

Antikoagulantien am Universitätsklinikum Leipzig

Leitung: Prof. Dr. med. Sirak Petros, Leiter des Zentrums für Hämostaseologie

Erstellt unter der Mitarbeit folgender Kollegen (in alphabetischer Reihenfolge):

- Axel Dürrbeck, Klinikapotheke
- OA Dr. med. Lars Fischer, Kinderklinik
- Dr. med. Nora Jahn, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie
- OA Dr. med. Thorsten Kaiser, Institut für Labormedizin
- Prof. Dr. med. Ulrich Laufs, Klinik & Poliklinik für Kardiologie
- OA Dr. med. Michael Metze, Klinik & Poliklinik für Kardiologie
- OÄ Dr. med. Katja Mühlberg, Klinik & Poliklinik für Angiologie
- OA Dr. med. Stefan Niebisch, Klinik für Viszeralchirurgie
- OA Dr. med. Christian Pfrepper, Bereich Hämostaseologie
- Dr. rer. nat. Yvonne Remane, Klinikapotheke
- Dr. med. Tonja Weber, Klinik für Traumatologie und Unfallchirurgie

Diese kurze Zusammenfassung soll lediglich als Hilfe über die Anwendung der am UKL verfügbaren Antikoagulantien betrachtet werden. Sie widmet sich an erster Stelle der Anwendung der Medikamentengruppen, welche die plasmatische Gerinnung beeinflussen. Über kritische Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge sind die Autoren stets dankbar.

Leipzig, April 2020

Den Gerinnungsdienst erreichen Sie bei Fragen rund um die Uhr, einschließlich an Wochenenden und Feiertagen, unter der Rufnummer 0151-12234113.

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>				Version:	4	1
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Abkürzungsverzeichnis	3
2. Verfügbare Präparate	4
3. Indikationen	5
4. Perioperatives Management von antikoagulierten Patienten	16
5. Antikoagulation im Kindesalter	25
6. Monitoring von Antikoagulation	28
7. Antagonisierung von Antikoagulantien	30
8. Literatur	34

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>				Version:	4	2
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

1. Abkürzungsverzeichnis

ACCP	American College of Chest Physicians
ACS	Acute coronary syndrome, Akutes Koronarsyndrom
aXa	Anti-Faktor Xa
BMS	bare metal stent
DES	drug eluting stent
DTI	direkter Thrombininhibitor
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
DXAI	direkter Faktor Xa-Inhibitor
FKZ	Frauen- und Kinderzentrum
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
IE	internationale Einheiten
KG	Körpergewicht
LE	Lungenarterienembolie
NMH	niedermolekulares Heparin
NSTEMI	Herzinfarkt ohne ST-Hebung
POD	postoperativer Tag
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
UKL	Universitätsklinikum Leipzig
UFH	unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VHF	Vorhofflimmern/Vorhofflattern
VTE	venöse Thromboembolie (Thrombose und/oder Lungenembolie)

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>				Version:	4	3
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

2. Verfügbare Präparate

Am Universitätsklinikum sind nicht alle antithrombotisch zugelassenen Substanzen für die reguläre Arzneimittelbestellung gelistet. Für diese Entscheidung sind sicherheits- und wirtschaftsrelevante Aspekte verantwortlich. Die Arzneimittelkommission führt zusammen mit dem Zentrum für Hämostaseologie und einzelnen Fachgebieten in regelmäßigen Abständen eine erneute Evaluation durch und wird die Listung und diesen Leitfaden aktualisieren. Eine entsprechend aktuelle Version wird in ROXTRA hinterlegt.

Tabelle 1. Am UKL gelistete Antikoagulantien

Parenterale Applikation
Intravenös unfraktioniertes Heparin (UFH) Argatroban (Argatra®) (nur bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT))
Subkutan UFH Tinzaparin (Innohep®) Fondaparinux (Arixtra®) Enoxaparin (Clexane®) (ausschließlich für Kinder)
Orale Applikation
Phenprocoumon (Falithrom®) Apixaban (Eliquis®) Rivaroxaban (Xarelto®) Edoxaban (Lixiana®) Dabigatran (Pradaxa®)
Plättchenfunktionshemmer Aspirin (ASS) Clopidogrel (Plavix®) Prasugrel (Efient®) Ticagrelor (Brilique®)

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>				Version:	4	4
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

3. Indikationen

3.1. Orale plasmatische Antikoagulantien

3.1.1. Phenprocoumon (Falithrom®, Marcumar®)

Phenprocoumon ist ein Vitamin-K-Antagonist (VKA) und allgemein bekannt, und wird deshalb an dieser Stelle nicht vertieft besprochen.

Bei Patienten mit Leberzirrhose und Lebersynthesestörung sollten bei einer spontanen INR >1,5 keine VKA zur Therapie von Thrombosen eingesetzt werden. Aufgrund der begrenzten Datenlage und der fehlenden Zulassung von direkten oralen Antikoagulantien bei fortgeschrittener Leberzirrhose (Child B und Child C) werden bei diesen Patienten vor allem niedermolekulare Heparine empfohlen, bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz müssen jedoch die jeweiligen Empfehlungen beachtet werden.

3.1.2. Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK)

Bei der Verordnung eines DOAK sollte darauf geachtet werden, dass der Patient im Besitz eines DOAK-Ausweises ist. Auf diesem sind Indikation, Dosierung und Einnahmezeitpunkt zu vermerken.

3.1.2.1. Apixaban (Eliquis®)

Tabelle 2. Indikationen von Apixaban.

	VTE-Prophylaxe Orthopädie ¹	Schlaganfall- Prophylaxe bei nicht- valvulärem Vorhof- flimmern	Verlängerte Erhal- tungstherapie VTE	Therapie VTE
2x tgl. 2,5 mg	+		+	
2x tgl. 5,0 mg		+		+

¹ Hüft- und Knie-Total-Endoprothese (bei evtl. geplanter Regionalanästhesie dürfen DOAK präoperativ nicht eingesetzt werden)

Anwendung und Dosierung:

- VTE-Prophylaxe: 2 x tgl. 2,5mg
- VTE-Therapie:
 - Tag 1-7: 2 x tgl. 10mg
 - ab Tag 8: 2 x tgl. 5mg
- Verlängerte Erhaltungstherapie nach 6 Monaten therapeutischer Antikoagulation:
 - 2 x tgl. 2,5mg
- Vorhofflimmern, Schlaganfallprophylaxe:
 - 2 x tgl. 5mg

Dosisreduktion:

- GFR > 30 ml/min: keine Einschränkung (2x5 mg)
- Vorhofflimmern: Dosis 2x 2,5 mg bei mindestens 2 der folgenden Kriterien:
 - Alter >= 80 Jahre
 - Körpergewicht <=60 kg
 - Serumkreatinin >=133 µmol/l
- GFR 15-29 ml/min:

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4	5
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

- Vorhofflimmern Dosisreduktion auf 2x2,5 mg
- VTE-Behandlung: Normaldosierung lt. Fachinformation jedoch mit Vorsicht aufgrund reduzierter Datenlage! Umstellung auf Falithrom® prüfen

3.1.2.2. Rivaroxaban (Xarelto®)

Tabelle 3. Indikationen von Rivaroxaban

	VTE- Prophylaxe Orthopädie ¹	Schlaganfall- Prophylaxe bei nicht- valvulärem VHF	Verlängerte Erhaltungs- therapie VTE	Therapie VTE	Prophylaxe atherothrom- botischer Ereignisse
1x tgl. 10 mg	+		+		
1x tgl. 20 (15) mg		+		+	
2 x tgl. 2,5 mg					+ (in Komb. mit Aggregations- hemmer)

¹ Hüft- und Knie-Total-Endoprothese (bei evtl. geplanter Regionalanästhesie dürfen DOAK präoperativ nicht eingesetzt werden)

Anwendung und Dosierung:

- VTE-Prophylaxe nach Hüft- und Knie-TEP: 1 x tgl. 10 mg
- VTE-Therapie:
 - Tag 1-21: 2 x tgl. 15 mg
 - ab Tag 22: 1 x tgl. 20 mg
- Verlängerte Erhaltungstherapie nach 6 Monaten therapeutischer Antikoagulation:
 - 1 x tgl. 10 mg
- Vorhofflimmern, Schlaganfallprophylaxe:
 - 1 x tgl. 20 mg
- Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse:
 - nach akutem Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern
 - 2x tgl. 2,5 mg in Kombination mit 1x 75-100 mg ASS oder 1x 75-100 mg ASS + 1 x 75 mg Clopidogrel oder Ticlopidin
 - Patienten mit KHK oder pAVK und hohem Ischämierisiko
2 x tgl. 2,5 mg in Kombination mit 1 x 75-100 mg ASS
Xarelto 2x2,5 mg kann für die Zeit des stationären Aufenthaltes pausiert werden

Dosisreduktion:

- GFR 15-49 ml/min:
 - VTE- Therapie: 1 x 15 mg, wenn Blutungsrisiko > Thromboserisiko
 - Vorhofflimmern, Schlaganfallprophylaxe: 1 x 15 mg
- GFR <15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen
- keine Dosisanpassung bei empfohlener Dosierung von 1x10mg

3.1.2.3. Edoxaban (Lixiana®)

Edoxaban ist zur Fortführung einer laufenden Therapie und bei begründeter Neueinstellung verfügbar.

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>				Version:	4	6
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

Anwendung und Dosierung:

- VTE-Prophylaxe nach Hüft- und Knie-TEP: keine Zulassung
- VTE-Therapie:
 - Tag 1-5: niedermolekulares Heparin, z.B. Innohep 175 IU/kg
 - ab Tag 6: 1 x tgl. 60 mg
- Vorhofflimmern, Schlaganfallprophylaxe:
 - 1 x tgl. 60 mg

Dosisreduktion:

- Dosisreduktion auf 1 x 30 mg bei einem oder mehreren der folgenden Kriterien:
 - GFR 15-50 ml/min
 - Körpergewicht \leq 60 kg
 - Medikation: Dronedaron, Ciclosporin, Erythromycin oder Ketoconazol
- GFR <15 ml/min: Anwendung nicht empfohlen

3.1.2.4. Dabigatran (Pradaxa®)

Dabigatran ist zur Fortführung einer laufenden Therapie und bei begründeter Neueinstellung verfügbar.

Anwendung und Dosierung:

- VTE-Prophylaxe nach Hüft- und Knie-TEP: 2 x 110mg
- VTE-Therapie:
 - Tag 1-5: niedermolekulares Heparin, z.B. Innohep 175 IU/kg
 - ab Tag 6: 2 x 150 mg
- Vorhofflimmern, Schlaganfallprophylaxe:
 - 2 x tgl. 150 mg

Dosisreduktion:

- Dosisreduktion auf 2x110mg empfohlen bei:
 - Patienten \geq 80 Jahren
 - Komedikation: Verapamil
- Dosisreduktion auf 2x110mg zu erwägen anhand individuellem Embolie- und Blutungsrisiko bei:
 - GFR 30-50 ml/min
 - Patienten 75-80 Jahre
 - Gastritis, Ösophagitis, gastrointestinaler Reflux
 - Erhöhtem Blutungsrisiko
- GFR < 30 ml/min: kontraindiziert

MERKE: Ein Routine-Monitoring von DOAKs ist nicht erforderlich. Für Ausnahmesituationen wie Verdacht auf Kumulation oder unklare Einnahme (siehe Abschnitt Monitoring).

MERKE: Die gleichzeitige Anwendung von DOAKs mit starken Inhibitoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein (z.B. Azolantimykotika, HIV-Proteaseinhibitoren) oder starken Induktoren von CYP3A4 und P-Glykoprotein (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Dexamethason oder Johanniskraut) wird aufgrund des geänderten Metabolismus der Medikamente nicht empfohlen. Sollte eine Umstellung auf ein alternatives Antikoagulanz nicht in Frage kommen, wird für Informationen zur Dosisreduktion der einzelnen DOAKs bei Interaktionen auf die Fachinformationen verwiesen.

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4	7
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

3.2. Parenterale Antikoagulantien

3.2.1. Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Das UFH ist das intravenös am häufigsten applizierte Antikoagulans zur therapeutischen Antikoagulation. Obwohl UFH auch für die Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) zugelassen ist, wurde es durch die besser wirksamen, nebenwirkungsärmeren und leichter handhabbaren niedermolekularen Heparine und das Pentasaccharid Fondaparinux großenteils ersetzt. Dennoch findet UFH bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz mit GFR < 20 ml/min seine berechnete Anwendung.

- Prophylaxe: 2-3 x 5.000 I.E. s.c., Adipositas: 3 x 7500 IE. s.c.
- Therapie: Ziel-aPTT 60-80 sek, Bolus 80 IE/kg KG, gefolgt von 18 I.E./kg KG/h
 - Zur besseren Steuerbarkeit und Vergleichbarkeit sollte der Perfusor mit 10.000 IE / 50 ml verwendet werden. Nur bei extrem hohen Dosierungen sollte die Konzentration auf 20.000 IE/50 ml erhöht werden
 - CAVE: unmittelbar postoperativ sollte auf eine Bolusgabe verzichtet werden, um Blutungskomplikationen zu vermeiden.

Tabelle 4. Empfehlung für eine Dosisanpassung UFH bei Standarddosierung mit 10.000 IE/ 50ml (nach [1, 2]).

aPTT (sek)	Anti-Xa (IE/ml)	Bolus (IE/kg)	Stop (min)	Änderung Laufrate
Initialdosis	Initialdosis	80		18 IE/kg/h (Initialrate)
< 34	<0.2	80		+ 4 IE/kg/h
35-59	0.2-0.29	40		+ 2 IE/kg/h
60-90	0.3-0.7	Nein		keine
91-110	0.71-0.8	Nein		- 1 IE/kg/h
111-180	0.81-0.9	Nein	30	- 2 IE/kg/h
>180	>0.9	Nein	60	- 3 IE/kg/h

Die Halbwertszeit ist interindividuell vor allem bei i.v.-Applikation stark abhängig von Dosis und z.B. Akut-Phase-Proteinen. Die therapeutische Anwendung sollte durch mindestens zwei tägliche Messungen der aPTT überwacht werden.

Therapiedosis bei extremem Körpergewicht (≥ 120 kg). Retrospektive Untersuchungen zeigen, dass adipöse Patienten langsamer im Zielbereich der aPTT sind [3, 4]. Pragmatische Dosierungen von beispielsweise „1000 IE/h“ führen bei ca. 30% der Patienten zu keiner therapeutischen Heparinisierung. [3] Pharmakologische Untersuchungen legen keinen linearen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und notwendiger Heparindosis nahe, sondern adipöse Patienten benötigen eine geringere Dosis (ca. 8%) [3] pro kg Körpergewicht [5]. Für die Dosierung wird hier auf Tabelle 5 verwiesen.

Dokumenttitel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4	8
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfeiffer	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

Tabelle 5. Empfehlung für eine Dosisanpassung UFH bei Adipositas (Körpergewicht ≥ 120 kg) bei Standarddosierung mit 10.000 IE/ 50ml (modifiziert nach [6, 7]).

aPTT (sek)	Anti-Xa (IE/ml)	Bolus (IE/kg)	Stopp (min)	Änderung Laufrate
Initialdosis	Initialdosis	60		15 IE/kg/h (Initialrate)
< 34	<0.2	60		+ 3 IE/kg/h
35-59	0.2-0.29	20		+ 1 IE/kg/h
60-90	0.3-0.7	Nein		keine
91-110	0.71-0.8	Nein		- 1 IE/kg/h
111-180	0.81-0.9	Nein	30	- 2 IE/kg/h
>180	>0.9	Nein	60	- 3 IE/kg/h

3.2.2. Tinzaparin (Innohep®)

Tinzaparin (Innohep®) ist aktuell das am UKL gelistete niedermolekulare Heparin zur parenteralen VTE-Prophylaxe und VTE-Therapie entsprechend der Zulassungsbestimmungen. Innohep 4500 IE ist seit September 2018 als Fertigspritze verfügbar und hat die Zulassung für hohes thrombembolisches Risiko. Nach AWMF Leitlinie können niedermolekulare Heparine, die für die Hochrisikoprophylaxe zugelassen sind, auch für Patienten mit mittlerem thrombembolischem Risiko eingesetzt werden.

Tabelle 6. Indikationen für Tinzaparin.

	Therapie ¹	Prophylaxe ²	Hämodialyse
Innohep® 175 IE/kg	+		
Innohep® 4.500 IE		+	
Innohep® multi 10.000 IE/ml			+

¹ nicht zur Behandlung von schweren Lungenembolien mit hämodynamischer Instabilität

² in begründeten Einzelfällen kann bei niedrigem Risiko oder in individueller Nutzen-Risikoabwägung 3500 IE eingesetzt werden

Dosierung

- Prophylaxe: Innohep® 4500 IE, Dosisanpassung bei Adipositas gemäß Tabelle 10
- Therapie: Innohep® 175 IE/kg Körpergewicht 1x tgl. s.c. (siehe Abb. 3)
 - ohne Einschränkungen anwendbar bis zu einer GFR von 30 ml/min
 - Dosierung bei Körpergewicht > 100 kg gemäß Tabelle 11

Gabezeitpunkt

Therapeutische und
halbtherapeutische Dosierung (≥ 6000 IE): Gabe morgens (nach Visite durch den Arzt)

Prophylaxe Dosierung:

Gabe abends

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4	9
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

Dosisstärke	Anti-Xa I.E.	Packungsgröße
innohep® 4.500 Anti-Xa I.E. Injektionslösung 	4.500 je Fertigspritze	10 x 0,45 ml (AP)

Abb. 1. Fertigspritze Tinzaparin (Innohep®) 4500 IE zur Thromboseprophylaxe bei mittlerem und hohem VTE-Risiko

Dosisstärke	Anti-Xa I.E.	Packungsgröße
innohep® multi 10.000 Anti-Xa I.E./ml Injektionslösung Zusätzlich auch zur Gerinnungshemmung während der Hämodialyse ⁵ 	50.000 je Flasche	10 x 5 ml Durchstechfl. (AP)

Abb. 2. Durchstechflasche Tinzaparin (Innohep®) zur Thromboseprophylaxe mit 6000 IE = 0,6 ml bei Patienten mit Adipositas oder bei halbtherapeutischer Dosierung im Rahmen eines Bridging

0,9 ml Fertigspritze*	bis 105	103	18.000	0,90
		97	17.000	0,85
0,8 ml Fertigspritze*	bis 94	91	16.000	0,80
		86	15.000	0,75
0,7 ml Fertigspritze*	bis 82	80	14.000	0,70
		74	13.000	0,65
0,6 ml Fertigspritze*	bis 71	69	12.000	0,60
		63	11.000	0,55
0,5 ml Fertigspritze*	bis 59	57	10.000	0,50
		51	9.000	0,45
0,4 ml Fertigspritze*	bis 48	46	8.000	0,40
		40	7.000	0,35
		34	6.000	0,30

Abb. 3. Dosierung von Tinzaparin (Innohep®) bei therapeutischer Dosierung anhand des Körpergewichtes.

MERKE: Die Konzentration von Innohep in den Fertigspritzen zur prophylaktischen Dosierung und im Multidose beträgt 10.000 IE/ml. Im Gegensatz dazu beträgt die Konzentration in den Fertigspritzen in der therapeutischen Dosierung 20.000 IE/ml. Um Dosierungsfehler zu vermeiden, sollte immer die zu verabreichende Dosierung von Innohep in IE und nicht in ml angeordnet werden.

Dosisreduktion:

- Niereninsuffizienz:
 - Die Anwendung bei einer GFR < 30 ml/min wird nicht empfohlen
 - Anhand der Datenlage besteht kein Hinweis auf eine Akkumulation bis zu einer GFR ≥ 20 ml/min
 - Bei Bedarf: anti-Xa-Kontrolle und Dosisanpassung. Zielbereich anti-Xa: 0,5-1,5 IU/ml, gemessen 4-6 h nach Gabe

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4	10
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

3.2.3. Fondaparinux (Arixtra®)

Tabelle 7. Indikationen für Fondaparinux.

	Prophylaxe			Therapie		
	Allgemeine Chirurgie	Traumatologie/Orthopädie	Innere Medizin	TVT/LE	Thrombophlebitis	ACS
2,5 mg (1,5 mg)	+	+	+		+	+
5 mg, 7,5 mg oder 10 mg				+		

Anwendung und Dosierung

- VTE Prophylaxe, akutes Koronarsyndrom und Behandlung der Thrombophlebitis:
 - Arixtra® 2,5 mg 1x tgl. sc.
 - Niereninsuffizienz: GFR 20-50 ml/min: Dosisreduktion auf 1,5 mg
GFR <20 ml/min: kontraindiziert
 - Patienten mit erhöhtem Körpergewicht:
 - Es existieren keine Empfehlungen zur Dosiserhöhungen auf 5 mg bei einem Körpergewicht > 100 kg.
 - Ggf. anti-Xa-Kontrolle bzw. Umstellung auf Tinzaparin (Innohep®)
- VTE-Therapie: nach Körpergewicht
 - < 50 kg: 1 x tgl. 5mg
 - 50-100 kg: 1 x tgl. 7,5 mg
 - > 100 kg: 1 x tgl. 10 mg
 - Niereninsuffizienz: GFR 30-50 ml/min:
 - Anwendung mit Vorsicht für maximal 7 Tage
 - Patienten > 100 kg: nach Initialdosis 10mg Dosisreduktion auf 1 x 7,5 mg erwägen
 - Nierensuffizienz: GFR < 30ml/min: kontraindiziert
- **MERKE:** bei chirurgischen Patienten erst postoperativ anzuwenden.






Arixtra 1,5 mg FS	
Arixtra 2,5 mg FS	
Arixtra 5 mg FS	
Arixtra 7,5 mg FS	
Arixtra 10 mg FS	

Abb. 4. Verfügbare Fertigspritzen von Fondaparinux (Arixtra®) zur Thromboseprophylaxe und Thrombosetherapie

Dokument-titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4 11	
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

3.2.4. Enoxaparin (Clexane®)

Clexane® wird am UKL aktuell ausschließlich für Anwendung bei Kindern zugelassen, da evidenzbasierte Daten zu niedermolekularen Heparinen bei Kindern fehlen und die meisten Erfahrungen mit diesem Medikament gemacht worden sind.

3.3. Antikoagulantien zur HIT-Therapie

Im UKL ist zur HIT-Therapie das Argatroban verfügbar. Der Einsatz alternativer Substanzen sollte nur nach hämostaseologischer Rücksprache erfolgen.

3.3.1. Argatroban (Argatra®)

Argatroban ist ausschließlich für intravenöse Applikation verfügbar. Argatroban 1 mg/ml 50 ml liegt als gebrauchsfertige Lösung vor und ist in eine Perfusor-Spritzenpumpe zu überführen.

Bei Argatra sollte die Leberfunktion stets beachtet werden, da es zu einer verlängerten Halbwertszeit bei Leberinsuffizienz kommen kann! Weiterhin wurde bei Patienten mit schweren Infektionen und Multiorgandysfunktionssyndrom eine verlängerte Halbwertszeit beobachtet.

Anwendung: Perfusorspritze 50 mg Argatra® (1mg/ml) anwendungsfertige Lösung

Anfangsdosierung: 0,5 µg/kg/min (kritisch kranker Patient) bzw. 1 µg/kg/min (Normalpatient)

Tabelle 8. Anfangsdosierung von Argatroban nach Körpergewicht.

Anfangsdosis (µg/kg/min)	Kilogramm	40	50	60	70	80	90	100	110	120
0,5 (kritisch krank)	Lauftrate (ml/h)	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3	3,3	3,6
1 (nicht kritisch krank)	Lauftrate (ml/h)	2,4	3	3,6	4,2	4,8	5,4	6	6,6	7,2

Therapiesteuerung, Dosisanpassung: aPTT, Zielbereich 60-90 sek (2x täglich)

Tabelle 9. Dosisanpassung von Argatroban nach aPTT (mod. nach. [8]).

aPTT (sek)	< 40	40-60	60-90	90-110	110-150	>150-180
Dosisanpassung (%)	30%	20%	0	-20%	-30%	-50%
	Pause für 2 Stunden					

Cave: Der Quick/INR-Wert wird unter der Therapie mit Argatroban reduziert gemessen, dies darf jedoch nicht zur Reduktion der Argatroban-Dosis führen. Diese Veränderung normalisiert sich nach Pausierung des Medikamentes. Bei Fragen zur Umstellung auf Vitamin K Antagonisten Rücksprache Hämostaseologie (0151-12234113).

3.3.2. Fondaparinux (Arixtra®)

Fondaparinux (Arixtra®) ist zur Therapie der HIT nicht zugelassen, gleichwohl ist es sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie in verschiedenen Studien erfolgreich eingesetzt worden. Bei Patienten mit HIT in der Anamnese sollte Fondaparinux mit Vorsicht eingesetzt werden. Der Einsatz bei der HIT ist „off-label“ und sollte jedoch nur nach hämostaseologischer Rücksprache erfolgen (Gerinnungsdienst 0151-12234113).

3.3.3 Direkte orale Antikoagulantien

Die direkten oralen Antikoagulantien sind nicht zur Therapie der HIT zugelassen. Sie interagieren aufgrund ihres Wirkmechanismus nicht mit HIT-Antikörpern und wurden in kleineren Studien getestet. Aufgrund dessen wurden sie bereits in Leitlinienempfehlung zur Therapie der HIT aufgenommen [9]. Da es sich um einen „off-label“ Einsatz handelt und das Sicherheitsprofil der DOAK bei HIT noch nicht ausreichend untersucht wurde, sollte jedoch vorher eine Rücksprache mit dem Gerinnungsdienst erfolgen.

3.4. Prophylaxe und Therapie der VTE bei Körpergewicht ≥ 120 kg

Übergewichtige Patienten sollten im Rahmen der Prophylaxe in die **Hochrisikogruppe** eingeordnet werden. [10, 11] Bei einem Körpergewicht über 120 kg (primär unabhängig vom BMI) als Konsens wird Tinzaparin (Innohep®) zur VTE-Prophylaxe empfohlen. Bei Niereninsuffizienz mit einer GFR < 20 ml/min wird die Anwendung von UFH 3 x 7.500 I.E. s.c. pro Tag empfohlen.

VTE-Prophylaxe. Es existieren kaum evidenzbasierten Daten zur VTE-Prophylaxe und Therapie bei Patienten mit einem BMI > 30 kg/m², jedoch legen retrospektive und wenige prospektive Daten eine erhöhte VTE-Inzidenz nahe, wenn keine Dosisanpassung in der Prophylaxe erfolgt [11]. Pharmakodynamische Untersuchungen legen aktuell eine annähernd lineare anti-Xa-Kinetik von Tinzaparin (bis 160kg) nahe [12]. Leider können diese auf Anti-Xa-Messungen nur bedingt für eine klinische Entscheidung genutzt werden, da es a) keinen Konsens bezüglich des optimalen Anti-Xa-Bereichs gibt [13], und b) keine starke Korrelation mit Blutungen respektive VTE-Ereignissen existiert [14]. In der aktualisierten Fachinformation von Innohep wird eine Dosierung von 50 Anti-Xa-Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht für Patienten mit extremem Körpergewicht empfohlen.

Tabelle 10. Dosierungsempfehlung für die Prophylaxe mit Tinzaparin bei extremem Gewicht

Gewicht (kg)	≤ 100	101-119	120-159	160-199	>200
Spritze (IE)	4500 IE	6000 IE ¹	8000 IE	10000 IE	12000 IE
Monitoring		Anti-Xa-Bestimmung 4 h nach Injektion an Tag 1,3,5,7			

¹ wird aus Innohep Multidose angewendet, bei Entlassung kann Clexane 60 mg verordnet werden

- Cave: Voraussetzung ist eine Nierenfunktion mit einer GFR von > 30 ml/min. Bei einer GFR zwischen 20-30 ml/min ist dieses Dosisschema nur nach Rücksprache mit dem Hämostaseologen anzuwenden (Gerinnungsdienst 0151-12234113).
- Vor kritischen Eingriffen (z.B. neuroaxiale Punktion, ZNS) ist ab der Dosierung von 6000 IE eine Therapiepause von mindestens 24h empfohlen. Bei einem kürzeren Zeitabstand

wird aufgrund fehlender Untersuchungen mit hohem Evidenzniveau dringend eine dezierte Patientenaufklärung gefordert.

- Die Applikation sollte vornehmlich in den Oberarm erfolgen, um eine bessere Resorption zu ermöglichen

Niereninsuffizienz:

- GFR 20-50 ml/min: siehe Tabelle 10
- GFR < 20 ml/min: 3x 7.500 I.E. s.c. UFH

VTE-Therapie

Eine pharmakodynamische Untersuchung an gesunden adipösen Probanden mit einem Körpergewicht von max. 165 kg, die Innohep 175 IU/kg erhalten haben, legt eine den normalgewichtigen Patienten vergleichbare Anti-Xa-Aktivität nahe. In der Fachinformation wird für Innohep keine obere Körpergewichtsgrenze definiert.

Dosierung bei Adipositas:

Körpergewicht < 165 kg: 175 IU/kg (siehe Tabelle 11)

Messung der Anti-Xa-Spiegel an Tag 1, 3, 5, 7 jeweils 4 h nach Gabe,

Ziel: 0,5 – 1,5 IU/ml

Die Applikation sollte vornehmlich in den Oberarm erfolgen, um eine bessere Resorption zu ermöglichen

Körpergewicht > 165 kg: Rücksprache Hämostaseologie (0151/12234113)

Als Dosierungsrichtlinie kann die folgende Tabelle verwendet werden:

Tabelle 11: Dosierungsempfehlung von Tinzaparin in therapeutischer Dosierung bei extremem Gewicht

Körpergewicht	Dosis (IE)	Dosierung Fertigspritzen (20.000 IE/ml) Angabe in ml
94-105	18.000	0.9
106-119	20.000	0,5 + 0,5
120-131	22.000	0.5 + 0.6
132-142	24.000	0.6 + 0.6
143-154	26.000	0.6 + 0.7
155-165	28.000	0.7 + 0.7
166-177	30.000	0.8 + 0.7
178-188	32.000	0.8 + 0.8
189-199	34.000	0.8 + 0.9
200-211	36.000	0.9 + 0.9

Vor Umstellung auf orale Antikoagulation bei Patienten > 130 kg Rücksprache Hämostaseologie empfohlen.

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4 14	
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

3.5. Prophylaxe und Therapie der VTE in der Schwangerschaft

Aufgrund ihrer fehlenden Plazentagängigkeit sind niedermolekulare Heparine Mittel der Wahl für die Prophylaxe und Therapie der VTE in der Schwangerschaft. Hierzu ist am Universitätsklinikum Leipzig Tinzaparin verfügbar.

Im Gegensatz zu niedermolekularen Heparinen ist Fondaparinux plazentagängig, so dass die Anwendung nur im begründeten Einzelfall und nach expliziter Aufklärung erfolgen sollte. Die Anwendung von direkten oralen Antikoagulantien in der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Fälle, bei denen direkte orale Antikoagulantien in der Schwangerschaft angewendet wurde, sollten behördlich gemeldet werden.

Da auch für Vitamin K Antagonisten (Phenprocoumon und Warfarin) teratogene und embryotoxische Effekte nachgewiesen sind, sollte bei Patientinnen mit mechanischen Herzklappen eine kardiologisch-, hämostaseologische Mitbetreuung bereits präkonzeptionell erfolgen.

CAVE: Die Anwendung von niedermolekularen Heparinen in der Schwangerschaft stellt trotz langjähriger Erfahrung einen off-label use dar, über den die Patientinnen aufgeklärt werden müssen. Bei Fragen Rücksprache Gerinnungshandy.

- Prophylaxe in der Schwangerschaft:
 - bis 50 kg KG 3500 IE Innohep®
 - 50-90 kg KG 4500 IE Innohep®
 - > 90 kg KG 7000 IE Innohep® (1 x tgl. 2 Spritzen à 3500 IE)
- Therapie in der Schwangerschaft: Innohep® 175 IE/kg

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>				Version:	4	15
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

Tabelle 12. Thromboseprophylaxe (Primärprophylaxe)

Medikament	Indikation			
	Nicht-chirurgisch	Präoperativ	Postoperativ ohne PDK	Postoperativ mit PDK
UFH	2-3 x 5.000 IE s.c.,		2-3 x 5.000 IE s.c.	
Innohep®	1x 4.500 IE s.c.		1x 4.500 IE s.c.	
Arixtra®	1x 2,5mg s.c.	pausieren	1x 2,5mg	
Eliquis®	keine Zulassung		2x 2,5mg oral, nur Knie- und Hüft-TEP	Nicht anwenden.
Xarelto®	Keine Zulassung		1x10mg oral, nur Knie- und Hüft-TEP	
Bei Niereninsuffizienz eGFR < 20ml/min	UFH: 2-3 x 5.000 IE s.c.	2-3 x 5.000 IE s.c., 12h präop pausieren	UFH: 2x 5.000 IE s.c.	UFH: 2x 5.000 IE s.c.
Niereninsuffizienz eGFR 20-50ml/min	Innohep 1x 4.500 IE s.c.		Innohep: 1x 4.500 IE s.c.	
	Arixtra: 1x 1,5mg s.c.		Arixtra: 1x 1,5mg s.c.	
Körpergewicht >100 kg	Tabelle 10			
Extremes Körpergewicht und Niereninsuffizienz	eGFR 30-50ml/min: Tabelle 10 und Anti-Xa-Monitoring eGFR 20-30ml/min: Tabelle 10 und Anti-Xa-Monitoring eGFR < 20 ml/min: 3x 7.500 IE UFH s.c.			

Die Tabelle 12 und Tabelle 13 stellen verschiedene Therapieoptionen dar, die entsprechend der Patienteneigenschaften (z.B. Niereninsuffizienz) und des Behandlungsumfelds (z.B. geplante OP mit Periduralanästhesie, etc.) ausgewählt werden müssen.

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel	Version:	4
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros
		L. Änderung von:	Dr. Pfeiffer
		Zielbereich:	UKL
		Autoren:	AG Hämostase
		Gültig bis:	30.04.2021

Tabelle 13. Therapieoptionen Therapie und Sekundärprophylaxe

Indikation						
Thrombophlebitis	Tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie (VTE)			Vorhofflimmern	Mechanische Herzklappen	
	Initial- und Erhaltungstherapie	Verlängerte Erhaltungstherapie				
UFH	ggf. Prophylaxe	Nach aPTT	Umstellung auf orales Präparat anstreben	Nach aPTT	Nach aPTT	
Innohep®	ggf. Prophylaxe	1x 175 IE/kg KG s.c.	Umstellung auf orales Präparat anstreben	Keine Zulassung	Keine Zulassung	
Arixtra®	1x 2,5mg s.c. ¹	1x 5 – 10 mg s.c. je nach Körpergewicht	Umstellung auf orales Präparat anstreben	Keine Zulassung		
Eliquis®	Keine Zulassung	2x 10mg d1-7, dann 2x 5 mg	2x 2,5mg	2x 5mg		
Xarelto®	Keine Zulassung	2x 15mg d1-21, dann 1x20mg	1x 10mg	1x 20mg		
Falithrom®/Marcumar®	Keine Zulassung	Überlappend, INR 2-3	INR 2-3	INR 2-3	INR 2-3 (Mitralklappe lt. Ausweis)	
Niereninsuffizienz	<u>UFH:</u> 2x 5.000 IE s.c. <u>Innohep:</u> nur bei eGFR ≥ 20ml/min <u>Arixtra:</u> nur bei eGFR ≥ 30ml/min <u>Eliquis:</u> eGFR 15-29 ml/min mit Vorsicht, <15ml/min nicht anwenden <u>Xarelto:</u> eGFR 15-49 ml/min: 15mg, wenn Blutungsrisiko > Thromboserisiko <u>Falithrom/Marcumar:</u> INR 2-3	<u>UFH:</u> nach aPTT <u>Innohep:</u> nur bei eGFR ≥ 20ml/min, ggf. Kontrolle Anti-Xa <u>Arixtra:</u> nur bei eGFR ≥ 30ml/min <u>Eliquis:</u> eGFR 15-29 ml/min mit Vorsicht, <15ml/min nicht anwenden <u>Xarelto:</u> eGFR 15-49 ml/min: 15mg, wenn Blutungsrisiko > Thromboserisiko <u>Falithrom/Marcumar:</u> INR 2-3		<u>UFH:</u> nach aPTT <u>Eliquis:</u> eGFR 15-29 ml/min mit Vorsicht, <15ml/min nicht anwenden <u>Xarelto:</u> eGFR 15-49 ml/min: 15mg <u>Falithrom/Marcumar:</u> INR 2-3	<u>UFH:</u> nach aPTT <u>Falithrom/Marcumar:</u> INR 2-3 (Mitralklappe lt. Ausweis)	
Körpergewicht >120 kg	1x 2,5mg s.c. ¹	Siehe Tabelle 11, Umstellung nach RS Hämostaseologie				

¹ Behandlung der Thrombophlebitis für 45 Tage mit Fondaparinux (Arixtra®) möglich [15].

Dokumenttitel:	Antikoagulantienfibel	Version:	4
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros
		L. Änderung von:	Dr. Pfeiffer
		Zielbereich:	UKL
		Autoren:	AG Hämostase
		Gültig bis:	30.04.2021

4. Perioperatives Management von antikoagulierten Patienten

Das Pausieren einer Antikoagulation kann aus verschiedenen Gründen notwendig sein, z.B. bei geplanter Operation oder invasiver Diagnostik, Thrombophilie-Diagnostik, Blutungskomplikation oder Akkumulation. Andererseits können bestimmte Prozeduren auch unter Fortsetzung einer Antikoagulation durchgeführt werden, z.B. Zahnextraktionen oder Kataraktoperationen. Ob eine Überbrückung mit einem alternativen Antikoagulans notwendig ist, ist abhängig vom Präparat und der zugrundeliegenden Indikation.

Konsens besteht bei Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten in drei Behandlungssituationen[16, 17]:

- keine Unterbrechung der Antikoagulation bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko
- Überbrückende Antikoagulation bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko bei Patienten mit hohem Thromboembolierisiko
- Pausierung der Antikoagulation bei Patienten mit niedrigem Thromboembolierisiko
- Individuelle Risiko-Nutzenabwägung bei Patienten mit intermediärem Thromboembolierisiko

In der kürzlich publizierten prospektiv randomisierten Bridge-Studie [18] wurde bei 1884 Patienten das perioperative Bridging von VKA mit einer therapeutischen Dosis von niedermolekularem Heparin (2x100IU/kg KG Dalteparin) mit der Gabe eines Placebos verglichen. Das Auftreten von arteriellen Embolien war in beiden Gruppen gleich (0,3 vs. 0,4%), wobei große Blutungen vermehrt in der Gruppe auftraten, die mit Dalteparin behandelt wurden (3,2% vs. 1,3%, $p=0,005$). Jedoch war in dieser Studie die Anzahl der Patienten mit einem hohen Risiko für arterielle Embolien unterrepräsentiert. Der mediane CHADS₂ Score lag bei 2,3 und nur 3% der Patienten hatten einen CHADS₂ Score von 5 - 6, so dass für diese Patientengruppe keine generelle Empfehlung zum Verzicht auf eine perioperative Umstellung auf ein niedermolekulares Heparin gegeben werden kann.

In einer aktuellen deutschen Empfehlung [19] wird eine Stratifizierung des Risikos von thrombo-embolischen Komplikation vorgenommen und anhand dieser eine risikoadaptierte Dosierung des niedermolekularen Heparins empfohlen.

Basierend auf diesen Daten wird für das perioperative Management folgende Risikostratifizierung empfohlen:

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>				Version:	4 16	
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

Tabelle 14. Perioperatives Management von Patienten mit Vorhofflimmern und bei Z.n. Thrombose und operativem Eingriff mit hohem Blutungsrisiko

Thromboembolie- risiko	Hoch (> 10 % / Jahr)	Mittel (5–10 % / Jahr)	Gering (< 5 % / Jahr)
Vorhofflimmern	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score > 7 Zerebrale Ischämie < 3 Mon. Hochgradige Mitralstenose Z.n. Kardioversion < 4 Wo- chen	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 5–7	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score 0–4 keine zerebrale Ischämie
Thrombose / Lun- genembolie	VTE < 3 Monate VTE plus schwere Throm- bophilie ²	VTE > 3 Monate ¹	
Empfehlung periope- ratives Mangement	NMH: Therapiedosis Prä OP: letzte Gabe Innohep 175 IU / kg KG 24h vor OP ⁴ Post OP: POD0 4500 IE Innohep ⁵ abends POD1 90 IU/kg Innohep mor- gens Ab POD2 175 IU/Kg Innohep morgens	NMH: halbtherapeutische Dosis ³ Prä OP: letzte Gabe Innohep 90 IU / kg KG 24h vor OP ⁴ Post OP: POD0 und POD1 4500 IE ⁵ Innohep abends Ab POD2 90 IU/kg Innohep morgens	NMH: Hochrisiko- Prophylaxe-Dosis ³ Prä OP: letzte Gabe Innohep 90 IU / kg KG 24h vor OP ⁴ Post OP: 4500 IE Innohep abends ⁵

¹ Rücksprache Hämostaseologie / Angiologie bei Patienten mit tumorassoziierter Thrombose, bei persistierendem Risikofaktor, rezidivierender Thrombose und Patienten ohne Kontrollduplexsonographie mit nachgewiesener Rekanalisation

² Protein C-, Protein S-, Antithrombinmangel, Antiphospholipidsyndrom, kombinierte Thrombophilie

³ Postoperativ tägliche Reevaluation, ab wann eine therapeutische Antikoagulation wieder begonnen werden kann

⁴ Gabe von Innohep präoperativ nur bei Bridging von Faliethrom, bei DOAK Absetzen von DOAK nach Schema

⁵ Bei Körpergewicht > 100 kg Dosierungsempfehlung aus Tabelle 10 anwenden

MERKE: Bei Patienten unter DOAK ist keine präoperative Gabe von NMH erforderlich – präoperative Pausierung von DOAK nach Tabelle 16.

Tabelle 15. CHA₂DS₂-Vasc-Score

Merkmal	Punkte
Herzinsuffizienz	1
arterielle Hypertonie	1
Alter ≥75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
stattgehabter Schlaganfall / TIA/ Thrombembolie	2
Gefäßerkrankung (z.B. Myokardinfarkt)	1
Alter 65-74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1

Grundsätzlich sollte die Entscheidung individuell unter Abwägung aller Risikofaktoren getroffen werden. Dazu gehören Blutungs- und Thrombose- bzw. Verschlussrisiko, Begleiterkrankungen, Alter, Dringlichkeit und Notwendigkeit des Eingriffes oder der Diagnostik, Anästhe-

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4	17
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

sieverfahren, sowie Art des Antikoagulans. Grundsätzlich unterscheidet sich das Pausieren zur Thromboseprophylaxe bei VHF oder Z.n. VTE von der Situation bei Patienten mit künstlichen Herzklappen oder mit Koronarstents.

MERKE: bei mechanischen Herzklappen keine NMH-Gabe, sondern ausschließlich iv.-Heparinisierung (UFH) unter stationären Bedingungen mit 2x täglicher aPTT-Kontrolle!

Das Blutungsrisiko eines operativen Eingriffes ist von vielen patientenspezifischen Faktoren wie Begleitmedikation, Leber- und Nierenfunktion abhängig, so dass die Entscheidung ob eine Pausierung der Antikoagulation erfolgen muss, individuell durch den Operateur getroffen werden sollte. Zur Orientierung können Leitlinienempfehlungen und Expertenmeinungen herangezogen werden [16, 20, 21].

Spiegelbestimmungen. Da sich auch mit Laborbestimmungen das Blutungsrisiko nicht voraussagen lässt, ist eine Spiegel- oder Funktionsdiagnostik selten indiziert. Vielmehr sollten Empfehlungen befolgt werden.

Präoperative Pausierung von NMH und UFH

24 h vor einer invasiven Intervention sollte die letzte Applikation einer therapeutischen NMH-Gabe erfolgen. Bei prophylaktischer Dosierung kann die letzte Gabe 12 h vor dem Eingriff erfolgen. UFH intravenös sollte 4 h vor dem Eingriff (bezogen auf die Schnitzeit) pausiert werden.

4.1. Perioperatives Management von DOAK

Bei Patienten unter DOAK ist keine präoperative Gabe von NMH erforderlich. Vor der Intervention sollten DOAK in Abhängigkeit von operativem Blutungsrisiko und Nierenfunktion abgesetzt werden (siehe Tabelle 16).

Die postoperative Gabe von NMH oder UFH sollte nur nach Eingriffen mit einem hohen Blutungsrisiko erfolgen. Zu Dosierung der NMH siehe Tabelle 13 und 14, sowie Abbildung 3. Bei niedrigem Blutungsrisiko und normaler Nierenfunktion können DOAK bei sicherer Blutstillung in der Regel am Tag nach dem Eingriff wieder begonnen werden. Dies gilt jedoch nicht bei Vorhandensein eines Periduralkatheters.

Tab. 16. DOAK-Pausierung vor operativen Eingriffen [22]:

DOAC	Blutungsrisiko	Tag -5	Tag -4	Tag -3	Tag -2	Tag -1	OP-Tag
Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban	hoch						
	niedrig						
Dabigatran GFR ≥ 50 ml/min	hoch						
	niedrig						
Dabigatran GFR ≤ 50 ml/min	hoch						
	niedrig						

- Tag, an dem das DOAK nach Medikamentenplan eingenommen werden sollte
- Tag, an dem kein DOAK eingenommen werden sollte

Bei Patienten mit Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban und einer GFR von 15-29 ml/min wird vor einem Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko eine Pausierung von ≥ 36 h empfohlen [22].

4.2. Perioperatives Management von VKA

niedriges Blutungsrisiko: keine Pausierung erforderlich, Eingriff unter therapeutischem INR möglich (INR 2-3). Alternativ kann in enger Abstimmung zwischen Patient und Operateur eine Reduktion der Dosis mit Erreichen einer niedrigtherapeutischen INR zwischen 1.5-2 besprochen werden. Dies ist nur bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko und niedrigem thromboembolischen Risiko möglich.

mittleres bis hohes operatives Blutungsrisiko: Perioperative Umstellung auf niedermolekulares Heparin in Abhängigkeit vom individuellen Thromboembolie-Risiko (siehe Tab. 14),

Tab. 17. Antikoagulantien zur perioperativen Umstellung von VKA

	Vorhofflimmern	VTE	Mechanische Herzklappe
NMH s.c. (Innohep®)	+	+	
UFH i.v. (Heparinperfusor)	(+)*	(+)*	+

* bei eGFR < 20ml/min Gabe von UFH auch bei VHF und VTE

Praktisches Vorgehen bei mittlerem und hohem Risiko:

- 7 Tage vor elektivem Eingriff Phenprocoumon absetzen (Warfarin hat kürzere Halbwertszeit, deshalb 5 Tage, ggf. Hämostaseologen kontaktieren!)
- am 5. (Phenprocoumon) bzw. 3. (Warfarin) präoperativen Tag Kontrolle INR. Bei INR <2 Beginn mit NMH in der dem Thromboembolierisiko entsprechenden Dosierung oder Heparinperfusor (aPTT Ziel 70 sec)
- am OP-Tag präoperativ keine NMH-Gabe, perioperative Pause des Heparinperfusors 4 h vor Schnitt
- postoperativ je nach Blutungskonstellation sowie je nach Thromboembolierisiko NMH-Gabe, bzw. Heparinperfusor (400 IE/h) 4 Stunden postoperativ in Prophylaxe- oder Therapie-Dosis
- sobald das Blutungsrisiko niedrig ist (normalerweise innerhalb 48h), sollte eine überlappende Wiedereinstellung auf VKA erfolgen; Heparin bis zum Erreichen des Ziel-INR-Bereiches an zwei aufeinanderfolgenden Tagen

MERKE: bei mechanischen Herzklappen keine NMH-Gabe, sondern ausschließlich i.v.-Heparinisierung (UFH) unter stationären Bedingungen mit 2x täglicher aPTT-Kontrolle!

Ein zusammenfassendes Schema zum perioperativen Management ist in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt. Bei Unsicherheit bitte Rücksprache Hämostaseologie (0151-12234113).

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel					Version:	4 19
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

Abb. 5. Flussschema zum perioperativen Management von DOAK

Abkürzungen:

KG = Körpergewicht
NMH = niedermolekulares Heparin
DOAK = direktes orales Antikoagulum
POD = postoperativer Tag
UFH = unfractioniertes Heparin

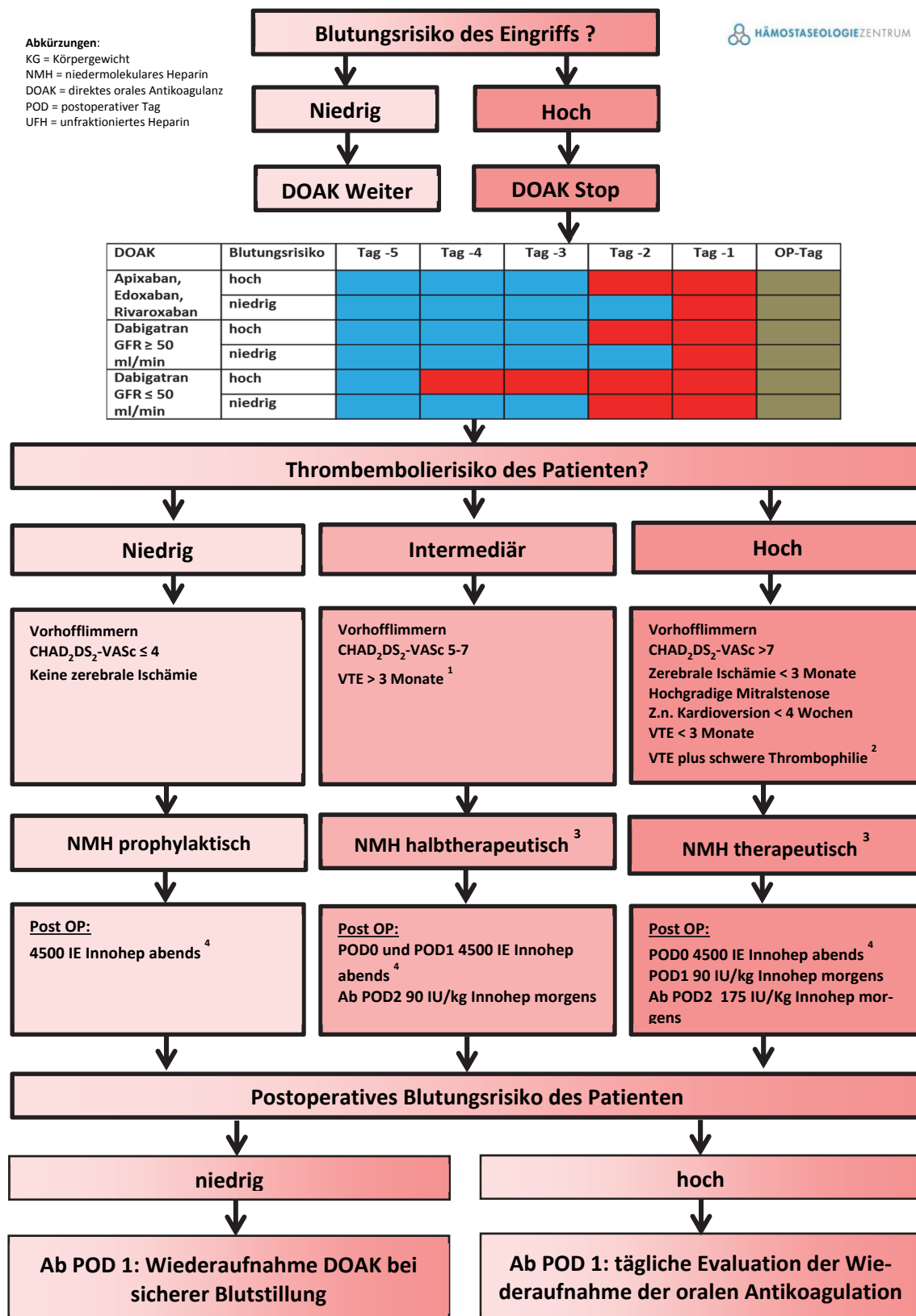
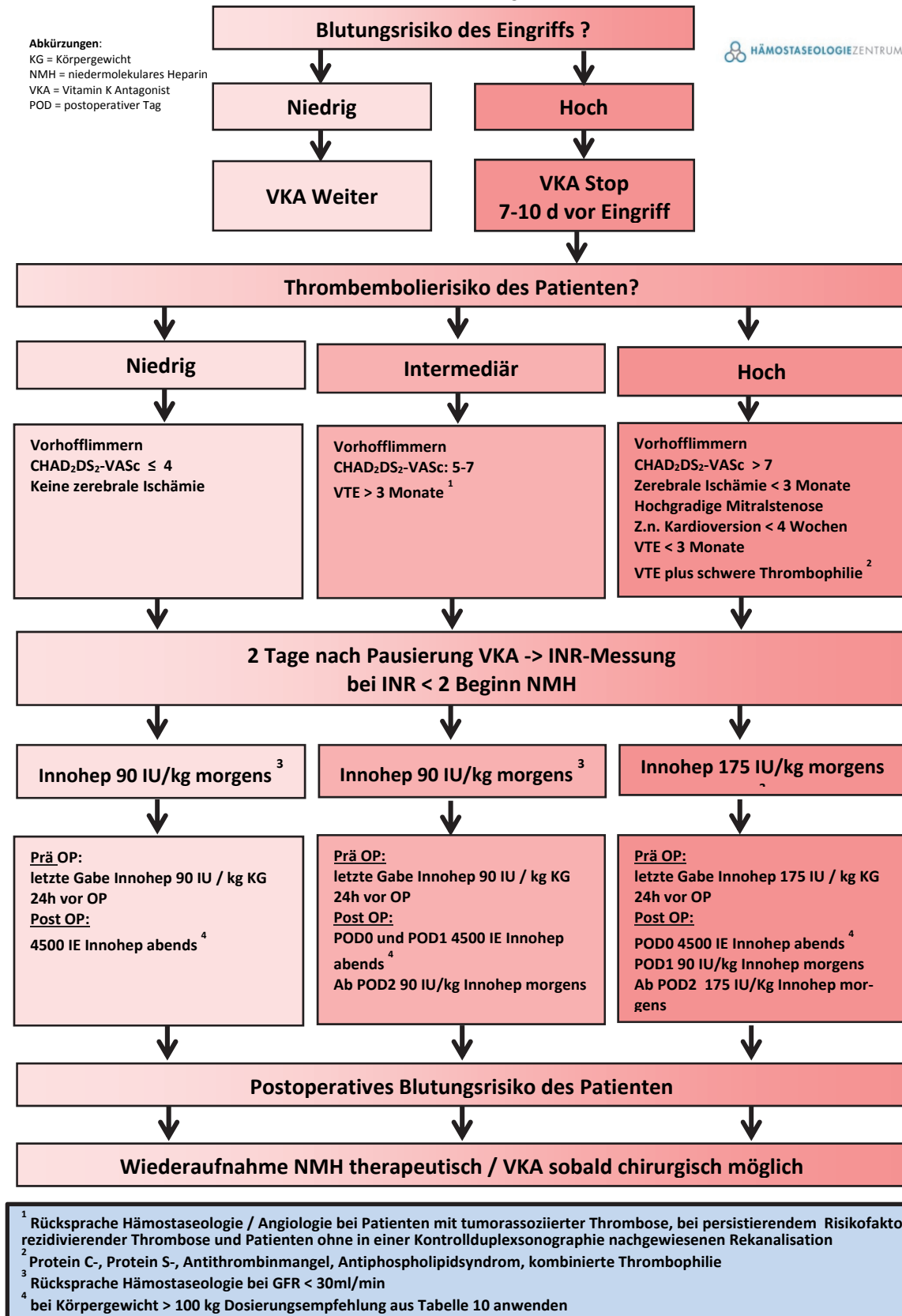


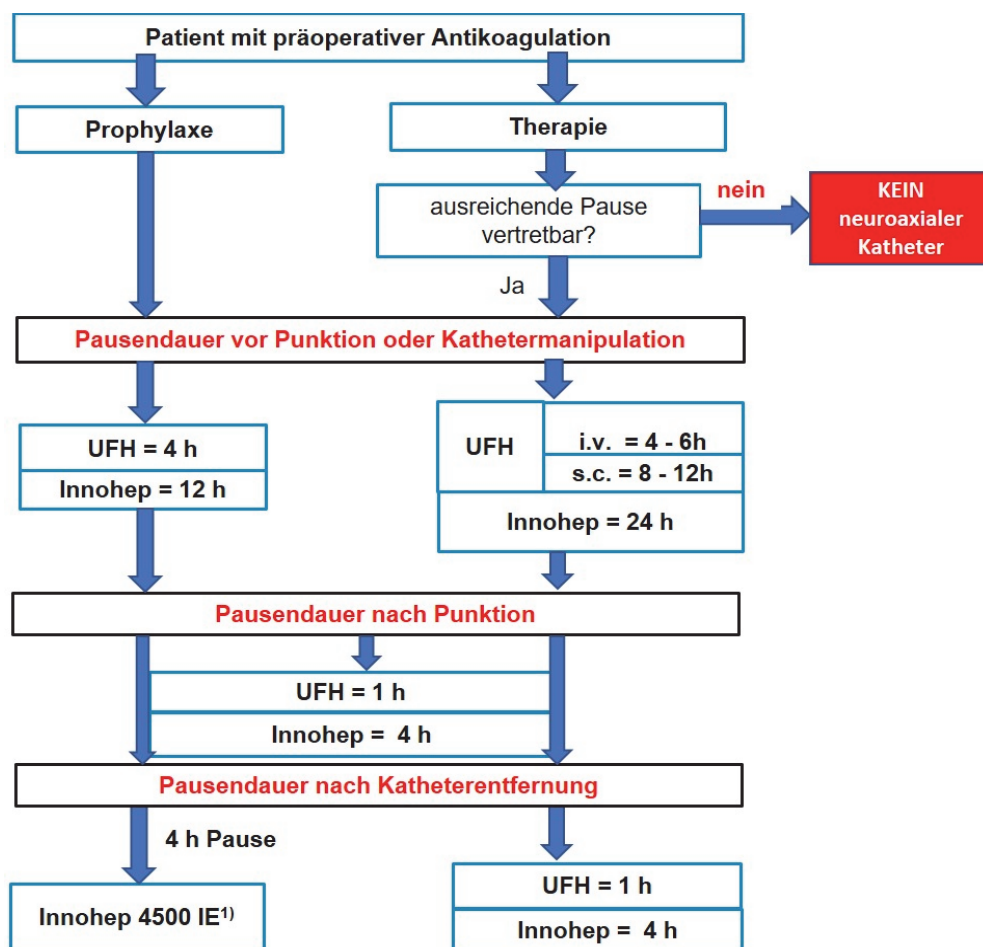
Abb. 6. Flussschema zum perioperativen Management von VKA



4.3. Pausierung von NMH, Fondaparinux und VKA vor neuroaxialer Punktion

Bezüglich der Antikoagulation im Rahmen neuroaxialer Punktionen gibt Abb. 6 eine allgemeine Empfehlung wieder. In Tabelle 17 sind für die in dieser Gerinnungsfibel besprochenen Antikoagulation die Zeitabstände vor neuroaxialer Punktion zusammengefasst. Diese Zeitabstände gelten nur zur groben Orientierung.

Für weiterführende detaillierte Informationen wird auf die SOP der Anästhesiologie und auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, verwiesen [23].



¹ Innohep Multidose wird nur als Übergangslösung angeboten, bis die Fertigspritze 4500 IE verfügbar wird.

Individuelle Empfehlung in Absprache mit den behandelnden Anästhesiologen (Schmerzdienst).

Beachte:

- Adipositas
- Niereninsuffizienz

Abb. 7. Vorgehen mit Antikoagulantien bei Patienten mit geplanter neuroaxialer und Schmerzkatheteranlage

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4	22
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

Tabelle 18: Empfohlene Zeitabstände vor neuroaxialer Punktion / Katheterentfernung

Substanz	Vor Punktion/ Katheterentfernung	Nach Punktion/ Katheterentfernung	Laborkontrolle	CAVE
Unfraktionierte Heparine (Prophylaxe)	4h	1h	TZ d > 5	
Unfraktionierte Heparine (Therapie)	i.v. 4-6h s.c. 8-12h	1h	TZ d > 5, PTT	
Niedermolekulare Heparine (Prophylaxe)	12h	4h	TZ d > 5	GFR
Niedermolekulare Heparin (Therapie)	24h	4h	TZ d > 5, aXa	GFR
Arixtra® (Prophylaxe - 2.5mg)	36-42h	6-12h	aXa	GFR
Argatra®	4h	5-7h	PTT	Leber
Pradaxa® (Prophylaxe 1x 150-220mg)	28-34h	6h	Thrombinzeit	GFR, Leber
Pradaxa® (Therapie 2x 150mg)	56-85h	6h	Thrombinzeit	individuelle Nutzen- Risiko Abwägung
Xarelto® (Prophylaxe 10mg)	22-26h	4-6h	aXa	GFR, Leber
Xarelto® (Therapie 2x15mg/1x15mg/1x20mg)	44-52h	4-6h	aXa	individuelle Nutzen- Risiko Abwägung
Eliquis® (Prophylaxe 2x2.5mg)	26-30h	5-7h	aXa	GFR, Leber
Eliquis® (Therapie 2x5mg)	40-75h	5-7h	aXa	individuelle Nutzen- Risiko Abwägung
Lixiana® (Therapie 1x30 bzw. 60mg)	40-60h	5-7h	aXa	
Vitamin K Antagonisten	INR < 1.4	nach Entfernung	INR	
Aspirin (1x100mg)	keine	keine		
Clopidogrel - Plavix® (1x75mg)	7-10d	nach Entfernung		Leber
Prasugrel - Efient® (1x10mg)	7-10d	6h nach Entfernung		Leber
Ticagrelor - Brilique® (2x60mg bzw. 90mg)	5d	6h nach Entfernung		

CAVE: Die angegebenen Dosierungen beziehen sich auf Patienten mit normaler Nierenfunktion. Im Falle einer Dosisreduktion aufgrund eingeschränkter Nierenfunktion kann ein längerer Zeitabstand notwendig werden.

Bei Unklarheiten: Rücksprache Anästhesie oder Hämostaseologie

4.4. Präoperatives Prozedere bei Therapie mit Plättchenfunktionshemmern [24]

Monotherapie mit ASS, Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor als Primärprophylaxe

→ präoperative Pausierung möglich (ASS, Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor 7 Tage).
Eine Pausierung ist bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko nicht erforderlich.

Monotherapie mit ASS, Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor als Sekundärprophylaxe

→ wenn möglich, Monotherapie beibehalten (Ausnahmen: intrakranielle Eingriffe, Spinalkanal-OP, Augenhintergrund etc.)

Duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel/Ticagrelor/Prasugrel (P2Y₁₂-Hemmer)

→ **Cave:** Tödliche koronare Stentthrombosen! Stets kardiologisches Konsil!

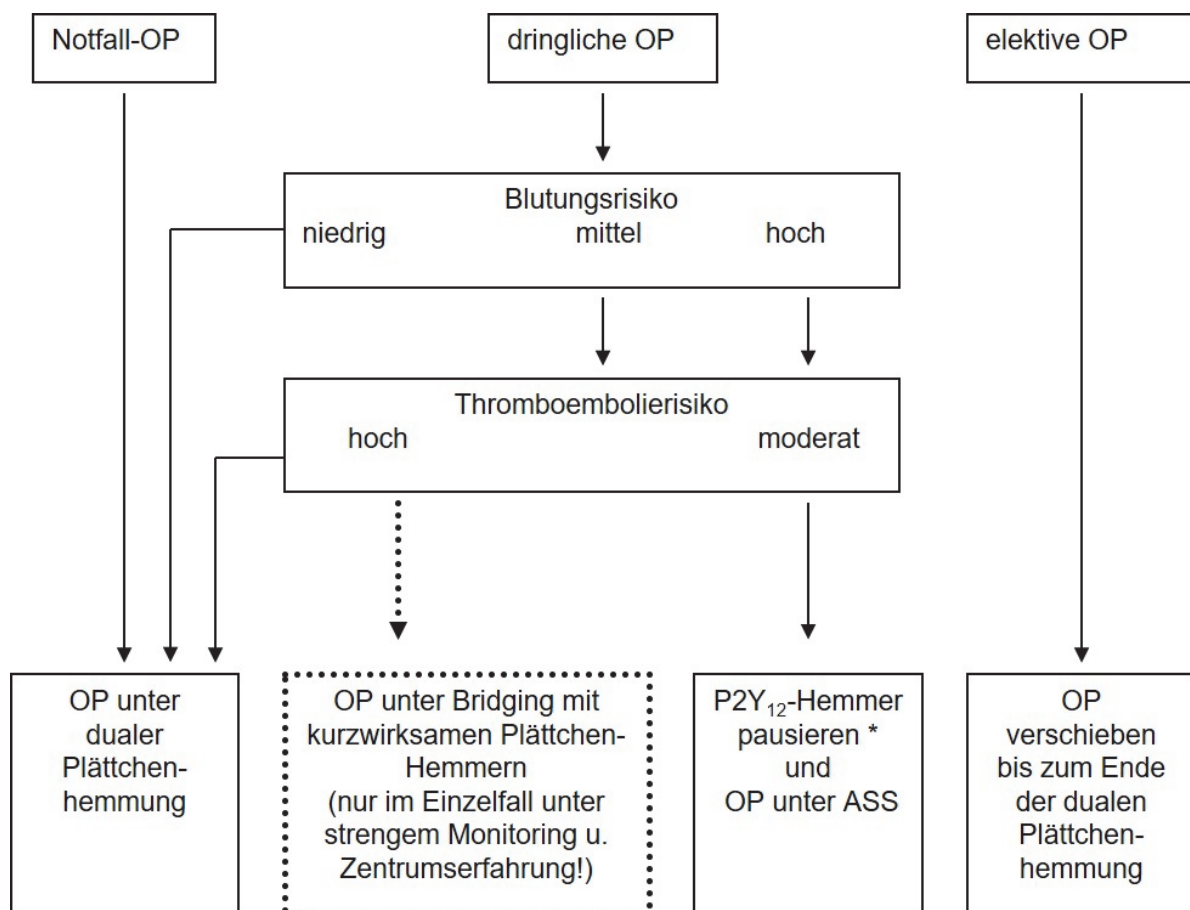


Abb. 8: Algorithmus zum perioperativen Umgang mit Plättchenfunktionshemmern

MERKE: Vor einer Pausierung eines Plättchenfunktionshemmers muss eine Absprache mit Kardiologen/Angiologen erfolgen!

CAVE: Bei der gleichzeitigen Einnahme von ASS und Metamizol soll ASS mit einem Abstand von mindestens 30 Minuten vor Metamizol eingenommen werden.

Es gilt: A vor M, wie im Alphabet!

Dokument-titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4	24
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

5. Antikoagulation im Kindesalter

5.1 Perioperative Thromboseprophylaxe

Indikation

Eine VTE-Prophylaxe ist im Kindesalter nur in Ausnahmefällen erforderlich.

Kinder und Jugendliche mit früherer Thrombose sollen in Risikosituationen eine medikamentöse VTE -Prophylaxe erhalten.

Bei kleineren Eingriffen (z.B. Herniotomie, Zircumzision, Orchidopexie) kann auf eine medikamentöse VTE-Prophylaxe verzichtet werden.

Bei Jugendlichen mit beginnenden Pubertätszeichen (ab Tanner II) sollten expositionelle wie dispositionelle Risikofaktoren wie bei Erwachsenen bewertet werden (AWMF-Leitlinie).

Empfohlen wird eine Thromboseprophylaxe bei Kindern >12 Jahren und >50 kg KG. Hier wird die Dosierung für Erwachsene empfohlen:

LMWH:

Enoxaparin (Clexane®):

Perioperativ 1 x 0,4 ml (40 mg) 1 x/Tag

1. Gabe 12h vor OP

Primärprophylaxe nicht-chirurgischer Patienten: 1 x 0,4 ml (40 mg) 1 x/Tag

LMWH Dosis für Kinder:		Prophylaktische Dosis	Therapeutische Dosis
Enoxaparin	≤2 Monate	1 x 1,5 mg/kg s.c.	2 x 1,5 mg/kg s.c.
	>2 Monate	1 x 1,0 mg/kg s.c.	2 x 1 mg/kg s.c.
Monitoring: 4h n. Appl.		Anti-Xa 0,2-0,4 E/ml	Anti-Xa 0,5-1,0 E/ml

CAVE: Für Säuglinge kein Enoxaparin aus Multidose-Ampulle benutzen (Konservierungsmittel Benzylalkohol), sondern aus Fertigspritzen aufziehen, ggfs. 1:1 mit Aqua verdünnen, wegen geringem Volumen)

Die letzte Gabe von LMWH sollte 12 h vor dem operativen Eingriff erfolgen.

In der Sekundärprophylaxe nach VTE sollten LMWH in der Regel nicht länger als 3 Monate verabreicht werden. Es sind Vitamin-K-Antagonisten zu bevorzugen (Phenprocoumon, Warfarin).

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>				Version:	4	25
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfeiffer	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

5.2 Therapie mit unfraktioniertem Heparin (Vollheparinisierung, siehe Tab. 19):

Bolus: 75 E/kg über 10 min. (CAVE: Neonat, hohes Blutungsrisiko)

Initiale Erhaltungstherapie: 28 E/kg/h (<1 Jahr); 20 E/kg/h (>1 Jahr)

Tab. 19. Dosisempfehlung für UFH bei Kindern (mod. nach [24])

aPTT	Bolus E/kg KG	Stopp, Minuten	Dosis- änderung	aPTT Kontrolle nach
<50	75	0	+10%	4h
50-59	0	0	+10%	4h
60-85	0	0	0	12-24h
86-95	0	0	-10%	4h
96-120	0	30	-10%	4h
>120	0	60	-15 -20%	4h

4 h nach Ende der Heparininfusion können operative Eingriffe sicher erfolgen.

Antagonisierung: Protaminhydrochlorid

1 Ampulle (1.000 I.E./ml) mit 5 ml Injektionslösung enthält in 1 ml eine Menge Protaminhydrochlorid, die 1000 I.E. Heparin neutralisiert

Die Dosis errechnet sich aus der in den letzten 2 Stunden verabreichten Dosis unfraktionierten Heparins. Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit ist ein Rebound der Heparinwirkung nicht ausgeschlossen.

Vitamin K-Antagonisten:

Indikation: Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien, Herzfehler

Eindosierung unter überlappender Heparin- Therapie (UFH/LMWH) bis INR zwei Tage im Zielbereich.

Phenprocoumon (Falithrom/Marcumar)

Dosis individuell nach INR festlegen, Eindosierung:

1. Tag 6 mg/m²,
2. Tag 3 mg/m²,
3. Tag 1-2 mg/m²

Übliche Zielwerte für INR:

Sekundärprophylaxe venöser Thrombose/Embolie: 2,0-3,0

Sekundärprophylaxe arterieller Thrombosen: 2,5-4,0

Mechanischer Mitralklappenersatz: 3,0-4,5

Antagonisierung:

Elektiv: Vitamin K: 1-2 mg p.o., Wirkung in 24 h.

Notfall: Vitamin K: 5 mg i.v., Wirkung in 4-6 h

PPSB (Beriplex, Octaplex): 25-50 E/kg i.v., sofortiger Effekt

(Beriplex ist im Gerinnungskühlschrank auf Station E00-2 Im FKZ verfügbar.)

alternativ: FFP 15 ml/kg iv., sofortiger Effekt

Bridging bei operativen Eingriffen mit Heparin, Beginn wenn INR < Zielbereich.

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4 26	
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

Nicht-Vitamin-K Antikoagulantien (DOAK):

Für Kinder existiert keine Zulassung. Dosisfindungsstudien laufen, aber die Anwendung kann bei Kindern zur Zeit nicht empfohlen werden.

Thrombozytenaggregationshemmer:

Indikation: Herzfehler, Sekundärprävention nach arteriellen Thrombosen

ASS (Aspirin)

Dosis 3-5 mg/kg/d

Absetzen vor elektiven Eingriffen 1 Woche vorher empfohlen, wenn kardiologisch vertretbar.
Evtl. Bridging durch Heparin.

Antagonisierung:

Im akuten Blutungsfall Transfusion von Thrombozytenkonzentrat 15 ml/kg KG.

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>				Version:	4	27
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

6. Monitoring von Antikoagulantien

6.1. Unfraktioniertes Heparin (UFH)

UFH wirkt Antithrombin-vermittelt auf Thrombin und den aktivierten Faktor Xa. Das Monitoring kann über die aPTT erfolgen, da diese sensitiv auf eine Thrombininhibition reagiert. Hier wird eine Verlängerung der Zeit in Sekunden erwartet. Normalerweise wird therapeutisch eine Verlängerung auf das 1,5-2fache der oberen Referenzbereichsgrenze (55 – 74 sek) angestrebt. Die prophylaktische Gabe von z.B. 3x 5000 IE/d s.c. oder 400IE/h i.v. führt zu keiner signifikanten aPTT-Verlängerung.

Die zweite Möglichkeit zum Monitoring von unfraktioniertem Heparin ist die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität, die zuverlässige Ergebnisse auch bei Vorliegen von Lupusantikoagulantien bietet. [25]

Zielbereiche Anti-Xa:

Prophylaxe mit UFH: 0,05 - 0,25 IE/ml,

Therapie mit UFH: 0.3 - 0,7 IE/ml.

Die Angaben sind als grobe Richtwerte anzusehen und beziehen sich bei i.v.-Therapie auf eine Blutentnahme ab 1 h nach Einstellung der Erhaltungsdosis bzw. bei s.c.-Applikation 2-4 h nach Injektion.

6.2. Niedermolekulare Heparine (NMH)

Die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität NMH dient der Überwachung einer Therapie mit niedermolekularem Heparin in besonderen Situationen, z.B. bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, starkem Über- oder Untergewicht, in der Schwangerschaft und bei Kindern. Ein routinemäßiges Monitoring ist nicht erforderlich. Niedermolekulare Heparine wirken unterschiedlich stark vor allem über eine Hemmung der Anti-Xa-Aktivität. Dies macht man sich beim Monitoring zu Nutze: alle NMH werden mit einer gemeinsamen Eichkurve für diesen Test untersucht und das Ergebnis in U/l angegeben. Bei subkutaner Gabe ist ein Wirkmaximum nach 4h zu erwarten, zu diesem Zeitpunkt erfolgt auch das Monitoring. Ein therapeutischer Bereich im Einzelnen existiert oft nicht.

Orientierende Zielbereiche:

Prophylaxe mit NMH: 0,2 - 0,4 IE/ml,

Therapie mit NMH 2-mal täglich: 0.5 - 1,1 IE/ml,

Therapie mit Innohep 1-mal täglich: 0.5-1,5 IE/ml.

6.3. Fondaparinux

Das Pentasaccharid Fondaparinux hemmt selektiv Antithrombin-vermittelt den aktivierten Faktor X, deshalb kann auch dieses Antikoagulans über die Anti-Xa-Aktivität mit eigener Eichkurve bestimmt werden.

In der Fachinformation werden folgende, bei Gesunden zu erwartende Werte beschrieben:

mittlere Spitzenkonzentration 2h nach Gabe:

2,5mg 0,34 µg/ml

7,5mg 1,41 µg/ml (5/95 Perzentile 0,97/1,92 µg/ml)

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4 28	
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

6.4. Vitamin-K-Antagonisten

Die Bildung von unfertigen Gerinnungsfaktoren durch Vitamin-K-Mangel führt zu einer Gerinnungszeitverlängerung nach Induktion über den Faktor VII (Prothrombinzeit nach Quick). Das Ergebnis wird in % der Norm ausgegeben. Die Umrechnung in die INR¹ mit Hilfe des ISI-Wertes² standardisiert das Ergebnis auf ein internationales Referenzthromboplastin und macht die Ergebnisse weltweit vergleichbar. Für die meisten Indikationen (Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern, Sekundärprophylaxe nach thrombembolischem Ereignis) gilt ein therapeutischer Bereich von INR 2-3. In wenigen Situationen, z.B. bei mechanischem Mitralklappenersatz kann eine stärkere Antikoagulation INR 2,5-3,5 nötig sein.

6.5. Direkte orale Antikoagulantien (DOAK)

Die Substanzen werden täglich oral eingenommen. Nach 3-4h ist der Spitzenplasmaspiegel erreicht und damit bereits der maximale antikoagulatorische Effekt vorhanden. Wird unter der Wirkung der DOAK ein Gerinnungswert bestimmt (z.B. Quick, aPTT), so ist dieser in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der letzten Einnahme und des verwendeten Reagenzes verändert. Die Veränderung lässt jedoch keinen Rückschluss auf den Grad der Antikoagulation und das Blutungsrisiko zu [26].

Für die direkten Anti-Xa-Inhibitoren kann der Spiegel über eine chromogene Anti-Xa-Aktivitätsbestimmung mit speziellen Kalibratoren und für die Thrombininhibitoren über eine modifizierte Thrombinzeit bestimmt werden.

Ein Monitoring ist vom Hersteller aufgrund der gut vorhersagbaren Pharmakodynamik nicht vorgesehen. Es existieren keine therapeutischen Bereiche. In speziellen Situationen, z.B. Niereninsuffizienz, oder im Falle einer Blutungskomplikation kann die Medikamentenkonzentration über spezielle, adaptierte Gerinnungsteste bestimmt werden. Im Notfall zeigen für Dabigatran eine normale Thrombinzeit und für Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban ein normaler anti-Xa-Spiegel an, dass keine Spitzenspiegel oder eine Kumulation vorliegt. Während der Quickwert unter Spitzenspiegeln von Rivaroxaban erniedrigt ist, können bei normalem Quick hohe Edoxaban- und Apixabanspiegel vorliegen.

6.6. Parenterale direkte Thrombininhibitoren (DTI)

DTI führen zu einer Verlängerung der aPTT, die aber vor allem im höheren Bereich nicht linear verläuft. Der therapeutische Bereich zwischen dem 1,5 bis maximal 3fachen des mittleren Referenzbereiches der aPTT.

¹ international normalized ratio

² International sensitivity index

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel					Version:	4 29
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

7. Antagonisierung von Antikoagulantien im Notfall

Wir empfehlen die frühzeitige Kontaktaufnahme zu einem Hämostaseologen!

7.1. VKA

Ein hoher INR-Wert allein ist kein Grund für eine VKA-Antagonisierung (Tab. 19). Entscheidend ist an erster Stelle die klinische Einschätzung hinsichtlich des Blutungsrisikos, der Begleitmedikation mit Einfluss auf die Hämostase, sowie die Indikation für die VKA-Gabe.

Tab. 20. Vorgehen bei VKA-Überdosierung

INR/Klinik	Niedriges Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko
INR <5,0, keine nennenswerte Blutung	die nächste VKA-Dosis aussetzen, INR-Kontrolle nach 24 h	die nächste VKA-Dosis aussetzen, 2 mg Vitamin K oral, INR-Kontrolle nach 24 h
INR 5-9, keine nennenswerte Blutung	nächste VKA-Gabe aussetzen; Gabe von 5 mg Vitamin K oral, INR-Kontrolle	nächste VKA-Gabe aussetzen; Gabe von 5 mg Vitamin K i.v., INR-Kontrolle nach 12 h
INR >9, keine nennenswerte Blutung	nächste VKA-Gabe aussetzen; Gabe von 5 mg Vitamin K i.v., INR-Kontrolle nach 12 h	nächste VKA-Gabe aussetzen; Gabe von 5 mg Vitamin K i.v., INR-Kontrolle nach 12 h, erneut Vitamin K-Gabe je nach INR
relevante nicht-lebensbedrohliche Blutung (unabhängig von INR) (kleinere Muskel- und Gelenkblutungen, anhaltender Epistaxis, Makrohämaturie, Operationen mit kleinen Wundflächen)	<ul style="list-style-type: none"> - 10 mg Vitamin K i.v. - PPSB-Gabe 20 IE/kg KG i.v. - Quick/INR-Kontrolle nach 6 h - Weitere Quick-Korrektur je nach aktueller klinischer Situation 	
lebensbedrohliche Blutung (zerebral, Mund- und Rachenraum, gastrointestinal, muskulär, retroperitoneal)	<ul style="list-style-type: none"> - 10 mg Vitamin K i.v. - PPSB-Gabe 40 IE/kg KG i.v. - Quick/INR-Kontrolle nach 2 h - Weitere Quick-Korrektur je nach aktueller klinischer Situation 	

Die Vitamin-K-Wirkung tritt nach ca. 6 Stunden ein, nach Bildung neuer Vitamin-K-abhängiger Faktoren in der Leber.

7.2. Unfraktioniertes Heparin

Die Wirkung des UFH kann durch das Protaminsulfat zu 100% antagonisiert werden:

- 10 mg Protamin neutralisiert ca. 1000 IE UFH
- Für die Berechnung der Protamin-Dosis wird die UFH-Gabe der letzten Stunde herangezogen.
 - o Halbwertszeit des UFH beachten. Wenn die i.v. UFH-Gabe >30 Min. zurückliegt, dann die Hälfte der verabreichten UFH-Menge für die Protamin-Dosisberechnung heranziehen.
 - o aPTT-Kontrolle 15 min. nach der Protamin-Gabe
- Eine erneute Protamin-Gabe kann je nach klinischer Symptomatik (aktive Blutung) erfolgen.

Die höchste Protamin-Dosis für den Einzelbolus sollte 50 mg nicht überschreiten.

7.3 Niedermolekulare Heparine

NMH lassen sich durch das Protamin nur teilweise antagonisieren. Eine Steigerung der Protamin-Dosis führt nicht zur Steigerung der NMH-Antagonisierung.

- Antagonisierungsgrad der NMH ist unterschiedlich:
 - o Tinzaparin (Innohep®) 81%
 - o Enoxaparin (Clexane®) 46%
 - o Nadroparin (Fraxiparin®) 51%
 - o Dalteparin (Fragmin®) 59%
- Für die Berechnung der Protamin-Dosis wird die NMH-Gabe der letzten 4 Stunden herangezogen.
 - o Für jedes mg NMH (=100 IE Anti-Xa) wird grob 1 mg Protamin verabreicht.
- Eine erneute Protamin-Gabe kann je nach klinischer Symptomatik (aktive Blutung) erfolgen, zumal durch die subkutane Applikation der NMH weiterer Eintritt der NMH in den Kreislauf zu erwarten ist.
- Hier am besten Hämostaseologen/Angiologen zu Rate ziehen!

CAVE:

- Protamin kann schwere anaphylaktische Reaktion auslösen. Deshalb sollte bei der Anwendung dieses Medikamentes die Möglichkeit zur Schocktherapie und Reanimation verfügbar sein.
- Patienten mit bekannter Fischallergie oder mit Therapie mittels Protamininsulin können schneller eine Anaphylaxie entwickeln.
- Bei Überdosierung hat Protamin selbst eine antikoagulatorische Wirkung

7.4. Fondaparinux

- Ein Antidot gegen Fondaparinux existiert für den klinischen Gebrauch nicht. Deshalb muss die Anwendung dieses Medikamentes stets nach der zugelassenen Indikation und Anwendungsrichtlinie erfolgen.
- Bei aktiven schweren Blutungen oder bei Blutungen, die durch lokale Kompression nicht kontrolliert werden können, kann rekombinanter FVIIa (rFVIIa) eingesetzt werden. Diese Anwendung ist „off-label“ und eine valide Dosisangabe existiert nicht. Die Dosis orientiert sich nach den Angaben für die Behandlung der Hemmkörperhämophilie (also 90-150 µg/kg KG)
- Hier am besten Hämostaseologen/Angiologen zu Rate ziehen!

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>				Version:	4	31
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

7.5. Argatroban

- Ein Antidot ist nicht verfügbar.
- Jedoch besitzt das Medikament eine kurze Halbwertszeit. Bei aktiver schwere Blutung kann rFVIIa (Dosis wie bei Fondaparinux) oder FFP (mindestens 15 ml/kg KG rasch transfundieren) angewandt werden (beides „off-label“)

7.6. DOAK

Die Möglichkeiten des Blutungsmanagements lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Stabilisierung der Homöostase
- DOAK absetzen und abwarten
- Hemmung der Aufnahme
- Steigerung der Elimination
- Neutralisierung der antikoagulatorischen Wirkung
- Sonstige hämostatische Maßnahmen

a) Stabilisierung der Homöostase

- Stabilisierung der Hämodynamik (Flüssigkeitstherapie, ggf. Vasopressor-Gabe)
- Korrektur der Anämie
- Korrektur oder Vermeidung von Azidose und Hypothermie

b) DOAK absetzen und abwarten

Bei einer geringen Blutung oder Blutung in komprimierbaren Bereichen können eine Antikoagulationspause und eine abwartende Haltung ausreichen, da alle DOAK eine relativ kurze Halbwertszeit besitzen. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass die Halbwertszeit des Medikamentes nicht durch Einschränkung von Organfunktionen verlängert ist.

Direkter Thrombin-Inhibitor (DTI)

Aktuell ist in dieser Gruppe Dabigatran (*Pradaxa®*) verfügbar. Dabigatran hat eine Eliminationshalbwertszeit von 12-17 Stunden und wird hauptsächlich renal ausgeschieden. Bei der Einschätzung der Nierenfunktion sollten stets die aktuelle Organfunktion (akuter Rückgang der Diurese, z.B. im Rahmen eines Schockes) sowie bekannte chronische Funktionsstörungen berücksichtigt werden. Eine mögliche Fehlerquelle bei Dabigatran-assoziierten Blutungen ist die Missachtung der Dynamik der Creatinin-Clearance.

Direkte Xa-Inhibitoren (DXaI)

In dieser Gruppe sind aktuell Rivaroxaban (*Xarelto®*), Apixaban (*Eliquis®*) und Edoxaban (*Lixiana®*) auf dem Markt verfügbar. Alle drei haben mit 5-13 Stunden (Rivaroxaban), 8-15 Stunden (Apixaban) bzw. 9-11 Stunden (Edoxaban) eine relativ kurze Halbwertszeit. Sie werden hauptsächlich hepatisch eliminiert, während ihre renale Ausscheidung 25-33% ausmacht. Eine schwere Leber-, aber auch Nierenfunktionseinschränkung kann also zur Verlängerung der Halbwertszeit beitragen.

c) Hemmung der gastrointestinalen Aufnahme

Falls die letzte orale Einnahme nicht länger als 2 Stunden zurückliegt, kann Aktivkohle zur Unterbrechung der gastrointestinalen Aufnahme gegeben werden. Die Gabe von Aktivkohle kann bei Bedarf nach 6 Stunden wiederholt werden. Bei länger zurückliegender Medikamenteneinnahme oder massiver gastrointestinaler Blutung macht dieser Versuch jedoch keinen Sinn.

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>				Version:	4	32
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

d) *Steigerung der Elimination*

In Bezug auf Dabigatran-induzierte Blutungen kann bei erhaltener Nierenfunktion die intravenöse Flüssigkeitsgabe und Steigerung der Diurese eine nützliche Maßnahme sein, weil das Medikament überwiegend renal ausgeschieden wird. Aufgrund der niedrigen Proteinbindung (35%) kann Dabigatran bei lebensbedrohlichen Blutungen mittels Hämodialyse eliminiert werden. Dabei sollten folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- Bis zu 68% des Plasmaspiegels von Dabigatran lässt sich mit einer 4-stündigen Hämodialyse entfernen. Allerdings kann es aufgrund des hohen Verteilungsvolumens des Medikamentes zu einem Wiederanstieg des Plasmaspiegels kommen.
- Eine klinisch effektive Beschleunigung der Elimination der DXaI existiert bisher nicht. Da die Medikamente weniger über die Niere ausgeschieden werden und eine relativ hohe Proteinbindung (87-95%) aufweisen, macht ein Nierenersatzverfahren kaum Sinn. In diesem Fall wäre eine Hämooperation oder Plasmapherese eine Behandlungsoption, wobei dies bisher klinisch nicht systematisch untersucht worden ist.

e) *Neutralisierung der antikoagulatorischen Wirkung*

Die Neutralisierung der antikoagulatorischen Wirkung der DOAK kann prinzipiell durch die Gabe hoher Substratmenge oder eines Antidots erzielt werden.

Gabe hoher Substratmenge

Die Gabe des Substrats, entweder Thrombin oder FXa, kann durch die vollständige Bindung des Antikoagulans und den Substratüberschuss zur Aufhebung der Antikoagulation führen. Weder Thrombin noch Faktor Xa sind als Einzelpräparat zur klinischen Anwendung verfügbar. Deshalb wurden bisher entweder der inaktive (PPSB) oder der aktive (FEIBA, *Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*) Prothrombinkomplex experimentell oder in Einzelbeobachtungen angewandt. Es gibt jedoch keine guten Daten zur klinischen Wirksamkeit dieser Präparate. Beide Präparate beinhalten die prokoagulatorischen Faktoren II, VII, IX und X. Deshalb kann eine unkontrollierte und voreilige Gabe von PPSB oder FEIBA durch übermäßige Verfügbarkeit anderer nicht benötigter prokoagulatorischer Faktoren zur Hyperkoagulabilität führen und folglich ein erhöhtes Thromboembolierisiko darstellen.

Die in der Literatur angegebenen Dosierungen sind nicht evidenzbasiert, sondern orientieren sich eher an nationalen Leitlinien zur Therapie mit Blutprodukten. Generell wird bei Dabigatran-induzierten schweren Blutungen die Gabe von PPSB in einer Dosierung von 25-50 IE/kg KG oder FEIBA 50 IE/kg KG, mit Wiederholung je nach klinischem Bild, empfohlen [27].

Für die Anti-Xa-Inhibitoren wird PPSB in Dosierungen von bis zu 50 IE/kg KG empfohlen.

Antidot

Im Falle lebensbedrohlicher Blutungen oder nicht aufschiebbarer operativer Eingriffe kann der Einsatz eines Antidots notwendig sein.

Idarucizumab (Praxbind®)

Seit Anfang 2016 ist ein Antikörper gegen die Thrombinbindungsstelle des Dabigatrans zugelassen, mit dem sich die Wirkung von Dabigatran vollständig inhibieren lässt. Idarucizumab (Praxbind®) wird in Form von 2 Bolusgaben à 2,5 g appliziert. Am UKL sind insgesamt 2 komplette Gaben vorrätig (zentrale Notaufnahme, Apotheke). Die Abgabe durch die Apotheke erfolgt nur nach hämostaseologischem Konsil (0151/12234113).

Dokumenttitel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4	33
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

Andexanet alpha (Ondyxxea®)

Seit April 2019 ist Andexanet alpha (Ondyxxea®) als Antidot für die Reversierung von lebensbedrohlichen Blutungen unter Apixaban und Rivaroxaban zugelassen. Aktuelle Empfehlungen sehen insbesondere einen Zusatznutzen bei der Behandlung von intrakraniellen Blutungen und beim hämorrhagischen Schlaganfall, so dass der Einsatz zunächst insbesondere dieser Indikation vorbehalten bleiben sollte [28, 29]. Das Präparat ist in der zentralen Notfallaufnahme vorrätig und wird nach neurologischer oder neurochirurgischer Rücksprache ausgeben.

Die Anwendung erfolgt als Bolus mit nachfolgender Gabe eines Perfusors über 2 h. Es existieren 2 Dosierungen, die sich an der Dosierung und dem Zeitabstand zur letzten Einnahme orientieren.

Dosierung Andexanet alpha (Ondyxxea®):

Niedrige Dosis:

Bolus: 400 mg (Laufrate 30 mg/min)
Dauerinfusion: 480 mg über 2 Stunden (Laufrate 4mg/min)
Benötigte Menge: 5 Durchstechflaschen á 200mg

Hohe Dosis:

Bolus: 800 mg (Laufrate 30 mg/min)
Dauerinfusion: 960 mg über 2 Stunden (Laufrate 8mg/min)
Benötigte Menge: 9 Durchstechflaschen á 200mg

Dosierungsempfehlung:

DOAK	Letzte Dosis	Zeitpunkt der letzten Einnahme	
		< 8 Stunden oder nicht bekannt	≥ 8 Stunden
Apixaban	≤ 5 mg	Niedrige Dosis	Niedrige Dosis
	> 5 mg / nicht bekannt	Hohe Dosis	
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Niedrige Dosis	Niedrige Dosis
	> 10mg / nicht bekannt	Hohe Dosis	

MERKE: Andexanet alpha (Ondyxxea®) ist nur als Antidot für Apixaban und Rivaroxaban zugelassen, für Edoxaban muss weiterhin PPSB eingesetzt werden.

Hämoadsorption

Eine weitere Möglichkeit zur schnellen Reduktion der Aktivität von Rivaroxaban konnte durch Hämoadsorption (Cytosorb®) erreicht werden. Innerhalb von 1 Stunde konnte 91,6% der Plasmakonzentration von Rivaroxaban eliminiert werden [30]. Eine ähnliche Effektivität ist für Apixaban und Edoxaban zu erwarten. Hämoadsorption mittels Cytosorb® ist am UKL auf der internistischen Intensivstation (Station F1-2) verfügbar. Bei Patienten, die hierfür in Frage kommen (z.B. Patienten nach Polytrauma) kann Rücksprache mit der Hämostaseologie und dem Dienstarzt der F 1-2 (DECT 12396) gehalten werden.

f) Sonstige hämostatische Maßnahmen

Es gibt keine Evidenz zur Effektivität von rFVIIa (Novoseven®) gegen DOAK-induzierte Blutungen. Dennoch kann dies bei therapierefraktären Blutungen, in Anlehnung an das Wirkprinzip bei der Therapie der Hemmkörperhämophilie, in Betracht gezogen werden. Auch für den Einsatz von Desmopressin oder eines Antifibrinolytikums liegt keine Evidenz vor, obwohl dies physiologisch sinnvoll erscheint.

Dokument- titel:	<u>Antikoagulantienfibel</u>					Version:	4 35
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

8. Literatur

1. Guervil, D.J., et al., Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother*, 2011. 45(7-8): p. 861-8.
2. Raschke, R.A., et al., The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*, 1993. 119(9): p. 874-81.
3. Hurewitz, A.N., et al., Dosing of unfractionated heparin in obese patients with venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*, 2011. 26(5): p. 487-91.
4. Joncas, S.X., et al., Delayed efficient anticoagulation with heparin in patients with a weight of 110 kg and more treated for acute coronary syndrome. *Obesity (Silver Spring)*, 2013. 21(9): p. 1753-8.
5. Gerlach, A.T., et al., Comparison of heparin dosing based on actual body weight in non-obese, obese and morbidly obese critically ill patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2013. 3(3): p. 195-9.
6. Riney, J.N., et al., Identifying optimal initial infusion rates for unfractionated heparin in morbidly obese patients. *Ann Pharmacother*, 2010. 44(7-8): p. 1141-51.
7. Shin, S. and E.F. Harthan, Safety and efficacy of the use of institutional unfractionated heparin protocols for therapeutic anticoagulation in obese patients: a retrospective chart review. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015. 26(6): p. 655-60.
8. Ansara, A.J., S. Arif, and R.D. Warhurst, Weight-based argatroban dosing nomogram for treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*, 2009. 43(1): p. 9-18.
9. Cuker, A., et al., American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*, 2018. 2(22): p. 3360-3392.
10. Chobanyan-Jürgens, K. and M. May, Besonderheiten der Antikoagulation bei adipösen Patienten. *Adipositas – Ursachen, Folgeerkrankungen, Therapie*, 2015. 9(2): p. 64-72.
11. Wang, T.F., et al., Efficacy and safety of high-dose thromboprophylaxis in morbidly obese inpatients. *Thromb Haemost*, 2014. 111(1): p. 88-93.
12. Hainer, J.W., et al., Dosing in heavy-weight/obese patients with the LMWH, tinzaparin: a pharmacodynamic study. *Thromb Haemost*, 2002. 87(5): p. 817-23.
13. Vandiver, J.W., L.I. Ritz, and J.T. Lalama, Chemical prophylaxis to prevent venous thromboembolism in morbid obesity: literature review and dosing recommendations. *J Thromb Thrombolysis*, 2015.
14. Egan, G. and M.H. Ensom, Measuring anti-factor xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. *Can J Hosp Pharm*, 2015. 68(1): p. 33-47.
15. Decousus, H., et al., Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med*, 2010. 363(13): p. 1222-32.
16. Douketis, J.D., et al., Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012. 141(2 Suppl): p. e326S-50S.
17. January, C.T., et al., 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 64(21): p. e1-76.
18. Douketis, J.D., et al., Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2015. 373(9): p. 823-33.
19. Krabbe, B. and R.M. Bauersachs, [Bridging in patients with long-term oral anticoagulation - new recommendations]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2016. 141(3): p. 157-60.
20. Baron, T.H., P.S. Kamath, and R.D. McBane, Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*, 2013. 368(22): p. 2113-24.
21. Burnett, A.E., et al., Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*, 2016. 41(1): p. 206-32.
22. Douketis, J.D., et al., Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*, 2019. 11(179): p. 1469-1478.

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4 36	
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021

23. Waurick, K., et al., S1-Leitlinie. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. Anästh Intensivmed, 2014. 55: p. 464-492.
24. Schlitt, A., et al., Perioperativer Umgang mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern. Dtsch Arztebl International, 2013. 110(31-32): p. 525-32.
25. Eikelboom, J.W. and J. Hirsh, Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: time for a fresh look. Thromb Haemost, 2006. 96(5): p. 547-52.
26. Bauersachs, R.M., Perioperatives Management der Antikoagulation mit Rivaroxaban. kliniker, 2012. 41: p. 424-431.
27. Miesbach, W. and E. Seifried, New direct oral anticoagulants--current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. Thromb Haemost, 2012. 108(4): p. 625-32.
28. Christensen, H., et al., European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. Eur Stroke J, 2019. 4(4): p. 294-306.
29. DGK, D., GTH, DGN, DGIM, Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V von Andexanet alfa. 2019.
30. Koertge, A., et al., Extracorporeal Hemoperfusion as a Potential Therapeutic Option for Critical Accumulation of Rivaroxaban. Blood Purif, 2018. 45(1-3): p. 126-128.

Dokument- titel:	Antikoagulantienfibel				Version:	4	37
Erstellung am:	01.12.2017	Letzte Änderung:	08.04.2020	L. Änderung von:	Dr. Pfrepper	Autoren:	AG Hämostase
Freigabe am:	10.04.2020	Freigabe von:	Prof. Petros	Zielbereich:	UKL	Gültig bis:	30.04.2021