

Gerinnung im Rückwärtsgang Wenn Antikoagulantien eine Pause brauchen

IFIMP 2025, 10. April 2025

OA Mag. Dr. Claus Rädler | KH Dornbirn

Inhaltsverzeichnis

Patienten TC-Hemmung

VKA

NOAKs

Was tun, wenn es blutet

TC Hemmung, Duale Plättchenhemmung

10 - 20 % dauerhaft antikoagulierten Patient:innen jährlich eine OP



„Dilemma“: absetzen oder nicht absetzen?

viele Daten bezüglich Therapiedauer

sehr wenig gut belegte wissenschaftliche
Empfehlungen
→ **Blutungsmanagement**

Fallbeispiel – Frau K.



geboren 04.05.1939

St.n. STEMI

DES in RCA, DPH mit ASS und Clopidogrel

3 Wochen später: synkoptiert, Blut erbrochen

Notfall-Gastroskopie: erodierter Polyp im Magenfundus

Indikationen

- Pat mit Stent: lebenslänglich ASS
- Pat mit Stent + ACS: zusätzlich DAPT für

	ASS	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
<i>Target</i>	COX-1 (irreversibel)	P2Y12 (irreversibel)	P2Y12 (irreversibel)	P2Y12 (reversibel)	P2Y12 (reversibel)
<i>Applikationsweg</i>	oral/i.v.	oral	oral	oral	i.v.
<i>Zeit bis Cmax</i>	0,5 – 1 h	2 h (600mg Loading Dose)	0,5 h (60mg Loading Dose)	0,5 (180mg Loading Dose)	2 min
<i>Prodrug</i>	nein	ja	ja	nein	nein
<i>Bioverfügbarkeit</i>	ca. 50% (oral)	ca. 50%	80%	36%	100%
<i>Interaktionen</i>	NSAR	CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19	CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6	CYP3A4	keine
<i>Plasma t 1/2</i>	20 min	0,5 – 1 h (aktive Metaboliten)	0,5 – 1 h (aktive Metaboliten)	6-12 h	3-6 min
<i>Wirkdauer nach letzter Dosis</i>	7-10 d	3-10 d	7-10 d	3-5 d	1-2 h
<i>Renale Clearance aktiver Metabolite</i>	nicht rel.	nicht rel.	nicht rel.	nicht rel.	58%
<i>Dosis Regime</i>	1x tgl.	1x tgl.	1x tgl.	2x tgl.	Bolus/Infusion

Elektive OP

6 Monate nach elektiver PCI
Stent + ACS: nach 12 Monaten
(nach DAPT)



Perioperative Management - abhängig 3

Faktoren

- Dringlichkeit
- TE Risiko
- Blutungsrisiko

Eingriffe mit minimalem Blutungsrisiko	Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko (geringen bzw. geringe klinische Relevanz)	Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko (hohes bzw. signifikante klinische Relevanz)
<ul style="list-style-type: none"> • Katarakt- oder Glaukomeingriff • Zahneingriff inkl. Extraktionen bis 3 Zähne • Endoskopie ohne Biopsie oder Resektion • Oberflächenchirurgie (Abszessinzisionen, kleine Hautexzisionen-biopsie) 	<ul style="list-style-type: none"> • abdominal Chirurgie: Cholezystektomie, Hernioplastik, Kolonresektion, Brustchirurgie • Komplexe Zahneingriffe (multiple Extraktionen) • Endoskopie mit einfacher Biopsie • Großadelpunktionen (Knochenmarkpunktion, Lymphknotenbiopsie) • Nicht-Katarakt-Augenchirurgie • kleine orthopädische Chirurgie (Hand, Fuß, Arthroskopie) 	<ul style="list-style-type: none"> • abdominale Chirurgie mit Leberbiopsie • Erweiterte Tumorchirurgie (z.B. Pankreas, Leber) • neuroaxiale Anästhesie (spinal oder epidural) • Neurochirurgie (intrakranial oder spinal) • große orthopädische Chirurgie • Biopsie vaskularisierter Organe (Niere oder Prostata) • Rekonstruktive plastische Chirurgie • gewisse Interventionen (Polypektomie des Colon, Lumbalpunktion, Endovaskuläre Aneurysmarbeitung) • Thoraxchirurgie • Urologische Chirurgie (Prostektomie oder Blasentumoresektionen) • Gefäßchirurgie (z.B. abdominaler Aortenaneurysmaersatz, Bypass)

Adaptiert nach Halvorsen²



Dringliche OP



1 Monate nach elektiver PCI
Stent +ACS: nach 3 Monaten
wenn möglich ASS weitergeben!

Hohes Risiko für MACE (major adverse cardiac event)

... „Eingriff an einer Klinik durchgeführt werden, 24 Stunden Bereitschaft für eine Koronarangiographie...“

Halvorsen S. et al. Eur Heart J. 2022;43:3826-3924



ASS weitergeben



Subgruppenanalyse des POISE-II Trials

1.000 Pat mit PCI

ASS perioperativ weitergegeben vs. Placebo

59 MI verhindert, 8 schwere Blutungen

Graham MM. et al. Ann Intern Med. 2018;168 (4):237



Datenlage



Operative Eingriffe → prokoagul. Aktivierung

OP innerhalb:

- 4 bis 6 Wochen nach PCI: Risiko für Stent-Thrombose/Tod: 10 – 45 %
- nach 6 Monaten: 4,2 %
- nach 1 Jahr: Ursprungsniveau

Sullivan AE. et al. j Am Coll Cardiol. 2021;78(15):1550-1563



Fallbeispiel – Frau K.



geboren 04.05.1939 | St.n. STEMI | DES in RCA, DPH mit ASS und Clopidogrel | 3 Wochen später: synkopiert, Blut erbrochen
Notfall-Gastroskopie: erodierter Polyp im Magenfundus

- Immer wieder anämisierende GI Blutungen
- Biopsie nicht in Frage
- Interdisziplinär Indikation zur Gastrektomie
- Eventuell handelt es sich um Magen CA

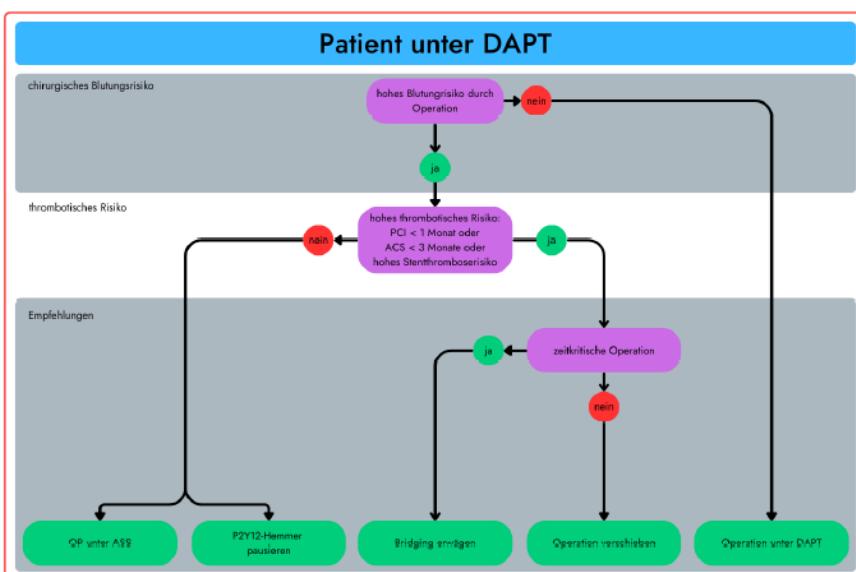
Fallbeispiel – Frau K.

- OP geplant 3 Monate nach DES
- OP unter DPH
- Cellsaver installiert
- 2 TC bereitgestellt
- keine spezifische Gerinnungstherapie



...sehr gut gelaufen; intraoperative Blutverlust ca. 500 ml...

Algorithmus DAPT

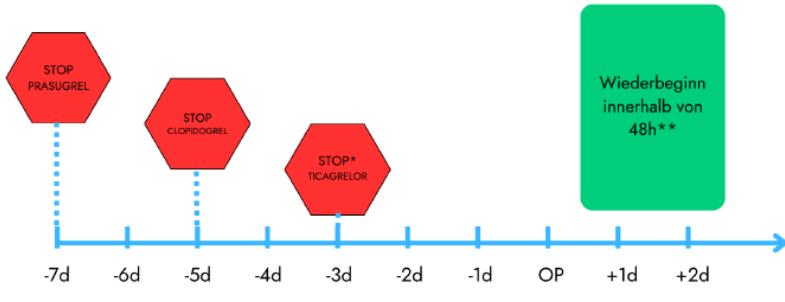


Adaptiert nach Halvorsen²

Absetzen DAPT



Karenzzeiten



Wenn die Unterbrechung eines P2Y12-Rezeptorantagonisten notwendig ist, sollte

- Ticagrelor für 3-5 Tage,
- Clopidogrel für 5 Tage und
- Prasugrel für 7 Tage

präoperativ pausiert werden.

Gerinnungstherapie TC-Hemmung



kein spezifisches Antidot gegen TC-Hemmer

Ausgleich von Hypothermie/Azidose/Hypokalzämie

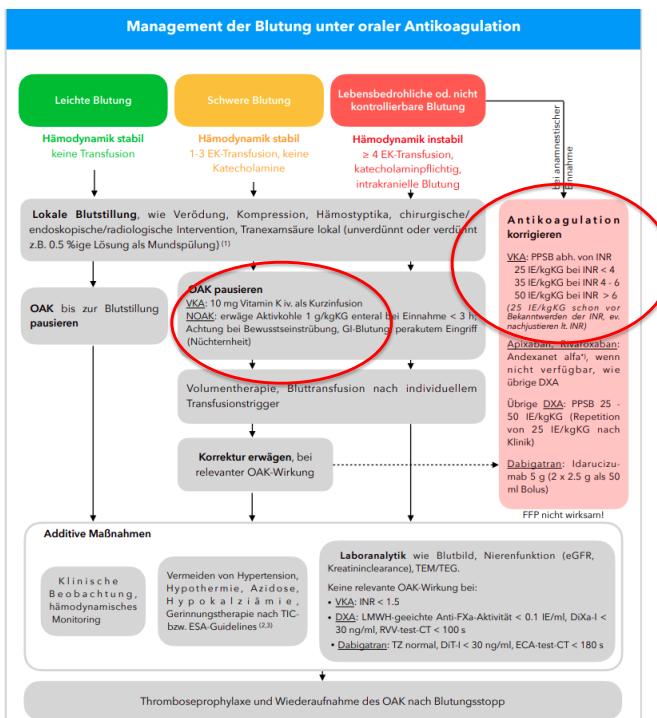
Stufenweise empirische Gerinnungstherapie

- Lokale Maßnahmen
- TC- Konzentrate
- DDAVP
- TXA
- Fibrinogenkonzentrat
- Thrombingenerierende Substanzen

Empfehlungen der AGPG/ÖGARI: perioperative Plättchenhemmung bei Koronarstents; 2024



VKA Antagonisten

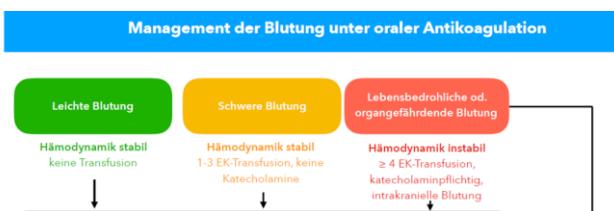


NOAKs



Bei einer Blutung:

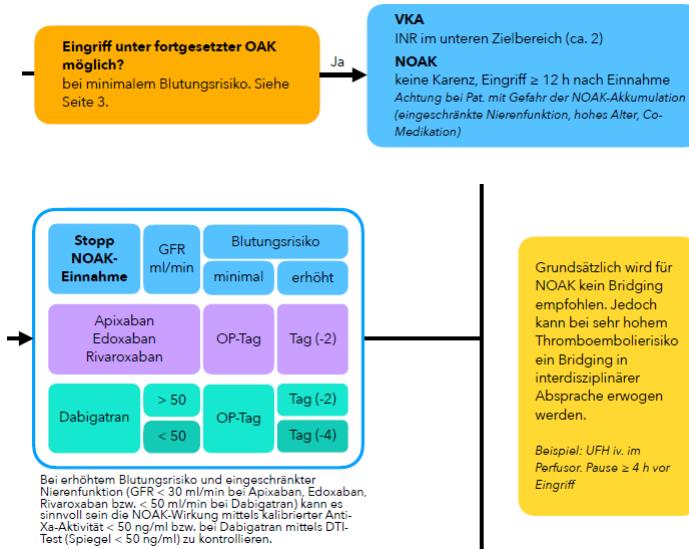
Blutung kategorisieren



NOAK antagonisieren- überschießend korrigieren



Perioperative Pausen



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis



Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., Joanne van Ryn, Ph.D.,
John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stephan Glund, Ph.D.,
Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D., Robert Dubiel, Pharm.D.,
Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., Chak-Wah Kam, M.D.,
Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D.,
Gordon Royle, M.D., Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D.,
Thorsten Steiner, M.D., Peter Verhamme, M.D., Bushi Wang, Ph.D.,
Laura Young, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

ORIGINAL ARTICLE



Idarucizumab



RE-VERSE-AD Studie: prospektive Multicenter Beobachtungsstudie an 503 Patienten

Fragestellung:

Können 5g Idarucizumab den antikoagul. Effekt von Dabigatran reversieren?

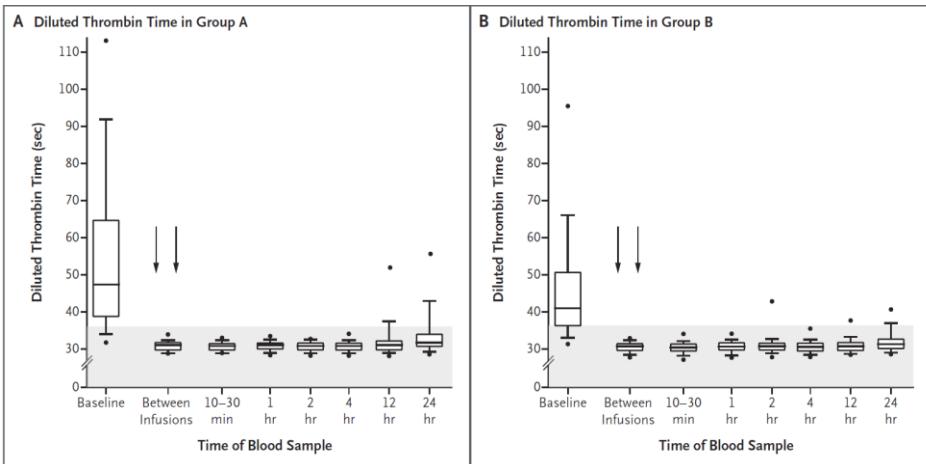
Gruppe A: n= 301, akute schwere Blutung (GI, ICB, Trauma)

Gruppe B: n= 202, vor dringlichen Eingriff (innerhalb 8h)

Effekt dokumentiert durch Bestimmung:

- verdünnten Thrombinzeit
- Ecarin Clotting Time

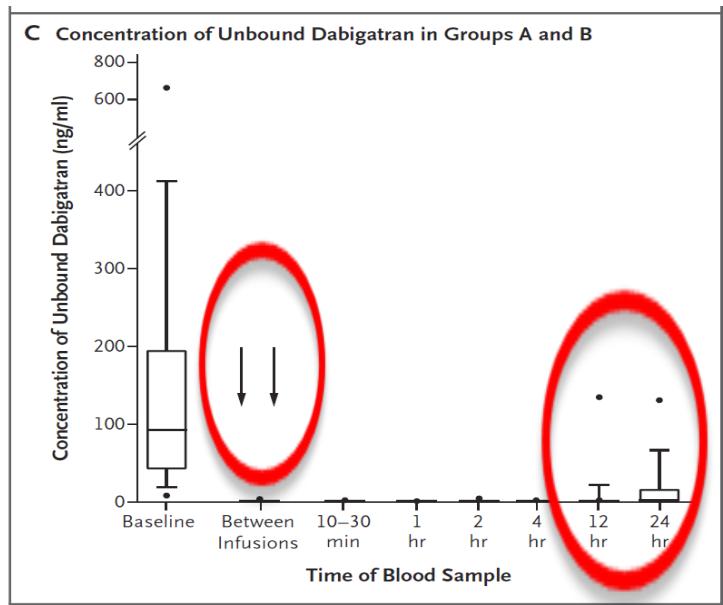
Idarucizumab - prim. Endpunkt



....maximale Reversierung von Dabigatran innerhalb von 4h nach Gabe von Idarucizumab → 100% erreicht.

Reversierung erfolgte rasch und unabh. von Alter, Geschlecht und Clearance

Idarucizumab



Idarucizumab Ergebnisse

Gruppe A: mediane Zeit bis zur Blutstillung 2,5h

Gruppe B: Eingriff im Median nach 1,6h durchgeführt
Hämostase während Eingriff: 93% normal

90-Tages Mortalität: 18% in beiden Gruppen

Thromboembolische Ereignisse: 4 – 6 %



Idarucizumab Zusammenfassung

Idarucizumab kann die Wirkung von Dabigatran rasch und zuverlässig aufheben:

- bei mehr als 98% der Pat. und bei meisten für 24h
- resettet Gerinnung auf Null
- keinen Hinweis für prothrombotischen Effekt



Antagonisieren/Reversieren der Xa-Hemmer – Datenlage und Evidenz



Antidots und Xa-Hemmern



Andexanet alfa



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



ORIGINAL ARTICLE

Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

S.J. Connolly, M. Crowther, J.W. Eikelboom, C.M. Gibson, J.T. Curnutte, J.H. Lawrence, P. Yue, M.D. Bronson, G. Lu, P.B. Conley, P. Verhamme, J. Schmidt, S. Middeldorp, A.T. Cohen, J. Beyer-Westendorf, P. Albaladejo, J. Lopez-Sendon, A.M. Demchuk, D.J. Pallin, M. Concha, S. Goodman, J. Leeds, S. Souza, D.M. Siegal, E. Zotova, B. Meeks, S. Ahmad, J. Nakamya, and T.J. Milling, Jr., for the ANNEXA-4 Investigators*



This article was published on February 7, 2019, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1814051

Copyright © 2019 Massachusetts Medical Society.

Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors



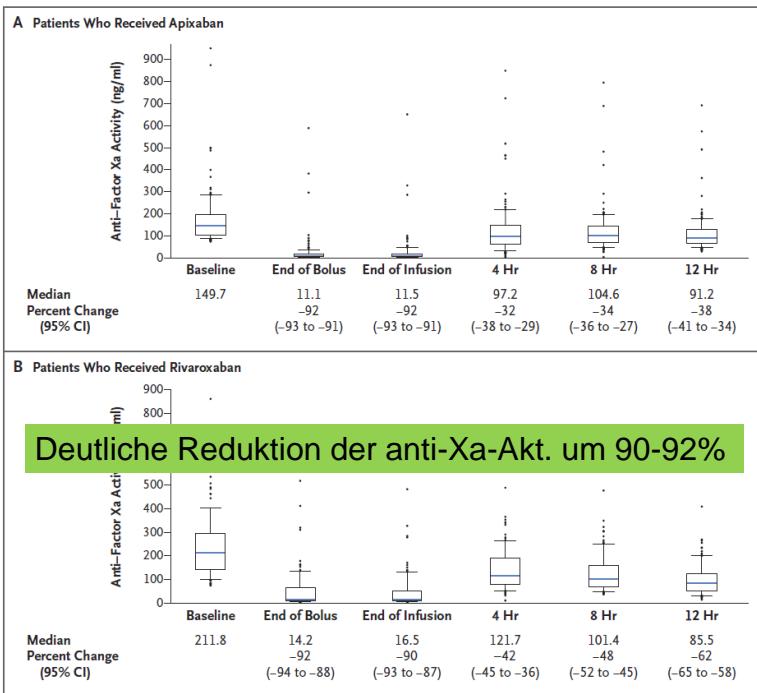
352 Pat. mit akuter schweren Blutung



Innerhalb von 18h nach Einnahmen eines Xa-Hemmers mit Andexanet Alfa therapiert; Bolus plus Infusion

Blutungen: potenziell lebensbedrohlich,
Hb Abfall >2g/dl oder <8g/dl, kritisches Organ

Primärer Endpunkt: Änderung der Anti-Xa-Aktivität und
Erreichen suffizienten Hämostase



Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors



Laborchemische Wirkung gilt als erwiesen



12h nach Infusion Hämostase bei 82 % : gut/exzellent

Kurze Wirkung von Andexanet Alfa (15-30 Minuten)

Wirkung bei LMWH/Fondaparinux unklar

14% Sterblichkeit und 10% Thrombosen

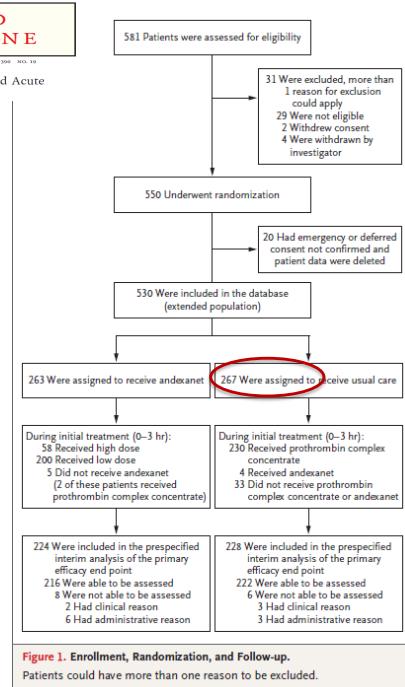
2019 fehlte bei Zulassung der Vergleich mit Standardtherapie



Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage

S.J. Connolly, M. Sharma, A.T. Cohen, A.M. Demchuk, A. Czonkowska, A.G. Lindgren, C.A. Molina, D. Bereczki, D. Toni, D.J. Seiffge, D. Tanne, E.C. Sandset, G. Tsivgoulis, H. Christensen, J. Beyer-Westendorf, J.M. Coutinho, M. Crowther, P. Verhamme, P. Amarencio, R.O. Roine, R. Mikulik, R. Lemmens, R. Velkamp, S. Middeldorp, T.G. Robinson, T.J. Milling, Jr., V. Tedim-Cruz, W. Lang, A. Himmelmann, P. Ladenvall, M. Knutsson, E. Ekholm, A. Law, A. Taylor, T. Karyakina, L. Xu, K. Tsiplova, S. Poli, B. Kallmünzer, C. Gumbinger, and A. Shaamanesh, for the ANNEXA-I Investigators*





85,5% PPSB, Rest:
Novo Seven®, FEIBA®,
FFP oder keine Therapie



Table 2. Efficacy End Points.

End Point	Andexanet (N = 224)	Usual Care (N = 228)	Adjusted Difference per 100 Patients (95% CI) ^a		P Value ^b
			no./total no. (%)	percentage points	
Hemostatic efficacy	150/224 (67.0)	121/228 (53.1)	13.4 (4.6 to 22.2)	0.003	
Hematoma volume change \leq 35% ^c	165/215 (76.7)	137/212 (64.6)	12.1 (3.6 to 20.5)		
NIHSS score change $<$ 7 points	188/214 (87.9)	181/218 (83.0)	4.6 (-2.0 to 11.2)		
No receipt of rescue therapy between 3 hr and 12 hr	218/224 (97.3)	213/228 (93.4)	3.8 (-7.6 to 0.0)		
Hematoma volume increase \geq 12.5 mL ^d	24/216 (11.1)	36/214 (16.8)	-5.6 (-12.0 to 0.8)		
Hemostatic efficacy, excluding patients nonevaluable for administrative reasons	150/218 (68.8)	121/225 (53.8)	14.5 (5.7 to 23.4)		



Primärer
Endpunkt:
blutstillende
Wirkung

Andexanet Alfa: kein Vorteil klinisch
neurologisches outcome



Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage



Table 3. Thrombotic Events and Deaths at 30 Days.*

Event	Andexanet (N = 263)	Usual Care (N = 267)	Increase per 100 Patients (95% CI)†	P Value‡
no. of patients (%)			percentage points	
≥1 Thrombotic event	27 (10.3)	15 (5.6)	4.6 (0.1 to 9.2)	0.048
Transient ischemic attack	0	0	—	
Ischemic stroke	17 (6.5)	4 (1.5)	5.0 (1.5 to 8.8)	
Myocardial infarction	11 (4.2)	4 (1.5)	2.7 (-0.2 to 6.1)	
Deep-vein thrombosis	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.4 (-2.4 to 1.5)	
Pulmonary embolism	1 (0.4)	6 (2.2)	-1.9 (-4.5 to 0.2)	
Arterial systemic embolism	3 (1.1)	2 (0.7)	0.4 (-1.7 to 2.7)	
Death	73 (27.8)	68 (25.5)	2.5 (-5.0 to 10.0)	0.51



TE-Ereignisse
Ischämische Schlaganfälle
Mortalitätsrate nach 30 Tagen: kein Unterschied



Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage



NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage



Andexanet Alfa:

Überlegenheit bezüglich hämostatischer Wirksamkeit

Klinische Endpunkte:
Mortalitätsrate/neurologische outcome nicht sign. beeinflusst

Erhöhtes Risiko für TE-Ereignisse

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 16/23, 2024 VOL. 390 NO. 19

Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage

ESTABLISHED IN 1812 MAY 16/23, 2024 VOL. 390 NO. 19

Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage

GUIDELINES **Open Access**

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition

Rolf Rossaint^{1*}, Arash Afshari², Bertrand Bouillon³, Vladimir Černy^{4,5}, Diana Cimpoesu⁶, Nicola Curry^{7,8}, Jacques Duranteau⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Oliver Grottkau³, Lars Grønlykke¹¹, Anatole Harris⁹, Beverley J. Hunt¹², Alexander Käserer¹³, Radko Komadina¹⁴, Mikkel Herold Madsen⁹, Marc Maeghele¹⁵, Lidia Mora¹⁶, Louis Riddez¹⁷, Carolina S. Romero¹⁸, Charles-Marc Samama¹⁹, Jean-Louis Vincent²⁰, Sebastian Wiberg¹¹ and Donat R. Spahn¹³



Europ. Traumaguideline: Vorteil bei Andexanet Alfa bei traumatischen Hirnblutungen

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 16/23, 2024 VOL. 390 NO. 19

Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage

EJA

Eur J Anaesthesiol 2023; **40**:226–304

GUIDELINES

Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care

Second update 2022

Sibylle Kietabl, Aamer Ahmed, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa, Giedrius Barauskas, Edoardo De Robertis, David Faraoni, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Anne Godier, Thorsten Haas, Matthias Jacob, Marcus D. Lancé, Juan V. Llau, Jens Meier, Zsolt Molnar, Lidia Mora, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Ecaterina Scarlatescu, Christoph Schlimp, Anne J. Wikkelso and Kai Zacharowski



Europ. guideline für perioperative Blutungen bevorzugt PPSB



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 16/23, 2024 VOL. 308 NO. 10

Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage



EJA

Eur J Anaesthesiol 2024; 41:327–350

GUIDELINES

Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding

Oliver Grottke, Arash Afshari, Aamer Ahmed, Eleni Amaoutoglou, Daniel Bolliger, Christian Fenger-Eriksen and Christian von Heymann




PPSB und Andexanet Alfa sind gleichwertig



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 16/23, 2024 VOL. 308 NO. 10

Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage



**ARBEITSGRUPPE
PERIOPERATIVE
GERINNUNG**

ÖGARI

**Kommentar der AGPG der ÖGARI zum
Stellenwert von Andexanet alfa in der
Therapie von lebensbedrohlichen
Blutungen**




Weder Andexanet Alfa noch PPSB können derzeit klar als Therapieoption der 1. Wahl empfohlen werden

Fallbeispiel – Frau C.



95 Jahre (aus Korneuburg)

Art. HT, VHF, St.n. Insult, KHK (...Infarkt vor Jahren)

Dauermedikation:

Candesartan, Concor, **Pradaxa** (2x110 mg), Statin

Sturz circa um 21:00 Uhr Bahnhof Dornbirn

KH Aufnahme um 22:00 Uhr in Unfallambulanz

Fallbeispiel – Frau C.



...Pradaxa Einnahme bis
Abends, ca. 19.00...



Fallbeispiel – Frau C.



Labor: initial 22.27 Uhr

- Hb: 10,5
- Thrombo: 311
- Hst: 33
- Crea: 1,09
- Cl: 43
- Quick: 70
- INR: 1,26



Fallbeispiel – Frau C.



- Präoperative Aufnahme an der ICU
- Extension
- Geplante OP am nächsten Tag in der Früh
- Labor präoperativ:
- **Hb: 8,9 ↓ (10,5)**
- **TZ: 101sec**
- Interdisziplinärer Entscheid zum Antagonisieren mit Praxbind®: 2 x 2,5 g (15 Minuten)



Fallbeispiel – Frau C.



Fallbeispiel – Frau C.

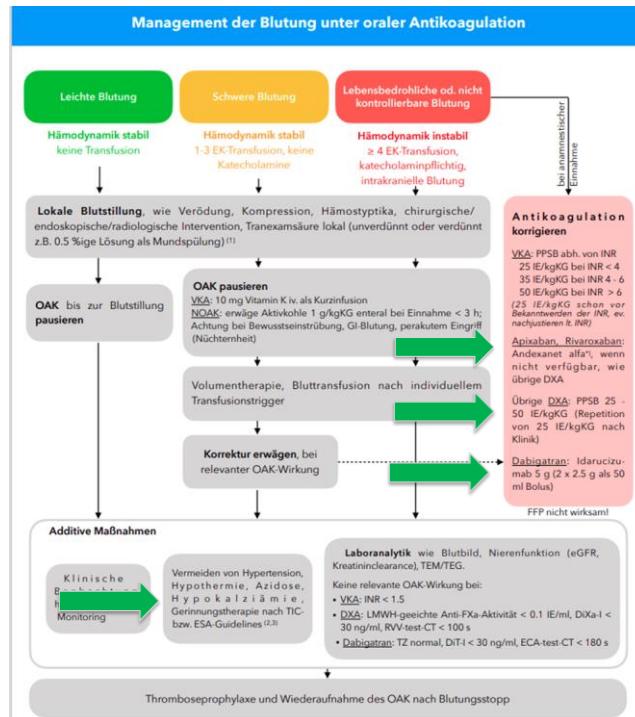
Postoperativ

- Aufnahme an der ICU
- 1 EK postoperativ (Hb:8,1↓)





- Antikoagulation? (Chads Vasc Score > 1)
- Lovenox® 40 mg sc. am Abend der OP
- Pradaxa® Wiederaufnahme am 1. postoperativen Tag
- Entlassung an Normalstation am 2. postoperativen Tag



Gerinnungshemmende Medikamente

Hochrisikomedikamente

Nicht alles standardisierbar

Raum für individuelle Entscheidungen
(case by case, interdisziplinär)



**Herzlichen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit....**

claus.raedler@dornbirn.at