

## ÜBERSICHTSARBEIT

# Direkte orale Antikoagulanzen in der traumatologischen Notaufnahme

Perioperative Behandlung und Umgang in Blutungssituationen

Marc Maegele, Oliver Grottko, Herbert Schöchl, Oliver Sakowitz, Michael Spannagl, Jürgen Koscielny

## ZUSAMMENFASSUNG

**Hintergrund:** Direkte beziehungsweise nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (DOAKs) werden alternativ zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur Prophylaxe von Schlaganfällen/Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern eingesetzt. Fatale Blutungen sind unter DOAKs seltener (nichtvalvuläres Vorhofflimmern: Odds Ratio [OR] 0,68; 95-%-Konfidenzintervall [95-%-KI: 0,48; 0,96] und venöse Thromboembolien: OR 0,54; [0,22; 1,32]). Bei 48 % aller Verletzten ist eine Notoperation oder eine frühzeitige operative Versorgung erforderlich, wobei Gerinnungsstörungen in der operativen Situation mit einer erhöhten Mortalität von 43 % im Vergleich zu 17 % bei keiner Gerinnungsstörung assoziiert sind. Dies unterstreicht die Bedeutung einer zielgerichteten Behandlung von Patienten unter DOAK.

**Methode:** Selektive Literaturrecherche in PubMed und Zusammenfassung von Expertenmeinungen und Fachgesellschaftsempfehlungen.

**Ergebnisse:** DOAK-Spitzenpiegel werden 2–4 Stunden nach der Einnahme erreicht. Nach 24 Stunden sollten bei normaler Nieren- und Leberfunktion, fehlender Akkumulation und keiner Medikamenteninteraktion keine blutungsrisikorelevanten Plasmaspiegel mehr vorliegen. Bei Niereninsuffizienz (ab Kreatinin-Clearance [CrCl]  $\leq$  30 mL/min) steigt das Kumulationsrisiko. Dabigatranspiegel können über Thrombinzeit, „ecarin clotting time“ und „diluted thrombin time“ abgeschätzt werden; Faktor Xa-Inhibitoren über kalibrierte chromogene Anti-Faktor-Xa-Aktivitäts-Tests. Die in der Routine eingesetzten Gerinnungstests geben die antikoagulatorische Wirkung nur unsicher wieder. Operative Eingriffe sollten, falls möglich, mindestens 24–48 Stunden aufgeschoben werden. Bei leichten, nicht lebensbedrohlichen Blutungen reicht die DOAK-Unterbrechung aus; bei schweren Blutungen folgt das Vorgehen den gängigen Algorithmen.

**Schlussfolgerung:** Aufgrund unzureichend valider Testsysteme sind DOAKs in Bezug auf die Blutungssituationen eine Herausforderung in der traumatologischen Notfallsituation. Für den Notfall existiert bisher nur für Dabigatran ein Antidot.

### ► Zitierweise

Maegele M, Grottko O, Schöchl H, Sakowitz O, Spannagl M, Koscielny J: Direct oral anticoagulants in emergency trauma admissions—perioperative management, and handling hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 575–82. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0575

Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Sporttraumatologie, Kliniken der Stadt Köln-Merheim, Universität Witten/Herdecke, Köln und Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM), Universität Witten/Herdecke, Köln: Prof. Dr. med. Maegele

Klinik für Anästhesiologie, Experimentelle Hämostaseologie, Uniklinik RWTH Aachen: PD Dr. med. Grottko  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, AUVA Unfallkrankenhaus, Salzburg (Österreich): PD Dr. med. Schöchl

Klinik für Neurochirurgie, Klinikum Ludwigsburg: Prof. Dr. med. Sakowitz

Klinik für Anästhesiologie, Ludwig Maximilians Universität München: Prof. Dr. med. Spannagl  
Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Transfusionsmedizin: PD Dr. med. Koscielny

**D**irekte oder nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban) bieten eine Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem Risikofaktor für Schlaganfälle (1–6, e1–e8). Sie werden wegen vermeintlich einfacher Handhabung und günstigerem Nutzen-Risiko-Profil, insbesondere hinsichtlich intrakranieller und anderer lebensbedrohlicher Blutungen, beworben, und immer mehr Patienten werden auf diese neuen Substanzen eingestellt. Weitere Zulassungen bestehen für die Therapie/Rezidivprophylaxe venöser Thromboembolien, die perioperative Prophylaxe venöser Thromboembolien bei Hüft- und Kniegelenkersatz (Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban) und das akute Koronarsyndrom (Rivaroxaban mit Acetylsalicylsäure mit/ohne Clopidogrel oder Ticagrelor). Nutzen und Risiko von direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen versus Vitamin-K-Antagonisten hängen im Wesentlichen von der erreichten INR-Einstellung ab.

Der Vorteil der direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen liegt darin, dass bei vergleichbarer Wirksamkeit und verbessertem Sicherheitsprofil ein regelmäßiges laborchemisches Monitoring entfällt (2–6, e1–e3, e8). Nachteile resultieren durch nur begrenzt verfügbare Antidote und den mangelnden laborchemischen Nachweis durch die in der Routine/Notfallsituation verfügbaren Gerinnungstests (e8). Der Nachweis und die Wirkungsauflösung von direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen insbesondere in der Notfallsituation mit unmittelbarer chirurgischer Konsequenz und Blutung werden zu einer Herausforderung (7). Jeder vierte Patient unter Antikoagulation muss die Therapie innerhalb von zwei Jahren, zumeist für Operationen/Prozeduren, temporär unterbrechen (e9). Durch Einführung des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores und den demografischen Wandel erhalten zunehmend ältere Patienten mit erhöhtem Sturz-/Frakturrisiko direkte oder nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen, so dass diese Herausforderung in traumatologischen Notaufnahmen an Relevanz gewinnt (6, e10, e11). Die Daten des Trauma-Registers der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie zeigen, dass die Anzahl älterer Traumapatienten mit

Komorbiditäten in traumatologischen Notaufnahmen seit Jahren ansteigt (e12). Notoperationen und frühzeitige operative Versorgungen erfolgen bei 5,5 % respektive 42,5 % aller (Schwer-)verletzten, wobei Laparotomien (50 %), Kraniotomien (20 %), Thorakotomien und Beckeneingriffe (je 10 %) die häufigsten sind (e13). Retrospektiv waren vorbestehende angeborene und erworbene Blutgerinnungsstörungen, zum Beispiel durch Antikoagulanzen, beim Trauma mit und ohne Schädel-Hirn-Verletzung mit erhöhter Mortalität assoziiert (43 % versus 17 %; e10, e11, e14, e15). *Tabelle 1* zeigt die Spontanblutungsraten einschließlich fataler Blutungen unter direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen versus Standardtherapie mit Vitamin-K-Antagonisten im Rahmen der Therapie bei venöser Thrombembolie und Vorhofflimmern anhand von drei großen Metaanalysen (8–10).

### Methode

Die Übersicht basiert auf selektiver Literaturchsicht der Datenbanken MEDLINE/PubMed und Cochrane Library, unter Einsatz der relevanten Schlagwörter ergänzt durch Expertenmeinungen und Empfehlungen folgender Fachgesellschaften: American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) und Heart Rhythm Society (HRS), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology (ESC), German Association of the Scientific Medical Societies (AWMF), National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

### Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

Die pharmakokinetischen/-dynamischen Merkmale der direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen sind in der *eTabelle* zusammengefasst. Spitzenspiegel werden 2–4 Stunden nach Einnahme erreicht und sinken bei normaler Nierenfunktion innerhalb von 12–24 Stunden zunächst rasch und dann langsamer ab. Die Nierenfunktion spielt für die Plasmaspiegel und Wirkdauer der direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen eine entscheidende Rolle, da ihre Elimination in unterschiedlichem Maße renal erfolgt und das Kumulationsrisiko bei bestehender Niereninsuffizienz in der Reihenfolge Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban und Dabigatran ansteigt (11–13, e16). Erhöhte Rivaroxaban-Konzentrationen treten bei schwerer Nierenfunktionsstörung auf (Kreatinin-Clearance [CrCl] 15–29 mL/min); eine mäßige Niereninsuffizienz (CrCl 30–49 mL/min) ließ die Rate schwerer Blutungen unter Rivaroxaban von 3,4 % auf 4,5 % ansteigen (5, 6). Kumulationseffekte mit Dosisanpassung werden für Apixaban ab CrCl < 30 mL/min und für Dabigatran und Edoxaban ab CrCl ≤ 50 mL/min empfohlen. Mittelschwere Leberfunktionseinschränkungen sind zu berücksichtigen (Alanin-Aminotransferase [ALT]/Aspartat-Aminotransferase [AST] > 2 × oberer Referenzwert /Gesamtbilirubin 1,5 × oberer Referenzwert); ein 4-Punkte-Score wurde zur Antikoagulationskontrolle und Blutungsrisikoeinschätzung unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten entwickelt:

- Albumin 2,5–3,49 g/dL und/oder Kreatinin 1,01–1,99 mg/dL = 1 Punkt
- Albumin < 2,5 g/dL und/oder Kreatinin ≥ 2 mg/dL = 2 Punkte.

Ab einem Gesamtscore von 4 Punkten existiert ein hohes Blutungsrisiko (e17). Detaillierte Informationen zu den unterschiedlichen Dosisanpassungen der einzelnen direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen unter Nieren- und Leberfunktionseinschränkungen sind den Fachinformationen zu entnehmen.

Die Bioverfügbarkeit von Dabigatran ist niedriger als jene der Vergleichssubstanzen, so dass bereits geringe Absorptionsfluktuationen zu deutlichen Unterschieden in der Plasmaanstiegssteilheit führen (14) (*eTabelle*). Die intestinale Absorption von Dabigatran ist pH-abhängig und kann bei paralleler Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren reduziert sein. Bei niedriger Proteinbindung ist Dabigatran (und Edoxaban) als einzige Substanz in nennenswertem Maße dialysierbar (15, e18). Apixaban und Rivaroxaban werden zum Teil über Cytochrom CYP3A3 metabolisiert; bei Komedikation mit Amiodaron, Carbamazepin, Clarithromycin, Dronedaron, Verapamil, Quinidinen, Ketoconazol, Flucanazol, Ciclosporin, Erythromycin und Diltiazem können Plasmaspiegelvariationen mit relevant erhöhtem Blutungsrisiko resultieren (5, 6). In Abhängigkeit der Indikation sind die Dosierungen der direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen unterschiedlich.

### Monitoring/Gerinnungstests

Das routinemäßige Monitoring einer Therapie mit direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen ist derzeit nicht vorgesehen (5, e8), könnte aber im Rahmen der Therapiesteuerung unter Berücksichtigung spezieller Patientencharakteristika das individuelle Nutzen-Risiko-Profil erhöhen (e19). Alle Substanzen erreichen ihren maximalen antikoagulatorischen Effekt mit Spitzenspiegeln 2–4 Stunden nach letztmaliger Einnahme (5). Zur Einschätzung aktueller Plasmakonzentrationen und antikoagulatorischer Wirkungen ist wichtig zu wissen,

- welches direkte oder nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen in welchem zeitlichen Verhältnis zur Blutabnahme
- in welcher Dosierung eingenommen wurde und
- ob eine aktuelle Einschränkung der Nieren-/Leberfunktion und/oder eine relevante Komedikation vorliegt (5, 6).

Für alle direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen kann hinsichtlich ihrer Plasmakonzentrationen und antikoagulatorischen Wirkungen eine zeitliche Projektion versucht werden; 24 Stunden nach letzter Einnahme eines direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen resultieren bei Halbwertszeiten von 10–12 Stunden in der Regel keine blutungsrisikorelevanten Plasmaspiegel mehr, wenn keine Nieren-/Leberfunktionsstörungen, keine relevanten Interaktionen durch Komedikation

**TABELLE 1**

**Spontanblutungsraten einschließlich fataler Blutungen unter direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen versus Vitamin-K-Antagonisten-Standard im Rahmen der Therapie der venösen Thrombembolie und der Therapie bei Vorhofflimmern (Relatives Risiko und [95%-Konfidenzintervall])**

	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
<b>venöse Thrombembolie</b>				
„major bleeding“	0,31 [0,17; 0,55]	0,55 [0,38; 0,82]	0,85 [0,60; 1,21]	0,76 [0,49; 1,18]
intrakranielle Blutung	0,50 [0,13; 2,01]	0,40 [0,11; 1,47]	0,08 [0,00; 1,37]	0,28 [0,07; 1,13]
fatale Blutungen	0,50 [0,05; 5,54]	0,20 [0,02; 1,70]	0,20 [0,04; 0,91]	0,62 [0,08; 5,05]
Mortalität	0,79 [0,53; 1,19]	0,95 [0,64; 1,42]	1,05 [0,83; 1,33]	1,00 [0,67; 1,42]
<b>Vorhofflimmern</b>				
„major bleeding“	1,25 [0,64; 2,4]	0,68 [0,15; 3,04]	0,70 [0,49; 1,00]	0,79 [0,44; 1,43]
fatale Blutungen*	0,88 [0,44; 1,76]	0,48 [0,30; 0,76]	0,45 [0,31; 0,65]	0,69 [0,37; 1,27]
Mortalität	0,50 [0,34; 0,74]	0,69 [0,45; 1,04]	nicht dokumentiert	0,56 [0,36; 0,86]

(modifiziert nach [8–10]). Ergebnisse von zwei Metaanalysen aus jeweils sechs Phase-III-Studien mit jeweils > 27 000 Patienten und akuter Therapie der venösen Thrombembolie sowie einer Metaanalyse aus insgesamt fünf Studien mit > 43 000 Patienten und Therapie bei Vorhofflimmern.

\* einschließlich intrakranieller Blutungen

tionen vorliegen und es nicht zu einer Akkumulation gekommen ist (5, 6).

Zurzeit ist für keines der direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen ein valides (Schnell-)Testsystem flächendeckend verfügbar, mit dem vorhandene Plasmakonzentrationen oder antikoagulatorische Wirkungen mit ausreichender Sensitivität und Spezifität erfasst werden können (e20). *Grafik 1* zeigt die Bandbreite der Ergebnisse im Rahmen der verfügbaren Messmethoden (6, 16).

**Faktor-IIa-(Thrombin)-Inhibitor Dabigatran**

Die Thrombinzeit und die „ecarin clotting time“ können zum Nachweis antikoagulatorisch wirksamer Dabigatranspiegel dienen (12, e8, e21). Die „ecarin clotting time“ basiert auf Ecarinwirkung (Metalloprotease), das Prothrombin bei fehlender Hemmung durch Thrombininhibitoren in Meizothrombin mit anschließender Fibrinogenspaltung in Fibrin überführt. Die „ecarin clotting time“ wird proportional zur Thrombininhibitorkonzentration gemessen. Die Thrombinzeit-Ratio zeigt eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung in therapeutischen Konzentrationen. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit weist eine begrenzte Dosis-Wirkungsbeziehung auf, wobei die Ergebnisse bei variabler Sensitivität mit Vorsicht und nicht ohne Kenntnis der verwendeten Reagenzien zu interpretieren sind (16). Insbesondere bei höheren Dabigatranspiegeln flacht die Kurve ab und bietet keine Korrelation zur aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (12). Die sogenannte „verdünnte Thrombinzeit“ („diluted thrombin time“) wird von vielen Gerinnungslaboren angeboten, dient zum direkten Nachweis der Thrombinhemmung mit linearer Beziehung zu vorhandenen Plasmaspiegeln und als quantitativer Nachweis (5, 16). Sind Zeitpunkt und Dosis der letzten Einnahme von Dabigatran unbekannt, signalisieren Normalwerte für

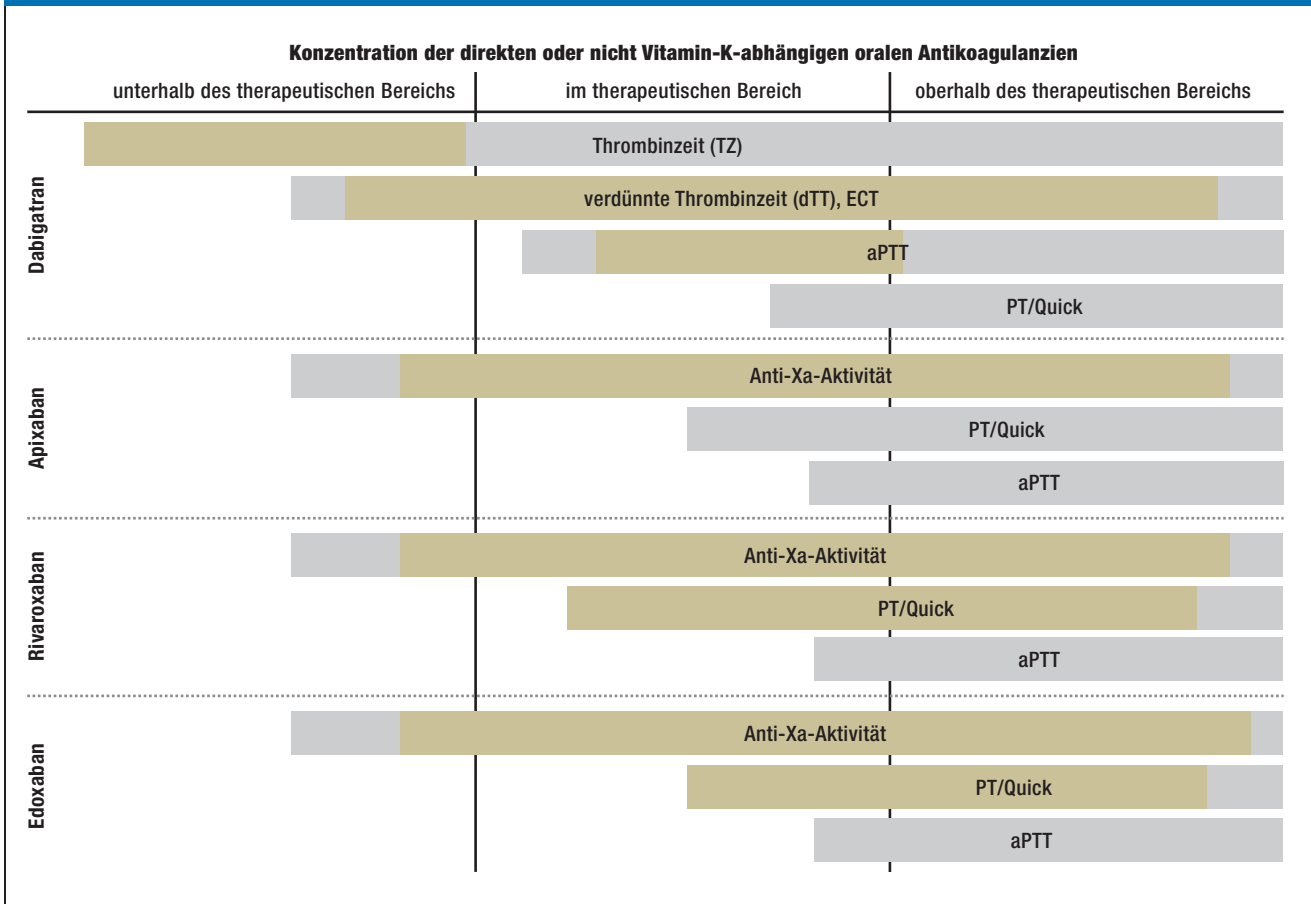
Thrombinzeit, „ecarin clotting time“ und „verdünnte Thrombinzeit“ das Fehlen eines klinisch relevanten gerinnungsaktiven Dabigatranspiegels (16, 17).

**Faktor-Xa-Inhibitoren**

Chromogene anti-Faktor-Xa-Aktivitäts-Tests können zur Einschätzung der Plasmaspiegel der Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban) eingesetzt werden, benötigen jedoch die Kalibrierung mit substanzspezifischen Reagenzien (16, 18, e21). Für die Notfallsituation ist kein Kalibrierungsstandard verfügbar. Fehlt die anti-Faktor-Xa-Aktivität im Plasma (mit oder ohne spezifische Kalibration) signalisiert es, das auch der gerinnungsaktive Faktor Xa-Inhibitoren-Spiegel nicht vorhanden ist (16). Nach Einnahme von Faktor-Xa-Inhibitoren werden parallel zu den Spitzenspiegeln nach 2–4 Stunden Verlängerungen der Prothrombinzeit- und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit zwischen 1,2-(1,6-)/2-fach des oberen Referenzwertes beobachtet. Die Thrombinzeit ist nicht zur Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung von Faktor-Xa-Inhibitoren geeignet.

Die routinemäßig durchgeführten Gerinnungstests (aktivierte partielle Thromboplastinzeit/partielle Thromboplastinzeit und Prothrombinzeit) erlauben wegen des geringen/variablen Anstiegs im therapeutischen Bereich keine sichere Einschätzung der antikoagulatorischen Wirkung (16); Ergebnisse beider Tests im Referenzbereich jenseits der dritten (Dabigatran) beziehungsweise vierten Stunde (Faktor-Xa-Inhibitoren) nach Einnahme eines direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanz schließen therapeutische Spiegel mit einem klinisch relevanten Blutungsrisiko weitgehend aus (16, 18). Urinteststreifen zum qualitativen Nachweis ohne klinische Validierung wurden (Rivaroxaban) oder werden (Apixaban und Dabigatran) entwickelt (19); die Wertigkeiten von viskoelastischen Testverfahren und endogenem Thrombinpotenzial sind unklar (e22–23).

GRAFIK 1



**Bandbreite der Ergebnisse** im Rahmen der verfügbaren Labortestverfahren zur Erfassung von antikoagulatorischen Wirkungen (globale Gerinnungstests) und Plasmaspiegeln (spezifische Tests) der direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (modifiziert nach [6, 16]). Die grau unterlegten Balken korrespondieren mit der angenommenen Bandbreite der Erfassung (Sensitivität) und die grün unterlegten Balken mit der angenommenen Bandbreite der quantifizierbaren Plasmaspiegel (Linearität) für jedes Verfahren projiziert auf unterhalb, innerhalb und oberhalb typischer und unter Therapie beobachteter Konzentrationen der direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen und der therapeutischen Bereiche. Die Bandbreiten können in Abhängigkeit der verwendeten Reagenzien variieren. aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; dTT, „diluted thrombin time“ (verdünnte Thrombinzeit); ECT, „ecarin clotting time“; PT, Prothrombinzeit; TZ, Thrombinzeit

**Perioperative Behandlung in der traumatologischen Notaufnahme**

Die perioperative Therapie von Patienten, die mit direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen behandelt werden, stellt in der Notfallsituation eine Herausforderung dar, weil nur begrenzt spezifische Antidote zur Verfügung stehen. Im November 2015 wurde mit dem monoklonalen Antikörperfragment Idarucizumab (FAB-Fragment) ein spezifisches Antidot für Dabigatran zum intravenösen Einsatz bei Erwachsenen zugelassen (20, e24). Faktor-Xa-Inhibitor Antidote (PRT4445 [Andexanet alpha]; PER977 [Aripazine]) sind in der klinischen Testung (Phase II und III) und könnten in absehbarer Zeit verfügbar sein (21–23, e25, e26).

Bei fehlender Akkumulation reicht bei den meisten Patienten die Unterbrechung kombiniert mit unterstützenden Maßnahmen aus, zum Beispiel Unterstützung/Aufrechterhaltung der Diurese. Genaue Daten zum Schlaganfall- und Embolierisiko während der Pausie-

rung existieren nicht. Soweit möglich sollten operative Eingriffe für mindestens 12 Stunden, idealerweise für 24 Stunden, nach der letzten Einnahmedosis aufgeschoben werden (5). Die Fachinformationen aller direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen empfehlen, die Substanzen auch bei minimalen Blutungsrisiken und guter Stillbarkeit mindestens 24 Stunden vor einem geplanten Eingriff abzusetzen. Die European Heart Rhythm Association (EHRA) empfiehlt zur Durchführung kleinerer operativer Eingriffe/Prozeduren mit fehlendem Blutungsrisiko (zum Beispiel Handchirurgie, Zahnextraktion, „vordere“ Augenchirurgie) eine Unterbrechung der Therapie direkter oder nicht Vitamin-K-abhängiger oraler Antikoagulanzen für 12–24 Stunden vor dem geplanten Eingriff in Abhängigkeit der einmaligen (24 Stunden) oder zweimaligen Einnahme pro Tag (12 Stunden); bei mittelgroßen Eingriffen mit geringem Blutungsrisiko für mindestens 24 Stunden und bei großen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko für 48

**TABELLE 2**

**Empfehlungen zum Zeitintervall zwischen letztmaliger Einnahme von direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen und Intervention/Prozedur unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos und der Nierenfunktion\***

Nierenfunktion CrCl (mL/min)	Apixaban/Edoxaban/Rivaroxaban		Dabigatran	
	RBltg ↓	RBltg ↑	RBltg ↓	RBltg ↑
≥ 80	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 (-72*) h
50–79	≥ 24 h	≥ 48 (-72*) h	≥ 36 h	≥ 72 (-96*) h
30–49	≥ 24 h	≥ 48 (≥ 72–96*) h	≥ 48 h	≥ 96 h
15–29	≥ 36 h	≥ 48 (≥ 96*) h	keine Indikation für DOAKs!	
< 15	keine Indikation für DOAKs!			

\*modifiziert nach [5 und 25]). Bei Komedikation mit Aspirin, Plättchenaggregationshemmern, Amiodaron und Phenotiazin sind jeweils 12 Stunden zu addieren (25). Die genannten Empfehlungen können mitunter leicht von den in den Fachinformationen formulierten Empfehlungen abweichen.  
CrCl, Creatinine Clearance; DOAK; direkte oder nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen; RBltg, Blutungsrisiko im Rahmen der Intervention/Prozedur

Stunden (5) (Tabelle 2). Zu letzteren zählen orthopädische Eingriffe, Wirbelsäuleneingriffe sowie neurochirurgische Eingriffe an Gehirn und Rückenmark. Die französische Working Group on Perioperative Haemostasis und die French Study Group on Thrombosis and Haemostasis schlägt bei hohem Blutungsrisiko längere Pausen vor (24, 25) (Tabelle 2). Spinale und epidurale Anästhesien und Lumbalpunktionen benötigen komplette Hämostase (5). Ohne dass es durch prospektive Daten abgesichert ist, können Plasmakonzentrationen von direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen zur Interventionsplanung herangezogen werden. Als Grenzwert werden < 30 ng/mL angesehen; bei Plasmakonzentrationen von 30–400 ng/mL sollten Interventionen/Prozeduren aufgeschoben und in 12- bis 24-stündigen Abständen kontrolliert werden (25).

**Antagonisierung von Dabigatran**

Die antikoagulatorische Wirkung von Dabigatran kann durch Idarucizumab (2 × 2,5 g/50 mL als aufeinanderfolgende Infusion oder Bolus) innerhalb weniger Minuten nahezu komplett aufgehoben werden (20). Bei einer Subgruppe traten nach 24 Stunden erneut Plasmakonzentrationen auf, so dass bei wiederholten Notfalleingriffen und neuerlicher Blutung eine Wiederholungsdosis zu erwägen ist. Die bislang höchste an gesunden Probanden untersuchte Einzeldosis war 8 g. Auf Grundlage experimenteller Daten kann zur Absorptionshemmung von Dabigatran im Notfall innerhalb von zwei Stunden Aktivkohle eingesetzt werden (22, 23, 26, 27). Es existieren nur wenige Studien zur Interaktion von Dabigatran und Dialyse, daher muss bei der Dialyse immer das Blutungsrisiko an den Punktionsstellen berücksichtigt werden (5, 15, 26, 27, e18). Auf die prophylaktische Gabe von hämostatisch wirksamen Substanzen wie Prothrombinkomplexkonzentrat oder Frischplasma kann verzichtet werden, wenn keine mit direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen assoziierte schwere Blutung vorliegt.

Bei unaufschiebbaren Notfalleingriffen unter möglicherweise noch voll antikoagulatorischer Wirkung ist das erhöhte Blutungsrisiko zu antizipieren und im Falle der Blutung abhängig von der Blutungsschwere wie nachstehend zu verfahren.

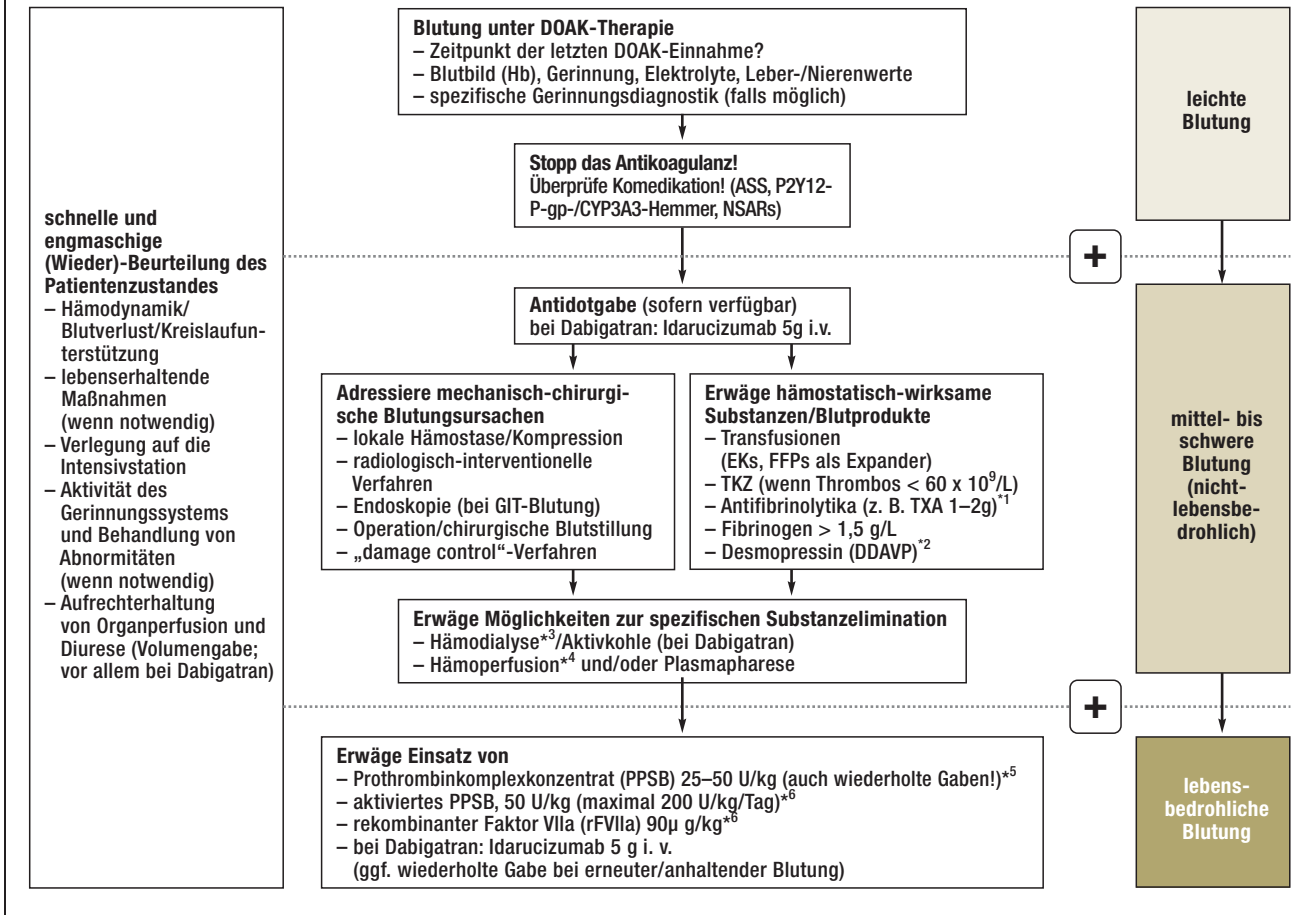
**Behandlung von leichten/nichtlebensbedrohlichen Blutungen**

Alle Empfehlungen basieren weniger auf klinischen Daten, sondern reflektieren im Wesentlichen Expertenmeinungen, Fachinformationen und laborchemische Endpunkte (5). Bei leichten/nichtlebensbedrohlichen Blutungen mit kontrolliertem Blutverlust ohne Kreislaufrelevanz reicht die Unterbrechung kombiniert mit allgemeinen/unterstützenden Maßnahmen aus, zum Beispiel mechanische/chirurgische Blutstillung und Flüssigkeitstherapie zur Aufrechterhaltung von Organperfusion/Diurese (5). Bei fehlender Akkumulation ist mit einer klinischen Hämostase 12–24 Stunden nach letztmaliger Einnahme zu rechnen (e27); bei Einnahme von Dabigatran und einer CrCl 50–80 mL/min nach 24–48 Stunden, bei einer CrCl 30–50 mL/min nach 36–48 Stunden, und bei einer CrCl < 30 mL/min nach ≥ 48 Stunden (5). Falls notwendig sollten Erythrozytenkonzentrate substituiert werden und bei Thrombozytopenie ≤ 60 × 10<sup>9</sup>/L oder -pathie Thrombozytenkonzentrate erwogen werden (5).

**Behandlung von schweren/lebensbedrohlichen Blutungen**

Bei schwerer Blutung erfolgt die Therapie den Algorithmen entsprechend (Grafik 2). Die Therapie mit direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen ist umgehend zu unterbrechen. Bei Kreislaufinstabilität wird mit den gängigen Vasopressoren gearbeitet; massiv transfundierte Patienten benötigen gegebenenfalls Plasma-/Plättchenprodukte und Fibrinogenkonzentrate (5, 6). Sollten die konventionellen Maßnahmen nicht ausreichen, kann, obgleich keine Zulassung besteht, die Therapie mit Prothrombinkomplexkonzentrat oder aktiviertem Prothrombinkomplexkonzentrat und/oder rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) in den empfohlenen

GRAFIK 2



Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit Blutung unter DOAK-Therapie (modifiziert nach [5, 6, 25, 38–40]). Zur Blutungsdefinition siehe (6).

\*1 Einsatz als Adjuvans erwägen

\*2 Einsatz in Einzelfällen, zum Beispiel bei Gerinnungsstörung oder Thrombopathie, erwägen

\*3 vorläufige Evidenz 65 % Elimination nach 4 Stunden

\*4 nur experimentelle Daten

\*5 Für alle oralen Antikoagulanzien möglich. Keine klinischen Daten (Dabigatran) und nur Daten von gesunden Freiwilligen (Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban), keine Daten zur Überlegenheit von aktiviertem PPSB gegenüber PPSB

\*6 bisher keine Hinweise für klinischen Nutzen, nur experimentelle Daten, weitere Evaluierung nötig

ASS, Acetylsalicylsäure; CYP, Cytochrom P450; DDAVP, Desmopressin Azetat; DOAK, direkte oder nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzien; EK, Erythrozytenkonzentrat; FFP, Fresh Frozen Plasma; GIT, gastrointestinale Blutungen; Hb, Hämoglobin; kg, Kilogramm; NSAR, nichtsteroidale Antirheumatika; P-gp, P-Glykoprotein; PPSB, Prothrombinkonzentrat (Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren: Faktor II (Prothrombin), Faktor VII (Prokonvertin), Faktor X (Stuart-Prower-Faktor), Faktor IX (antihämophiler Faktor B) + Protein S und Protein C sowie Antithrombin und Heparin); rFVIIa, rekombinanter Faktor VIIa; TKZ, Thrombozytenkonzentrat; TXA, Tranexamsäure; U, Einheit (Unit)

Dosierungen erwogen werden (5, 6, 22, 23, 27–30) (Grafik 2). Die beste Wirkung ist für Prothrombinkomplekonzentrat auf Grundlage von experimentellen Studien (Dabigatran) und gesunden Freiwilligen (Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban) dokumentiert, prospektiv-randomisierte Studien fehlen (29–32, e27–e33). Die Wirkung von rFVIIa war experimentell zweifelhaft (e34, e35), klinisch existiert für diese Substanz keine Evidenz und benötigt weitere Evaluation (5). In-vitro-Untersuchungen zufolge war aktiviertes Prothrombinkomplekonzentrat effektiver als Prothrombinkomplekonzentrat hinsichtlich der Korrektur der Gerinnungsparameter (e33, e36). Das Risiko

ko thrombembolischer Ereignisse unter Gabe von Prothrombinkomplekonzentrat muss abgewogen werden (5). Der Einsatz weiterer Prokoagulanzen, zum Beispiel Tranexamsäure oder Desmopressin (bei Gerinnungsstörung oder Thrombopathie) kann erwogen werden, obgleich auch hier Daten fehlen. Die erfolgreiche Dialyse in Zusammenhang mit einem chirurgischen Notfalleingriff mit schwerer Blutung wurde beschrieben (e37). Apixaban und Rivaroxaban können bei hoher Proteinbindung gegebenenfalls durch Plasmapherese eliminiert werden. Diese Verfahren sind akut nur eingeschränkt praktikabel und an lokale Verfügbarkeiten/Infrastruktur gebunden.

### Traumatische intrakranielle Blutungen

Jeder zweite (Schwer-)verletzte erleidet neben extrakraniellen Verletzungen auch ein Schädel-Hirn-Trauma (SHT) mit unterschiedlichen Formen der intrakraniellen Blutung (e12). Auch unter direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen sind intrakranielle Blutungen mit einer hohen Letalität assoziiert (33, e38). Von Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten therapiert werden und auftretende traumatische intrakranielle Blutungen erleiden, ist bekannt, dass diese im Verlauf nachbluten und an Volumen zunehmen können (34). Die Therapie erfolgt mit Vitamin K und Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren mit dem Ziel, die INR zu normalisieren (35, 36). Eine INR < 1,3 mit einer Blutdrucksenkung < 160 mm Hg innerhalb von vier Stunden war mit einer geringeren Größenzunahme intrakranieller Hämatome assoziiert (e39). Ob auch unter direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen traumatische Nachblutungen auftreten und wie hier zu verfahren ist, bleibt unklar. Durch die begrenzte Verfügbarkeit spezifischer Antidote der direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen sowie die Limitierung der Leitlinien auf die Wirkungsauhebung von Vitamin-K-Antagonisten haben diese Empfehlungen auch Gültigkeit für die Therapie intrakranieller Blutungen unter Therapie mit direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (35, 36). Vorrangig geht es auch hier um die rasche Gerinnungskorrektur (*Grafik 2*). Danach können bei intrakraniellen Blutungen und anderen akut-dekompensierten intrakraniellen Raumforderungen in Abhängigkeit der Klinik operative Eingriffe erwogen werden (e40). Zur Überprüfung dieser Maßnahmen sind prospektive Studien sowie Daten zur Verlässlichkeit der laborchemischen Bestimmungen notwendig.

### Wiederansetzen der Therapie nach Operation und Intervention

Unter Therapie mit direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen ist kein präoperatives Switching (Antikoagulanzenumstellung) erforderlich (5, 37, e8); in ersten prospektiven Registern war dieses sogar mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden, verglichen mit Auslassprozeduren ohne Unterschied im thrombembolischen Risiko (e32). Die Therapie mit direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen kann in der therapeutischen Dosierung bei geringem Blutungsrisiko 24 Stunden nach Eingriff fortgesetzt werden (37). Einige Autoren schlagen kürzere Intervalle von 6–8 Stunden vor (25). Nach Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko und fehlender Immobilisation beträgt das Intervall 48–72 Stunden wobei Grundvoraussetzung die stabile Hämostase mit trockenen Wundverhältnissen ist. Bei postoperativer Immobilisierung muss zwischenzeitlich mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) in prophylaktischer Dosis ein Switching erfolgen (24, 37). Nach Hämostase sollte diese Therapie 6–8 Stunden nach dem Eingriff begonnen und nach 48–72 Stunden auf das angestammte direkte oder nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen gewechselt werden (24, 37). Bei traumatischen Epi- und Subduralhämatomen wird die Wiederaufnahme der Antikoagulation nach vier Wochen empfohlen, außer bei chronischem Alkoholismus mit Leberinsuffizienz, obgleich Daten fehlen (5).

### Schlussfolgerung

Aufgrund begrenzter Antidote und valider (Schnell-) Testsysteme sind direkte oder nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen einschließlich Blutungssituationen eine Herausforderung in der traumatologischen Notfallaufnahme.

#### KERNAUSSAGEN

- Direkte oder nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen werden vermehrt eingesetzt und sind gegenüber Vitamin-K-Antagonisten mit einem geringeren Risiko für intrakranielle und andere lebensbedrohliche Blutungen assoziiert.
- Für den Notfall gibt es bisher nur für Dabigatran ein Antidot.
- Die verfügbaren Gerinnungstests reagieren in Abhängigkeit vom direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen unterschiedlich und detektieren häufig nicht den gesamten therapeutischen Bereich.
- Störungen der Blutgerinnung, beispielsweise durch die Einnahme von Antikoagulanzen, sind beim Trauma mit und ohne Schädel-Hirn-Verletzung mit deutlich erhöhter Mortalität assoziiert.
- Nieren- und Leberfunktionseinschränkungen erhöhen das Kumulationsrisiko und verlängern die Wirkung der direkten oder nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen.

#### Interessenkonflikt

Prof. Maegele erhielt Honorare für eine Beratertätigkeit von TEM International, CSL Behring, Bayer und LFB France. Ihm wurden Teilnahmegebühren für Kongresse sowie Reise- und Übernachtungskosten erstattet von TEM International, CSL Behring, Bayer und LFB France. Er erhielt Honorare für einen Vortrag auf wissenschaftlichen Tagungen und Gelder für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben von LFB France und CSL Behring.

PD Dr. Grottko erhielt Honorare für eine Beratertätigkeit von Böhlinger Ingelheim, Portolo und Bayer. Ihm wurden Reise- und Übernachtungskosten erstattet von Böhlinger Ingelheim und Bayer. Er erhielt Honorare für einen Vortrag auf wissenschaftlichen Tagungen und Gelder für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben von Böhlinger Ingelheim und CSL Behring.

PD Dr. Schöchel wurde honoriert für Vorträge auf wissenschaftlichen Tagungen von Bayer und CSL Behring.

Prof. Sakowitz wurden Teilnahmegebühren für Kongresse, Reise- und Übernachtungskosten erstattet und er erhielt Honorare für Vorträge auf wissenschaftlichen Tagungen von CSL Behring.

Prof. Spannagl erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von Bayer, Böhlinger Ingelheim und Pfizer. Für Vorträge wurde er honoriert von Bayer, Böhlinger Ingelheim, Daiichi Sankyo und Pfizer.

PD Dr. Koscielny erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von Bayer, Siemens, Leo Pharma und Daiichi Sankyo.

#### Manuskriptdaten

eingereicht: 5. 10. 2015, revidierte Fassung angenommen: 17. 5. 2016

#### LITERATUR

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al.: 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 special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385–413.

2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L: Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–6.
3. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W: The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124: 2450–8.
4. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W: Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126: 2381–91.
5. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al.: Updated European Heart Rhythm Association (EHRA) practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–507.
6. Kovacs RJ, Flaker G, Saxonhouse SJ, et al.: Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1340–60.
7. Cotton B, McCarthy JJ, Holcomb JB: Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med* 2011; 24: 365: 2039–40.
8. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández A, Lecumberri R, Suárez-Gea M, Vargas-Castrión E: Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 134: 774–82.
9. Caldeira D, Rodrigues FB, Barra M, et al.: 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* 2015; 101: 1204–11.
10. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al.: Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
11. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D: Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 259–68.
12. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al.: Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116–27.
13. Wang Y, Bajorek B: New oral anticoagulants in practice: pharmacological and practical considerations. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 175–89.
14. Blech S, Ebener T, Ludwig-Schwelling E, Stangier J, Roth W: The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386–99.
15. Khadzhyrov D, Wagner F, Formella S, et al.: Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013; 109: 596–605.
16. Cuker A, Siegal DM, Crowther MA, Garcia DA: Laboratory measurements of the anticoagulant activity of the non-vitamin K oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1128–39.
17. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, et al.: Expert group on coagulation of the external quality assurance in laboratory medicine in Sweden. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost* 2011; 105: 371–8.
18. Baglin T: The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 122–8.
19. Harenberg J, Krämer S, Du S, Weiss C, Krämer R: Concept of a point of care test to detect new oral anticoagulants in urine samples. *Thromb J* 2013; 11: 15.
20. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al.: Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–20.
21. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al.: Andexanet alpha for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–24.
22. Crowther M, Crowther MA: Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 1736–45.
23. Liotta EM, Lévassieur-Franklin KE, Naidech AM: Reversal of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 127–33.
24. Sié P, Samama CM, Godier A, et al.: Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the working group on perioperative haemostasis and the french study group on thrombosis and haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 669–76.
25. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM: Groupe d'Interet en Hemostase Perioperative: Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care* 2015; 19: 203.
26. Siegal DM, Crowther MA: Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013; 34: 489–98.
27. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al.: Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012; 87: 141–5.
28. Crowther MA, Warkentin TE: Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 107–10.
29. Baumann Kreuziger LM, Keenan JC, Morton CT, Dries DJ: Management of the bleeding patient receiving new oral anticoagulants: a role for prothrombin complex concentrates. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 583794.
30. Díaz MQ, Borobia AM, Núñez MA, et al.: Use of prothrombin complex concentrates for urgent reversal of dabigatran in the emergency department. *Haematologica* 2013; 98: e143–4.
31. Majeed A, Schulman S: Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; 26: 191–202.
32. Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA: How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014; 123: 1152–8.
33. Hart RG, Diener HC, Yang S, et al.: Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: The Re-Ly trial. *Stroke* 2012; 43: 1511–7.
34. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J: Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004; 63: 1059–64.
35. Beynon C, Sakowitz OW, Störzinger D, et al.: Intracranial haemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2015; 136: 560–5.
36. Koscielny J, Baeyer-Westendorf J, von Heymann C, et al.: Risk of bleeding and haemorrhagic complication with rivaroxaban: periprocedural management of haemostasis. *Hämostaseologie* 2012; 32: 287–93.
37. Lai A, Davidson N, Galloway SW, Thachil J: Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *BJS* 2014; 101: 742–9.
38. Spyropoulos AC, Douketis JD: How I treat anticoagulated patients undergoing elective procedure or surgery. *Blood* 2012; 120: 2954–62.
39. Crowther MA, Warkentin TE: Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008; 111: 4871–9.
40. Siegal DM, Crowther MA: Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013; 34: 489–98.

**Anschrift für die Verfasser**

Prof. Dr. med. Marc Maegele  
 Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Sporttraumatologie  
 Kliniken der Stadt Köln-Merheim  
 Universität Witten/Herdecke (Campus Köln-Merheim)  
 Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln  
 Marc.Maegele@t-online.de

**Zitierweise**

Maegele M, Grottko O, Schöchl H, Sakowitz O, Spannagl M, Koscielny J: Direct oral anticoagulants in emergency trauma admissions—perioperative management, and handling hemorrhage. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 575–82.  
 DOI: 10.3238/arztebl.2016.0575

@ The English version of this article is available online:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit3516](http://www.aerzteblatt.de/lit3516) oder über QR-Code

eTabelle:  
[www.aerzteblatt.de/16m0575](http://www.aerzteblatt.de/16m0575) oder über QR-Code





Zusatzmaterial zu:

## Direkte orale Antikoagulantien in der traumatologischen Notaufnahme

Perioperative Behandlung und Umgang in Blutungssituationen

Marc Maegele, Oliver Grottke, Herbert Schöchl, Oliver Sakowitz, Michael Spannagl, Jürgen Koscielny

Dtsch Arztebl Int 2016; 113: 575–82. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0575

### eLITERATUR

- e1. Wagner HO, Liesenfeld A: DEGAM Leitlinien 2013: Neue orale Antikoagulantien (bei nicht valvulärem Vorhofflimmern), AWMF-Registernr. 053/032, Klasse S1; DEGAM [www.degam-leitlinien.de](http://www.degam-leitlinien.de) (last accessed on 8 June 2016).
- e2. NICE Implementation Collaborative: Consensus supporting local implementation of NICE guidance on use of the novel (non-vitamin K antagonists) oral anticoagulants (NOACs) in non-valvular atrial fibrillation 2014. [www.nice.org.uk/guidance/cg180/resources/nic-consensus-statement-on-the-use-of-noacs/243733501](http://www.nice.org.uk/guidance/cg180/resources/nic-consensus-statement-on-the-use-of-noacs/243733501) (last accessed on 8 June 2016).
- e3. January CT, Wann LC, Alpert JS, et al.: 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *JACC* 2014; 64: 2246–80.
- e4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- e5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.: Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
- e6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- e7. Guigliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
- e8. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E: Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management and future perspectives. *Eur J Haematol* 2015; 95: 389–404.
- e9. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al.: Perioperative bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 343–8.
- e10. Inui T, Parina R, Chang DC, Inui TS, Coimbra R: Mortality after ground-level fall in the elderly patients taking oral anticoagulation for atrial fibrillation/flutter: a long-term analysis of risks versus benefit. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 642–9.
- e11. Peck KA, Calvo R, Schlechter M, et al.: The impact of preinjury anticoagulants and prescription antiplatelet agents on outcomes in older patients with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 2014; 76: 431–6.
- e12. Das TraumaRegister DGU: [www.traumaregister.de](http://www.traumaregister.de) (last accessed on 8 June 2016).
- e13. Lödgers T, Lefering R, Schnependahl J, et al.: Abbruch der Schockraumdiagnostik und Notfalloperation beim Polytrauma: Inzidenz und klinische Relevanz. *Unfallchirurg* 2010; 10: 832–8.
- e14. Wutzler S, Maegele M, Marzi I, et al.: Association of preexisting medical conditions with in-hospital mortality in multiple-trauma patients. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 75–81.
- e15. Batchelor JS, Grayson A: A meta-analysis to determine the effect of anticoagulation on mortality in patients with blunt head trauma. *Br J Neurosurg* 2012; 26: 525–30.
- e16. Harenberg J, Erdle S, Marx S, Krämer R: Determination of rivaroxaban in human plasma samples. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38: 178–84.
- e17. Efrid LM, Mishkin DS, Berlowitz DR, et al.: Stratifying the risks of oral anticoagulation in patients with liver disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7: 461–7.
- e18. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Lim W, Boonyawat K, Moffat K, Crowther M: Hemodialysis for the treatment of dabigatran-associated bleeding: a case report and systematic review. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1790–8.
- e19. Reilly P, Lehr T, Haertter S, et al.: The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: The RE-LY trial (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 321–8.
- e20. Sibbing D, Spannagl M: Direct oral anticoagulants and antiplatelet agents. *Hämostaseologie* 2014; 34: 78–84.
- e21. Koscielny J, Rutkauskaite E: Blutungen unter NOAK: Evidenz und praktisches Vorgehen [bleedings under NOAC (non Vitamin-K dependent oral anticoagulants): evidence and practical management]. *Hämostaseologie* 2015; 35: 43–53.
- e22. Dias JD, Norem K, Doorneweerd D, Thurer RL, Popovsky M, Oimert L: Use of thromboelastography (TEG) for the detection of new oral anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 665–73.
- e23. Dinkelaar J, Patiwaal S, Harenberg J, Leyte A, Brinkmann HJ: Global coagulation tests: their applicability for measuring direct factor Xa- and thrombin inhibition and reversal of anticoagulation by prothrombin complex concentrate. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 1615–23.
- e24. Grottke O, Honickel M, van Ryn J, ten Cate H, Rossaint R, Spronk H: Idarucizumab, a specific dabigatran reversal agent, reduces blood loss in a porcine model of trauma with dabigatran anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2015; 29: 66: 1518–9.
- e25. Husted S, Verheugt FW, Comuth WJ: Reversal strategies for NOACs: State of development, possible clinical applications and future perspectives. *Drug Saf* 2016; 39: 5–13.
- e26. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E: Specific antidotes in development for reversal of novel anticoagulants. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2014; 9: 2–10.
- e27. Levi M, Erenberg E, Kamphuisen PW: Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1705–12.
- e28. Grottke O, van Ryn J, Spronk H, Rossaint R: 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* 2014; 18: R27.
- e29. Honickel M, Treutler S, van Ryn J, Tillmann S, Rossaint R, Grottke O: Reversal of dabigatran anticoagulation ex vivo: porcine study comparing prothrombin complex concentrates and idarucizumab. *Thromb Haemost* 2015; 113: 728–40.
- e30. Honickel M, Maron B, van Ryn J, et al.: Therapy with activated prothrombin complex concentrate is effective in reducing dabigatran-associated blood loss in a porcine polytrauma model. *Thromb Haemost* 2016; 115: 271–84.
- e31. Honickel M, Braunschweig T, van Ryn J, et al.: Prothrombin complex concentrate is effective in treating the anticoagulant effects of dabigatran in a porcine polytrauma model. *Anaesthesiology* 2015; 123: 1350–61.
- e32. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al.: Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAK registry. *Blood* 2014; 124: 955–62.
- e33. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Crackowski JL, Pernod G: Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban. A randomized crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108: 217–24.

- e34. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V, Buchmüller A: Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VIIa in vitro. *Thromb Res* 2014; 133: 671–81.
- e35. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, et al.: Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011; 42: 3594–9.
- e36. Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E, et al.: Reversal of apixaban induced alterations in haemostasis by different coagulation factor concentrates: significance of studies in vitro with circulating human blood. *PLoS ONE* 2013; 8: e78696.
- e37. Getta B, Muller N, Motum P, Hsu D, Zebeljan D, Rosenfeld D: Intermittent haemodialysis and continuous veno-venous dialysis are effective in mitigating major bleeding due to dabigatran. *Br J Haematol* 2015; 169: 603–4.
- e38. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, et al.: Early clinical and radiological course, management, and outcome of cerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol* 2016; 73: 169–77.
- e39. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al.: Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 313: 824–36.
- e40. Beynon C, Potzy A, Jungk C, Unterberg AW, Sakowitz OW: Rapid anticoagulation reversal with prothrombin complex concentrate before emergency brain tumor surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015; 27: 246–51.

## eTABELLE

**Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der auf dem Markt befindlichen direkten und nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (Angaben laut [5] und Fachinformationen)**

	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban	Dabigatran
<b>Angriffspunkt</b>	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor IIa (Thrombin)
<b>Prodrug</b>	nein	nein	nein	ja
<b>Zeit bis C<sub>max</sub> (h)</b>	1–3 (4)	2–4	1–2	2–3
<b>CYP-Metabolismus</b>	15 %	32 %	< 4 %	0 %
<b>Bioverfügbarkeit</b>	(50 % ?) 66 %	80 %	62 %	3–7 %
<b>Transport</b>	P-gp	P-gp/BCRP	P-gp	P-gp
<b>Proteinbindung</b>	87 %	> 90 %	55 %	35 %
<b>Halbwertszeit (h)</b>	8–15	(5–7 ?) 9–13	10–14	(8 ?)12–14(15 ?)
<b>renale Ausscheidung</b>	27 %	33 % (65 %)*	50 %	80 %

\* Ungefähr zur Hälfte unverändert über den Urin ausgeschieden;  
 BCRP, Breast Cancer Resistant Protein; C<sub>max</sub>, maximale Konzentration (Spitzenspiegel); CYP, Cytochrom P450; h, Stunde; P-gp, P-Glykoprotein.  
 Die Fragezeichen symbolisieren Unklarheiten über die genannten Werte.