Zeitschrift für
Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie • Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie • Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Blutungskomplikationen unter DOAKs und deren Handling // Reversal strategies in patients treated with direct oral anticoagulants

Gressenberger P

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2019; 16 (4), 5-8

Homepage:
www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Phlebologie und dermatologische Angiologie

Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT THERAPIE

- ✓ Einfache Einnahme
- ✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt
- ✓ Wirkt gezielt von innen

Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** beiVenenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Do_039_0626_Ins

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102). Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysierter Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomannan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; *Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.* Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO PHARMA

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Blutungskomplikationen unter DOAKs und deren Handling

P. Gressenberger

Kurzfassung: Die Verwendung von direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) zur Behandlung von Patienten mit venösen Thromboembolien (VTE) bzw. zur Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist mittlerweile Standard. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurde in zahlreichen klinischen Studien demonstriert. In der Regel haben diese Substanzen eine geringere Gesamtmortalität und ein geringeres Risiko für Gehirnblutungen, aber je nach Substanz und Studie ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen als Vitamin-K-Antagonisten (VKA), das Medikament zur Antikoagulation in den Jahrzehnten zuvor.

Da DOAKs im Vergleich zu VKA sehr kurze Plasma-Halbwertszeiten haben, ist laut Expertenmeinungen das Absetzen der Substanz für die meisten Blutungsereignisse ausreichend, um eine Blutung zu stoppen. Im Fall von lebensbedrohlichen Blutungen können jedoch Antagonisierungsmaßnahmen erforderlich sein. Bisher war der Faktor-IIa-Inhibitor Dabigatran das einzige DOAK, für das mit Idarucizumab ein spezifisches Antidot verfügbar war. Vor einem Jahr wurde von der US-Zulassungsbehörde FDA für die Anti-Xa-Hemmer Apixaban und Rivaroxaban das erste spezifische Gegenmittel namens Andexanet alfa (AndexXa®) in den USA zugelassen, die Zulassung in Europa wird erwartet.

Bisher kamen bei schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Blutungen Prothrombinkomplex-Präparate (PPSB) zum Einsatz. Die Anwendung solcher Präparate zeigt bei einer Dosierung von 25–50 IE/kg Körpergewicht meist ebenso eine suffiziente plasmatische Hämostase.

Derzeit werden auch noch andere Wirkstoffe zur Antagonisierung von DOAKs in klinischen Studien getestet. Erste Ergebnisse zu dem noch in Entwicklung befindlichen Wirkstoff Ciraparantag zeigen bei Überdosierungen von Faktor-Xa-Hemmern (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), Thrombinhemmern (Dabigatran) sowie Heparin eine rasche Aufhebung der Wirkung nach einer intravenösen Infusion. Speziell angesichts des extrem breiten Einsatzgebietes ist diese Substanz für die Zukunft womöglich eine sehr gute Option zur Antagonisierung beinahe aller Antikoagulantien. Die Zulassung wird jedoch noch einige Jahre auf sich warten lassen.

Schlüsselwörter: DOAKs, Blutungskomplikationen, Antidot

Abstract: Reversal strategies in patients treated with direct oral anticoagulants. Administration of direct oral anticoagulants (DOACs) for the treatment venous thrombotic events (VTE) or non-valvular atrial fibrillation (AF) is now standard of care and has demonstrated clinical efficacy and safety in numerous clinical studies. Usually these substances have lower overall mortality and less risk of cerebral hemorrhage, but depending on the substance and study, they are more likely to cause gastrointestinal bleeding than vitamin K antagonists (VKA), the medication that used to be standard for VTE and AF. Since DOACs have very short plasma elimination half-lives compared to VKA, for most bleeding events, expert opinions suggest that withdrawal of DOACs and supportive care will likely suffice to stop a bleeding episode. Because there is a bleeding risk associated with DOACs, reversal strategies may be needed if a patient receiving DOAC therapy bleeds during surgery or an invasive procedure. So far, idarucizumab has been the only available antidote that binds specifically to dabigatran and safely and quickly reverses its anticoagulant effects. Idarucizumab has no effects on anti Xa inhibitors or other anticoagulants. To date, treatment of serious, life-threatening bleeds in patients with anti-Xa-inhibitor has involved 4 factor prothrombin complex concentrates (PCC). PCC restores normal hemostasis laboratory values in most patients with major bleeding events after anti Xa inhibitor intake. Recently, the US Food and Drug Administration (FDA) approved andexanet alfa as the first specific antidote for the anti-Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban. So far clinical experience with this substance and data comparing it with PCC are lacking.

Currently ciraparantag is under investigation as a universal reversal agent for all DOACs and low molecular weight heparin as well. Because it is so broadly applicable, ciraparantag might be a good future option for the management of most bleeding complications under anticoagulant treatment. **Z Gefäßmed 2019; 16 (4): 5–8.**

Key words: DOACs, bleeding, reversal strategies

Einleitung

Die Verwendung von direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) zur Behandlung von Patienten mit venösen Thromboembolien (VTE) bzw. zur Behandlung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist mittlerweile Standard [1–4]. Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurde in zahlreichen klinischen Studien demonstriert. In der Regel haben diese Substanzen eine geringere Gesamtmortalität und ein geringeres Risiko für Gehirnblutungen, aber je nach Substanz und Studie ein höheres Risiko für gastrointestinale Blutungen als Vitamin-K-Antagonisten (VKA), das Medikament zur Antikoagulation in den Jahrzehnten zuvor [5–8].

Die pharmakologischen Profile von DOAKs unterscheiden sich erheblich von VKA. Da DOAKs einen raschen Wirkungseintritt haben und 1–3 Stunden nach der Einnahme ihren Spitzenwert erreichen, ist bei Blutungskomplikationen der Zeitpunkt der letzten Einnahme sehr wichtig. DOAKs haben im Vergleich zu VKA eine sehr kurze Plasma-Eliminationshalbwertszeit [9–11]. Deshalb ist laut Expertenmeinungen das Absetzen der Substanz für die meisten Blutungsereignisse wahrscheinlich ausreichend, um eine Blutung zu stoppen [12].

Derzeit sind fünf DOAKs verfügbar: Dabigatran, Apixaban, Betrixaban (nur USA), Edoxaban und Rivaroxaban. Alle DOAKs werden teilweise über die Niere eliminiert. Patienten mit starken Blutungen haben häufig eine chronische Niereninsuffizienz mit verzögerter DOAK-Clearance [11].

Durch die Vielzahl an uns zur Verfügung stehenden DOAKs und der großen Dosierungs- und Indikationsvielfalt haben wir sehr viele Möglichkeiten, individuell für alle Patienten das am besten geeignete Medikament in Abhängigkeit der Pharmakokinetik zu verschreiben [9,10].

Das mit DOAKs verbundene Blutungsrisiko bleibt jedoch bestehen und eine Antagonisierung der gerinnungshemmenden Wirkung kann bei potentiell lebensbedrohlichen Blutungen erforderlich sein.

Eingelangt und angenommen am 15. Mai 2019; Pre-Publishing Online: 6. August 2019

Korrespondenzadresse: Dr. Paul Gressenberger, Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: paul.gressenberger@medunigraz.at

Methoden

Idarucizumab

Idarucizumab ist ein humanisiertes monoklonales Antikörperfragment, das entwickelt wurde, um die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran aufzuheben. Die Affinität von Idarucizumab ist für Dabigatran etwa 350× größer als für Thrombin und bindet spezifisch an Dabigatran. Idarucizumab hat keine bekannten Wirkungen auf Anti-Xa-Hemmer oder andere Antikoagulantien. Idarucizumab wird renal eliminiert und zeigte in den Zulassungsstudien keine prokoagulatorischen Wirkungen. In der REVERSE-AD-Studie kehrten in Notfallsituationen zwei intravenöse Idarucizumabdosen von 2,5 g, die über 5–10 Minuten verabreicht wurden, die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran schnell und sicher um [13–15].

Idarucizumab wird seit einigen Jahren in der klinischen Praxis eingesetzt. In der Literatur wurden bisher mehrere Fälle beschrieben, in denen lebensbedrohliche Blutungen unter Dabigatran erfolgreich mit Idarucizumab behandelt wurden. So wurde beispielsweise ein Fall einer akuten biliären Pankreatitis mit Cholangitis, bei einem Patienten der wegen Vorhofflimmern mit Dabigatran antikoaguliert war, berichtet. Eine ERCP mit Papillotomie war dringlich indiziert. Die Labortests zeigten einen maximalen Wirkstoffspiegel von Dabigatran. Idarucizumab wurde vor der ERCP verabreicht und die Gerinnungszeiten normalisierten sich innerhalb weniger Minuten. Der Patient hatte eine erfolgreiche ERCP ohne Blutungskomplikationen [16].

Andexanet alfa

Im Mai 2018 genehmigte die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA Andexanet alfa als erstes spezifisches Gegenmittel für die Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban. Andexanet alfa ist ein modifiziertes Faktor-Xa-Protein, das intravenös verabreicht wird und so durch eine hohe Affinität zum Faktor-Xa-Inhibitor das Medikament bindet [18, 19].

Die Substanz wird mit einem intravenösen Anfangsbolus verabreicht, gefolgt von einer zweistündigen Infusion, was bei etwa 82 % der Patienten zu einer adäquaten Hämostase führte. Die Dosierung von Andexanet alfa hängt von dem verwendeten Faktor-Xa-Inhibitor und vom Zeitpunkt der letzten Einnahme ab. Um Rivaroxaban umzukehren, ist Andexanet alfa in höheren Dosen erforderlich als für die Umkehrung von Apixaban [20].

Für eine Rivaroxaban-Umkehrung beträgt der initiale Bolus 800 mg intravenös, gefolgt von einer Infusion von 8 mg/min für 120 Minuten. Für eine Apixaban-Umkehrung beträgt der Bolus 400 mg, gefolgt von einer Infusion von 4 mg/min für 120 Minuten [21] (Tab. 1).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Andexanet alfa waren Harnwegsinfektionen und Pneumonien bei ≥ 5 % der Patienten sowie infusionsbedingte Reaktionen bei 3 %. Derzeit laufen Studien zur weiteren Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Andexanet alfa [22–25].

Tabelle 1: Dosierungsschema für Andexanet alfa. Erstellt nach [20, 21]. Nachdruck mit Genehmigung von Hogrefe AG.

Dosis	Initialer i.v.-Bolus	Follow-on i.v.-Infusion	
Low Dose	400 mg mit 30 mg/min	4 mg/min für 120 min	
High Dose	800 mg mit 30 mg/min	8 mg/min für 120 min	
FXa-Inhibitor	FXa-Inhibitor last Dose	< 8h/unknown	≥ 8 Stunden
Rivaroxaban	≤ 10 mg	Low Dose	Low Dose
Rivaroxaban	> 10 mg/unknown	High Dose	Low Dose
Apixaban	≤ 5 mg	Low Dose	Low Dose
Apixaban	> 5 mg/unknown	High Dose	Low Dose

Ciraparantag

Ciraparantag ist ein noch in Entwicklung befindlicher Arzneistoff, der als universelles Antidot bei Überdosierungen von allen Faktor-Xa-Hemmern (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), Thrombinhemmern (Dabigatran) sowie Heparin wirken soll.

Die Substanz wird intravenös appliziert. Es handelt sich um ein kleines kationisches Molekül, das direkt an verschiedene Antikoagulantien bindet. Vorläufige Studienergebnisse zeigten, dass die Substanz Faktor-Xa-Inhibitoren und Heparin nach Überdosierungen schnell antagonisierte. Eine einmalige, parenteral verabreichte Ciraparantag-Dosis (100–300 mg) hebt die gerinnungshemmende Wirkung von Edoxaban nach 10–30 Minuten sicher und vollständig auf. Prothrombotische Wirkungen wurden nicht beobachtet [26, 27].

Unspezifische Antagonisierungsmöglichkeiten

Bisher wurden lebensbedrohliche Blutungen unter DOAKs überwiegend mit Prothrombin-Komplex-Konzentraten (PPSB) behandelt. PPSB werden aus Blutplasma gewonnen und enthalten die Faktoren II, VII, IX und X sowie unterschiedliche Mengen an Protein C und S. PPSB werden üblicherweise zur Umkehrung von VKAs verwendet. Bis dato sind PPSB in Abwesenheit spezifischer Umkehrmittel eine gute Option, um DOAK-assoziierte Blutungen umzukehren. PPSB zeigen bei einer Dosierung von 25–50 IE/kg Körpergewicht eine relativ gute plasmatische Hämostase [28, 29].

Nach der Verabreichung von PPSB können jedoch thrombotische Komplikationen auftreten, insbesondere bei Dosissteigerungen [30].

Mögliche Verwendung von FEIBA und Faktor VIIa

In der Literatur gibt es wenige Informationen zu Faktor-8-Inhibitor-Bypass-Aktivität (FEIBA) oder Faktor VIIa als Umkehrstrategie bei Blutungskomplikationen mit DOAKs. Sie finden als letzte Möglichkeit ihre Anwendung, wenn PPSB keine ausreichende Blutstillung zeigen [31, 32].

Bisher gibt es nur wenige Berichte, in denen FEIBA als Umkehrwirkstoff für lebensbedrohliche Blutungen im Zusammenhang mit DOAKs verwendet wurde. Rinehart et al. berichteten über einen Fall eines spontanen subduralen Hämatoms

Tabelle 2: Resorption und Metabolismus verschiedener DOAKs. Erstellt nach [33]. Nachdruck mit Genehmigung von Hogrefe AG.

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bioverfügbarkeit	3–7 %	50 %	62 %	66 % ohne Nahrung; 100 % mit Nahrung
Clearance renal/non renal	80 %/20 %	27 %/73 %	50 %/50 %	35 %/65 %
Plasmaproteinbindung	35 %	87 %	55 %	95 %
Dialysierbarkeit	50–60 %	14 %	n. a.	n. a.
Nahrungsabhängige Aufnahme	Kein Effekt	Kein Effekt	6–22 %	> 39 %
Eliminationshalbwertszeit	12–17h	12 h	10–14 h	5–9 h (jung) 11–13 h (alt)

unter Apixaban. Mit einer Einzeldosis FEIBA wurde hier eine ausreichende Blutstillung erreicht, was durch Gerinnungstests und einen anschließenden CT-Scan bestätigt wurde [32].

Diskussion

Sollte es unter Antikoagulation mit einem DOAK zu Blutungen kommen, ist es erforderlich herauszufinden, welche Substanz eingenommen wurde. Sofern möglich, sollten auch der genaue Zeitpunkt der letzten Einnahme sowie die genaue Dosierung evaluiert werden. Zusammen mit den Nieren- und Leberfunktionsparametern kann abgeschätzt werden, ob der Wirkstoffspiegel steigen oder fallen wird. Bei normaler Nieren- und Leberfunktion ist 12–24 Stunden nach der letzten DOAK-Einnahme mit einer normalen Blutstillung zu rechnen. Wichtig ist es auch, die genaue Blutungsquelle zu identifizieren, wobei gegebenenfalls mechanische oder chirurgische Maßnahmen erforderlich bzw. hilfreich sein können. Die Antikoagulation sollte bei Blutungskomplikationen jedenfalls unterbrochen werden. Die Aufhebung der Antikoagulation ist bei lebensbedrohlichen Blutungen obligatorisch.

Nach der Gabe eines Antidots im Rahmen von Blutungskomplikationen ist natürlich nach einer ausführlichen Risiko-Nutzen-Evaluierung an das Wiedereinleiten der Antikoagulation zu denken, da die Indikation dafür ja bestehen bleibt und sonst vaskuläre Endpunkte drohen [9, 10–12, 33] (Tab. 2). Die Substitution von Blutkonserven sollte je nach Hämoglobinwert im Labor und klinischem Bild in Betracht gezogen werden [33].

Wichtig vor jeder Verschreibung einer Antikoagulation ist jedenfalls eine ausführliche Krankheitsanamnese mit dem Patienten auch unter Berücksichtigung gewisser Lifestylefaktoren wie z. B. Hobbys mit erhöhter Verletzungsgefahr. Zudem ist es empfehlenswert, vor jeder Verschreibung einer OAK mithilfe von Scores das Blutungsrisiko (HASBLED-Score) bzw. das Thromboembolierisiko (CHA_2DS_2-VASc-Score) abzuschätzen. Durch die Vielzahl an uns zur Verfügung stehender DOAKs und der großen Dosierungs- und Indikationsvielfalt haben wir sehr viele Möglichkeiten, individuell für alle Patienten das am besten geeignete Medikament in Abhängigkeit der Pharmakokinetik herauszufiltern und zu verschreiben. Blutungen unter DOAKs sind meist multifaktoriell; durch die Beachtung dieser Punkte kann man schon vorab die Gefahr von Blutungen gering halten. Speziell die Nierenfunktion sollte bei Patienten, die Dabigatran verordnet bekommen sollen, vorab beachtet werden, da diese Substanz zu 80 % renal eliminiert wird [9, 10–12, 33].

Da die Wirksamkeit von PPSB mit der Wirksamkeit von Andexanet alfa in Studien vergleichbar war, und Head-to-Head-Studien nicht in Planung sind, ist unklar, ob sich das Antidot Andexanet alfa speziell angesichts des sehr hohen Preises in der Praxis wirklich durchsetzen wird [21–23, 26, 27].

Ciraparantag könnte vor allem aufgrund seines breiten Indikationsspektrums eine sehr gute Option sein, um in ferner Zukunft fast alle Antikoagulantien zu antagonisieren [26, 27].

Abschließend bleibt zu sagen, dass auch spezifische Gegenmittel nicht alle Probleme bei Blutungskomplikationen unter DOAKs lösen werden, aber sie können insbesondere bei lebensbedrohlichen Blutungen helfen, diese zu stoppen.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010; 363: 2499–510.

2. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 799–808.

3. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 406–15.

4. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation 2014; 129: 764–72.

5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383: 955–62.

6. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI, et al. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. Blood 2014; 124: 1020–8.

7. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI, et al. Evolving treatments for arterial and venous thrombosis: Role of the direct oral anticoagulants. Circ Res 2016; 118: 1409–24.

8. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 2271–81.

9. Masahir I, Sumiyoshi N, Mika Y, et al. Profiles of direct oral anticoagulants and clinical usage –dosage and dose regimen differences. J Intensive Care 2016; 4: 19.

10. Schwarb H, Tsakiris D, et al. New direct oral anticoagulants (DOAC) and their use today. Dent J (Basel) 2016; 4: 5.

11. Willet CK, Morril AM, et al. Use of direct oral anticoagulants for the prevention and treatment of thromboembolic disease in patients with reduced renal function: a short review of the clinical evidence. Ther Clin Risk Manag 2017; 13: 447–54.

12. Heidbuchel A, Verhamme P, Alings M, et al. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013; 15: 625–51.

13. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. Thromb Haemost 2015; 113: 943–51.

14. Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-con-

trolled, double-blind phase 1 trial. Lancet 2015; 386: 680–90.

15. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran reversal. NEJM 2015; 373: 511–20.

16. Baumann-Durschein F, Gary T, Raggam RB, et al. Case Report: Biliary pancreatitis with acute cholangitis in a patient under anticoagulant treatment with dabigatran. EJIFCC 2017; 28: 233–6.

17. Crowther M, Crowther MA, et al. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential. Atheroscler Thromb Vasc Biol 2015; 35: 1736–45.

18. Ghadimi K, Dombrowski KE, Levy JH, et al. Andexanet alfa for the reversal of Factor Xa inhibitor related anticoagulation. Expert Rev Hematol 2016; 9: 115–22.

19. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the reversal of Factor Xa Inhibitor activity. N Engl J Med 2015; 373: 2413–24.

20. Connolly SJ, et al. for the ANNEXA-4 Investigators. Full study report of Andexanet alfa for bleeding associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2019; 380: 1326–35.

21. Conolly SJ, Milling TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2016; 375: 1131–41.

22. Levy JH, Douketis J, Weitz JI, et al. Reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Nat Rev Cardiol 2018; 15: 273–81.

23. Kaatz S, Bhansali H, Gibbs J, et al. Reversing factor Xa inhibitors – clinical utility of Andexanet alfa. J Blood Med 2017; 8: 141–9.

24. Lu G, Pine P, Leeds JM, et al. Andexanet alfa effectively reverses edoxaban anticoagulation effects and associated bleeding in a rabbit acute hemorrhage model. PLoS One 2018; 13: e0195122.

25. Sullivan DW Jr, Gad SC, Laulicht B, et al. Nonclinical safety assessment of PER977: A small molecule reversal agent for new oral anticoagulants and heparins. Int J Toxicol 2015; 34: 208–17.

26. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. Thromb Haemost 2017; 117: 238–45.

27. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011; 124: 1573–9.

28. Nagalla S, Thomson L, Oppong Y, et al. Reversibility of apixaban anticoagulation with a four-factor pro-thrombin complex concentrate in healthy volunteers. Clin Transl Sci 2016; 9: 176–80.

29. Majeed A, Ågren A, Holmström M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. Blood 2017; 130: 1706–12.

30. Varadi K, Tangada S, Loeschberger M, et al. Pro- and anticoagulant factors facilitate thrombin generation and balance the haemostatic response to FEIBA® in prophylactic therapy. Haemophilia 2016; 22: 615–24.

31. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V, et al. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. Thromb Res 2014; 133: 671–81.

32. Rinehart D, Lockhart NR, Hamilton LA, et al. Management of apixaban-associated subdural hematoma: a case report on the use of factor eight inhibitor bypassing activity. Crit Care Med 2015; 43: e203–7.

33. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; 39: 1330–93.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ **Medizintechnik-Produkte**

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ **Bestellung e-Journal-Abo**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**