



**Gerinnungsambulanz und Hämophiliezentrum**  
**II. Medizinische Klinik und Poliklinik**  
**Onkologie, Hämatologie und KMT mit der Sektion Pneumologie**

**Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**  
**13.– 16. Oktober 2023 Hamburg**

## **Perioperatives und Notfallmanagement unter Antithrombotika**

Florian Langer



**Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf**

<b>1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition</b>	nein
<b>2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit</b>	Alexion, Aspen, AstraZeneca, Bayer, BioMarin, Bristol Myers Squibb, Chugai, CSL Behring, Daiichi Sankyo, LEO Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, SOBI, Takeda, Viatris
<b>3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds</b>	nein
<b>4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz</b>	nein
<b>5. Honorare</b>	Alexion, Aspen, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Chugai, CSL Behring, Daiichi Sankyo, Grifols, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novo Nordisk, Pfizer, SOBI, Viatris, Werfen
<b>6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen</b>	Bayer, Chugai, CSL Behring, Intersero, Novo Nordisk, Pfizer, SOBI
<b>7. Andere finanzielle Beziehungen</b>	nein
<b>8. Immaterielle Interessenkonflikte</b>	nein

Vortragsinhalte

Perioperative Antikoagulation

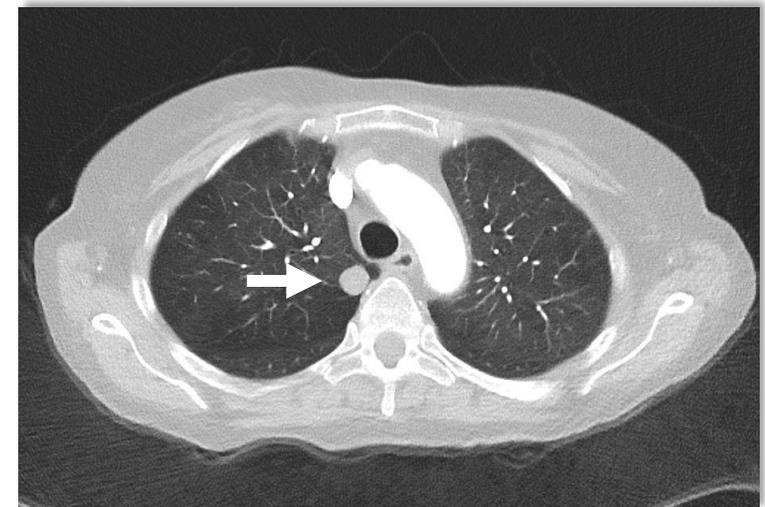
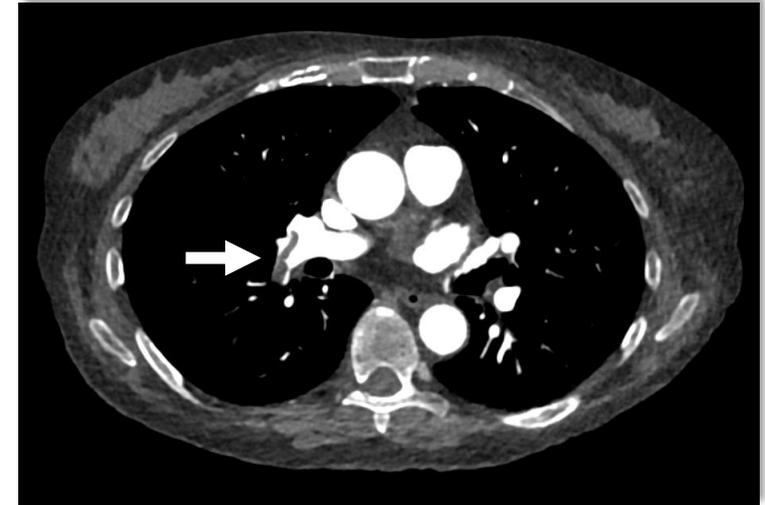
Perioperative Aggregationshemmung

Blutungsmanagement unter DOAKs

Vortragsinhalte

Perioperative Antikoagulation

- 55-jährige desorientierte Patientin
  - RTW-Transport in ZNA bei zerebellarem Syndrom (Nystagmus, Doppelbilder, Gangstörung) am 05.09.2023
  - **Vorerkrankungen:** Psoriasis vulgaris, Hypothyreose, regelmäßiger Alkohol-, Nikotin- und Cannabis-Konsum
  - **CCT/cMRT:** Keine Blutung oder Ischämie, dezente Mikroangiopathie
  - **CT-Thorax/Abdomen:** Segmentale LAE rechts, malignitätsverdächtige RF rechter Oberlappen
  - **Größe, Gewicht:** 168 cm, 59 kg
  - Beginn Enoxaparin 2 × 60 mg/Tag, im Verlauf Umstellung auf Apixaban 2 × 5 mg/Tag
  - **Tumorboard:** Empfehlung zur histologischen Diagnosesicherung (geplante VATS am 13.10.2023)

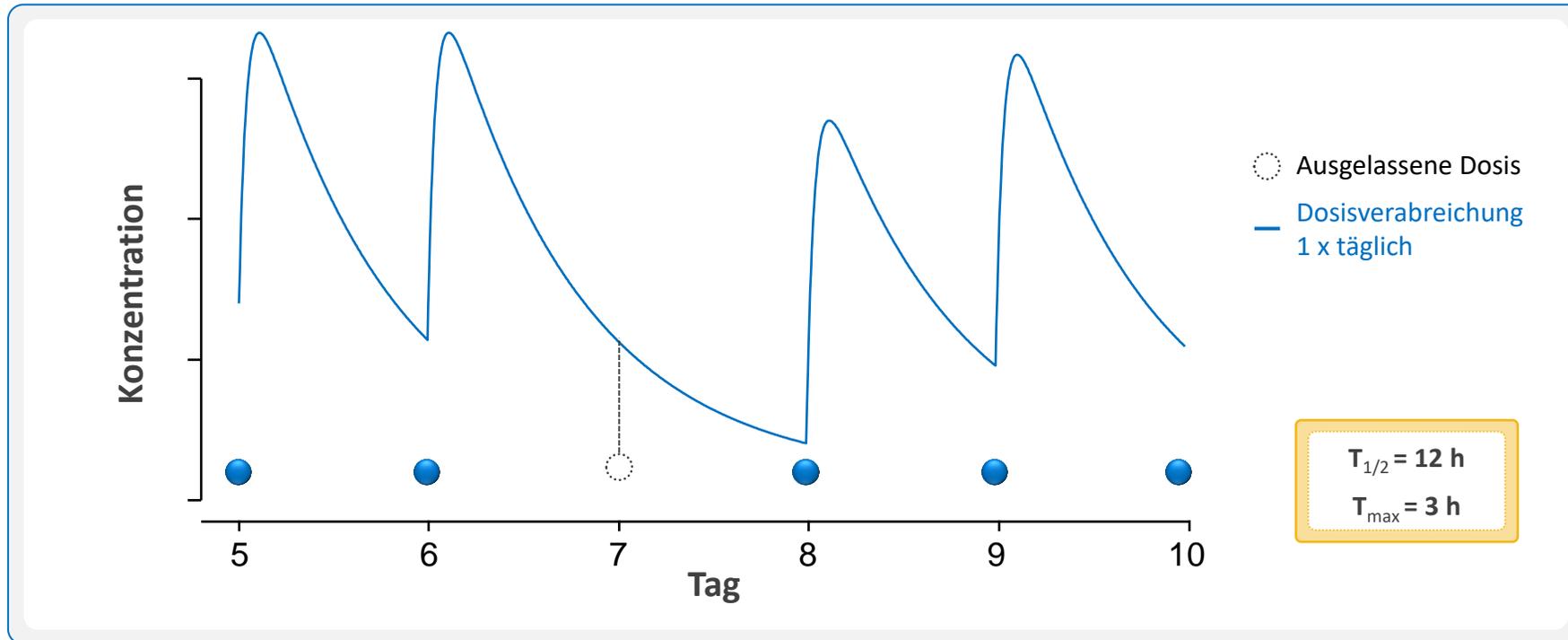


## Perioperative Antikoagulation?

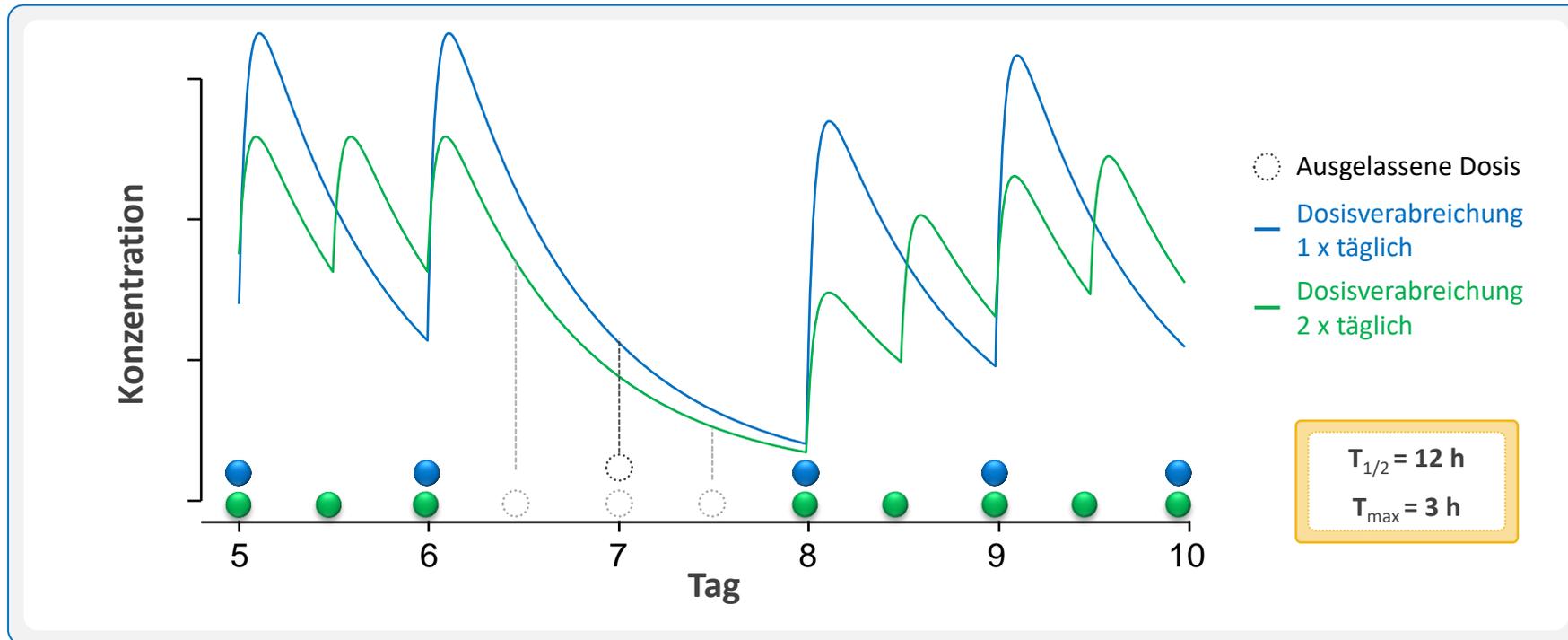
## Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs)

Wirkstoff	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	IIa	Xa	Xa	Xa
Bioverfügbarkeit (%)	6,5	80 - 100	50	62
Nahrungsabhängigkeit der Bioverfügbarkeit	nein	ja (15 + 20 mg)	nein	nein
Prodrug	ja	nein	nein	nein
T <sub>max</sub> (h)	0,5 - 2,0	2 - 4	3 - 4	1 - 3
Proteinbindung (%)	35	>90	87	50
Halbwertszeit (h)	14 - 17	7 - 11	9 - 14	10 - 14
Renale Elimination (%)	85	33 (+ inaktiver Metabolit)	27	50
Interaktionen	P-Glykoprotein	P-Glykoprotein CYP3A4	P-Glykoprotein CYP3A4	P-Glykoprotein (CYP3A4)

# DOAKs haben eine pulsative Wirkung (DOAKs wirken schnell und kurz)



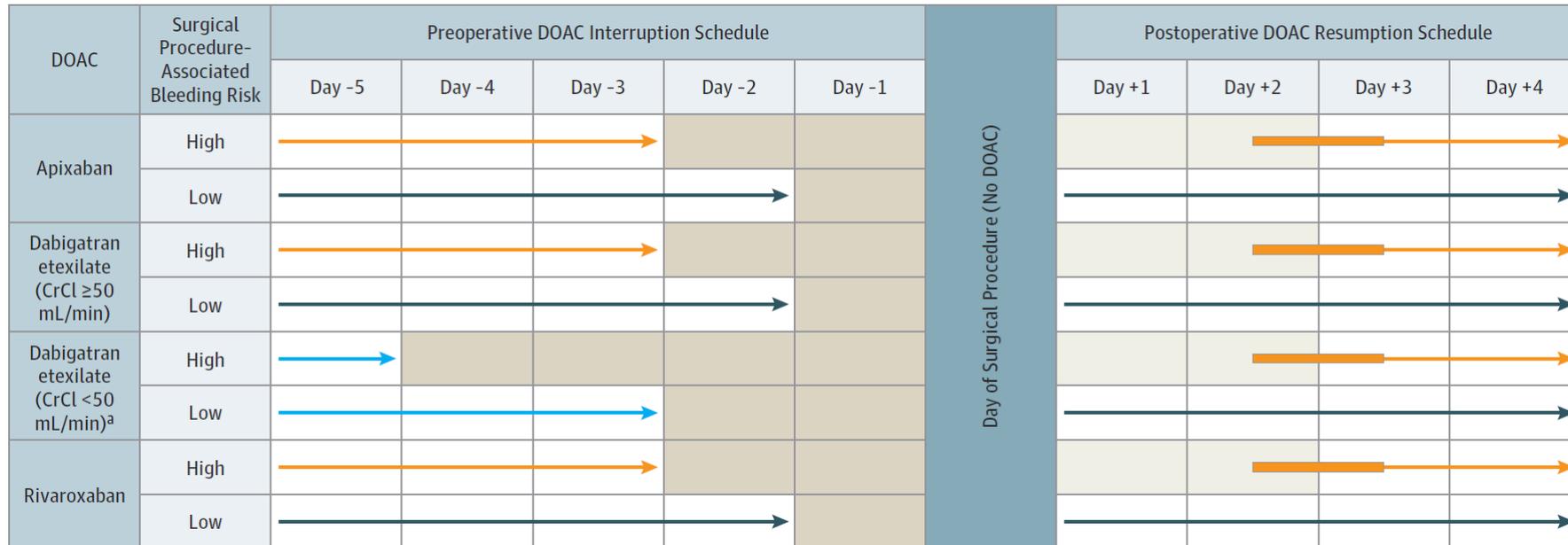
# DOAKs haben eine pulsative Wirkung (DOAKs wirken schnell und kurz)



# Perioperatives Management der DOAKs bei elektiven Eingriffen

	Apixaban <sup>1</sup>	Rivaroxaban <sup>2</sup>	Edoxaban <sup>3</sup>	Dabigatran <sup>4</sup>
<b>Regeln zum Absetzen vor invasiven oder chirurgischen Eingriffen</b>	<p><b><u>Mindestens 48 Stunden</u></b> vor geplanten Operationen oder invasiven <b>Eingriffen mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko.</b></p> <p>Dies schließt Eingriffe ein, für die ein klinisch relevantes Blutungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann oder für die ein Blutungsrisiko nicht akzeptabel ist.</p> <p><b><u>Mindestens 24 Stunden</u></b> vor geplanten Operationen oder invasiven <b>Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko.</b></p> <p>Dies schließt Eingriffe ein, für die jegliche mögliche Blutung als minimal eingeschätzt wird, deren Lokalisation unkritisch ist oder die leicht zu kontrollieren ist.</p>	<p>Falls ein invasives Verfahren oder ein chirurgischer Eingriff notwendig ist, sollte Rivaroxaban <b><u>mindestens 24 Stunden</u></b> vor dem Eingriff abgesetzt werden, falls dies möglich ist und der Arzt es aus klinischer Sicht vertreten kann.</p>	<p>Wenn die Antikoagulation zur Reduktion des Blutungsrisikos bei einem chirurgischen oder sonstigen Eingriff vorübergehend abgesetzt werden muss, dann ist Edoxaban so bald wie möglich und <b><u>vorzugsweise mindestens 24 Stunden</u></b> vor dem Eingriff abzusetzen.</p>	<p>Je nach <b>Status der Nierenfunktion (Kr.-Cl. 30–50, 50–80 und &gt; 80 ml/min)</b> und dem <b>Blutungsrisiko</b> (Standard- oder hohes Blutungsrisiko) wird in der Fachinformation tabellarisch ein Absetzen im <b><u>Zeitraum 1 bis 4 Tage</u></b> vor der OP empfohlen (<b>siehe hierzu Tabelle in Fachinformation</b>).</p>

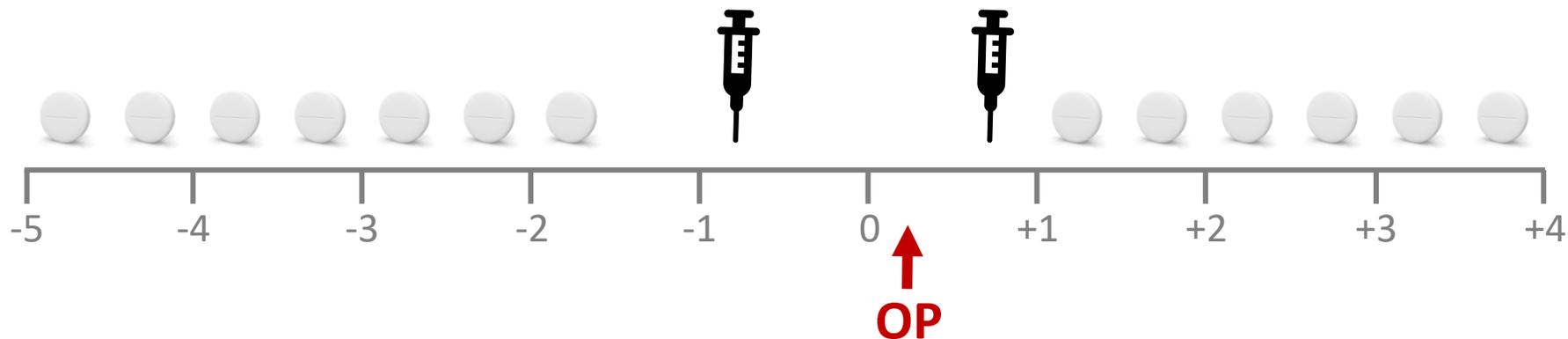
# Perioperative Antikoagulation mit DOAKs: PAUSE-Studie (n=3.007)



Outcome	DOAC Cohort		
	Apixaban (n = 1257)	Dabigatran Etexilate (n = 668)	Rivaroxaban (n = 1082)
<b>Primary</b>			
Major bleeding <sup>a</sup>			
No. (%)	17 (1.35)	6 (0.90)	20 (1.85)
Arterial thromboembolism <sup>b,c</sup>			
No. (%)	2 (0.16)	4 (0.60)	4 (0.37)

# Perioperative Antikoagulation bei venöser Thromboembolie

VTE-Risikokategorie	Risikofaktoren	VTE-Rate ohne Antikoagulation (pro Jahr)	Bridging-Antikoagulation?
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> <li>Provozierte VTE in Vorgeschichte (&gt; 3 Monate)</li> </ul>	< 4 %	Nein
Moderat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idiopathische VTE in Vorgeschichte (&gt; 3 Monate)</li> </ul>	4 – 10 %	Nein
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktive Krebserkrankung</li> <li>Kurz zurückliegende VTE (vor 6 – 12 Wochen)</li> </ul>	10 – 15 %	Gelegentlich
Sehr hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kurz zurückliegende VTE (&lt; 6 Wochen Therapie)</li> <li>Stattgehabtes VTE-Rezidiv während kurzfristiger Unterbrechung der Antikoagulation</li> </ul>	> 20 %	Möglicherweise (Erwägung eines Cava-Schirms)



**Vortragsinhalte**

Perioperative Antikoagulation

**Perioperative Aggregationshemmung**



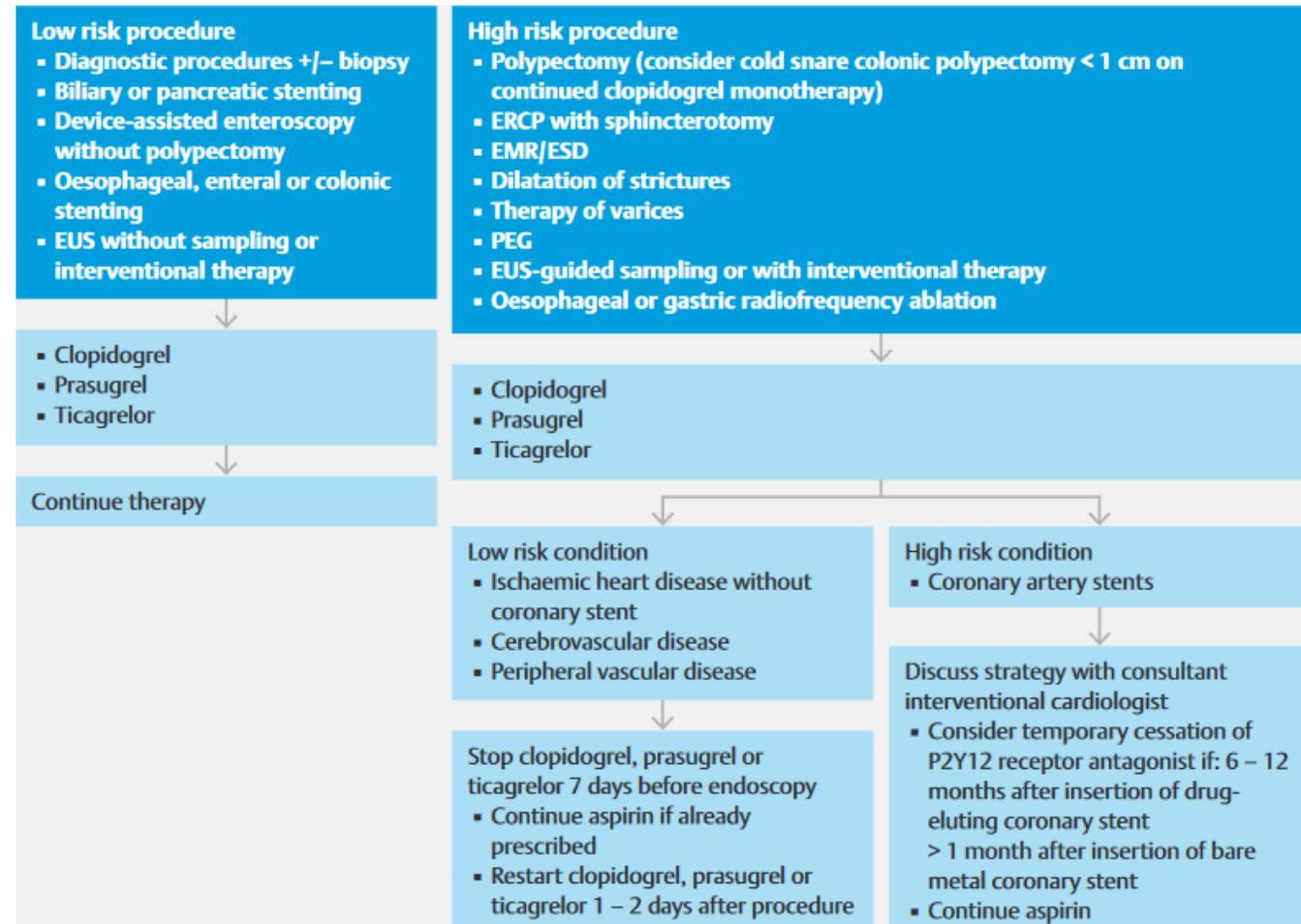
## Blutungsrisiko der OP oder des invasiven Eingriffs

	Hoch	Intermediär	Niedrig
Risiko für Stentthrombose	<p><b>Hoch</b></p> <p>Verschiebung der OP &gt; 6–12 Monate nach Stentimplantation</p> <p><u>Wenn nicht möglich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASS <b>stopp</b></li> <li>• Clopidogrel <b>stopp</b></li> </ul>	<p>Verschiebung der OP &gt; 6–12 Monate nach Stentimplantation</p> <p><u>Wenn nicht möglich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASS <b>weiter</b></li> <li>• Clopidogrel <b>stopp</b></li> </ul>	<p>ASS und Clopidogrel <b>weiter</b></p>
	<p><b>Moderat</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASS <b>stopp</b></li> <li>• Clopidogrel <b>stopp</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASS <b>weiter</b></li> <li>• Clopidogrel <b>stopp</b></li> </ul>	<p>ASS und Clopidogrel <b>weiter</b> oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASS <b>weiter</b></li> <li>• Clopidogrel <b>stopp</b></li> </ul>

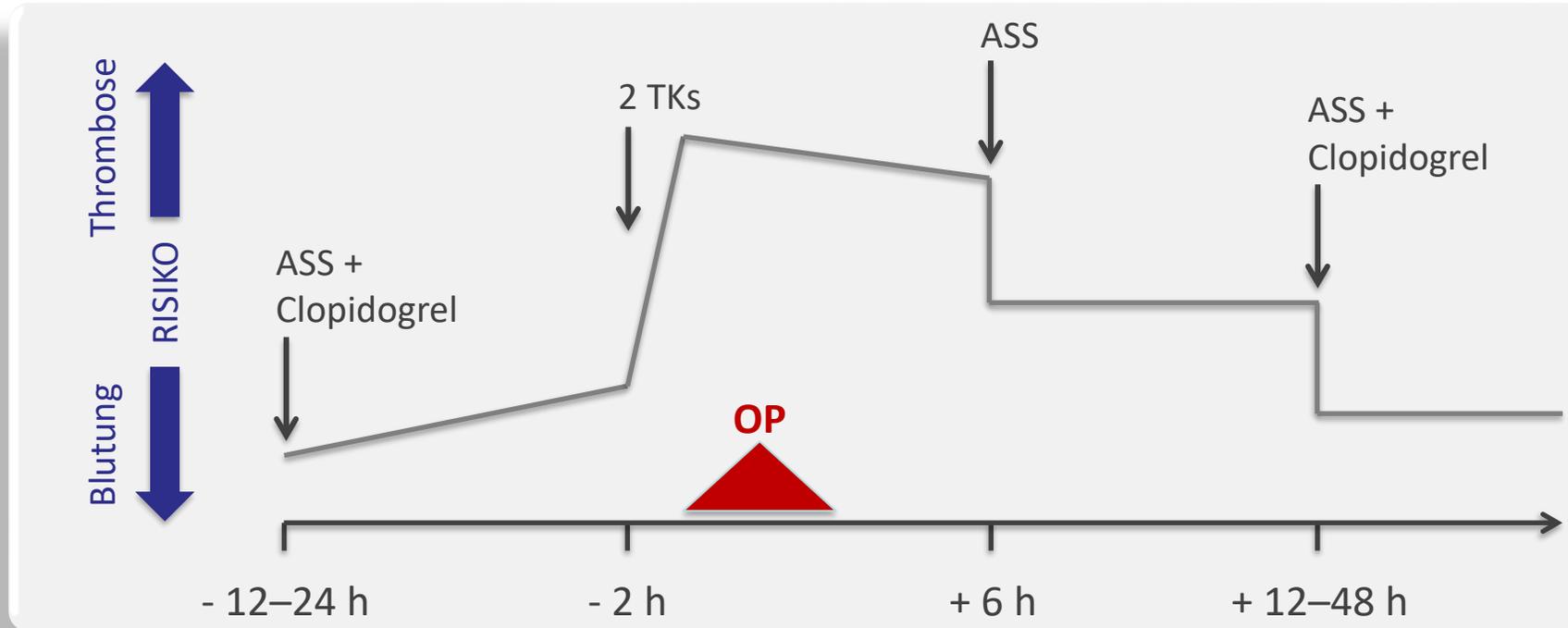
# Absetzen von **Aggregationshemmern** bei invasiven oder operativen Eingriffen

Substanz	Absetzen vor elektiver OP
ASS 100 mg	Keine Empfehlung
Clopidogrel (Plavix <sup>®</sup> , Iscover <sup>®</sup> )	7 Tage
Prasugrel (Efient <sup>®</sup> )	7 Tage
Ticagrelor (Brilique <sup>®</sup> )	5 Tage
Cangrelor (Kengrexal <sup>®</sup> )	Keine Empfehlung*

\* Nach 60 min Pause keine Restwirkung mehr auf die Aggregationshemmung erwartbar



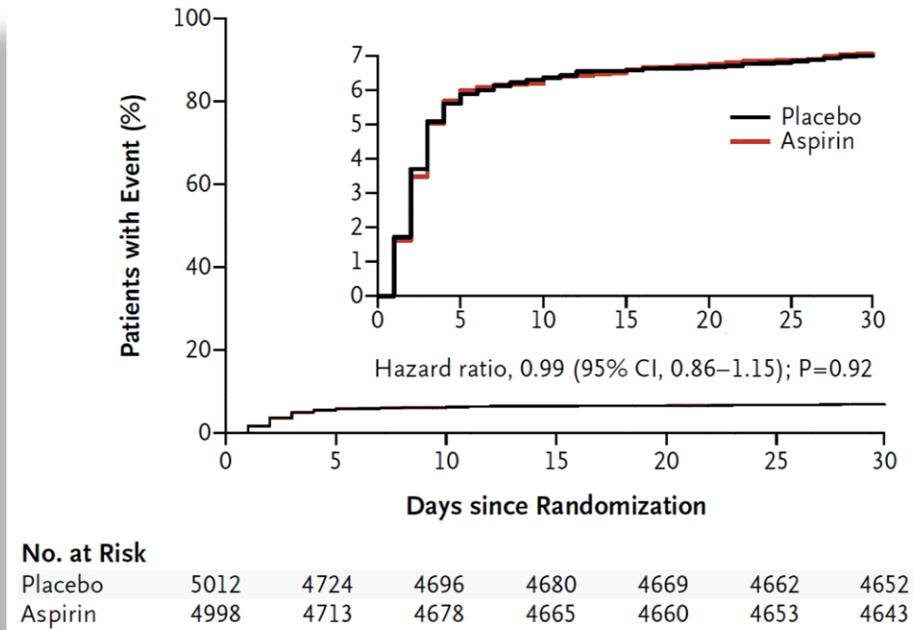
# Präoperative **Antagonisierung** der Aggregationshemmung durch TK-Transfusion?



Substanz	HWZ	Clearance (4 x HWZ)
ASS	15–30 min	2 h
Clopidogrel	6 h	24 h
Prasugrel	8 h	32 h
Ticagrelor	13 h	52 h

**HWZ** Halbwertszeit  
**TK** Thrombozytenkonzentrat

# POISE-2: Perioperative Aggregationshemmung mit ASS



Outcome	Aspirin (N = 4998)	Placebo (N = 5012)	Hazard Ratio (95% CI)†	P Value
Safety outcomes				
Life-threatening bleeding	87 (1.7)	73 (1.5)	1.19 (0.88–1.63)	0.26
Major bleeding	230 (4.6)	188 (3.8)	1.23 (1.01–1.49)	0.04
Clinically important hypotension	2143 (42.9)	2096 (41.8)	1.03 (0.97–1.09)	0.37
Stroke	16 (0.3)	19 (0.4)	0.84 (0.43–1.64)	0.62
Congestive heart failure	44 (0.9)	38 (0.8)	1.16 (0.75–1.79)	0.50
Infection	488 (9.8)	495 (9.9)	0.99 (0.87–1.12)	0.86
Sepsis	243 (4.9)	258 (5.2)	0.94 (0.79–1.13)	0.52

**Vortragsinhalte**

Perioperative Antikoagulation

Perioperative Aggregationshemmung

**Blutungsmanagement unter DOAKs**

- 83-jähriger desorientierter Patient
  - OAK mit Rivaroxaban 1 × 15 mg/Tag bei VHF (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score 3)
  - Letzter Einnahmezeitpunkt unklar
  - **Schockraum:** Armbetonte Hemiparese links, Blickwendung nach rechts, schwere Dysarthrie
  - **CCT:** Intrazerebrale Blutung loco typico mit Ventrikel­einbruch und Mittellinienverlagerung, am ehesten hypertensiv bedingt



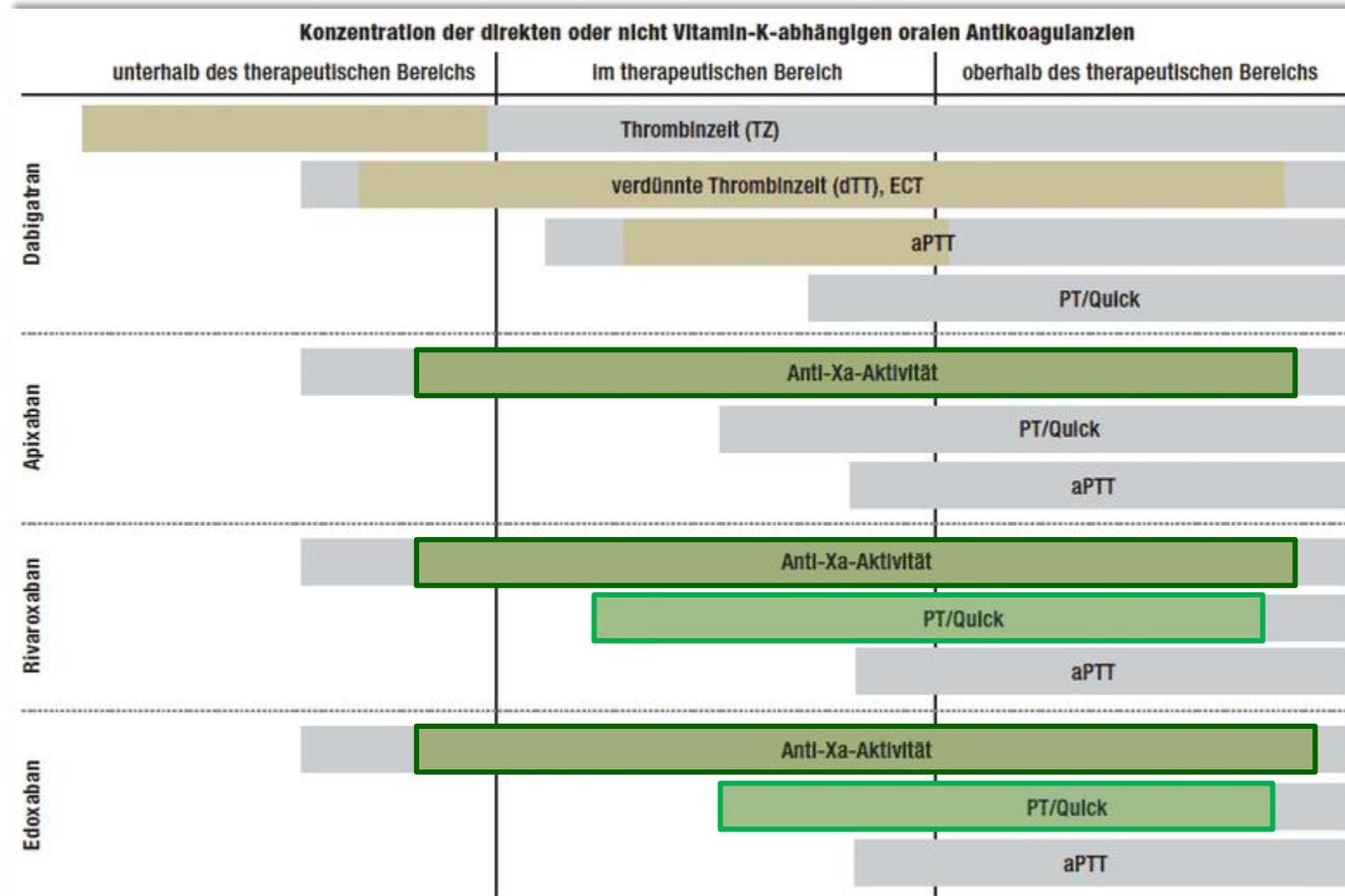
Welches Blutungsmanagement?

# Blutungsmanagement unter Einnahme von DOAKs

## Blutungen unter DOAK-Einnahme

- Erfragung der letzten DOAK-Einnahme
- Blutprobe zur **Bestimmung von Kreatinin (Clearance)**, Hämoglobin etc.
- Schnelle Gerinnungsbeurteilung, inkl. Medikamentenspiegel im Plasma (falls vorhanden)

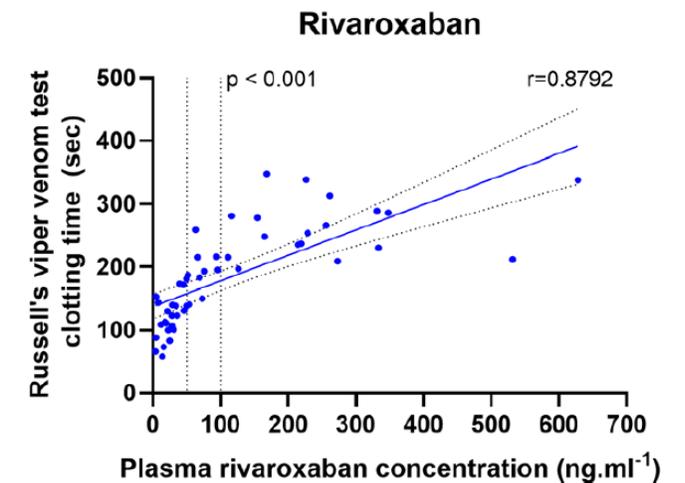
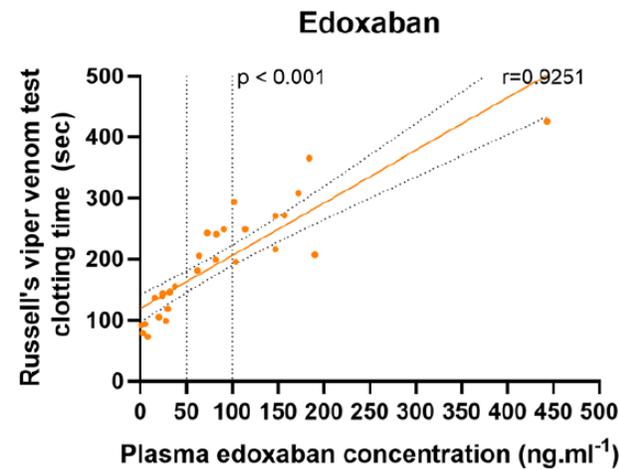
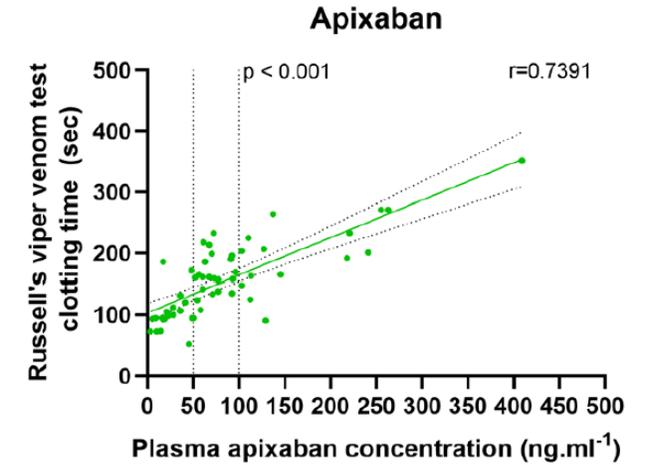
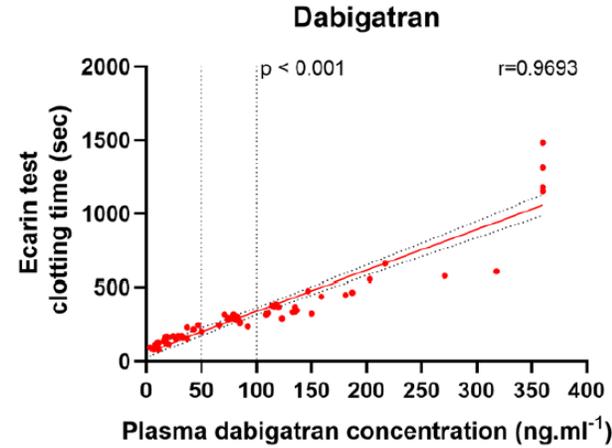
# Bandbreite der verfügbaren Labortests zur Erfassung von DOAKs



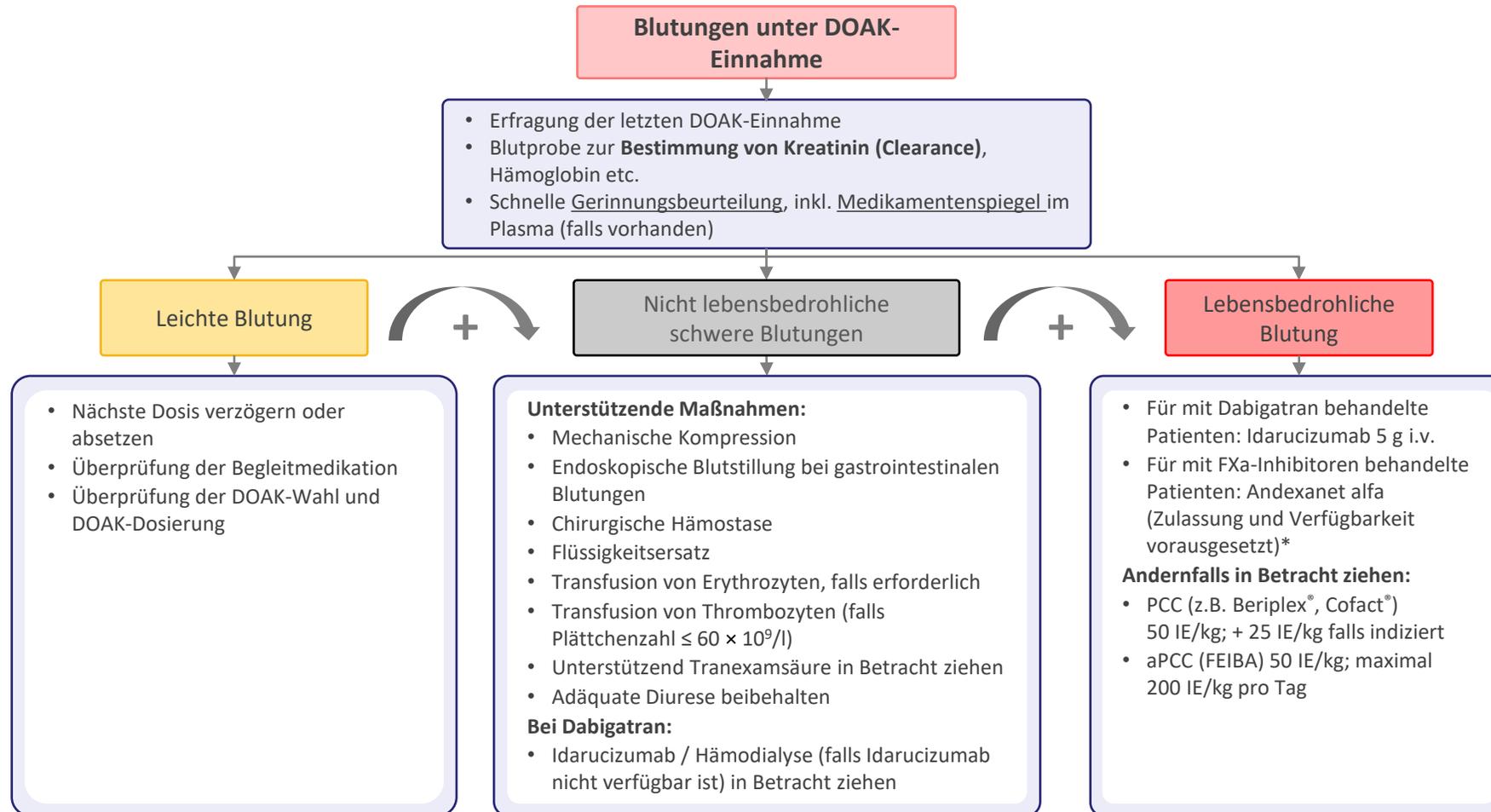
ECT Ecarin-Gerinnungszeit  
aPTT Aktivierte partielle Thromboplastinzeit  
PT Prothrombinzeit

Bandbreite der Erfassung (Sensitivität)  
Bandbreite der quantifizierbaren Plasmaspiegel (Linearität)

# Detektion von klinisch relevanten DOAK-Plasmaspiegeln bei Traumapatienten



# Blutungsmanagement unter Einnahme von DOAKs



\* Andexanet alfa ist für Apixaban und Rivaroxaban seit dem 26.04.2019 zugelassen.

## Spezifische Antidots: Pharmakologische Eigenschaften

	Idarucizumab <sup>1</sup>	Andexanet alfa <sup>2</sup>
<b>Target</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dabigatran</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FXa-Inhibitoren (direkt + indirekt)*</li> </ul>
<b>Molekül</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Humanisiertes monoklonales Fab-Fragment (47,8 kDa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modifizierter rekombinanter FXa: keine Gla-Domäne + Mutation im aktiven Zentrum</li> </ul>
<b>Mechanismus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bindet Dabigatran (irreversibel) mit 350-fach höherer Affinität als Thrombin</li> <li>Nichtkompetitiver Inhibitor</li> <li>1:1-Stoichiometrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Katalytisch inaktives Decoy-Protein</li> <li>Kompetitiver Inhibitor</li> <li>1:1-Stoichiometrie</li> </ul>
<b>Halbwertszeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initial ~ 45 min (90%)</li> <li>Terminal ~ 4,4–8,1 h (10%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>~ 1 h (pharmakodynamische/effektive HWZ)</li> </ul>
<b>Dosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 × 2,5 g i.v. Bolus (5 g)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abhängig von Art des FXa-Inhibitors (Proteinbindung, Verteilungsvolumen) und Einnahmezeitpunkt</li> <li>800 mg i.v. Bolus → 960 mg über 2 Stunden</li> <li>400 mg i.v. Bolus → 480 mg über 2 Stunden</li> </ul>
<b>Zulassung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bei mit Dabigatranetexilat behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen</li> <li>Bei lebensbedrohlichen oder nicht Beherrschbaren Blutungen</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zur Anwendung bei erwachsenen Patienten, die mit einem direkten FXa-Inhibitor (Apixaban oder Rivaroxaban) behandelt werden, wenn aufgrund lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen eine Aufhebung der Antikoagulation erforderlich ist.</li> </ul>

\* Andexanet alfa ist nur für Rivaroxaban und Apixaban zugelassen.

<sup>1</sup> Pollack et al. N Engl J Med 2015; 373: 511–20, aktuelle Fachinformation Praxbind®

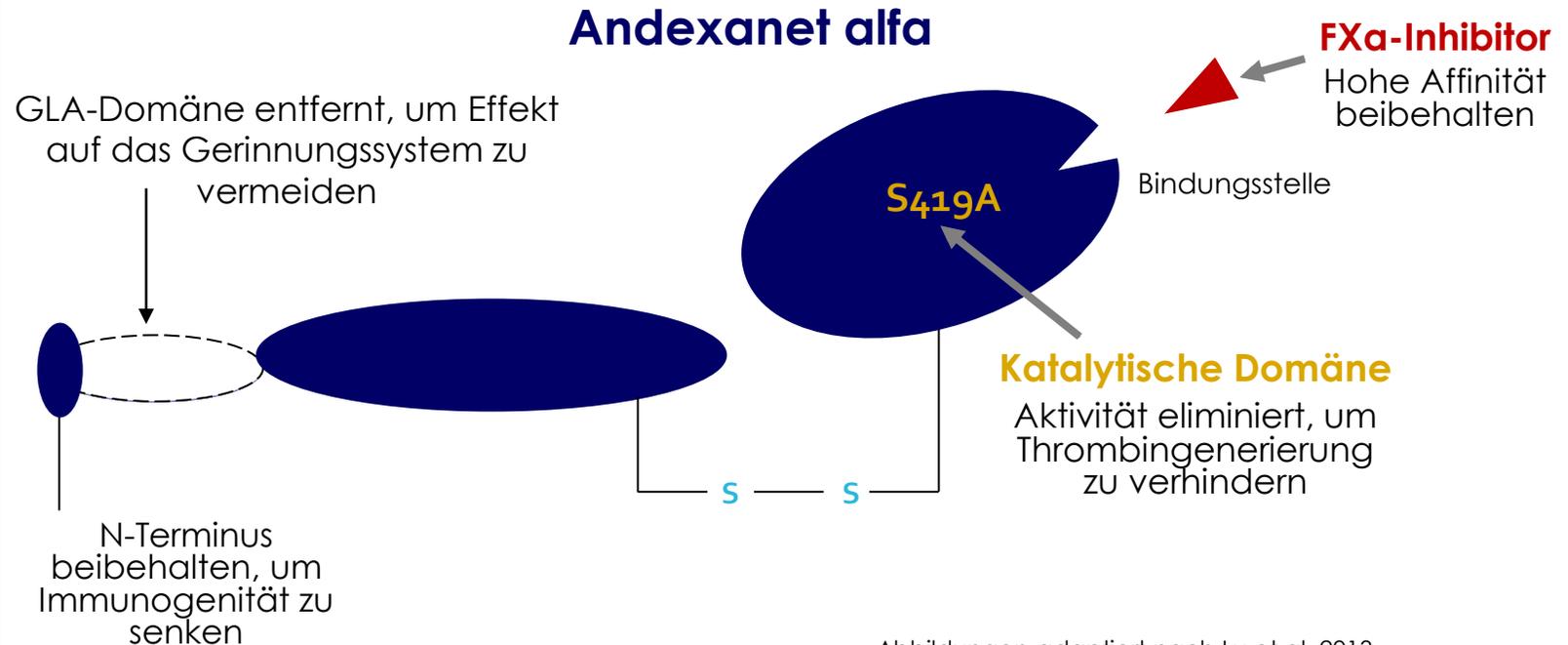
<sup>2</sup> Siegal et al. N Engl J Med 2015; 373: 2413–24, aktuelle Fachinformation Ondexxya®

## Spezifisches Gegenmittel für FXa-Inhibitoren

- Andexanet alfa wurde zur Umkehrung der antikoagulatorischen Wirkung von FXa-Inhibitoren entwickelt
- Andexanet alfa hat die Funktion eines "Köders"
- Es handelt sich um eine rekombinante, modifizierte, inaktive Variante von humanem FXa, die in CHO-Zellen produziert wird
- Andexanet alfa bindet und eliminiert FXa-Inhibitormoleküle\*

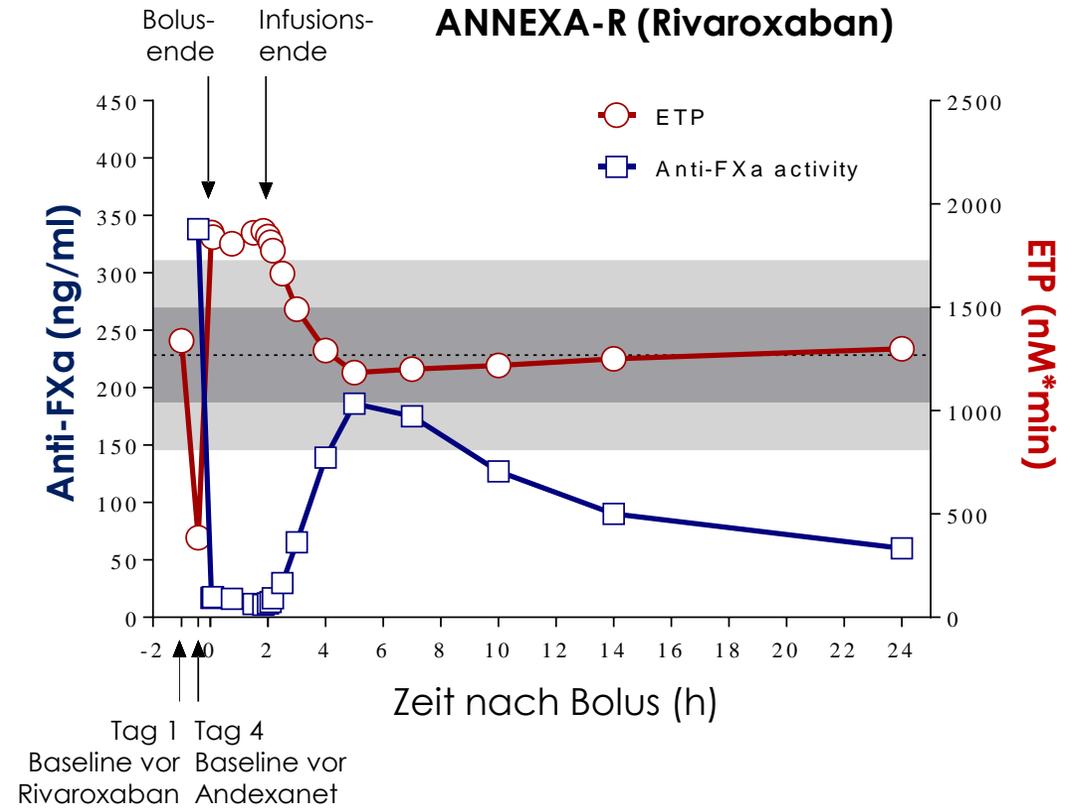
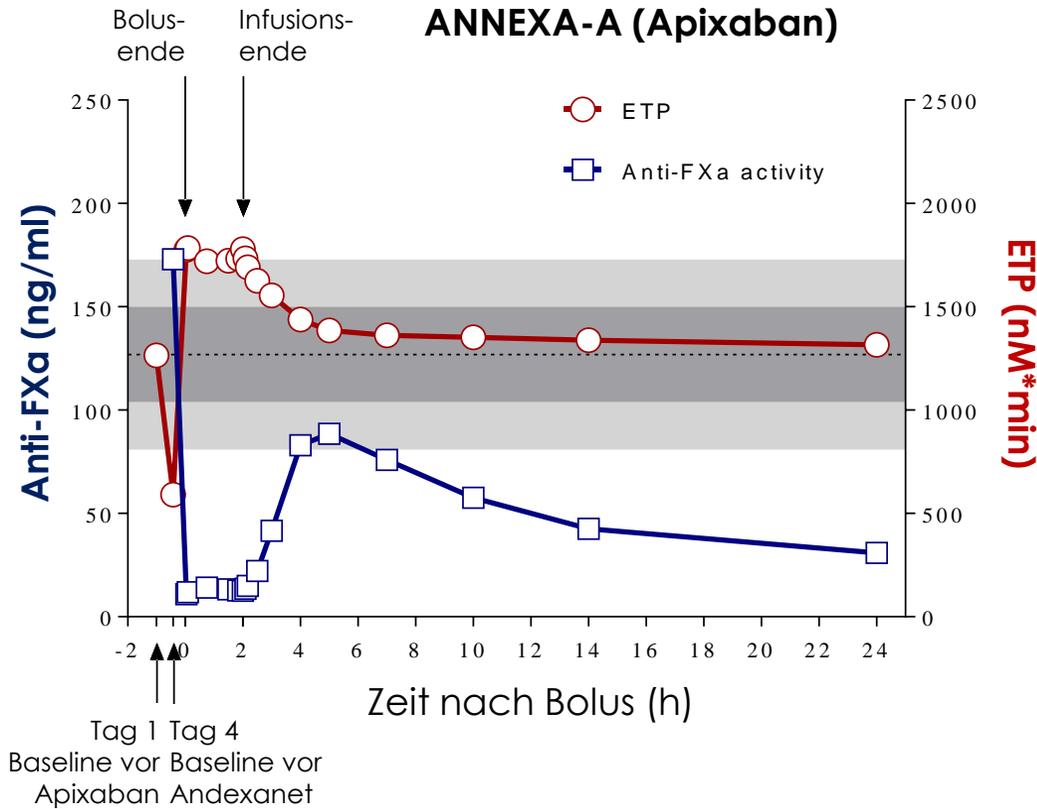
\* Andexanet alfa ist nur für Rivaroxaban und Apixaban zugelassen.

## Design von Andexanet alfa im Vergleich zu nativem FXa



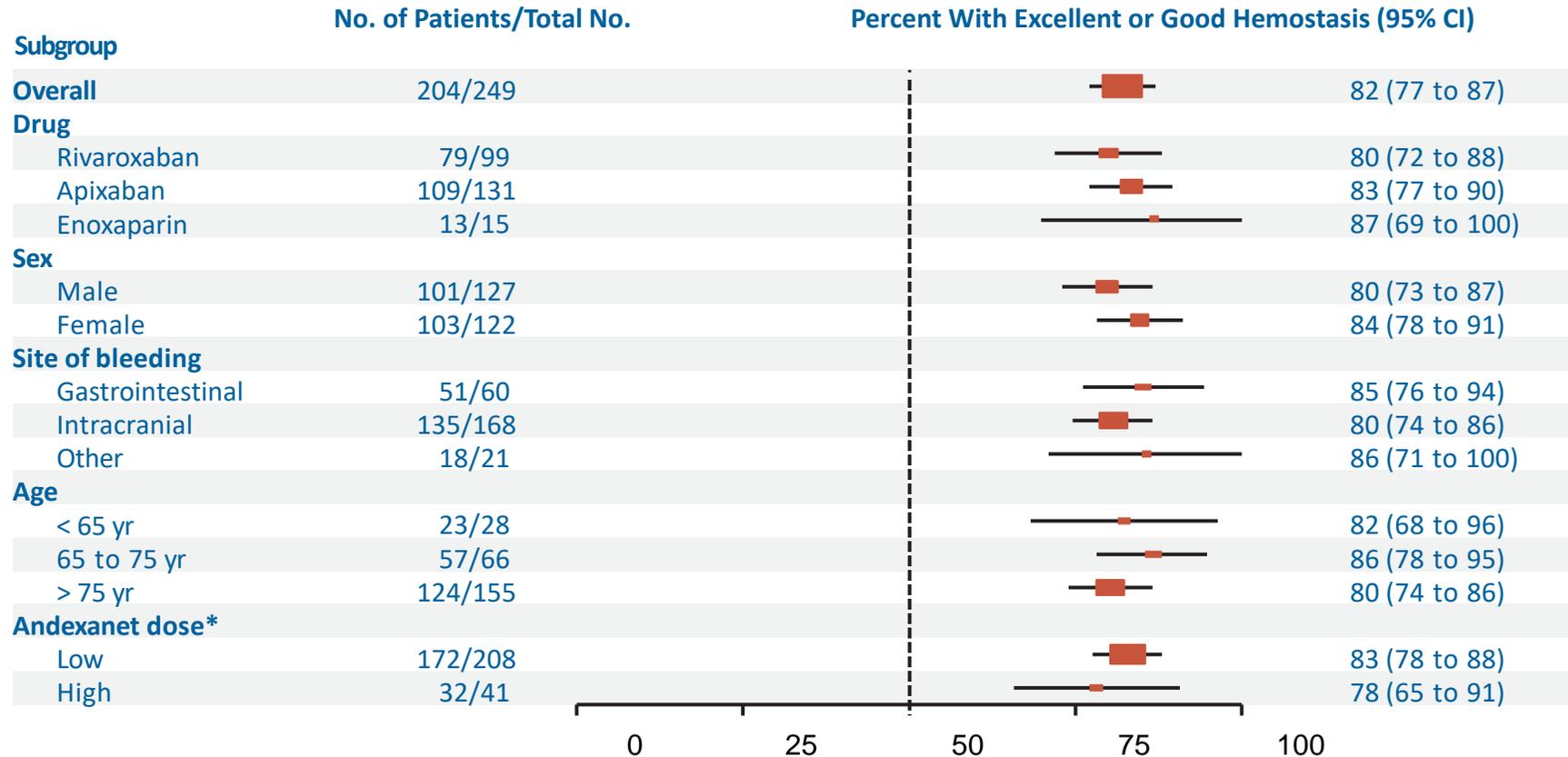
Abbildungen adaptiert nach Lu et al. 2013

# Andexanet alfa: Effekt auf die Anti-Xa-Aktivität und Thrombingenerierung



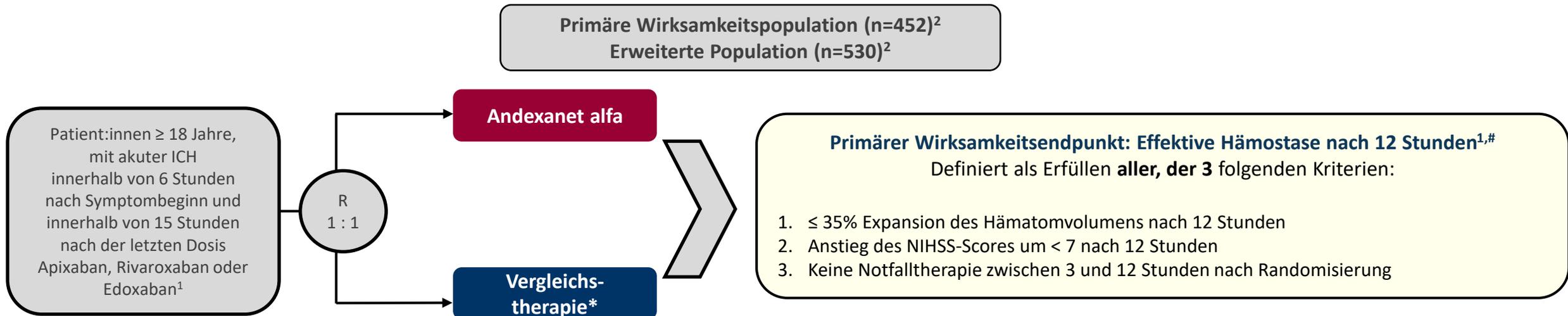
- Zeitverläufe der Anti-FXa-Aktivität und Thrombingenerierung (ETP) vor und nach der Verabreichung von Andexanet alfa in den Studien ANNEXA-A und ANNEXA-R bei gesunden Freiwilligen
- Die gestrichelte Linie und der grau schattierte Bereich stellen das durchschnittliche ETP und die zugehörigen Bereiche (dunkelgrau: durchschnittliches ETP  $\pm$  SD; hellgrau: durchschnittliches ETP  $\pm$  2 SD) dar, und zwar vor der Verabreichung von Apixaban/Rivaroxaban an Tag 1 in den Studien ANNEXA-A und ANNEXA-R

# ANNEXA-4: Effektivität in der Erreichung einer guten/exzellenten Hämostase



\* Low dose regimen = 400 mg bolus, delivered at 30 mg/min, followed by a 4 mg/min infusion for 120 minutes; high dose regimen = 800 mg bolus, delivered at 30 mg/min, followed by an 8 mg/min infusion for 120 minutes.

Multizentrische, prospektive, randomisierte, offene, verblindete Phase-4-Endpunktstudie bei Patienten:innen mit akuter ICH unter Behandlung mit FXa-Inhibitoren<sup>1</sup>



## Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt:<sup>1</sup>

- Prozentuale Änderung der Anti-FXa-Aktivität von Studienbeginn bis zum Nadir während der ersten 2 Stunden nach der Randomisierung<sup>†</sup>

## Ausgewählte Sicherheitsendpunkte:<sup>2</sup>

- Thrombotische Ereignisse nach 30 Tagen
- 30-Tages-Mortalität

Hinweis: Der primäre Endpunkt, TE und Tod wurden durch ein verblindetes Bewertungskomitee beurteilt<sup>1</sup>

\*Die Standardbehandlung waren jegliche andere Behandlungen, einschließlich keiner Behandlung, mit Ausnahme von Andexanet alfa, die innerhalb von 3 Stunden nach der Randomisierung verabreicht wurden, die der Prüferarzt/die Prüferärztin und/oder die behandelnden Ärzt:innen für angemessen hielten<sup>1,2</sup>; #Effektive Hämostase war definiert als "gute" oder "exzellente" hämostatische Wirksamkeit, bestimmt durch ein verblindetes Bewertungskomitee<sup>3</sup>; †Nadir ist definiert als minimale Anti-FXa-Aktivität nach Randomisierung.<sup>3</sup>

**R** Randomisiert

**FXa** Faktor Xa

**ICH** Intrakranielle Blutung

**TE** Thrombotisches Ereignis

**NIHSS** *National Institutes of Health Stroke Scale*

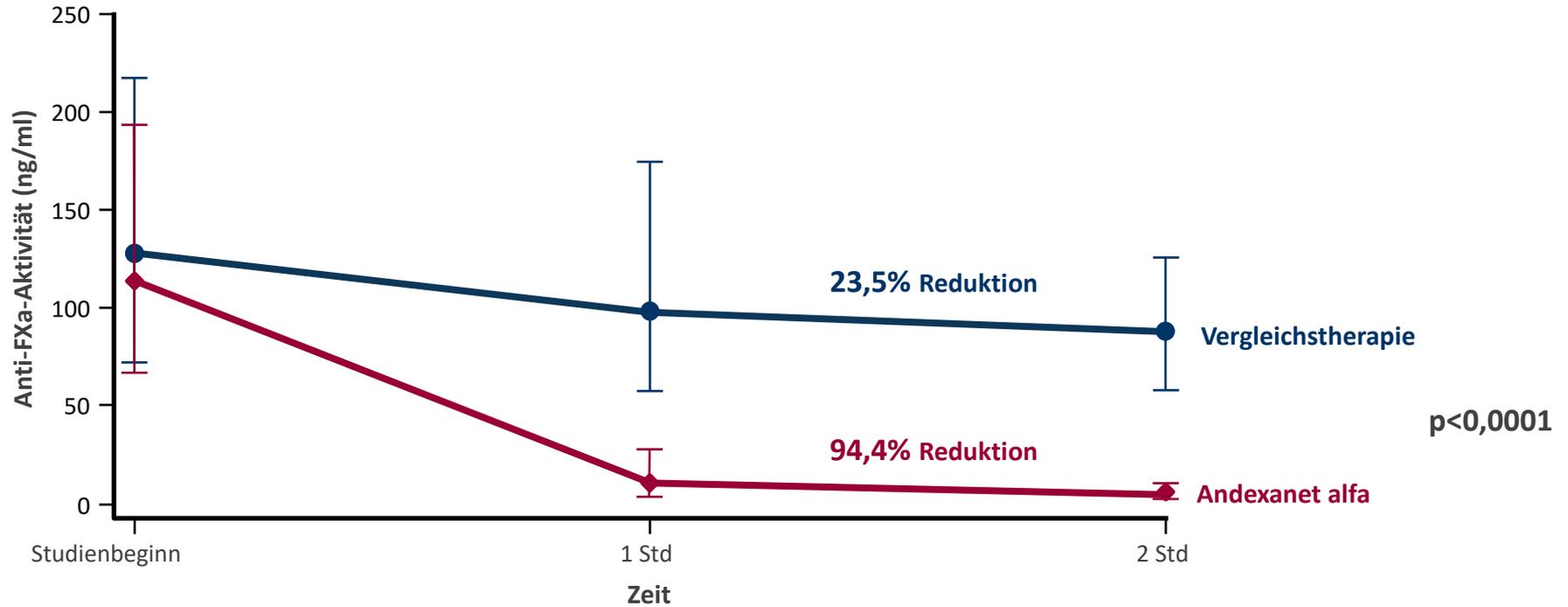
1. Studie NCT03661528. Website [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

2. Connolly. Präsentiert beim WSC; 10.–12. Oktober 2023; Toronto, Kanada

3. In House Data, AstraZeneca. ALXN2070 18–513.

# ANNEXA-I: Reduktion der Anti-FXa-Aktivität

**Sekundärer Endpunkt: Änderung der Anti-FXa-Aktivität von Studienbeginn bis zum Nadir nach 2 Stunden<sup>1,a</sup>**



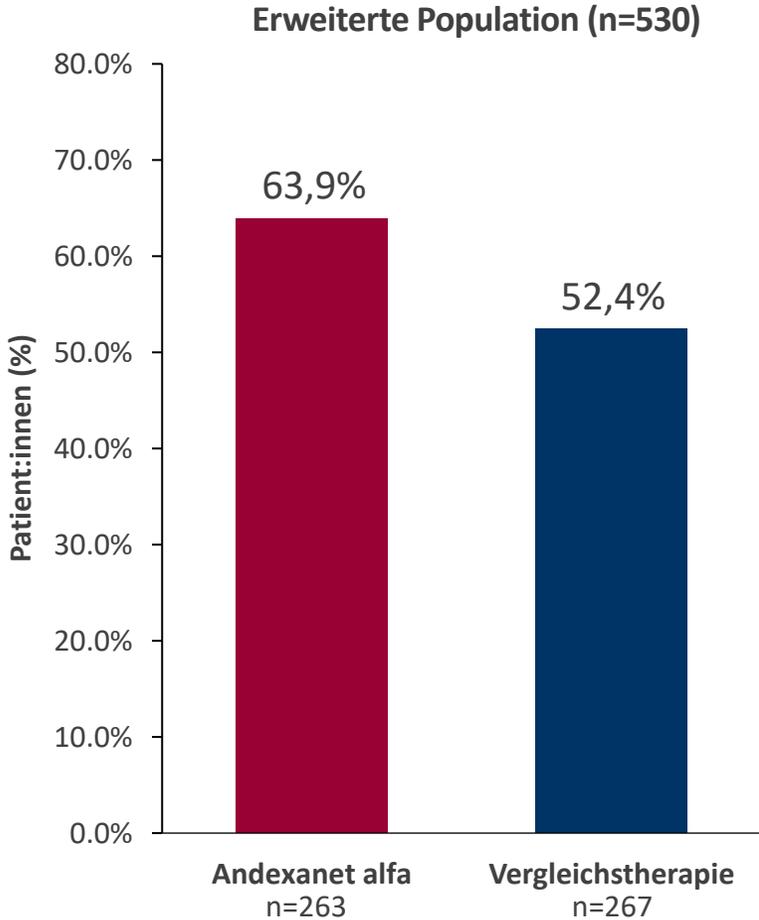
	Andexanet alfa	Vergleichstherapie	Mediane Reduktion der Anti-FXa-Aktivität mit Andexanet alfa (%), (IQR) <sup>*,#</sup>
Patient:innen unter Apixaban, n (%)	162 (61,6%)	158 (59,2%)	94,0% (96,4–88,8)
Patient:innen unter Rivaroxaban, n (%)	79 (30,0%)	75 (28,1%)	96,4% (97,9–93,2)
Patient:innen unter Edoxaban, n (%)	22 (8,4%)	31 (11,6%)	72,3% (78,9–37,4)

<sup>\*</sup>Nadir war definiert als minimale Anti-FXa-Aktivität nach Randomisierung<sup>2</sup>; <sup>#</sup>Die Analyse wurde mit ANCOVA für die Ranglisten-Daten durchgeführt, einschließlich der Zeit von Symptombeginn bis zur Bildgebung bei Studienbeginn (< 180 min vs. ≥ 180 min) und der Anti-FXa-Aktivität zu Studienbeginn als Kovariaten.<sup>2</sup>

# ANNEXA-I: Hämostatische Wirksamkeit

**Primärer Endpunkt: Effektive Hämostase nach 12 Stunden<sup>1,\*</sup>**

**11%**  
 adjustierter absoluter  
 Anstieg  
 in der  
 effektiven Hämostase mit  
**Andexanet alfa**  
 gegenüber der  
**Vergleichstherapie<sup>1,#</sup>**  
 (95%-KI 2,8–19,3)  
 p=0,008



**21%**  
 häufigeres Erreichen  
 einer effektiven  
**Hämostase**  
 gegenüber der  
 Vergleichstherapie<sup>1</sup>  
 (relativer Anstieg)

\*Festgelegt durch ein verblindetes Bewertungskomitee<sup>2</sup>; #Die Analyse wurde unter Anwendung eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests durchgeführt, stratifiziert nach Zeit vom Symptombeginn bis zur Bildgebung zu Studienbeginn (< 180 min vs. ≥ 180 min).<sup>3</sup>

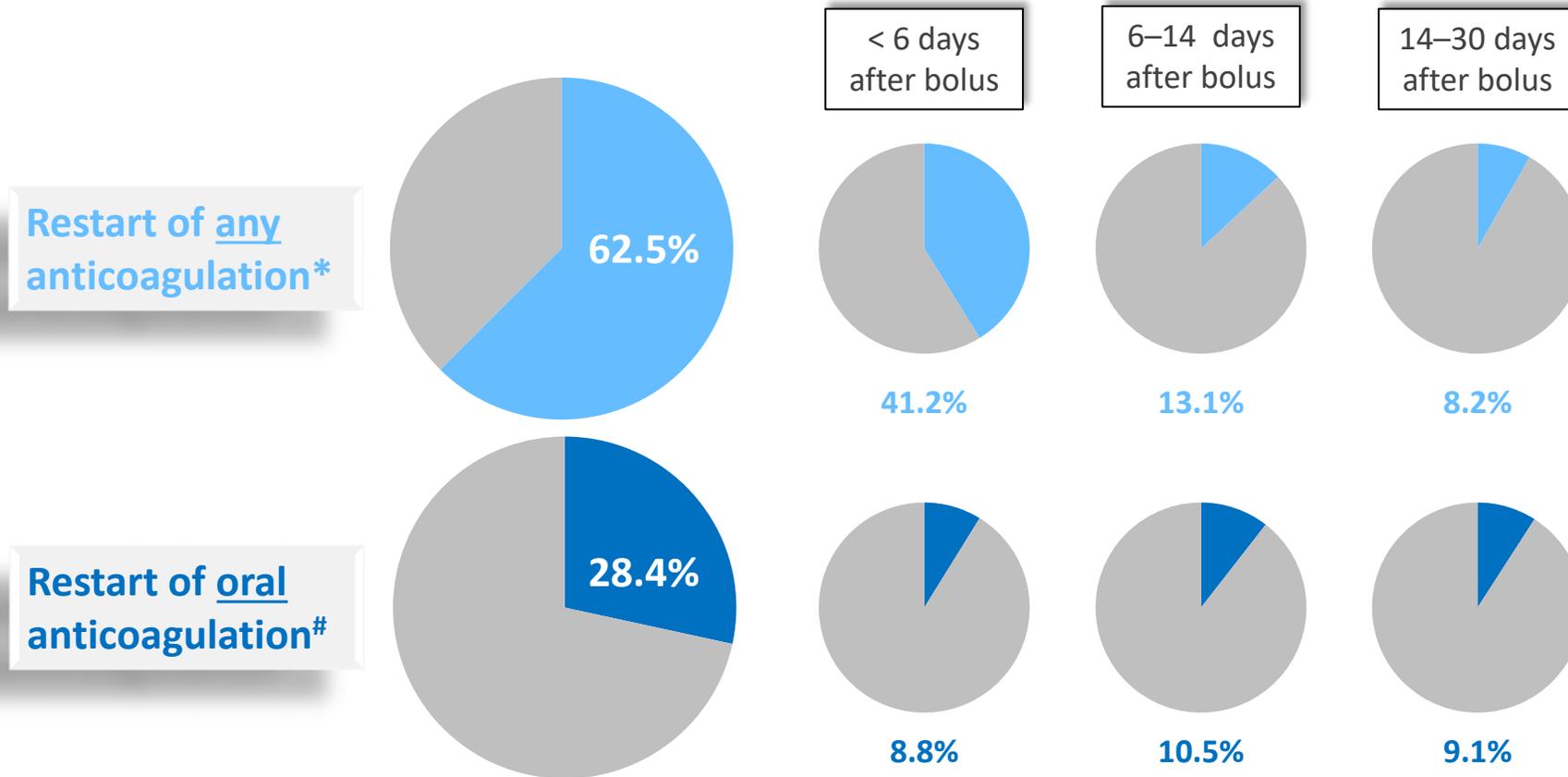
1. Connolly. Präsentiert beim WSC; 10.–12. Oktober 2023; Toronto, Kanada  
 2. Studie NCT03661528. Website ClinicalTrials.gov  
 3. In House Data, AstraZeneca. ALXN2070 18–513.

# ANNEXA-I: Thrombotische Ereignisse und Mortalität

	Andexanet alfa (n=263)	Vergleichstherapie (n=267)	Absoluter Unterschied mit Andexanet alfa (95%-KI)
Patient:innen mit $\geq 1$ thrombotischen Ereignissen, n (%) <sup>*,#</sup>	27 (10,3)	15 (5.6)	4,6 (0,1 – 9,2)
Transitorische ischämische Attacke, n (%)	0 (0)	0 (0)	-
Ischämischer Schlaganfall, n (%)	17 (6.5)	4 (1.5)	5,0 (1,5 – 8,8)
Myokardinfarkt, n (%)	11 (4.2)	4 (1.5)	2,7 (-0,2 – 6,1)
Tiefe Venenthrombose, n (%)	1 (0,4)	2 (0,7)	-0,4 (-2,4 – 1,5)
Lungenembolie, n (%)	1 (0,4)	6 (2.2)	-1,9 (-4,5 – 0,2)
Arterielle systemische Embolie, n (%)	3 (1.1)	2 (0,7)	0,4 (-1,7 – 2,7)
Gesamtmortalität, n (%) <sup>*,#</sup>	73 (27,8)	68 (25,5)	2,3 (-5,2 – 9,8)

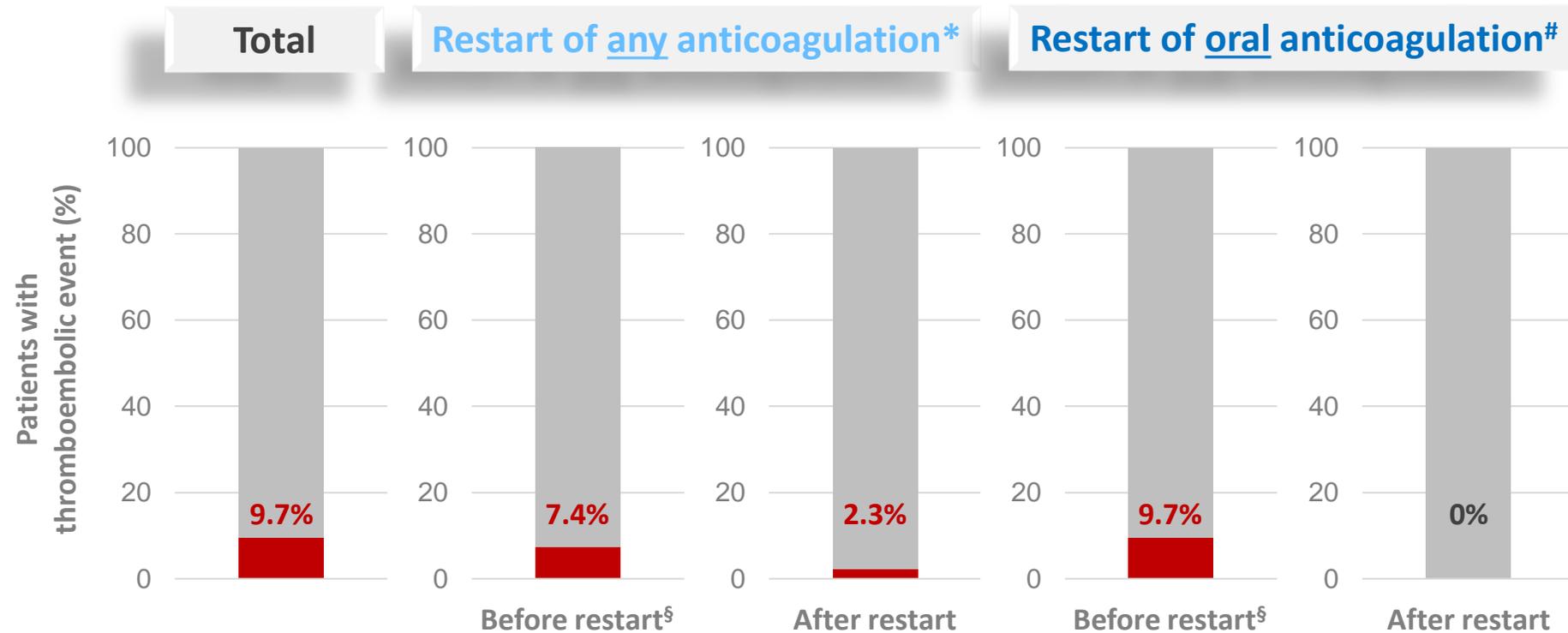
<sup>\*</sup>Festgelegt durch ein verblindetes Bewertungskomitee<sup>2</sup>; <sup>#</sup>Ausgewertet bis 30 Tage nach Randomisierung.<sup>2</sup>

## ANNEXA-4: Wiederbeginn einer Antikoagulation



\* Includes the use of any form of heparin or low-molecular-weight heparin, fondaparinux, or argatroban, or any oral anticoagulant, including vitamin K antagonists and non-vitamin K oral anticoagulants (at any dose and for any duration).  
 # Includes only the use of vitamin K antagonists or non-vitamin K oral anticoagulants (at any dose and for any duration).

## ANNEXA-4: Thrombotische Ereignisse



\* Includes the use of any form of heparin or low-molecular-weight heparin, fondaparinux, or argatroban, or any oral anticoagulant, including vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonists (at any dose and for any duration).

# Includes only the use of vitamin K antagonists or non-vitamin K oral anticoagulants (at any dose and for any duration).

<sup>§</sup> Included are thrombotic events that occurred in patients who never restarted anticoagulation.

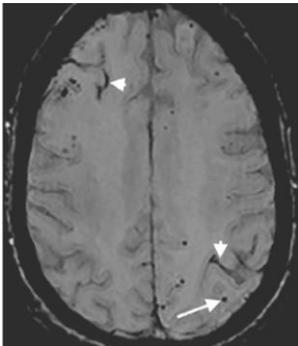
# Intrakranielle Blutungen unter DOAK-Einnahme

**Intrakranielle Blutung (ICH)**  
0,23–0,55% pro Jahr

**Intrazerebrale Blutung (ICB)**  
0,13–0,37% pro Jahr

**Subarachnoidale Blutung (SAB)**  
< 0,1% pro Jahr

**Subdurale (SDH)/epidurale Blutung**  
< 0,2%/< 0,1% pro Jahr



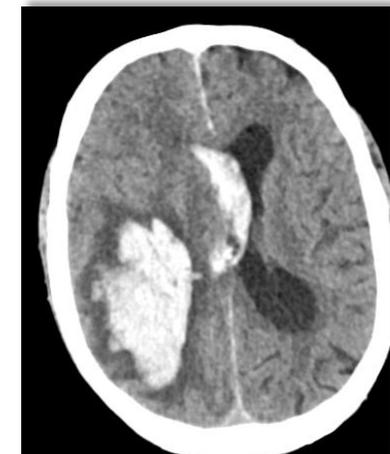
Zerebrale Amyloidangiopathie  
↓  
**Keine erneute Antikoagulation**

SAB ohne therapierbare Ursache wie z.B. Aneurysma oder arteriovenöse Malformation  
↓  
**Keine erneute Antikoagulation**

Traumatische Blutung  
↓  
**Antikoagulation ab 4 Wochen nach OP**

Nicht traumatische Blutung  
↓  
**Keine erneute Antikoagulation**

- 83-jähriger desorientierter Patient
  - OAK mit Rivaroxaban 1 × 15 mg/Tag bei VHF (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score 3)
  - Letzter Einnahmezeitpunkt unklar
  - **Schockraum:** Armbetonte Hemiparese links, Blickwendung nach rechts, schwere Dysarthrie
  - **CCT:** Intrazerebrale Blutung loco typico mit Ventrikelinbruch und Mittellinienverlagerung, am ehesten hypertensiv bedingt



Hämostaseologie		28.10.20
Diagnostik		20:43
Quick	<input type="checkbox"/> (84 - 129) %	82 $\Delta$ L
Quick (INR)	<input type="checkbox"/> ""	1.1 $\Delta$
PTT (partielle Thromboplastinzei...	<input type="checkbox"/> (23 - 30) Sekunde(n)	29 $\Delta$
Thrombinzeit	<input type="checkbox"/> (<19.0) Sekunde(n)	15.4 $\Delta$
Fibrinogen nach Clauss	<input type="checkbox"/> (1.60 - 3.40) g/l	4.69 $\Delta$ H

Rivaroxaban 273 ng/ml

## Andexanet alfa: Dosierung nach Fachinformation (Rivaroxaban)

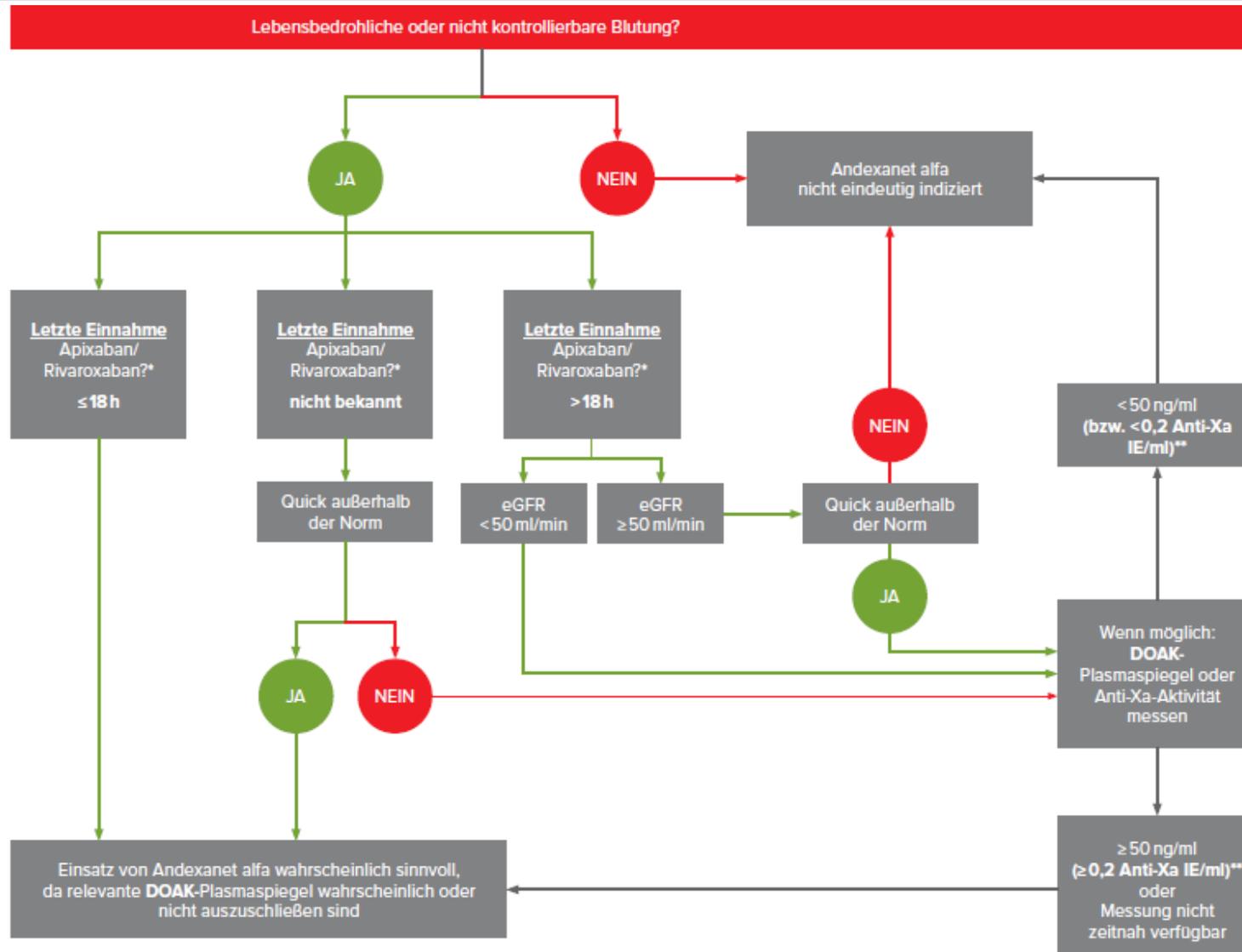
**Tabelle 3: Zusammenfassung des Dosierungsschemas zur Aufhebung der Rivaroxaban-Wirkung**

FXa-Inhibitor	Letzte Dosis	Zeitpunkt der letzten Einnahme vor Beginn der Ondexxya-Gabe	
		< 8 Stunden oder nicht bekannt	≥ 8 Stunden
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Niedrige Dosis	Niedrige Dosis
	> 10 mg/ Nicht bekannt	Hohe Dosis	

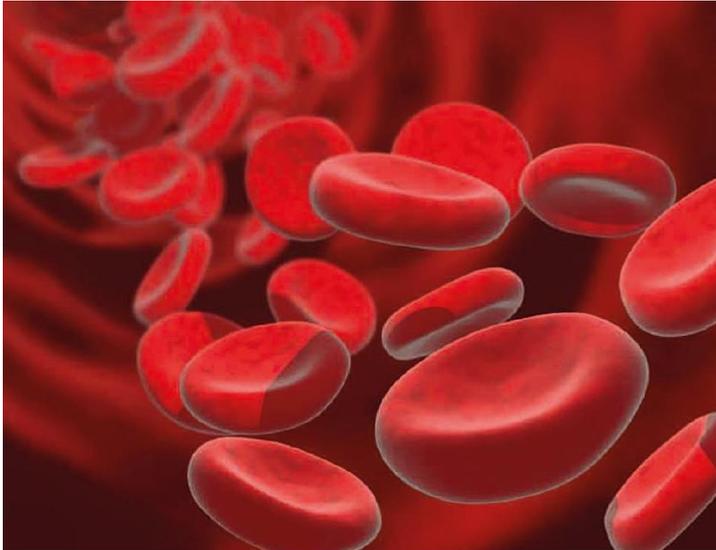
**Tabelle 1: Dosierungsschemata**

	Initiale intravenöse Bolusgabe	Intravenöse Dauerinfusion	Gesamtzahl der benötigten 200 mg-Durchstechflaschen
Niedrige Dosis	400 mg mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 30 mg/min	4 mg/min über 120 Minuten (480 mg)	5
Hohe Dosis	800 mg mit einer anzustrebenden Infusionsgeschwindigkeit von 30 mg/min	8 mg/min über 120 Minuten (960 mg)	9

# Entscheidungshilfe beim Einsatz von Andexanet alfa



# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



13. Eppendorfer Gerinnungssymposium  
**Blutungen und  
Thromboembolien im Fokus**

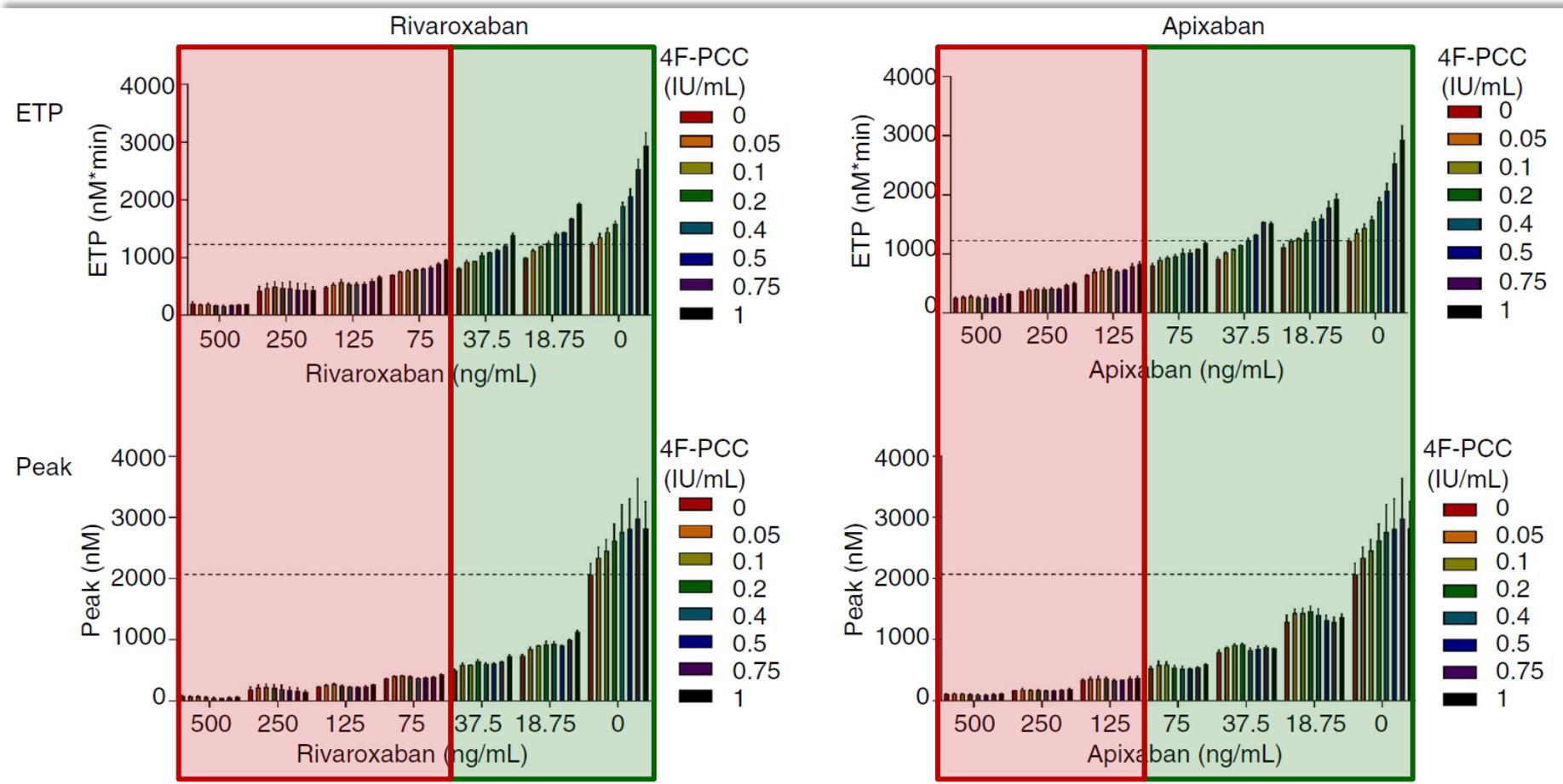
Sonnabend, 16. Dezember 2023 um 9 Uhr  
Dorint Hotel Hamburg-Eppendorf

## Veranstaltungsort

**Dorint Hotel Hamburg-Eppendorf**  
Martinistr. 72 | 20251 Hamburg  
Tel.: (040) 570150-0 | E-Mail: [Info.hamburg@dorint.com](mailto:Info.hamburg@dorint.com)

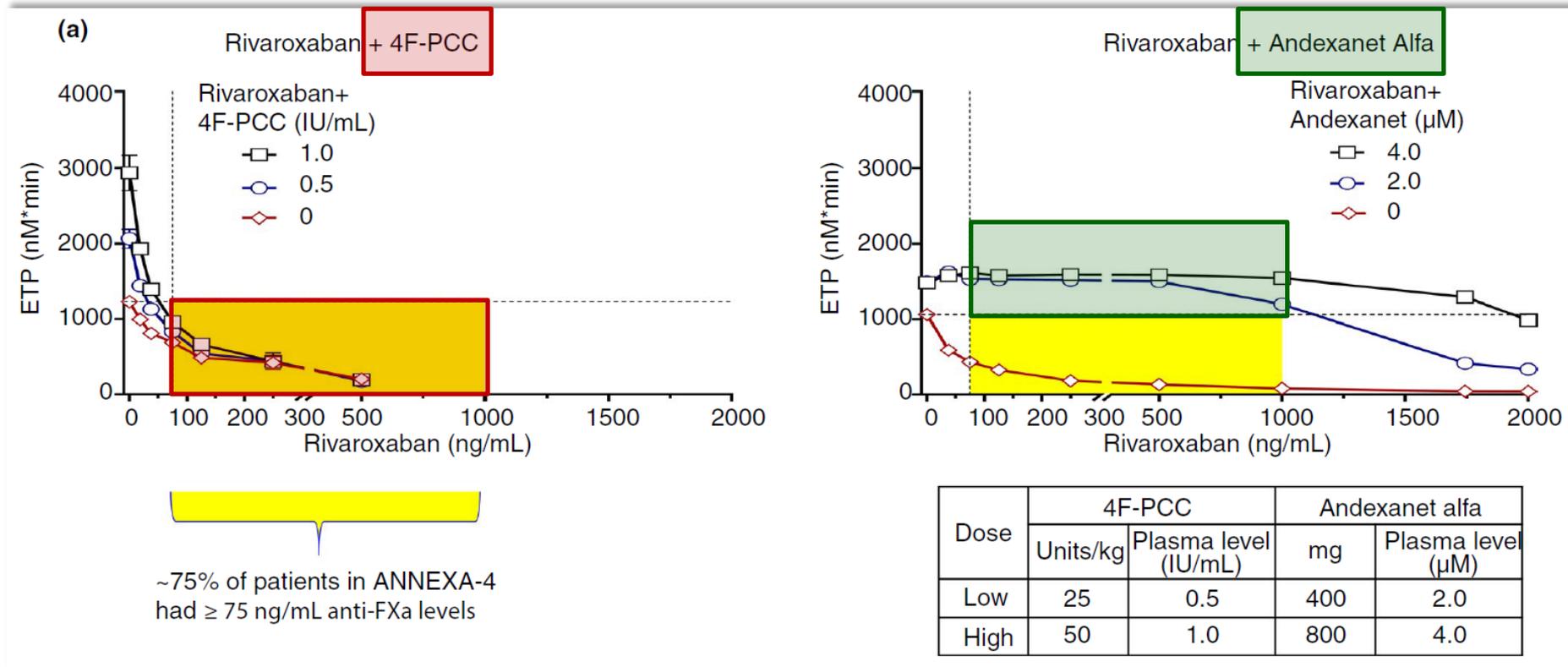


# Effekt von **PCC** (PPSB) auf die TF-induzierte Thrombingenerierung



**PCC** Prothrombinkomplex-Konzentrat  
**TF** Tissue-Faktor  
**ETP** Endogenes Thrombinpotential

# Effekt von **Andexanet alfa** auf die TF-induzierte Thrombingenerierung



**PCC** Prothrombinkomplex-Konzentrat  
**TF** Tissue-Faktor  
**ETP** Endogenes Thrombinpotential

# (Wieder-)Beginn der Antikoagulation nach **intrakranieller Blutung**

## Fortsetzung / Neustart DOAK-Einnahme?

**Faktoren, die für ein weiteres Aussetzen und gegen eine Fortführung der Antikoagulation sprechen:**

- Keine reversible / behandelbare Ursache der Blutung
- Multiple zerebrale Mikroblutungen
- Schwere intrakranielle Blutung
- Fortgeschrittenes Lebensalter
- Blutung während einer Unterbrechung der Antikoagulation
- Unkontrollierte arterielle Hypertonie
- Blutung während adäquat oder unterdosierter DOAK-Einnahme
- Chronischer Alkoholkonsum
- Notwendigkeit einer dualen Plättchenhemmung nach PCI

Nach multidisziplinärem Entscheidungsprozess  
Bevorzugung einer Fortsetzung der Antikoagulation

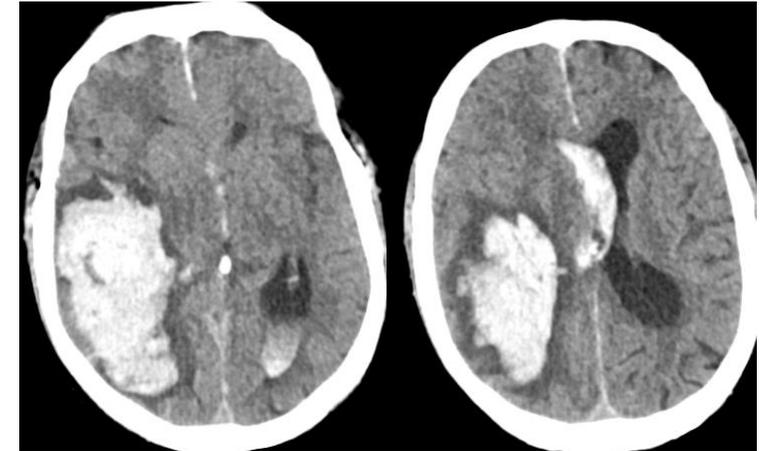
**Nein**

Abwägung keine Antikoagulation vs.  
Vorhofverschluss\*

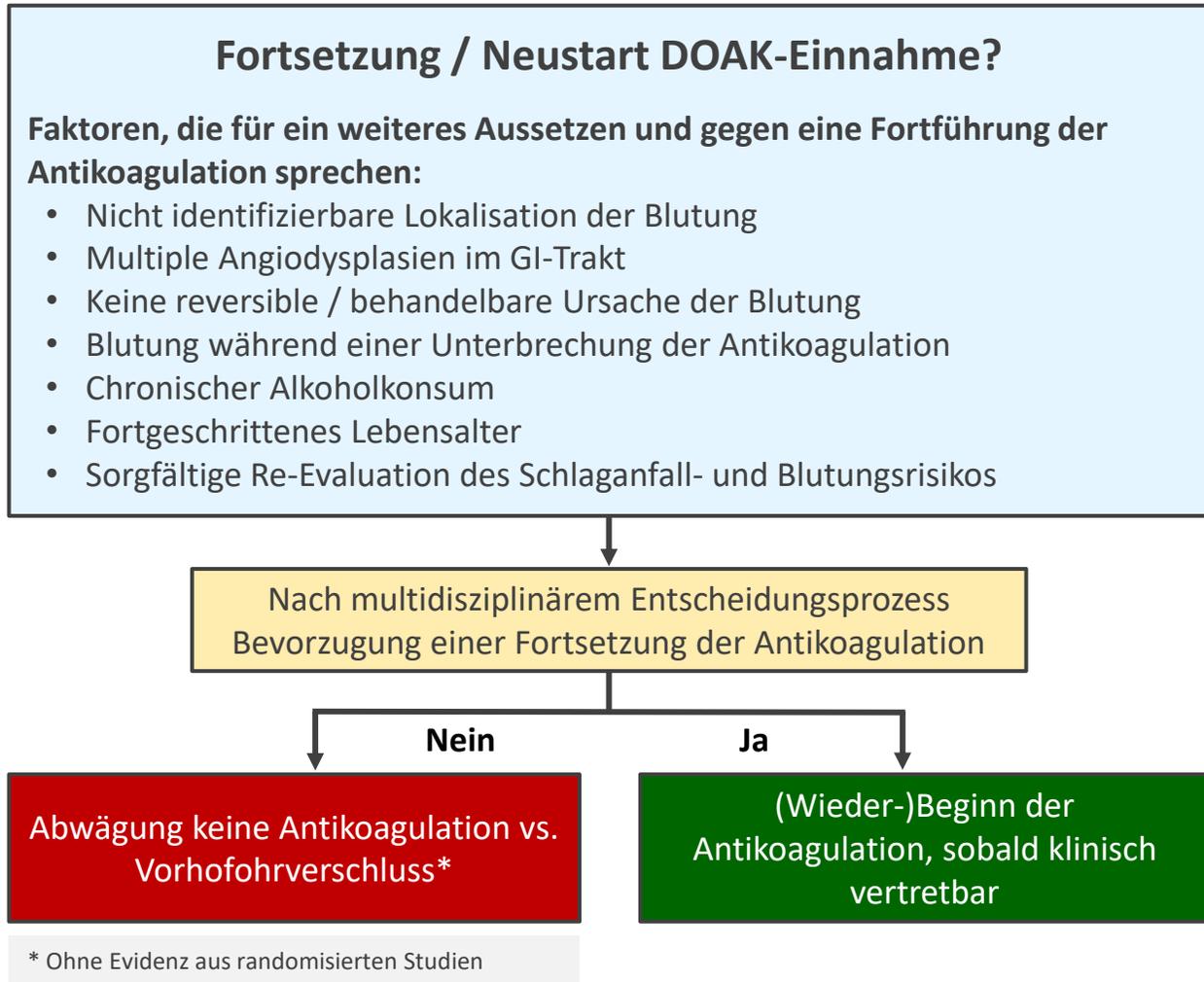
\* Ohne Evidenz aus randomisierten Studien

**Ja**

Erwäge (Wieder-)Beginn der  
Antikoagulation nach 4–8 Wochen  
(multidisziplinäre Entscheidung)



# (Wieder-)Beginn der Antikoagulation nach **GI-Blutung**



<https://medicalxpress.com/news/2019>