurde bei gesunden Probanden untersucht, inwieweit Andexanet alfa die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban (ANNEXA-A) bzw. Rivaroxaban (ANNEXA-R) aufheben kann [28]. Dabei wurden 74 gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von 57,9 Jahren mit 5 mg Apixaban 2-mal täglich bzw. mit 20 mg Rivaroxaban einmal täglich behandelt. An Tag 4 wurde ein i.v.-Bolus von 400 mg, gefolgt von einer 120-minütigen Infusion von 4 mg/min Andexanet alfa (ANNEXA-A), bzw. ein i.v.-Bolus von 800 mg, gefolgt von einer 120-minütigen Infusion von 8 mg/min (ANNEXA-R), verabreicht. In beiden Studien konnte durch Andexanet alfa die antikoagulatorische Wirkung von Apixaban bzw. Rivaroxaban bei allen Patienten deutlich reduziert werden. Nach Beendigung der Infusion kam es zu einer



**Abb. 4** ◀ Blutungsalgorithmus zur Behandlung von Patienten mit Blutungskomplikationen unter einer dauerhaften DOAK-Therapie. (Mod. nach [9])

Wiederherstellung des gerinnungshemmenden Effekts sowohl von Apixaban als auch von Rivaroxaban. Nebenwirkungen oder Thrombosen wurden nicht beobachtet. Allerdings wurden transient erhöhte Werte von D-Dimeren und Prothrombinfragmenten 1 und 2 bis zu 72 h nach Verabreichen von Andexanet alfa gemessen. Inwiefern dies als Hinweis auf ein erhöhtes prothrombotisches

Potenzial gewertet werden muss, kann gegenwärtig nicht abgeschätzt werden.

### Klinische Studien: Phase-III-Studie ANNEXA-4 Studie

Im Rahmen einer prospektiven, einarmigen Phase-III-Studie (ANNEXA 4) wird zurzeit die Wirkung von Andexanet alfa bei Patienten, die unter der Therapie mit einem Faktor-Xa-Inhibi-

tor eine schwere, potenziell lebensbedrohliche Blutung haben, untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als die Aufhebung des antikoagulatorischen Effekts, die anhand der Messung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität erfolgte. Ausgeschlossen wurden Patienten mit besonders schwerem klinischem Bild, wie z. B. einem septischen Schock, und Patienten, deren Lebenserwartung voraussichtlich nur noch

weniger als einen Monat betrug. Die vorangegangene Therapie mit prokoagulatorischen Blutprodukten (z. B. PPSB, rFVIIa) führte ebenfalls zum Ausschluss der Patienten.

In den publizierten Ergebnissen der Interimsanalyse von 67 Patienten waren 32 Patienten mit Rivaroxaban, 31 mit Apixaban und 4 mit Enoxaparin antikoaguliert [29]. Als primäre Blutungsursachen wurden gastrointestinale (49 %) und intrakranielle Blutungen (42 %) gefunden. Nach Verabreichen des Andexanet-alfa-Bolus konnte bei den mit Rivaroxaban-behandelten Patienten ein relativer Aktivitätsrückgang der Faktor-Xa-Aktivität um 89 % dokumentiert werden. Dieser antagonisierende Effekt von Andexanet alfa blieb auch während der anschließenden 2-stündigen Infusion erhalten. Vier Stunden nach der Beendigung der Andexanet-alfa-Infusion war eine Aktivitätsminderung von 39 %, bezogen auf den Ausgangswert, zu verzeichnen. Da die Antagonisierung von Andexanet alfa im Gegensatz zur Therapie mit Idarucizumab nur temporär ist, muss dieses im Rahmen des Blutungsmanagements bedacht werden (Applikation über Infusionspumpe nötig). Für die Antagonisierung von Apixaban mit Andexanet alfa wurden ähnliche Kinetiken gemessen.

Die Sicherheitsanalyse der Studie zeigte, dass bei 18 % der Patienten thrombotische Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach dem Einsatz von Andexanet alfa auftraten. Da nur bei einem Patienten nach der Antagonisierung eine Antikoagulation wieder aufgenommen wurde, ist unklar, ob diese Ereignisse primär auf die fehlende Antikoagulation oder auf mögliche andere Effekte von Andexanet alfa zurückzuführen sind.

Ein Antrag auf die Zulassung von Andexanet alfa wurde bei der US-amerikanischen FDA eingereicht. Es ist jedoch noch nicht absehbar, wann und in welchen Ländern eine Zulassung tatsächlich erfolgen wird.

## Ciraparantag/Aripazine

Ciraparantag (Aripazine/PER977) bindet über Ladungsbeziehungen sowie Wasserstoffbrücken alle DOAK sowie niedermolekulare Heparine, Fondapa-

rinax und Argatroban [34]. In einer placebokontrollierten Studie wurde Ciraparantag gesunden Probanden, die mit 60 mg Edoxaban vorbehandelt worden waren, als i.v.-Bolus verabreicht. Die Blutgerinnung in Vollblutproben konnte durch die Gabe von Ciraparantag innerhalb von wenigen Minuten normalisiert werden. Ciraparantag wird derzeit in Phase-II-Studien weiter untersucht.

## Grundsätzliche Indikation für die Anwendung von Antidota

Die Indikation für die Anwendung eines spezifischen Antidots kann im Rahmen einer klinisch relevanten Blutung oder einer nicht elektiven Operation gestellt werden. Dabei sollte die Anwendung eines Antidots immer Teil eines patientenbezogenen, gerinnungstherapeutischen Gesamtkonzeptes sein. Eine akute Antagonisierung von Dabigatran mittels Idarucizumab vor einer elektiven Operation erscheint unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko-Relation nicht gerechtfertigt. Da die akute und spezifische Antagonisierung einer dauerhaften antikoagulatorischen Medikation zwangsläufig das thrombembolische Risiko erhöht, muss dieses individuelle Risiko z. B. durch Erhebung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score berücksichtigt werden [35]. Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score dient bei Patienten mit Vorhofflimmern als Risikoanalyse für das Auftreten eines ischämischen Insults, aus der die Notwendigkeit einer antikoagulatorischen Therapie abgeleitet werden kann.

Ähnliche Empfehlungen gelten für die Anwendung von PPSB bzw. aPPSB zur Antagonisierung einer antikoagulatorischen Medikation mit einem DOAK. Für die Therapie einer Koagulopathie bei traumatisierten Patienten mit PPSB konnte in einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass aufgrund der langen Halbwertszeit von Prothrombin das Thrombingenerierungspotenzial über mehrere Tage deutlich erhöht war [36]. Da dies das Risiko für thrombembolische Komplikationen deutlich steigert, müssen Patienten nach der Therapie mit PPSB sorgfältig und engmaschig im Hinblick auf mögliche Thrombosen untersucht werden [37]. Idarucizumab als

gerinnungsinterte Substanz scheint hier ein pharmakologisch günstigeres Profil zu haben, da die Thrombingenerierung durch die Applikation von Idarucizumab nicht erhöht wird [38].

In Abhängigkeit von der Schwere der Blutung ergibt sich ein eskalierender Blutungsalgorithmus mit therapeutischen Interventionen (■ Abb. 4).

## Ökonomische Aspekte

Die Tagestherapiekosten mit einem DOAK liegen derzeit in der Bundesrepublik etwa 5- bis 10-fach höher als die mit VKA. Dies kann durch den Wegfall von Kosten für ein Routine-Monitoring und die niedrigeren Blutungskomplikationen bzw. sekundären Komplikationen ggf. kompensiert werden.

Bei einer Blutung unter DOAK kann die Gabe von Gerinnungsfaktoren unter dem Code D68.35 „Hämorrhagische Diathese/Blutung durch Antikoagulanzen“ in Verbindung mit dem Zusatzentgelt ZE2017-98.xx gemäß Anlage 7 Fallpauschalenvereinbarung (FPV) abgerechnet werden. Die Blutung muss zusätzlich codiert werden [39].

## Fazit für die Praxis

**Die DOAK haben einen bedeutsamen Fortschritt in der Antikoagulation herbeigeführt. Die Verfügbarkeit von spezifischen Antidoten zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung der DOAK in Notfallsituationen stellt eine relevante Weiterentwicklung im Management akuter Blutungen und dringlicher Operationen dar. Eine Therapie mit Idarucizumab ist indiziert, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran im Rahmen von nicht elektiven Eingriffen erforderlich ist, sowie im Rahmen der Therapie von lebensbedrohlichen oder nichtbeherrschbaren Blutungen. Die empfohlene Dosis von Idarucizumab beträgt insgesamt 5 g. Bei Patienten mit beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion oder bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für klinisch relevante Blutungen unter den Xa-Inhibitoren muss die Therapie unspezifisch mit PPSB oder aPPSB er-**

folgen, da gegenwärtig kein Antidot verfügbar ist. Aufgrund der aktuellen Datenlagen scheinen Dosierungen mit PPSB von 25–50 IE/kgKG in Abhängigkeit von der plasmatischen Konzentration der Inhibitoren ausreichend. Zur Vermeidung von postoperativen thromboembolischen Komplikationen sollte bei stabilisierter Hämostase zeitnah eine Antikoagulation wieder aufgenommen werden.

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. Dr. med. O. Grottke, MPH**  
 Klinik für Anästhesiologie, Experimentelle Hämostaseologie, Universitätsklinikum RWTH Aachen  
 Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Deutschland  
 ogrottke@ukaachen.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** O. Grottke erhielt Studienförderung von Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Biotest, CSL Behring, Novo Nordisk, Nycomed und Portola sowie Vortragshonorare für wissenschaftliche Referate bzw. Beratertätigkeiten von CSL Behring, Boehringer Ingelheim, Bayer, Baxalta, Pfizer, Portola, Octapharma und Sanofi. H. Lier erhielt Vortragshonorare und Reisekostenerstattungen von Bayer Vital, Blutspendedienst West (DRK), CSL Behring, Ferring, Mitsubishi Pharma, NovoNordisk, Tem International. S. Hofer erhielt Vortragshonorare von CSL Behring, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk; Tem International und Bayer.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, RE-LY Steering Committee and Investigators et al (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361:1139–1151
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, ROCKET AF Investigators et al (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:883–891
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, ARISTOTLE Committees and Investigators et al (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365:981–992
- Ruff CT, Giugliano R, Braunwald E et al (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383:955–962
- Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M et al (2015) Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and major bleeding-related fatality in patients with atrial fibrillation and venous thromboembolism:

a systematic review and meta-analysis. *Heart* 101:1204–1211

- Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al (2012) ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33:2719–2747
- Testa S, Tripodi A, Legnani C, START-Laboratory Register et al (2016) Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thromb Res* 137:178–183
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al (2016) Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*, 2016 Jun 9. pii:ehw058: (epub ahead of print)
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al (2015) Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 17:1467–1507
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S et al (2014) The effect of Dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of Ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 63:321–328
- Mani H, Hesse C, Stratmann G, Lindhoff-Last E (2011) Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost* 106:156–164
- Gosselin R, Adcock DM (2016) The laboratory's 2015 perspective on DOAC testing. *J Thromb Haemost* 14:886–893
- Honickel M, Treutler S, van Ryn J, Tillmann S, Rossaint R, Grottke O (2015) Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost* 113:728–740
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, BRIDGE Investigators et al (2015) Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 373:823–833
- Waurick K (2016) Antikoagulanzen und Regionalanästhesie. *Anästhesiologie* 57:506–521
- Lier H, Krep H, Schroeder S, Stuber F (2008) Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. Preconditions of hemostasis in trauma. A review. *J Trauma* 65:951–960
- Grottke O, Frietsch T, Maas M, German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine et al (2013) Dealing with massive bleeding and associated perioperative coagulopathy: recommendations for action of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesthesist* 62:213–224
- Honickel M, Braunschweig T, van Ryn J et al (2015) Prothrombin complex concentrate is effective in treating the anticoagulant effects of Dabigatran in a porcine polytrauma model. *Anesthesiology* 123:1350–1361
- Honickel M, Maron B, van Ryn J et al (2016) Therapy with activated prothrombin complex concentrate is effective in reducing dabigatran-associated blood loss in a porcine polytrauma model. *Thromb Haemost* 115:271–284
- Grottke O, Aisenberg J, Bernstein R et al (2016) Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation. *Crit Care* 20:115
- Grottke O, van Ryn J, Spronk HM, Rossaint R (2014) Prothrombin complex concentrates and a specific antidote to dabigatran are effective ex vivo in reversing the effects of dabigatran in an anticoagulation/liver trauma experimental model. *Crit Care* 18:R27
- Grottke O, Rossaint R, Henskens Y, van Oerle R, Ten Cate H, Spronk HM (2013) Thrombin generation capacity of prothrombin complex concentrate in an in vitro dilutional model. *PLOS ONE* 8:e64100
- Liesenfeld KH, Staab A, Haertter S et al (2013) Pharmacometric characterization of dabigatran hemodialysis. *Clin Pharmacokinet* 52:453–462
- Schiele F, van Ryn J, Canada K et al (2013) A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 121:3554–3562
- Pollack CV, Reilly PA, Bernstein R et al (2015) Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 114:198–205
- Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J et al (2015) Idarucizumab for Dabigatran reversal. *N Engl J Med* 373:511–520
- Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al (2013) A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 19:446–451
- Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al (2015) Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 373:2413–2424
- Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW et al (2016) Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 375:1131–1141
- Grottke O, Honickel M, van Ryn J, ten Cate H, Rossaint R, Spronk HM (2015) Idarucizumab, a specific Dabigatran reversal agent, reduces blood loss in a porcine model of trauma with Dabigatran anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 66:1518–1519
- Glund S, Moschetti V, Norris S et al (2015) A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 113:943–951
- Glund S, Stangier J, van Ryn J et al (2016) Restarting Dabigatran Etxilate 24 h after reversal with Idarucizumab and redosing Idarucizumab in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 67:1654–1656
- von Pollack CV et al (2015) Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 373:511–520
- Ansell JE, Bakhru SH, Laili BE et al (2014) Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med* 371:2141–2142
- van Diepen S, Youngson E, Ezekowitz JA et al (2014) Which risk score best predicts perioperative outcomes in nonvalvular atrial fibrillation patients undergoing noncardiac surgery? *Am Heart J* 168:60–67
- Schöchl H, Voelckel W, Maegele M et al (2014) Endogenous thrombin potential following hemostatic therapy with 4-factor prothrombin complex concentrate: a 7-day observational study of trauma patients. *Crit Care* 18:R147
- Grottke O, Braunschweig T, Spronk HM et al (2011) Increasing concentrations of prothrombin complex concentrate induce disseminated intravascular coagulation in a pig model of coagulopathy with blunt liver injury. *Blood* 118:1943–1951

38. Schmohl M, Glund S, Harada A et al (2017) Idarucizumab does not have procoagulant effects: assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 117:269–276
39. Thalheimer M (2016) Kodierleitfaden 2016. Plasmatische Gerinnung und Gerinnungsfaktoren. MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG, Berlin

### Ärzte setzen Bildgebung bei Rückenschmerzen angemessen ein

Deutsche Ärzte setzen bildgebende Verfahren wie Röntgen, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) zur Diagnostik bei Rückenschmerzpatienten angemessen ein. Das lässt sich aus Daten der Nationalen VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz, Versorgungsdaten aus Arztpraxen in Baden-Württemberg und Daten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) schließen. Darauf weisen nun die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (DGOU) und der Berufsverband für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (BVOU) in einer gemeinsamen Stellungnahme hin. Anlass dafür ist die Publikation "Faktencheck Rücken", die die Bertelsmann Stiftung vor kurzem veröffentlichte.

Die Autoren behaupten darin unter anderem, bei Rückenschmerzen reagierten Ärzte zu häufig mit übertriebener Diagnostik und rückten überzogene Erwartungen ihrer Patienten oft nicht zurecht.

Die Fachgesellschaft und der Berufsverband haben die Bertelsmann-Studie analysiert und kommen zu anderen Ergebnissen: So ist die Anzahl von Behandlungsfällen mit der Diagnose Kreuzschmerz (ICD-10-Code M54) nach aktuellen Angaben der KBV in den Jahren 2010 bis 2015 von 41 Mio. auf 45 Mio. gestiegen. Im selben Zeitraum sank die Zahl der Behandlungsfälle mit bildgebender Diagnostik von knapp 2,8 Mio. auf 2,2 Mio. Behandlungsfälle. Bei weniger als 5% der Fälle wird derzeit nach Erkenntnissen der KBV überhaupt noch eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule vorgenommen. „Bei genauerer Analyse ist eine gravierende Überversorgung von Rückenschmerzpatienten im Hinblick auf bildgebende Verfahren nicht zu belegen“, sagt BVOU-Präsident Dr. Johannes Flechtenmacher.

Die Autoren des "Faktencheck Rücken" gehen zudem davon aus, dass nur 15% der Rückenschmerzen spezifische Ursachen haben. Jedoch deuten der Nationalen VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerz zufolge (NVL, 2. Auflage, Konsultationsfassung) neuere Studien darauf hin, dass degenerative Veränderungen zu 15 bis 45% Rückenschmerz auslösen. Diese Einstufung hat wesentliche Folgen für das weitere leitliniengerechte Vor-

gehen: Beim Verdacht auf einen spezifischen Rückenschmerz wird regelmäßig Bildgebung eingesetzt, beim Verdacht auf einen nicht-spezifischen Rückenschmerz ist diese zunächst in der Regel nicht angebracht. Hinzu kommt ein weiteres Bewertungsproblem: Zerstreut sich der Verdacht auf einen spezifischen Rückenschmerz, ist dies aus der sogenannten ICD-Codierung, also der krankheitsspezifischen Dokumentation des Arztes, nicht herauszulesen. Dort wird abschließend der Befund nicht-spezifischer Rückenschmerz dokumentiert. Die Folge: Bei einer Datenanalyse kann der Verdacht entstehen, es sei trotz nicht-spezifischen Rückenschmerzes eine Bildgebung veranlasst worden. „Aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht kommen wir eher zu dem Ergebnis, dass die Bildgebung differenziert eingesetzt wird – je nach vermuteter Ursache der Rückenschmerzen“, betont Professor Dr. Bernd Kladny, stellvertretender DGOU-Generalsekretär. Dass viele Patienten mit Rückenschmerzen offenbar übertriebene Erwartungen in bildgebende Diagnostik setzen, nehmen DGOU und BVOU ernst. Mehr Information, aber auch mehr Patientenschulungen und weitere Angebote zur Stärkung des patientenindividuellen, wirkungsvollen Umgangs mit Rückenschmerzen scheinen notwendig zu sein. Der Analyse von Bertelsmann zufolge leisten Orthopäden und Unfallchirurgen bereits ihren Beitrag zu einer angemessenen Therapie bei Rückenschmerzen, indem sie Ruhe und Schonung nur zu 20% empfehlen. Aktivierende Maßnahmen sind im Falle eines nicht-spezifischen Rückenschmerzes der Leitlinie zufolge hilfreich. Mit der Beratung durch die behandelnden Orthopäden und Unfallchirurgen waren die Patienten offenbar zufrieden. Das zeigen die Ergebnisse der Telefonumfrage des Emnid-Instituts, die im "Faktencheck Rücken" veröffentlicht sind: Fast 90% der Befragten hielten deren Erläuterungen für verständlich.

#### Quelle

Faktencheck der Bertelsmann Stiftung – Stellungnahme von BVOU und DGOU, Orthopädie und Unfallchirurgie – Mitteilungen und Nachrichten, 1/2017, S. 10, Verlag Springer Medizin