



Inhaltsverzeichnis



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: synkopiert, 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
Target	COX-1 (irreversibel)	P2Y12 (irreversibel)	P2Y12 (irreversibel)	P2Y12 (reversibel)	P2Y12 (reversibel)
Applikationsweg	oral/i.v.	oral	oral	oral	i.v.
Zeit bis C _{max}	0,5 – 1 h	2 h (600mg Loading Dose)	0,5 h (60mg Loading Dose)	0,5 (180mg Loading Dose)	2 min
Prodrug	nein	ja	ja	nein	nein
Bioverfügbarkeit	ca. 50% (oral)	ca. 50%	80%	36%	100%
Interaktionen	NSAR	CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19	CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6	CYP3A4	keine
Plasma t _{1/2}	20 min	0,5 – 1 h (aktive Metaboliten)	0,5 – 1 h (aktive Metaboliten)	6-12 h	3-6 min
Wirkdauer nach letzter Dosis	7-10 d	3-10 d	7-10 d	3-5 d	1-2 h
Renale Clearance aktiver Metabolite	nicht rel.	nicht rel.	nicht rel.	nicht rel.	58%
Dosis Regime	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 (selten bzw. geringe klinische Relevanz)	Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko (häufig 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 Hautexzision/-biopsie) 	<ul style="list-style-type: none"> • abdominal Chirurgie: Cholezystektomie, Hernienreparatur, Kolonresektion • Brustchirurgie • Komplexe Zahneingriffe (multiple Extraktionen) • Endoskopie mit einfacher Biopsie • Groösnadelpunktionen (Knochenmarkspunktion, 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 Colons, Lumbalpunktion, Endovaskuläre Aneurysma-Behandlung) • Thoraxchirurgie • Urologische Chirurgie (Prostatektomie oder Blasen-Tumorektomie) • Gefäßchirurgie (z.B. abdominaler Aortenaneurysmaersatz, Bypass)

Adaptiert nach Halvorsen ²



Dringliche OP

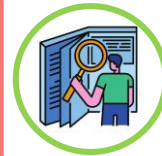


1 Monate nach elektiver PCI
Stent +ACS: nach 3 Monaten
wenn möglich ASS weitergeben!

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



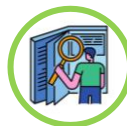
ASS weitergeben



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

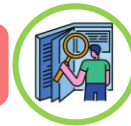


Operative Eingriffe → prokoagul. Aktivierung

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

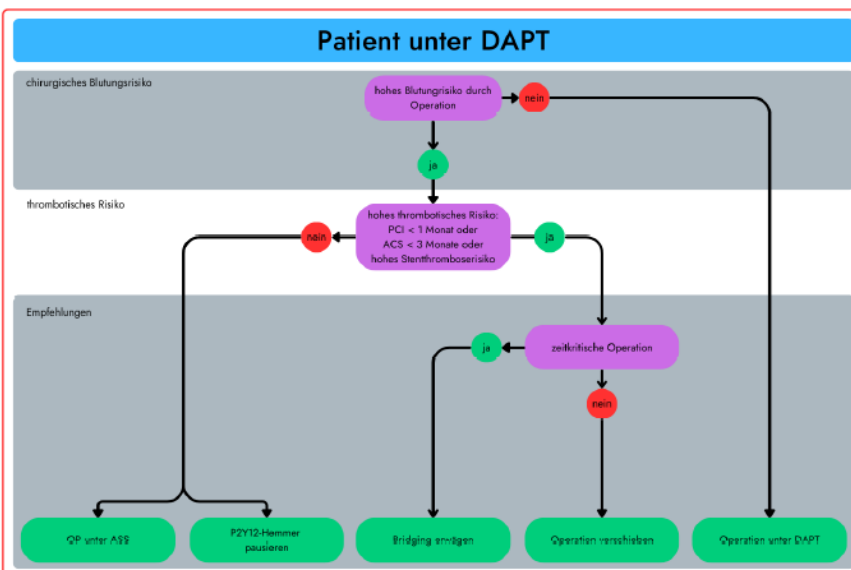
Fallbeispiel – Frau K.

- 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

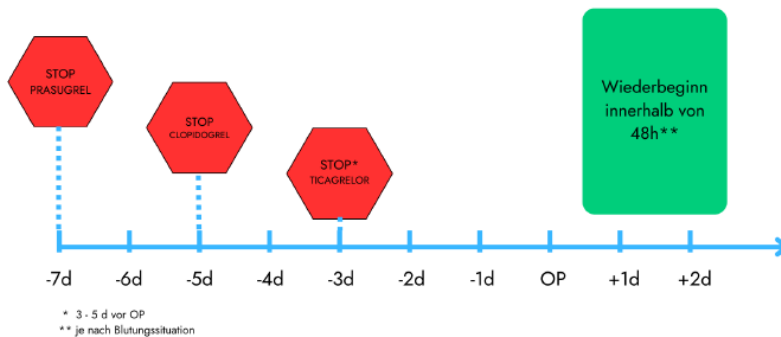


Adaptiert nach Halvorsen ²



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

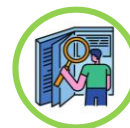
kein spezifisches Antidot gegen TC-Hemmer

Ausgleich von Hypothermie/Azidose/Hypokalzämie

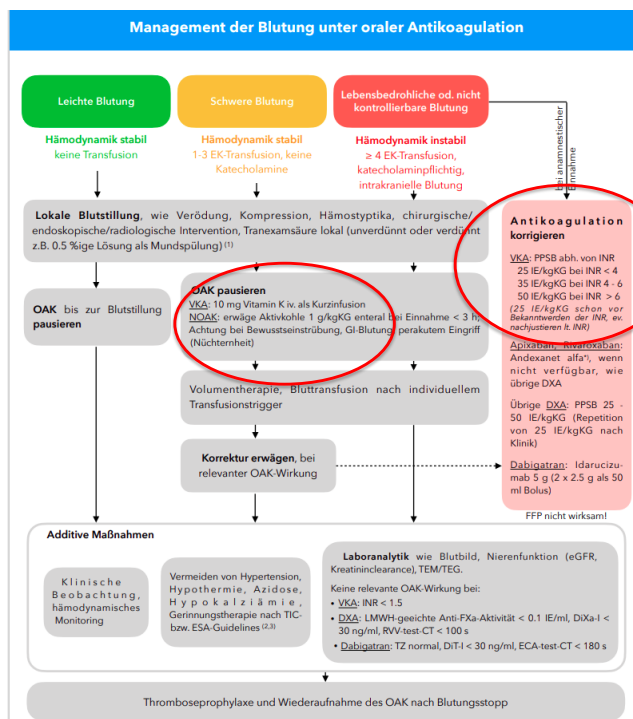
Stufenweise empirische Gerinnungstherapie

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

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



VKA Antagonisten

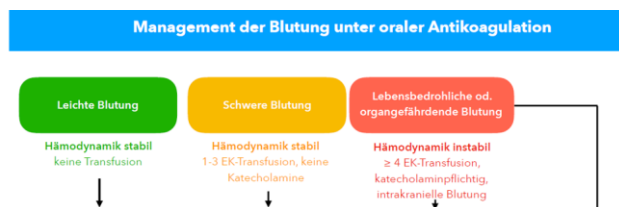


NOAKs



Bei einer Blutung:

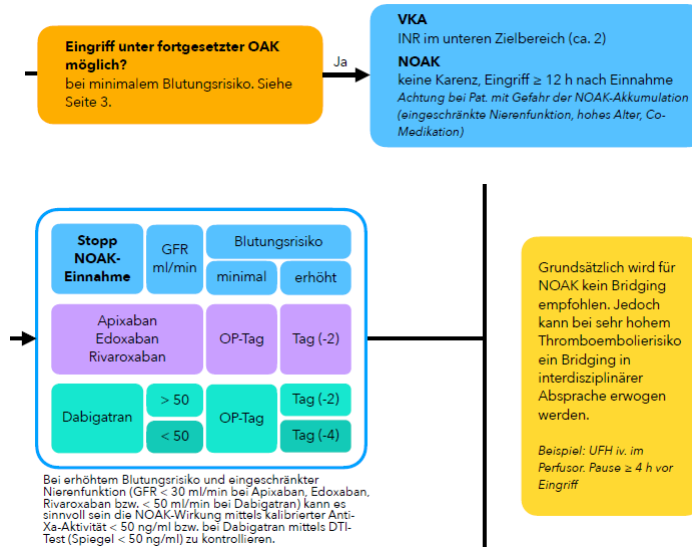
Blutung kategorisieren



NOAK antagonisieren- überschießend korrigieren



Perioperative Pausen



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE



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.



Idarucizumab



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

Fragestellung:

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

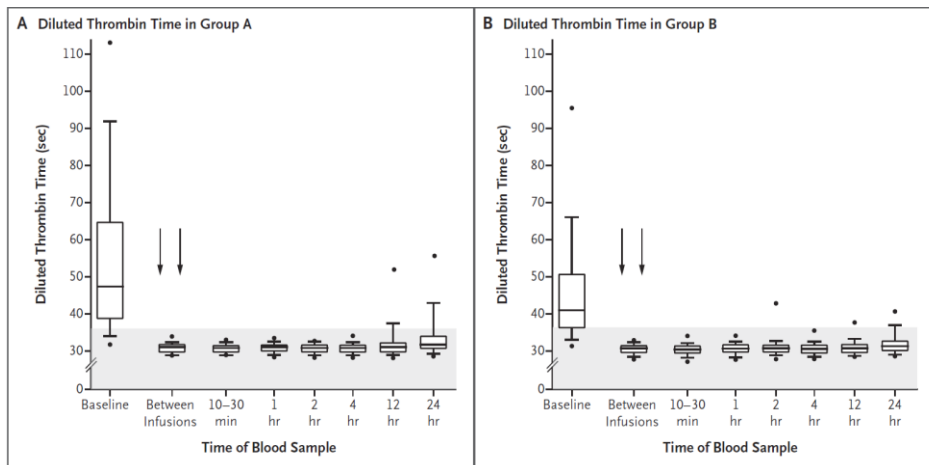
Gruppe A: n= 301, akute schwere Blutung (GI, ICB, Trauma)

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

Effekt dokumentiert durch Bestimmung:

- verdünnten Thrombinzeit
- Ecarin Clotting Time

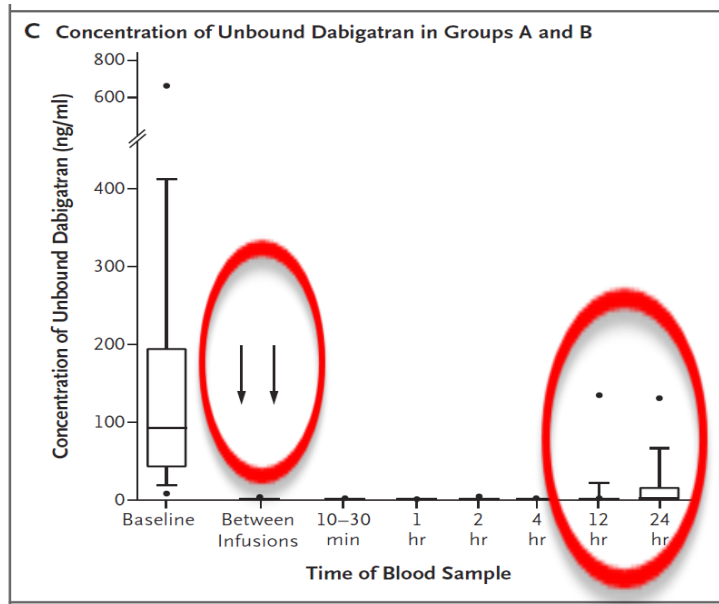
Idarucizumab - prim. Endpunkt



....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.



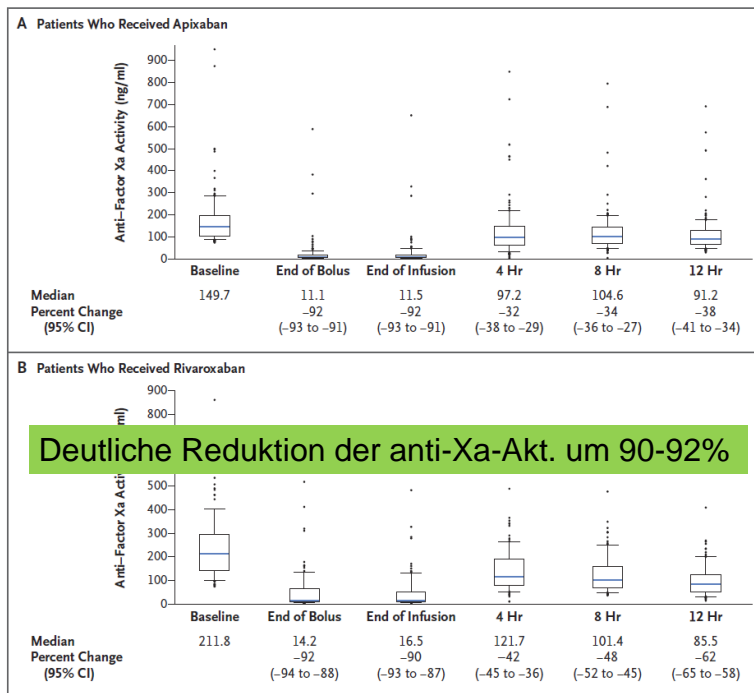
Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

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/exzellente

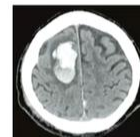
Kurze Wirkung von Andexanet Alfa (15-30 Minuten)

Wirkung bei LMWH/Fondaparinux unklar

14% Sterblichkeit und 10% Thrombosen



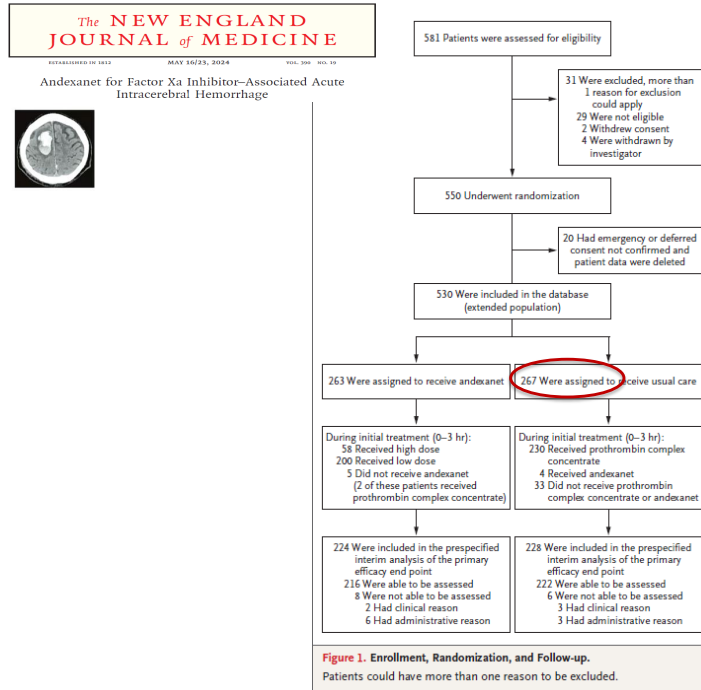
2019 fehlte bei Zulassung der Vergleich mit Standardtherapie



Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage

S.J. Connolly, M. Sharma, A.T. Cohen, A.M. Demchuk, A. Czlonkowska, A.G. Lindgren, C.A. Molina, D. Berczki, D. Toni, D.J. Seiffge, D. Tanne, E.C. Sandset, G. Tsigoulis, H. Christensen, J. Beyer-Westendorf, J.M. Coutinho, M. Crowther, P. Verhamme, P. Amarenco, R.O. Roine, R. Mikulik, R. Lemmens, R. Veltkamp, 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. Shoamanesh, for the ANNEXA-1 Investigators*





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

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




Table 2. Efficacy End Points.

End Point	Andexanet (N=224)	Usual Care (N=228)	Adjusted Difference per 100 Patients (95% CI)*	P Value*
	no./total no. (%)	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 $\geq 35\%$ †	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 ≥ 12.5 mL‡	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



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

Andexanet Alfa:

Überlegenheit bezüglich hämostatischer
Wirksamkeit

Klinische Endpunkte:

Mortalitätsrate/neurologische outcome nicht
sign. beeinflusst

Erhöhtes Risiko für TE-Ereignisse





Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage

GUIDELINES

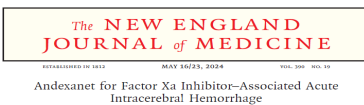
Open Access

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

Rolf Rossaint¹, Arash Afshari², Bertil Bouillon³, Vladimir Cerny^{4,5}, Diana Cimpoesu⁶, Nicola Curry^{7,8}, Jacques Duranseau⁹, Daniela Filipescu¹⁰, Oliver Grottke¹, Lars Grønlykke¹¹, Anatole Harrois⁹, Beverley J. Hunt¹², Alexander Kaserer¹³, Radko Komadina¹⁴, Mikkel Herold Madsen², Marc Maegele¹⁵, 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 traumatischer Hirnblutungen



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 Kietzke, 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. Llaur, Jens Meier, Zsolt Molnar, Lidia Mora, Niels Rahe-Meyer, Charles M. Samama, Ecaterina Scarlatescu, Christoph Schlögl, Anne J. Wikkelsø and Kai Zacharowski



Europ. guideline für perioperative Blutungen bevorzugt PPSB



Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage



EJA

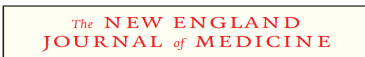
Eur J Anaesthesiol 2024; **41**:327–350

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



Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage



ARBEITSGRUPPE
PERIOPERATIVE
GERINNUNG

Ö G A R I

**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.

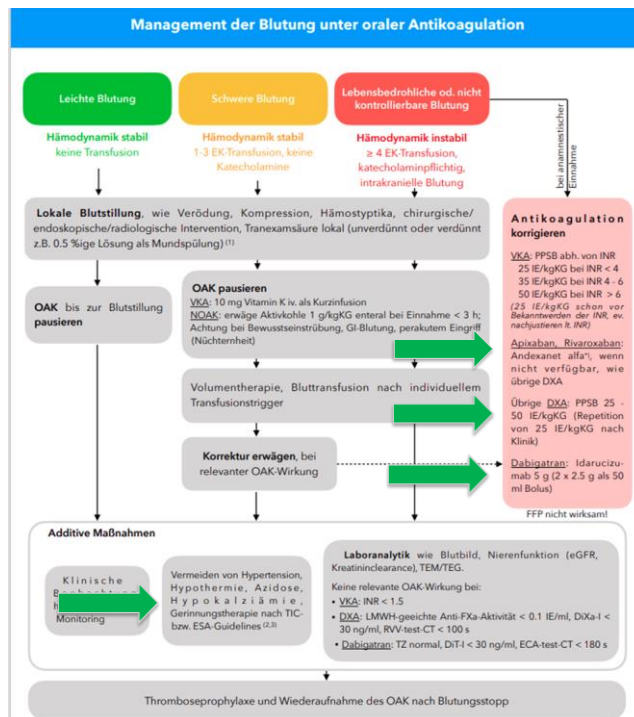
Postoperativ

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





- Antikoagulation? (Chads Vasc Score >
- 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