CrossMark

Sibylle Kozek-Langenecker¹ · Kurt Huber²¹ Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin, Evangelisches Krankenhaus Wien, Wien, Österreich² 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital der Stadt Wien, Wien, Österreich

Blutungsmanagement bei Patienten unter Therapie mit Dabigatran

Ein Leitfaden für den Einsatz von Idarucizumab

Hintergrund

Jede Form der Antikoagulation kann das Risiko für Spontanblutungen sowie das Blutungsrisiko im Rahmen von chirurgischen und interventionellen Eingriffen erhöhen. Sowohl unter Vitamin-K-Antagonisten (VKA) als auch unter Nicht-VKA-oralen Antikoagulanzen (NOAK – am Markt sind der direkte Thrombinhemmer Dabigatran sowie die direkten Faktor-Xa-Hemmer Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban) muss mit einer erhöhten Spontanblutungsrate und einem erhöhten perioperativen bzw. periinterventionellen Blutungsrisiko gerechnet werden. Die Datenlage sowohl zur oralen Antikoagulation zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) als auch zur Therapie der akuten venösen Thromboembolie (VTE) zeigt konsistent, dass NOAK ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil aufweisen als VKA [1]. Dabigatran ist das NOAK mit der breitesten Datenlage aus klinischen Studien und den meisten Daten zur Langzeitanwendung und zur Anwendung im klinischen Alltag. Dabigatran hat sich bereits ohne Verfügbarkeit eines spezifischen Antidots in der Anwendung als zumindest ebenso sicher oder sicherer erwiesen als Warfarin [2]. Empfehlungen zum perioperativen und periinterventionellen Management von Patienten unter Dabigatran und zum Management von Dabigatran-induzierten Blutungen

bieten eine Richtschnur für die Prävention von Blutungen und das Vorgehen bei Blutungen unter Dabigatran ohne spezifisches Antidot [3].

Nun steht mit Idarucizumab erstmals ein spezifisches Antidot zu einem NOAK zur Verfügung, mit dem die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran sehr rasch und vollständig aufgehoben werden kann. Das Antidot ermöglicht ein verbessertes prophylaktisches und therapeutisches Management von Blutungen im perioperativen/periinterventionellen Setting und ein gezielteres Eingreifen bei Spontanblutungen bei Patienten unter Therapie mit Dabigatran als bisher. Ein Neustart der Antikoagulation ist prinzipiell nach 24 h möglich. Der Zeitpunkt hängt von der klinischen Situation ab.

Dieser Leitfaden fasst die aktuelle Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran und die wissenschaftliche Evidenz zu Idarucizumab zusammen und gibt Empfehlungen zum Einsatz von Idarucizumab im chirurgischen, neurologischen sowie notfall- und intensivmedizinischen Setting unter Berücksichtigung hämatologischer und hämostaseologischer Aspekte.

Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran

Dabigatran ist zur Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder

Kniegelenkersatz, zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren und zur Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen zugelassen [4].

Dabigatran wurde zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) in beiden zugelassenen Dosierungen (110 mg und 150 mg 2x täglich) prospektiv und randomisiert untersucht [2]. Beide Dosierungen waren Warfarin bezüglich des primären Endpunkts (Schlaganfall und systemische Embolie) nicht unterlegen. In der Dosierung von 150 mg 2x täglich senkte Dabigatran die vaskuläre Mortalität im Vergleich zu Warfarin und als einziges NOAK auch das Risiko für ischämische Schlaganfälle. Schwere Blutungen waren unter Dabigatran 110 mg 2x täglich statistisch signifikant seltener als unter Warfarin und unter Dabigatran 150 mg 2x täglich vergleichbar häufig wie unter Warfarin. Lebensbedrohende Blutungen, intrakranielle Blutungen („intracranial hemorrhage“ – ICH) sowie Blutungen insgesamt waren unter beiden Dabigatran-Dosierungen statistisch signifikant seltener als unter VKA [2]. Im Langzeit-Follow-up über bis zu 6,7 Jahre (Median 4,6 Jahre) blieben die Effekte bei fortgesetzter Therapie erhalten [5].

Tab. 1 Präoperatives Absetzen von Dabigatran in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und dem erwarteten Blutungsrisiko [4]

Nierenfunktion (Kreatinin-clearance in ml/min)	Geschätzte Halb- wertszeit (Stunden)	Zeitpunkt für das Absetzen von Dabigatran je nach geplantem elektiven Eingriff	
		Hohes Blutungsrisiko/ größerer Eingriff	Standardrisiko
> 80	ca. 13	2 Tage	1 Tag
50 bis 80	ca. 15	2–3 Tage	36 h
30 bis 50	ca. 18	≥ 4 Tage	2–3 Tage

Real-Life-Daten von über 200.000 Patienten aus mehreren Datenbankanalysen bestätigen die klinischen Studiendaten [6–12].

In der *Akuttherapie der TVT und der PE* und in der *verlängerten Therapie der VTE* verhinderte Dabigatran VTE und VTE-assoziierte Todesfälle ebenso effektiv wie Warfarin, bei signifikant geringerem Risiko für schwere Blutungen und für Blutungen insgesamt [13].

Blutungen unter Dabigatran waren trotz fehlenden spezifischen Antidots vergleichbar gut beherrschbar wie Blutungen unter Warfarin. Majeed et al. analysierten die Daten von 1034 Personen mit 1121 schweren Blutungen im Rahmen von fünf Phase-III-Vergleichsstudien zwischen Dabigatran und Warfarin. Es wurde gezeigt, dass bei Patienten mit schweren Blutungen unter Dabigatran häufiger Blutkonserven und seltener „Fresh Frozen Plasma“ (FFP) eingesetzt worden waren, der Intensivstationsaufenthalt kürzer und die 30-Tages-Mortalität nach der Blutung tendenziell niedriger waren als bei Patienten mit Blutungen unter Warfarin ($p = 0,051$) [14]. Wie eine retrospektive Analyse zeigt, hatten Patienten mit VHF, bei denen unter Dabigatran eine intrakranielle Blutung auftrat, kein höheres 30-Tages-Mortalitätsrisiko als Patienten mit ICH unter Warfarin [15]. Ein sofortiger Stopp der Dabigatran-Wirkung könnte das klinische Outcome durch die rasche Ausschaltung der pharmakologisch bedingten Blutungsursache steigern.

Elektive Eingriffe bei Patienten unter Dabigatran

Da antikoagulierte Patienten bei chirurgischen oder invasiven Eingriffen

ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen, kann ein vorübergehendes Absetzen des Antikoagulans erforderlich sein. Interdisziplinäre österreichische Leitfäden beschreiben das perioperative Vorgehen bei verschiedenen elektiven Eingriffen bei Patienten unter Therapie mit Dabigatran [3]. Der Zeitpunkt für das Absetzen von Dabigatran vor einem elektiven Eingriff orientiert sich am Blutungsrisiko (hohes Blutungsrisiko/größerer Eingriff versus Standardrisiko) und an der Nierenfunktion, da die Dabigatran-Clearance bei Niereninsuffizienz verlängert ist (■ Tab. 1; [4]) Falls der Eingriff nicht entsprechend diesen Vorgaben verschoben werden kann, besteht möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko.

Datenlage zu Idarucizumab

Idarucizumab ist ein vollhumanisierter Antikörper ohne Fc-Fragment mit 350-fach höherer Affinität zu Dabigatran als zu Thrombin. Idarucizumab bindet nach intravenöser Gabe freies Dabigatran und an Thrombin-gebundenes Dabigatran und neutralisiert dessen Wirkung. Idarucizumab verändert das Dabigatran-Gleichgewicht im Körper. Dies führt dazu, dass Dabigatran von Thrombin dissoziiert und aus Geweben ins Plasma gelangt [16]. Idarucizumab bindet nicht an andere direkte Thrombininhibitoren. Die initiale Halbwertszeit (HWZ) von Idarucizumab liegt bei 45 min, die terminale HWZ bei 4,5–9 h. Idarucizumab wird renal abgebaut und in höheren Dosen (≥ 1 g) auch direkt renal eliminiert. Eine Vortherapie mit Dabigatran hat keinen erkennbaren Effekt auf die Pharmakokinetik von Idarucizumab [17].

Idarucizumab inaktiviert nach intravenöser Gabe die gerinnungshemmende

Wirkung von Dabigatran sofort und komplett, ohne pro- oder antikoagulatorischen Effekt. Dies zeigen Studien mit gesunden Freiwilligen mit normaler Nierenfunktion im Alter zwischen 21 und 80 Jahren sowie mit Patienten mit milder oder moderater Niereninsuffizienz. Idarucizumab wurde gut vertragen [17, 18]. Die Gabe von Dabigatran 24 h nach Applikation von Idarucizumab führte wieder zum erwarteten gerinnungshemmenden Effekt. Bei nochmaliger Gabe von Idarucizumab nach zwei Monaten wurde ein vergleichbarer Effekt erzielt und es traten keine Komplikationen auf [18]. Es wurde keine relevante Anti-Idarucizumab-Antikörperbildung beobachtet [17, 18].

Ein Warnhinweis bezüglich der Gabe von Idarucizumab ist die hereditäre Fruktoseintoleranz (Infusionslösung enthält Sorbit), was jedoch klinisch unbedeutend ist, da die Verhinderung einer potenziell lebensbedrohenden Blutung höher einzuschätzen ist als eine eventuelle Intoleranzreaktion.

Die erste Zwischenauswertung der laufenden Zulassungsstudie RE-VERSE AD [19] bestätigt die bei freiwilligen Probanden gezeigte Wirkung von Idarucizumab auch bei Patienten, bei denen unter Dabigatran eine unkontrollierbare oder lebensbedrohende Blutung auftrat bzw. die einen dringenden chirurgischen Eingriff oder eine dringende invasive Intervention benötigten, die nicht länger als 8 h aufgeschoben werden konnte (Patientencharakteristika siehe Infobox). Die Patienten erhielten die Gesamtdosis von Idarucizumab 5 g aufgeteilt auf $2 \times 2,5$ g in einem 50 ml-Bolus im Abstand von maximal 15 min. Die Dosierung war darauf ausgerichtet, die gesamte Dabigatran-Menge im Körper zu antagonisieren (basierend auf dem 99. Perzentil der in der RE-LY-Studie gemessenen Dabigatran-Plasmakonzentrationen).

Aus logistischen Gründen bestand bei 22 % der Patienten keine relevante Dabigatran-Wirkung vor der Antidotgabe. Die Wirksamkeitsanalyse erfolgte nur bei jenen 68 Patienten mit erhöhter Thrombinzeit anhand der Bestimmung der Thrombinzeit und bei jenen 81 Patienten mit erhöhter „Ecarin Clotting Time“ (ECT) anhand der ECT-Bestimmung.

Der primäre Endpunkt der Studie, die maximale Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Dabigatran, wurde bei allen Patienten erreicht. Die Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse sind in der Infobox dargestellt.

Trotz erfolgreicher Antagonisierung sind von den in der Interimsanalyse beschriebenen Patienten neun in jeder Gruppe verstorben. Es handelte sich hierbei um ein sehr krankes Patientenkollektiv (zwei Patienten mit septischem Schock, drei Patienten mit ICH, je ein Patient mit Multiorganversagen, hämodynamischem Kollaps, Atemstillstand und Herzstillstand), bei dem die reine Antagonisierung der Antikoagulation offenbar keinen Effekt auf den klinischen Verlauf hatte.

Idarucizumab für den klinischen Einsatz

Idarucizumab 5 g (d. h. 2 Fläschchen à 2,5 g/50 ml als Kurzinfusion oder Bolusgabe) wird zum Management der akuten Blutung unter Dabigatran und zur Anwendung vor Akutinterventionen in Verbindung mit einer verlängerten Gerinnungszeit zugelassen.

Bei Patienten mit anamnestischem Hinweis auf eine Dabigatraneinnahme ist nicht bei jeder Blutung und bei jeder operativen Intervention die Gabe von Idarucizumab bzw. ein Labortest sinnvoll. Es gilt, den Schweregrad der Blutung (leicht, schwer, lebensbedrohend) und das Blutungsrisiko eines chirurgischen Eingriffs (gering, hoch) abzuschätzen. Verschiedene klinische Szenarien wurden in Diskussionsrunden mit Experten aus den Bereichen Kardiologie, Innere Medizin, Neurologie, Unfallchirurgie, Labormedizin, Anästhesiologie und Intensivmedizin erörtert und werden im Folgenden dargestellt.

Idarucizumab bei Auftreten von Blutungen unter Dabigatran

Eine Entscheidungshilfe zum Einsatz von Idarucizumab bei Blutungen unter Dabigatran ist in **Tab. 2** dargestellt.

Leichte Blutungen (Blutverlust < 20 % des Patientenblutvolumens, keine hämodynamische Beeinträchtigung oder

Wien klin Mag 2015 · 18:188–197 DOI 10.1007/s00740-015-0079-9
© The Author(s) 2015. This article is available at SpringerLink with Open Access

S. Kozek-Langenecker · K. Huber

Blutungsmanagement bei Patienten unter Therapie mit Dabigatran. Ein Leitfaden für den Einsatz von Idarucizumab

Zusammenfassung

Das Nicht-Vitamin-K-Antagonist-orale Antikoagulans (NOAK) Dabigatran weist bei vergleichbarer bis besserer präventiver Wirkung gegen Thromboembolien ein geringeres Risiko für lebensbedrohende Blutungen auf als Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Dennoch können, wie bei jedem Antikoagulans, auch unter Dabigatran schwere bis lebensbedrohende Blutungen auftreten, und es kann bei mit Dabigatran behandelten Patienten ein notfallmedizinischer Eingriff erforderlich werden, bei dem das Blutungsrisiko durch die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran erhöht ist.

Für das Management manifester Blutungen unter Dabigatran und die Prävention von Blutungen bei dringend nötigen Eingriffen und invasiven Interventionen steht nun – erstmals für ein NOAK – mit Idarucizumab ein spezifisches Antidot zur Verfügung. Idarucizumab, ein humaner Antikörper ohne Fc-Fragment, kann die Wirkung von

Dabigatran innerhalb weniger Minuten nach intravenöser Gabe rasch und vollständig antagonisieren.

Dieser Leitfaden fasst die aktuelle Datenlage zu Dabigatran und Idarucizumab zusammen und gibt Empfehlungen zur Anwendung von Idarucizumab in der Praxis. Behandelt werden dabei der perioperative und periinterventionelle Einsatz von Idarucizumab sowie das Management von Blutungen unabhängig von chirurgischen Eingriffen aus interdisziplinärer Sicht. Der Leitfaden fasst intensive Diskussionen von Experten aus verschiedenen Disziplinen zusammen (Kardiologie, Anästhesie und Intensivmedizin, Chirurgie, Neurologie, Notfallmedizin, Labormedizin, Hämatologie und Hämostaseologie).

Schlüsselwörter

Idarucizumab · Dabigatran · Blutung · Notfallmedizin · Operation

Management of bleeding in patients under therapy with dabigatran. A guide for the use of idarucizumab

Abstract

The non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) dabigatran is as effective as or more effective than vitamin K antagonists in preventing strokes and systemic embolisms, simultaneously reducing the risk of life-threatening bleeding. Nevertheless, patients treated with dabigatran can start bleeding as patients treated with other anticoagulants. These patients may require emergency surgery, which may be associated with an increased risk of bleeding.

For the management of spontaneous bleeding in patients treated with dabigatran and for the prevention of perioperative bleeding during emergency surgical procedures the specific antidote idarucizumab is now available. Idarucizumab is a human antibody without Fc-fragment that leads to rapid and

complete reversal of dabigatran-induced anticoagulation. This guide reviews the evidence on dabigatran and on idarucizumab and gives advice on its use in clinical practice. Perioperative and peri-interventional usage of idarucizumab and the management of bleeding events other than from surgical procedures are covered. This manuscript summarises intense discussions among specialists from various medical fields (cardiology, anaesthesia and intensive care, surgery, neurology, emergency medicine, laboratory medicine, haematology and haemostaseology).

Keywords

Idarucizumab · Dabigatran · Bleeding · Emergency medicine · Surgery

Infobox Interimsanalyse der RE-Verse AD-Studie [19]: Patientencharakteristika und Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse

Patientencharakteristika

Eingeschlossen waren 90 Notfallpatienten unter Dabigatran-Therapie (letzte Dabigatran-Gabe vor median 15,4 h

- Gruppe A: Patienten mit unkontrollierter oder lebensbedrohender Blutung (n = 52)
 - intrakranielle Blutung (n = 18)
 - traumatisch bedingte Blutung (n = 9)
 - gastrointestinale Blutungen (n = 20)
 - andere Blutungen (n = 11)
- Gruppe B: Patienten vor einer Akutintervention, die nicht länger als 8 h aufgeschoben werden konnte (n = 39)
 - Aortendissektion (n = 1)
 - Perikardtamponade (n = 1)
 - akute mesenterische Ischämie mit Sepsis (n = 2)
 - Frakturen (n = 8)
 - akute Cholezystitis (n = 5)
 - akute Niereninsuffizienz, Katheterversorgung (n = 4)
 - akute Appendizitis (n = 3)
 - Gelenk-/Wundinfektion (n = 3)
 - Abszess (suprapubisch, skrotal; n = 2)

Primärer Endpunkt

- maximale Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Dabigatran

Ausgewertetes Patientenkollektiv

Ausgewertet wurden nur die Daten von

- 68 Patienten mit erhöhter Thrombinzeit anhand der Bestimmung der Thrombinzeit und von
- 81 Patienten mit erhöhter Ecarin Clotting Time (ECT)

Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse

- primärer Endpunkt bei allen Patienten erreicht
- vollständige Effektaufhebung bei allen außer einem Patienten innerhalb von wenigen Minuten nach Gabe der ersten Idarucizumab-Dosis
- Gruppe A
 - Stopp der Blutungen nach median 11,4 h
- Gruppe B
 - bei 79 % der Patienten nach 24 h klinisch vernachlässigbarer Spiegel von ungebundenem Dabigatran (< 20 ng/ml)
 - Normalisierung der Blutgerinnung nach Einschätzung des Chirurgen bei 92 % der Patienten
 - gering oder moderat beeinträchtigte Gerinnung während des Eingriffs bei 3 Patienten

Infobox Interimsanalyse der RE-Verse AD-Studie [19]: Patientencharakteristika und Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse (Fortsetzung)

Weitere Ergebnisse

- kein Hinweis auf einen prothrombotischen Effekt von Idarucizumab
- 5 venöse Thromboembolien (VTE) innerhalb von 2-26 Tagen nach Gabe von Idarucizumab. Diese Patienten hatten nach Antagonisierung der Dabigatran-Wirkung bedauerlicherweise keine antithrombotische Therapie erhalten [19]

Therapieerfordernis, kein Transfusionsbedarf, unkritische Lokalisation), die standardmäßig mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden können, sind keine Indikation für die Gabe von Idarucizumab.

Treten bei Patienten unter Therapie mit Dabigatran *lebens- oder organbedrohende Blutungen auf* (z. B. intrakranielle Blutungen, Blutungen ins Auge), ist Dabigatran abzusetzen und die Gabe von Idarucizumab schnellstmöglich indiziert, um die pharmakologische Gerinnungshemmung rasch aufzuheben [20–22]. In dieser Akutsituation sollte das Eintreffen etwaiger Laborbefunde nicht abgewartet werden und die simultane Gabe beider Fläschchen Idarucizumab erwogen werden.

Treten bei Patienten unter Therapie mit Dabigatran *schwere Blutungen* (Blutverlust 20–40 % des Patientenblutvolumens) bzw. *transfusionsbedürftige Blutungen auf*, ist Dabigatran abzusetzen, und es kann die rasche Gabe von Idarucizumab erwogen werden. Mittels Thrombinzeit (TZ), verdünnter Thrombinzeit (z. B. mittels Hämoclot®) bzw. Ecarin-basierter Tests kann, wenn zeitnahe verfügbar, eine Restwirkung von Dabigatran nachgewiesen und der Einsatz von Idarucizumab gerechtfertigt werden.

Wenn die TZ allerdings im Referenzbereich ist, besteht keine relevante Gerinnungshemmung durch Dabigatran, und es erscheint die Gabe von Idarucizumab nicht notwendig. Eine verlängerte TZ hingegen spricht für einen relevanten Da-

bigatran-Effekt- und somit für die Antagonisierung.

Der Zusammenhang zwischen Dabigatran-Spiegel gemessen mit einer verdünnten Thrombinzeit (z. B. Hämoclot®) und Blutungsrate ist noch nicht hinreichend untersucht. Bei einem Dabigatran-Spiegel < 30 ng/ml scheint sehr wahrscheinlich keine relevante Gerinnungshemmung durch Dabigatran zu bestehen, und die Gabe von Idarucizumab erscheint nicht notwendig. Bei Dabigatran-Spiegeln > 200 ng/ml besteht eine relevante Gerinnungshemmung, und die Antagonisierung erscheint bei Blutung indiziert. Aber auch bei niedrigeren Dabigatran-Spiegeln könnte die Antagonisierung bei Blutung sinnvoll sein, wobei die klinische Beurteilung vorrangig sein sollte. Ein Grenzwert für eine Intervention muss durch zukünftige Studien und klinische Erfahrung definiert werden.

Flankierende Maßnahmen

Neben der raschen Gabe von Idarucizumab gelten bei der schweren, transfusionspflichtigen, organ- oder lebensbedrohenden Blutung die allgemeinen Empfehlungen für das Management schwerer Blutungen [15]. Die Basismaßnahmen umfassen die individuelle Volumensubstitution zur hämodynamischen Stabilisierung und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten im Falle der Unterschreitung von Transfusionstriggern. Dazu wird die Bestimmung von Hämoglobinspiegel und physiologischen Transfusionstriggern empfohlen. Invasive blutstillende Maßnahmen (chirurgische, radiologische/endovaskuläre oder endoskopische Interventionen) sollten ausgeschöpft werden. Hypothermie, Azidose und Hypokalzämie sind zu vermeiden. Andere vorbestehende oder durch die Blutung sekundär akquirierte Gerinnungsstörungen (neben der Gerinnungshemmung durch Dabigatran) sind durch geeignete rasche Monitoringverfahren auszuschließen bzw. mit geeigneten und sicheren Medikamenten gezielt zu korrigieren [23, 24].

Tab. 2 Entscheidungshilfe zum Einsatz von Idarucizumab und spezifischen Labortests bei Blutungen mit oder ohne Operationen und invasive Interventionen bei mit Dabigatran antikoagulierten Patienten

Leichte Blutung Blutverlust < 20 % Patientenblutvolumen, kein Transfusionsbedarf, unkritische Lokalisation, hämodynamisch stabil	Kein Antidot
Schwere Blutung Blutverlust 20–40 % Patientenblutvolumen, unkritische Lokalisation	5 g Antidot erwägen je nach klinischem Bild und Wirksamkeit flankierender Maßnahmen und Labortestung
Transfusionspflichtige Blutung mit Erythrozytenkonzentratgabe nach physiologischem Transfusionstrigger oder Hämoglobin-Trigger < 7–9 g/dl ^a	TZ-Verlängerung über den Referenzbereich (bzw. ein Spiegel > 100 ng/ml im HämoClot®) lässt eine Restwirkung von Dabigatran erkennen und sollte zur Gabe des Antidots führen. Sekundär akquirierte Gerinnungsstörung mit geeigneten Tests detektieren und bei Blutungsmanifestation gezielt therapieren ^a
Lebens- oder organbedrohende Blutung Blutverlust > 40 % Patientenblutvolumen, hämodynamische Instabilität mit Therapiepflichtigkeit oder kritische Lokalisation z. B. intrakraniell	Sofortige Gabe von 5 g Antidot i. v. so schnell wie möglich ^b Sekundär akquirierte Gerinnungsstörung mit geeigneten Tests detektieren und bei Blutungsmanifestation gezielt therapieren ^a

^a[23, 24]^bersetzt primär die bislang praktizierten Maßnahmen, wie z. B. die Resorptionsreduktion durch die Gabe von Aktivkohle, die Elimination mittels Hämodialyse oder die „notfallmäßige Reversierung“ mittels PPSB [22]**Tab. 3** Entscheidungshilfe zum Einsatz von Idarucizumab und spezifischen Labortests bei Operationen und invasiven Interventionen bei mit Dabigatran antikoagulierten Patienten

Elektiver Eingriff mit geringem Blutungsrisiko	Kein Antidot
Elektiver Eingriff mit hohem Blutungsrisiko	Kein Antidot eher Dabigatran 2 bis ≥ 4 Tage vor dem Eingriff absetzen ^{a,b} TZ-Verlängerung vor dem Eingriff lässt eine Restwirkung von Dabigatran erkennen und sollte zur Anpassung des OP-Zeitpunktes führen
Akuteingriff mit geringem Blutungsrisiko	Antidot bereitstellen nur bei schwerer Blutungsmanifestation: 5 g Antidot
Akuteingriff mit hohem Blutungsrisiko z. B. Polytrauma, Wirbelsäulen-OP wegen Paraplegie	5 g Antidot (bei Anästhesieeinleitung) ^c intraoperativ akquirierte Gerinnungsstörung mit geeigneten Tests detektieren und bei Blutungsmanifestation gezielt therapieren ^d

^aDas präoperative Absetzen von Dabigatran erfolgt in Abhängigkeit von der Kreatinin-clearance und dem erwarteten Blutungsrisiko (Tab. 1); es soll keine Überbrückungstherapie mittels Heparinen stattfinden [4]^bBei hohem Thromboserisiko (z. B. CHA₂DS₂-VASc-Score > 6) und Niereninsuffizienz könnte im Einzelfall die Operation (anstatt der tagelangen Therapiepause) unmittelbar nach Antidotgabe stattfinden; die Zeit bis zur Wiederaufnahme der therapeutischen oralen Antikoagulation könnte damit insgesamt möglichst kurz gehalten werden.^cersetzt primär die bislang praktizierten Maßnahmen, wie z. B. die Resorptionsreduktion durch die Gabe von Aktivkohle, die Elimination mittels Hämodialyse oder die „notfallmäßige Reversierung“ mittels PPSB [18]^d[23, 24]

Idarucizumab vor chirurgischen Eingriffen und invasiven Interventionen

Eine Entscheidungshilfe zum Einsatz von Idarucizumab bei Operationen bei zuvor mit Dabigatran-behandelten Patienten ist in Tab. 3 dargestellt.

Die Operationsentscheidung und die Festsetzung der Dringlichkeit der Operation bei Eingriffen obliegen dem Chirurgen (z. B. Operationszeitpunkt bei Gallenblasenentzündung, Appendizitis, hüftnaher Fraktur).

Die Kategorisierung des Blutungsrisikos verschiedener chirurgischer Eingriffe soll krankenhausintern auch in Abhängigkeit von der Operationstechnik erfolgen. In der Bundesqualitätsleitlinie „Präoperative Diagnostik beim Erwachsenen“ wurde als Grenzwert für die schwere Blutung ein zu erwartetem Blutverlust von 500 ml definiert [25].

Elektive, semielektive und notfallmäßige Eingriffe und Interventionen mit niedrigem Blutungsrisiko stellen keine Indikation für die Anwendung von Idarucizumab dar.

Akutoperationen oder Akutinterventionen mit hohem Blutungsrisiko stellen bei Patienten unter Dabigatran eine Indikation für die Gabe von 2 × 2,5 g Idarucizumab dar. Die Antagonisierung könnte sofort mit Anästhesieeinleitung erfolgen.

Bei *dringenden (semielektiven) chirurgischen Eingriffen bzw. invasiven Interventionen mit hohem Blutungsrisiko* bei Patienten unter Dabigatran trägt die Gabe von Idarucizumab dazu bei, die Eingriffe/Interventionen so rasch wie möglich durchzuführen. Damit kann vermieden werden, dass es aufgrund von Bedenken bezüglich eines erhöhten Blutungsrisikos unter bestehender antikoagulatorischer Wirkung von Dabigatran zu Verzögerungen mit nachteiligen Konsequenzen für die Patienten kommt. Es ist zu überlegen, Idarucizumab erst dann zu verabreichen, wenn tatsächlich ein relevanter Blutverlust eintritt – also nicht bereits prophylaktisch vor dem Eingriff. Die Vigilanz des gesamten Operationsteams ist Voraussetzung für ein abwartendes Vorgehen. Es ist weiters zu überlegen, vor semielektiven Ein-

griffen eine orientierende Labortestung (TZ, Ecarin-basierter Tests, Dabigatran-sensitiver Test [z. B. Hämoclot®]) durchzuführen und Idarucizumab nur bei nachgewiesener Dabigatran-Wirkung und Blutungsmanifestation zu verabreichen.

Bei Eingriffen, bei denen die Abschätzung des Blutungsrisikos schwierig ist und ein hohes Blutungsrisiko nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (z. B. septische Coxitis), sollte Idarucizumab bereitgehalten werden. Idarucizumab sollte eingesetzt werden bei Auftreten einer relevanten Blutung bzw. bei Befunden, die auf eine relevante okkulte Blutung hinweisen. Ein Gerinnungstest kann hilfreich sein (siehe oben).

Anästhesieverfahren

Grundsätzlich sollten bei Patienten unter Dabigatran-Wirkung die Allgemein-anästhesie bevorzugt und die Indikation für (rückenmarknahe) Regionalanästhe-

sieverfahren streng gestellt werden. Patientenaufklärung, perioperative klinische Observanz, gegebenenfalls diagnostische und therapeutische Interventionen sollten entsprechend nationaler Empfehlung erfolgen [26].

Nach der Gabe von Idarucizumab

Im klinischen Alltag ist auf das Wiederauftreten einer Blutung in den ersten 24 h nach Antagonisierung zu achten. Auf ein allfälliges Wiederaansteigen des Dabigatran-Spiegels durch Umverteilung von Dabigatran aus dem Gewebe bei ursprünglich sehr hohen Spiegeln ist zu achten. Bei Wiederauftreten einer schweren Blutung nach Idarucizumab-Gabe und dem Nachweis einer Dabigatran-Restwirkung kann die Gabe des Antidots (bis $2 \times 2,5$ g) wiederholt werden. Eine verlängerte TZ unterstützt die Indikation zu einer zweiten Gabe des Antidots.

Sowohl bei chirurgisch als auch bei konservativ behandelten Patienten sollte eine leitlinienkonforme Thrombosepro-

phylaxe erfolgen. Zu berücksichtigen ist, dass bei Patienten, bei denen die Gabe von Idarucizumab erforderlich wird, prinzipiell eine Indikation zu einer oralen Dauerantikoagulation aufgrund einer bestehenden prothrombotischen Diathese besteht. Durch komplette Aufhebung der Dabigatran-Wirkung mit Idarucizumab sind diese Patienten nicht mehr vor thromboembolischen Ereignissen geschützt. Nach dem Blutungsereignis sollten frühzeitig nicht-medikamentöse Verfahren der Thromboseprophylaxe erwogen werden (z. B. intermittierende pneumatische Kompression).

Sobald die Blutung unter Kontrolle gebracht wurde und die Hämostase klinisch gegeben ist, sollte die therapeutische Antikoagulation wieder aufgenommen werden.

Nach Gabe von Idarucizumab kann es zu einer transienten Proteinurie kommen. Dies ist kein Hinweis auf eine Nierenfunktionsstörung.

Hier steht eine Anzeige

Alternativen zu Idarucizumab

Steht in der Akutsituation kein Antidot zur Verfügung, dann sollen das Management situationsangepasst alle Maßnahmen umfassen, die vor der Zulassung von Idarucizumab empfohlen waren (Aktivkohle, Hämodialyse, PPSB bzw. aktiviertes PPSB, rekombinanter Faktor VIIa) [22–24]. Die Risiken jeder dieser Interventionen erscheinen höher als bei Gabe von Idarucizumab, das sich in Studien als gut verträgliche Substanz mit einem Nebenwirkungsspektrum auf Placebo-Niveau erwiesen hat.

Eine rasche Anlieferung von Idarucizumab z. B. aus einem benachbarten Krankenhaus ist zu erwägen. Damit kann ebenfalls vergleichsweise rasch Gerinnungskompetenz erreicht werden; die forcierte Elimination mittels Hämodialyse müsste beispielsweise über 4 h durchgeführt werden.

Zusammenfassung und praktische Überlegungen

Strukturkriterien und Lagerung

- In jedem Spital, in dem Patienten unter Dabigatran akut versorgt werden, sollte Idarucizumab in ausreichender Menge vorgehalten werden.
- In Zentral- und Schwerpunktkrankenhäusern, in denen Patienten mit großen Traumata versorgt werden, sollte Idarucizumab im Schockraum und im OP-Bereich gelagert werden. In allen Krankenhäusern, in denen Operationen mit hohem Blutungsrisikodurchgeführt und nicht-chirurgische Patienten mit Blutungen aufgenommen werden, könnte Idarucizumab zentral gelagert werden, um rund um die Uhr zeitnah zur Verfügung zu stehen.
- Idarucizumab wird als gebrauchsfertige Lösung in einer Glasflasche zu 2,5 g in 50 ml Trägerlösung verfügbar sein.
- Eine Dosis Idarucizumab beträgt 5 g. Es werden 2 Fläschchen zu 2,5 g/50 ml als Kurzinfusion oder Bolusgabe i. v. verabreicht.

- Die Vorhaltemenge von Idarucizumab sollte an die Größe und Lokalisation des Krankenhauses angepasst werden. In dem in diesem Leitfaden beschriebenen Indikationsgebiet ist mit einem geringen Einsatz von Idarucizumab zu rechnen. Der Vorrat sollte zumindest für die Behandlung von zwei Patienten ausreichen, d. h. 2 Einheiten Idarucizumab 5 g ($2 \times 2,5 \text{ g/50 ml}$).
- Idarucizumab sollte im Kühlschrank bei Medikamenten gelagert werden, die in vergleichbaren Indikationen eingesetzt werden (Prothrombin-Komplex-Konzentrate).
- Der Preis von Idarucizumab ist noch unbekannt, könnte jedoch in der Größenordnung des Preises für Gerinnungsfaktorenkonzentrate liegen, ähnlich dem Preis für Prothrombin-Komplex-Konzentrate. Somit wäre die Antagonisierung mit Idarucizumab kostenneutral zur unspezifischen Förderung der Thrombinbildung durch PPSB. Es liegen noch keine Kosteneffizienzstudien vor. Aber aus Gründen der gesteigerten Patientensicherheit ist die Vorhaltung von Idarucizumab zu befürworten.

Mitarbeiterinformation

- Idarucizumab wird unter dem Produktnamen Praxbind® auf den Markt kommen. Diese Bezeichnung sollte nach Zulassung von Idarucizumab den ärztlichen und pflegerischen Mitarbeitern, in deren Betätigungsfeld Idarucizumab zum Einsatz kommen könnte, durch schriftliche Mitteilungen und wenn möglich in krankenhausesinternen Fortbildungsveranstaltungen zur Kenntnis gebracht werden (voraussichtlich November 2015).

Labortestung

- In jeder Krankenanstalt, in der Patienten unter Dabigatran akut versorgt werden, soll die Testung der Thrombinzeit (TZ) rund um die Uhr als fixer Bestandteil der globalen Gerinnungsparameter verfügbar

sein. Da die Medikamentenanamnese nicht immer durchführbar ist (z. B. bei bewusstlosen Patienten, bei Demenz) soll die Bestimmung der TZ fixer Bestandteil der globalen Gerinnungsanalytik werden.

- Analog zur routinemäßigen Bestimmung von Prothrombinzeit und INR bei Patienten unter Vitamin K-Antagonisten sollte bei Patienten unter Dabigatran in der Akutsituation der Dabigatran-Spiegel routinemäßig getestet werden (z. B. mittels Hämo-clot®).
- In folgenden Situationen sollte die Dabigatran-Wirkung mittels TZ bzw. Dabigatran-Spiegelbestimmung vor der Gabe von Idarucizumab erfolgen: vor dringlichen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko, bei Eingriffen mit unklarem Blutungsrisiko bzw. okkulten Blutungslokalisation sowie bei nicht-chirurgischen Patienten mit schwerer bzw. transfusionspflichtiger Blutung.
- Bei lebens- oder organbedrohenden Blutungen bei mit Dabigatran behandelten Patienten, z. B. intrakranieller Blutung, bei Polytrauma und massiver Blutung (> 40 % Patientenblutvolumen) sollte Idarucizumab sofort verabreicht und nicht auf das Vorliegen von Laborergebnissen gewartet werden.
- Bei bestehender Indikation erscheint die Applikation von Idarucizumab bei verlängerter TZ über den laborspezifischen Normalwert gerechtfertigt.
- Bei elektiven Eingriffen mit relevantem Blutungsrisiko kann zeitnah vor Einleitung der Anästhesie die Labortestung auch nach Einhaltung der nierenfunktionsabhängigen Karenzzeiten erfolgen, um eine etwaige Restwirkung von Dabigatran zu erkennen.
- Bei Verfügbarkeit der Rotations-thromboelastometrie (ROTEM) könnte der Testkit des ECATEM zum orientierenden Nachweis einer Dabigatran-Wirkung zum Einsatz kommen.
- Rotationsthromboelastometrie (ROTEM) oder Thromboelastografie (TEG) sollten zur Detektion einer intraoperativ akquirierten Gerinnungsstörung eingesetzt werden und

bei Blutungsmanifestationen die gezielte prokoagulatorische Gerinnungstherapie unterstützen.

Verabreichung

- Idarucizumab kann unmittelbar nach Entnahme aus dem Kühlschrank infundiert werden. Die Infusion kann auch über Wärmesysteme erfolgen.
- In die kommerziell erhältliche Infusionsflasche dürfen keine Medikamente zugesetzt werden.
- Vor und nach der Infusion von Idarucizumab ist die Infusionsleitung mit NaCl 0,9 % zu spülen.
- Die übliche Gesamtdosis von Idarucizumab 5 g wird zumeist aufgeteilt auf 2 Dosen à 2,5 g in einem 50-ml-Bolus im Abstand von maximal 15 min verabreicht.
- Bei organ- oder lebensbedrohender Blutung, z. B. intrakranieller Blutung, bei Polytrauma und massiver Blutung (> 40 % Blutvolumenverlust) wird die simultane Infusion der Gesamtdosis von 5 g empfohlen.
- Bei allen anderen Blutungen, die nach der ersten Infusionsflasche zum Stillstand gekommen sind, könnte situationsangepasst auf die Gabe der zweiten Portion verzichtet werden.
- Da keine Interaktionen von Idarucizumab mit Gerinnungsfaktorenkonzentraten und Hämotypika bestehen, können diese entsprechend krankenhausinternen Algorithmen zur Behandlung der akquirierten perioperativen Koagulopathie verabreicht werden.
- Zur Reversierung der Dabigatran-Wirkung soll Idarucizumab alleine verabreicht und nicht mit PPSB, aktiviertem PPSB (FEIBA) oder rekombinatem Faktor VIIa kombiniert werden.
- Da keine Interaktion von Idarucizumab mit der (dualen) Antiplättchentherapie besteht, kann Letztere bei vorbestehender Tripeltherapie durchgehend weiterverordnet werden. Zu beachten ist, dass durch die Antagonisierung mit Idarucizumab nur die Dabigatran-Wirkung reversiert wird. Die Thrombozytenfunktionshemmung bleibt vollständig bestehen.

- Es wäre wünschenswert, die Erfahrungen zum Einsatz von Idarucizumab beispielsweise im Rahmen eines Registers systematisch zu sammeln. Anhand der gewonnen Daten aus der klinischen Erfahrung könnten robuste Empfehlungen erarbeitet werden. Die Dokumentation der Verabreichung von Idarucizumab wird jedoch voraussichtlich nicht über die Chargennummer erfolgen (ungleich den Gerinnungsfaktorenkonzentraten).

Indikationen für Idarucizumab

- lebens- oder organbedrohende Blutung bei mit Dabigatran antikoagulierten Patienten (so rasch wie möglich)
- schwere Blutung (Blutverlust > 20 % Blutvolumen) bzw. transfusionspflichtige Blutung unter Dabigatran (bei verlängerter TZ)
- Akutoperationen unter Dabigatran mit relevantem Blutungsrisiko (Gabe bei Anästhesieeinleitung)
- Operationen mit schwerer Blutungsmanifestation unter Dabigatran (bei verlängerter TZ)

Keine Indikationen für Idarucizumab

- leichte Blutungen
- akute oder semielektive Operationen mit niedrigem Blutungsrisiko
- elektive Eingriffe
- Intoxikation mit hohen Dabigatran-Spiegeln (z. B. in suizidaler Absicht eingenommen) ohne Blutung und ohne anstehende Operation
- infauste Prognose (Beurteilung durch ein interdisziplinäres Team)
- entsprechende Patientenverfügung

Alternativen zu Idarucizumab

- Wenn in einer Krankenanstalt kein Antidot verfügbar ist: Aktivkohle, Hämodialyse, PPSB (bzw. aktiviertes PPSB, rekombinanter Faktor VIIa).
- Die dringend veranlasste Anlieferung von Idarucizumab ist im Bedarfsfall zu erwägen.

Nach der Gabe von Idarucizumab zu beachten

- bei sehr hohen Dabigatran-Spiegeln auf Umverteilung von Dabigatran aus dem Gewebe und Wiederauftreten von Blutungssymptomen achten
- transiente Proteinurie möglich
- Thromboseprophylaxe entsprechend den nationalen bzw. internationalen Empfehlungen verordnen (frühestens 6 h nach Blutungstopp)
- Wiederbeginn der Therapie mit Dabigatran individuell je nach vorbestehendem Thrombose- bzw. Ischämierisiko und stattgehabter Blutungsmanifestation im interdisziplinären Team festlegen (zumeist nach dem dritten postoperativen Tag, bei intrakraniellen Blutungen erst später)

Korrespondenzadresse

Prim. Univ.-Prof. Dr. S. Kozek-Langenecker
Abteilung für Anästhesie und Intensivmedizin,
Evangelisches Krankenhaus Wien
Wien, Österreich
s.kozek@ekhwien.at

Prim. Univ.-Prof. Dr. K. Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
und internistischer Notaufnahme,
Wilhelminenspital der Stadt Wien
Wien, Österreich
kurt.huber@wienkav.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Kozek-Langenecker und K. Huber haben Vortragshonorare und Reisekostensatz von Boehringer-Ingelheim erhalten.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatur

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ,

- Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM (2014) Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383:955–962
2. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 361:1139–1151
3. Weltermann A, Brodmann M, Domanovits H, Eber B, Gottsauner-Wolf M, Halbmayer WM, Hiesmayr JM, Kyrle PA, Langle F, Roithinger FX, Watzke H, Windhager R, Wolf C, Zweiker R (2012) Dabigatran in patients with atrial fibrillation: perioperative and periinterventional management. *Wien Klin Wochenschr* 124:340–347
4. Pradaxa® Fachinformation Stand 28.9.2015
5. Ezekowitz MD, Kent AP, Pogue J, Reilly PA, Brueckmann M, Clemens A, Yusuf S, Wallentin L, Connolly JS (2013) RE-LY and RELY-ABLE Long-term follow-up of patients with non-valvular atrial fibrillation receiving dabigatran etexilate for up to 67 years 86th Sci Sess 2013 of the American Heart Association (AHA), Dallas, 16–20 Nov 2013 (Oral Presentation) *Circulation* 128:A10684
6. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, Sheu TC, Mott K, Goulding MR, Houstoun M, MacCurdy TE, Worrall C, Kelman JA (2015) Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 131:157–164
7. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF (2013) Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 368:1272–1274
8. Seeger JD, Bartels DB, Huybrechts K, Sash D, Zint K, Schneeweiss S (2014) Safety and effectiveness of dabigatran relative to warfarin in routine care. *AHA Präsentation* 41579
9. Villines TC, Reed W, Schnee J, Fraeman K, Siu K, MW R, Schwartzman E (2014) The comparative safety and effectiveness of the oral anticoagulant (OAC) dabigatran versus warfarin utilized in a large healthcare system in non-valvular atrial fibrillation (NVAf) patients. *AHA Präsentation* 37812. Abrufbar unter <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/37812>
10. Larsen TB, Rasmussen LH, Rasmussen LH, Skjoth F, Rosenzweig M, Lip GY (2014) Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 127:650–656 e5
11. Larsen TB, Rasmussen LH, Rasmussen LH, Skjoth F, Rosenzweig M, Lane DA, Lip GY (2014) Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med* 127:329–336 e4
12. Food and Drug Administration FDA Drug Safety Communication: FDA study of medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm396470.htm>. Zugriffen: 13. Mai 2014
13. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ, Group R-CS (2009) Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 361:2342–2352
14. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, Brueckmann M, Fraessdorf M, Yusuf S, Schulman S (2013) Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 128:2325–2332
15. Alonso A, Bengtson LG, MacLehose RF, Lutsey PL, Chen LY, Lakshminarayan K (2014) Intracranial hemorrhage mortality in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin. *Stroke* 45:2286–2291
16. Schiele F, van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, Nar H, Litzenburger T (2013) A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 121:3554–3562
17. Glund S, Moschetti V, Norris S, Stangier J, Schmohl M, van Ryn J, Lang B, Ramael S, Reilly P (2015) A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemostasis* 113:943–951
18. Glund S, Stangier J, Schmohl M, Moschetti V, Haazen W, De Smet M, Gansser D, Norris S, Lang B, Reilly P (2014) Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. *Blood* 124(21), Abstract 344, <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper74960.html>
19. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam CW, Weitz JI (2015) Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa1502000
20. Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB (2011) Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med* 365:2039–2040
21. Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin (2015) ÖGARI Dabigatran App <https://www.oegari.at/apps/959>. Zugriffen: 14.11.2015
22. Fries D, Giurea A, Gutl M, Halbmayer WM, Kozek-Langenecker S, Pachucki A, Roithinger F, Steinlechner B, Thaler H, Weltermann A (2013) Management of dabigatran-induced bleeding: expert statement. *Wien Klin Wochenschr* 125:721–729
23. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Gorlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lance M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelsjö AJ, Wouters P, Wyffels P (2013) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 30:270–382
24. Kozek-Langenecker S, Bettelheim P, Giurea A, Halbmayer W, Haushofer A, Holzer P, Jilma B, Kaminski G, Nehrer S, Pachucki A, Pilger E, Rabaday S, Roka R, Schennach H, Steurer M, Watzke H. Interdisziplinäre Empfehlung zum Anämie-management (Patienten-orientiertes Blutmanagement)
25. BIQG (2011) Bundesqualitätsleitlinie zur integrierten Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten für die präoperative Diagnostik bei elektiven Eingriffen (BQLL PRÄOP). https://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/526/BQLL%20Pr%C3%A4operative%20Diagnostik%202011.pdf. Zugriffen: 14.11.2015
26. ÖGARI (2015) ÖGARI-Leitlinie Regionalanästhesie und Gerinnungshemmer https://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/editor/regionalanaesthetie_und_gerinnungshemmer_2015_1.pdf. Zugriffen: 14.11.2015

Hier steht eine Anzeige.