

# Rasche Aufhebung der oralen Antikoagulation: häufige Notfallsituationen

Andreas Himmelmann

Klinik St. Anna, Luzern

## Quintessenz

- Die rasche Aufhebung einer oralen Antikoagulation kann in verschiedenen Situationen notwendig sein.
- Das Vorgehen bei einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ist gut etabliert, die therapeutischen Möglichkeiten wurden durch die Einführung von Prothrombinkomplex-Konzentraten erweitert.
- Vor neue Herausforderungen werden wir durch die Einführung der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) gestellt. Bei diesen Medikamenten ist die rasche Messung ihres antikoagulatorischen Effekts noch nicht möglich. Ausserdem existieren noch keine evidenzbasierten Strategien zur Aufhebung ihrer Wirkung in Notfallsituationen.
- Mittels genauer Anamnese und einiger einfacher Laboruntersuchungen lässt sich das Risiko einer NOAK-induzierten Blutungsneigung abschätzen.
- Die Erarbeitung lokaler Richtlinien zur raschen Diagnostik und Therapieeinleitung ist wichtig.

Orale Antikoagulantien – Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und die direkten Faktor-Xa- beziehungsweise Thrombin-Inhibitoren (neue orale Antikoagulantien, NOAK) – gehören zu den häufig verschriebenen Medikamenten. Eine rasche Aufhebung ihrer Wirkung kann in verschiedenen Situationen notwendig sein. Dazu gehören zum Beispiel suprathérapeutische Werte bei Therapie mit VKA (mit oder ohne Blutung), Blutungen und dringliche Eingriffe oder Operationen. Vor ganz neue diagnostische und therapeutische Herausforderungen stellen uns dabei die NOAK.

Anhand von Beispielen soll das Vorgehen in vier häufigen Situationen diskutiert werden. Falls möglich, sollen dabei nationale oder internationale Empfehlungen in die Diskussion einbezogen werden. Dabei gilt es allerdings zu beachten, dass die Ergebnisse von Studien mit Warfarin (Coumadin®) nur unter Berücksichtigung seiner kürzeren Halbwertszeit auf das in der Schweiz gebräuchlichere Phenprocoumon (Marcoumar®) übertragen werden können.



Andreas Himmelmann

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

## Fall 1: Suprathérapeutischer INR-Wert

*Eine 45-jährige Patientin mit dilatativer Kardiomyopathie und chronischem Vorhofflimmern steht seit Jahren unter einer Therapie mit Marcoumar®. Wegen eines Harnwegsinfekts erhält sie Bactrim forte®. Eine Routinekontrolle zeigt eine Woche später in der Hausarztpraxis*

*eine nicht messbare International Normalized Ratio (INR). Die Patientin wird zur weiteren Abklärung auf die Notfallstation zugewiesen, dort wird einen INR von 8 gemessen.*

Zuerst wird mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung sichergestellt, dass die Patientin nicht blutet. Sicher sollten auch 1–2 Dosen Marcoumar ausgelassen und engmaschige Nachkontrollen organisiert werden. Die zusätzliche Gabe von Vitamin K ist abhängig vom INR-Wert und dem Vorliegen von Begleiterkrankungen. Hier gibt es verschiedene Empfehlungen. Diejenige der British Society of Haematology sieht für Patienten unter Warfarin die Gabe von peroralem Vitamin K bei einer INR über 8 vor [1]. Dies entspricht auch Schweizer Empfehlungen für Patienten unter Marcoumar [2]. Bei Vorliegen von Begleitfaktoren (insbesondere frühere Blutungen, zusätzliche Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten) sollte auch bei tieferen INR-Werten (z.B. über 5–6) Vitamin K verabreicht werden.

Die intravenöse Gabe wirkt zwar schneller als die orale Gabe, nach 24 Stunden besteht aber kein Unterschied bezüglich Korrektur des INR mehr, weshalb die orale Gabe bei Patienten ohne Blutung vorzuziehen ist (Tab. 1 [↔](#)). Erfahrungsgemäss reichen 1–2 mg per os aus, höhere Dosen können zu einer Überkorrektur führen. Über ein vermehrtes Thromboserisiko nach Vitamin-K-Gabe wurde bislang nie berichtet. Wichtig ist die Suche nach der Ursache der Entgleisung, in diesem Falle einer Medikamenten-Interaktion.

*Marcoumar® wird pausiert, und die Patientin erhält 5 mg Vitamin K per os. Eine Nachkontrolle nach zwei Tagen zeigt einen INR von 1,5. Mit Marcoumar® wird wieder begonnen, und die Patientin erhält überlappend ein niedermolekulares Heparin.*

## Fall 2: Notfallmässige Ileus-Operation bei Antikoagulation mit Marcoumar

*Ein 80-jähriger Patient wird wegen Bauchschmerzen und starkem Erbrechen seit vier Tagen zugewiesen. Wegen rezidivierender Lungenembolien ist er seit sechs Monaten mit Marcoumar oral antikoaguliert. Bei Eintritt beträgt der INR 3,0, die Computertomographie des Abdomens zeigt einen ausgeprägten Dünndarmileus. Der Chirurg empfiehlt eine sofortige Operation, verlangt aber einen INR kleiner als 1,5.*

Für eine rasche Aufhebung der OAK innert weniger Stunden, wie sie in der genannten Situation anzustreben

**Tabelle 1**

Medikamente zur Aufhebung der Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten.

Produkt	Zeit nach Gabe bis zum Wirkungseintritt	Dauer der Wirkung	Effizienz	Thromboserisiko
Orales Vitamin K	24 h	Tage	+++	–
Intravenöses Vitamin K	8–12 h	Tage	+++	–
Fresh Frozen Plasma (FFP)	Sofort	12–24 h	++	–
Prothrombinkomplex-Konzentrat (PCC)	Sofort	12–24 h	+++	+

ist, stehen grundsätzlich zwei Präparate zur Verfügung. Die verminderten Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren können durch Fresh Frozen Plasma (FFP) ersetzt werden. Neuerdings stehen hierfür auch Prothrombinkomplex-Konzentrate (PCC) zur Verfügung. PCC sind hämostatische Blutprodukte, welche die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren in hoher Konzentration enthalten. Die neuere Generation dieser Präparate (sogenannte 4-Faktor-PCC) enthält neben den Faktoren II, IX und X auch den Faktor VII. PCC haben gegenüber Vitamin K den Vorteil eines rascheren Wirkungseintritts (Tab. 1). Im Vergleich zu FFP besteht der Vorteil in einer rascheren Verfügbarkeit und einer geringeren Volumenbelastung.

Wirksamkeit und Sicherheit von PCC konnten in verschiedenen Studien belegt werden, weshalb diverse Guidelines zunehmend den Einsatz von PCC (und nicht FFP) zur raschen Aufhebung der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten empfehlen [1]. Unbestritten, auch wenn randomisierte Studien noch fehlen, ist die Rolle von PCC bei der Therapie von VKA-assoziierten intrakraniellen Blutungen, weshalb jedes Spital, das solche Patienten behandelt, ein PCC-Präparat zur sofortigen Verfügung bereithalten sollte. Wegen der im Vergleich zu Marcoumar deutlich kürzeren Halbwertszeiten der zugefügten Gerinnungsfaktoren muss Vitamin K zusätzlich intravenös gegeben werden.

Unklar ist die Dosierung der PCC, was in der Praxis häufig Probleme bereitet und zu einer Verzögerung bei der Gabe führt. Einerseits existieren Dosierungsempfehlungen, die vom Körpergewicht und Ausgangs-INR abhängig sind, daneben werden zunehmend auch fixe PCC-Dosen empfohlen. Es ist wichtig, dass klare lokale Richtlinien für den Einsatz dieser Präparate erstellt werden.


Nach Gabe eines PCC besteht ein erhöhtes Thromboserisiko – im Gegensatz zur Situation nach Gabe von Vitamin K oder FFP. Gemäss einer kürzlich erschienenen Metaanalyse traten bei 1,4% der behandelten Patienten thromboembolische Ereignisse auf [3]. Daher sollten PCC nur in dringlichen Situationen eingesetzt werden und nicht, um elektive Operationen zu ermöglichen.

*Der Patient erhält 2000 E eines 4-Faktor-PCC und 10 mg Konaktion i.v. Nach 30 Minuten beträgt der INR 1,3, und der Patient kann erfolgreich operiert werden.*

### Fall 3: Starke Blutung nach Operation

*Eine 40-jährige Patientin mit angeborener Hüftdysplasie erhält eine Hüftprothese. Nach problemloser Operation*

*wird sie mit 10 mg Rivaroxaban (Xarelto®) entlassen. Wegen starker Schmerzen nimmt sie in den folgenden Tagen täglich bis zu vier Tabletten eines NSAR. Neun Tage nach Entlassung treten massive vaginale Blutungen auf und die Patientin wird auf die Notfallstation zugewiesen. Blutet die Patientin wegen der OAK mit Rivaroxaban?*

In der Schweiz sind drei NOAK für verschiedene Indikationen zugelassen: die Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban sowie der direkte Thrombininhibitor Dabigatran. Rivaroxaban ist auch für die Prophylaxe einer Thromboembolie nach grösseren orthopädischen Operationen zugelassen. Nach der kürzlich erfolgten Indikationserweiterung zur arteriellen Embolieprophylaxe bei nichtvalvulärem Vorhofflimmern werden diese Medikamente zunehmend eingesetzt. Den verschiedenen Vorteilen dieser Medikamente stehen vor allem zwei Probleme gegenüber. Erstens fehlen rasch und einfach verfügbare Methoden zur Messung ihres antikoagulatorischen Effekts, zweitens existieren keine geprüften Strategien zur raschen Aufhebung ihrer Wirkung in Notfallsituationen. Mittels der Anamnese und einfacher Laboruntersuchungen lässt sich dennoch rasch abschätzen, ob eine relevante NOAK-assoziierte Blutungsneigung besteht (Abb. 1 )

Die NOAK zeichnen sich durch einen raschen Wirkungseintritt und eine kurze Halbwertszeit aus. Daher ist der Zeitpunkt der zuletzt eingenommenen Dosis von grosser Bedeutung. Wegen möglicher, wenn auch seltener Interaktionen sollte nach zusätzlichen Medikamenten gefragt werden. Die Laboruntersuchungen sollten die Bestimmung der Nierenfunktion und einen Gerinnungsstatus mit Quick/INR und aPTT umfassen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Akkumulation der NOAK, insbesondere von Dabigatran, möglich.

Die NOAK haben einen nicht quantitativen Einfluss auf die INR und aPTT. Dabei führt die Einnahme von Rivaroxaban zu einer Erhöhung der INR, Dabigatran hingegen zu einer Verlängerung der aPTT. Diese Effekte erreichen nach etwa zwei Stunden ein Maximum und halten zirka 8–12 Stunden nach Einnahme an.

Das Ausmass der Erhöhung der INR durch Rivaroxaban ist abhängig von den verwendeten Testreagentien. Eine kürzlich in der Schweiz durchgeführte Studie zeigte, dass die in neun verschiedenen Labors gemessene INR nach Einnahme von Rivaroxaban signifikant anstieg [4]. Es gilt dabei aber zu berücksichtigen, dass nicht alle Thromboplastinreagenzien auf Rivaroxaban empfindlich sind. Empfindlicher ist die Messung einer gewöhnlichen Anti-Xa-Aktivität, die daher (falls notfallmässig verfügbar) als Screening vorzuziehen ist. Eine normale Anti-

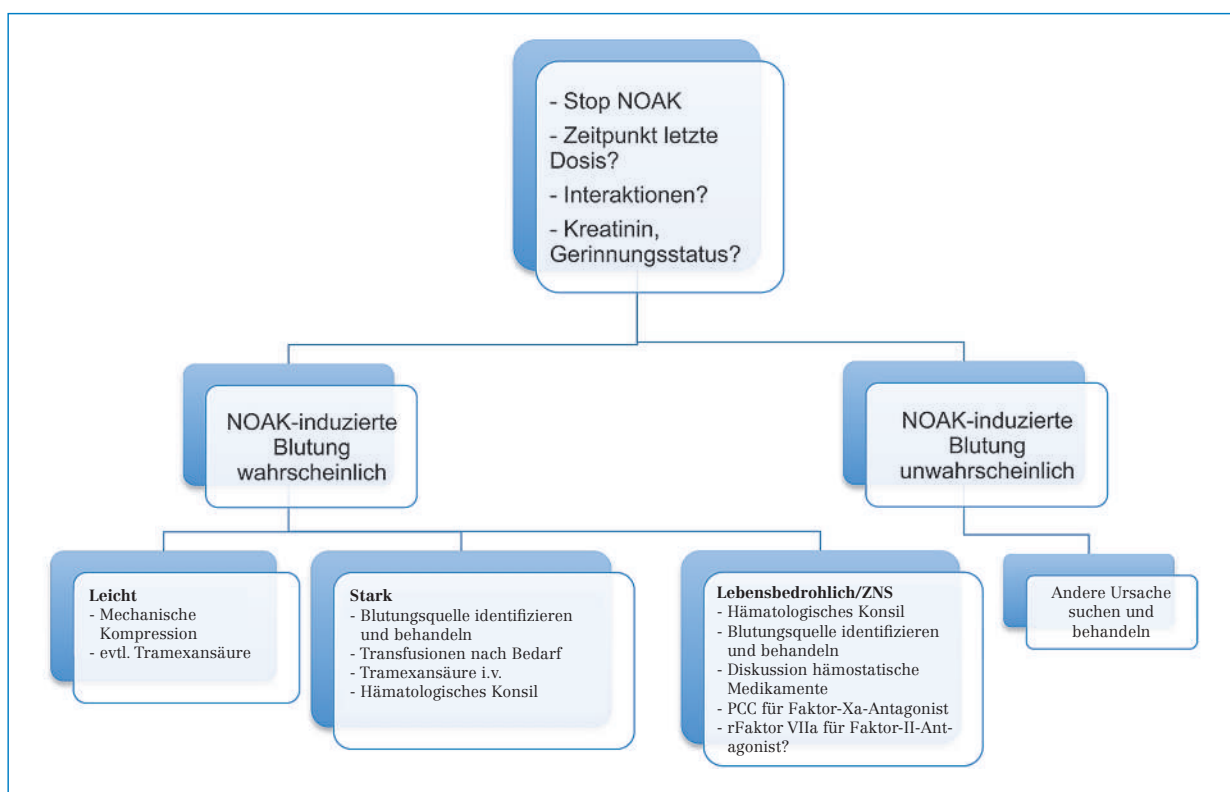


Abbildung 1

Mögliches Vorgehen bei Blutung unter Therapie mit einem neuen oralen Antikoagulans.

Xa-Aktivität (oder eine normale INR, entsprechendes Reagenz vorausgesetzt) schliesst eine relevante Blutungsneigung durch Rivaroxaban mit grosser Sicherheit aus. Zum Ausschluss einer relevanten Dabigatranwirkung eignet sich hingegen die Messung der aPTT oder der Thrombinzeit.

Sprechen die Anamnese und die Laborbefunde für eine NOAK-induzierte Blutung, hängt das weitere Vorgehen von der Stärke der Blutung ab. Empfehlungen für Rivaroxaban ([www.sgar-ssar.ch](http://www.sgar-ssar.ch)) und Dabigatran ([5] oder [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)) sind kürzlich veröffentlicht worden und sind im Algorithmus berücksichtigt. Bei leichter Blutung reicht ein Auslassen der nächsten Dosis bis zum Abklingen der Blutung, zusätzlich kann Tramexansäure gegeben werden. Bei einer starken Blutung sollten die Blutungsquelle identifiziert und falls möglich gestillt sowie kreislaufstützende Massnahmen ergriffen werden. Liegt die Einnahme der letzten Dosis weniger als zwei Stunden zurück, wird die Gabe von Aktivkohle empfohlen. Je nach Situation sollte durch ein hämatologisches Konsil abgeklärt werden, ob die Gabe eines hämostatischen Produkts indiziert ist.

Bei einer lebensbedrohlichen oder intrazerebralen Blutung sollte sofort die Gabe eines solchen Präparats geplant werden. Obwohl nur wenig klinische Erfahrungen vorliegen, scheint die Gabe eines 4-Faktor-PCC zur Aufhebung der Wirkung von Rivaroxaban geeignet, nicht aber zur Aufhebung der Wirkung von Dabigatran. Auch für die NOAK-induzierten Blutungen sollten lokale Richtlinien entwickelt werden, die eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung ermöglichen.

*Bei der Patientin waren Nierenfunktion und INR normal. Aufgrund der Anamnese (letzte Dosis Rivaroxaban von 10 mg vor 12 Stunden) und der normalen INR war eine NOAK-induzierte Blutung sehr unwahrscheinlich. Die weiteren Abklärungen zeigten ein Myom als Blutungsursache. Nach lokaler Blutstillung wurde die Therapie mit Rivaroxaban am Folgetag wieder aufgenommen.*

#### Fall 4: Operation einer Femurfraktur bei Antikoagulation mit Dabigatran

*Bei einer 78-jährigen Patientin mit chronischem Vorhofflimmern wurde vor sechs Wochen die OAK von Marcoumar auf Dabigatran umgestellt. Wegen einer mittelschweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 40 ml/min) beträgt die aktuelle Dosierung zweimal 110 mg/d. Die Patientin erleidet eine pertrochantäre Femurfraktur und muss so bald wie möglich operiert werden. Wann kann die Operation stattfinden?*

Wiederum stellt sich die Frage, ob und wie lange nach der letzten Einnahme von Dabigatran relevante Dabigatran-Spiegel vorliegen. Eine rasche und einfach verfügbare Messung der antikoagulatorischen Wirkung ist zurzeit noch nicht verfügbar, weshalb eine Abschätzung durch die Bestimmung der aPPT oder der Thrombinzeit erfolgt. Liegen diese Werte im Normbereich, kann eine relevante antikoagulatorische Wirkung von Dabigatran ausgeschlossen werden.

Bei verlängerter aPTT sollte die Operation bei eingeschränkter Nierenfunktion um 48 Stunden verschoben

werden [5]. Liegt eine vitale Operationsindikation vor, kann die Möglichkeit einer Dialyse oder die Gabe eines hämostatischen Medikaments (PCC, rekombinanter FVIIa) geprüft werden. Ein spezifisches «Antidot» für Dabigatran existiert noch nicht, an der Entwicklung wird jedoch gearbeitet.

*Bei Eintritt war die aPTT bei der Patientin deutlich verlängert (50 Sekunden bei einer oberen Norm von 25 Sekunden). Der Eingriff konnte 48 Stunden nach der letzten Einnahme von Dabigatran komplikationslos durchgeführt werden. Acht Stunden postoperativ erfolgt die Wiederaufnahme der Antikoagulation, zuerst mit einem niedermolekularen Heparin.*

**Korrespondenz:**

PD Dr. med. Andreas Himmelmann  
 Klinik St. Anna  
 St. Anna-Strasse 6  
 CH-6006 Luzern  
[andreas.himmelmann\[at\]hirslanden.ch](mailto:andreas.himmelmann[at]hirslanden.ch)

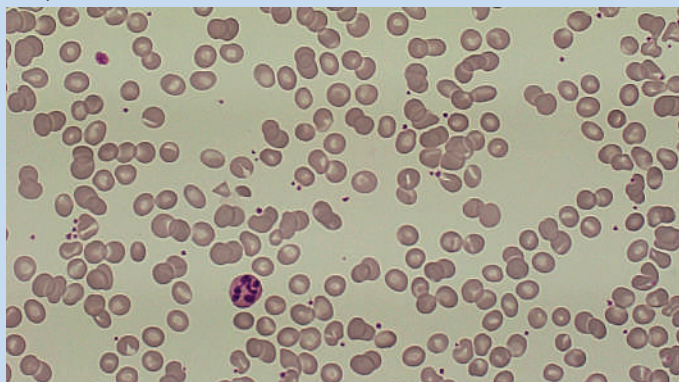
**Literatur**

- Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. Br J Haematol. 2011;154(3):311–24.
- Niederer A, Wuillemin W, de Moerloose P. Orale Antikoagulation: Praktisches Vorgehen. Schweiz Med Forum. 2001;17:425–9.
- Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, Crowther M, Garcia D, Hylek E, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. Haemost. 2011;106(3):429–38.
- Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, Korte W, Mendez A, Reber G, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. Thromb Res. 2012;129(4):492–8.
- Alikhan R, Rayment R, Keeling D, Baglin T, Benson G, Green L, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. Emerg Med J. 2013 [Epub ahead of print].

## Quiz

### Unklares Blutbild

Eine 79-jährige Patientin konsultiert Sie als Vertreter des abwesenden Hausarztes wegen Husten. Die klinische Untersuchung ist unauffällig. Im Blutbild finden Sie Hämoglobin 133 g/l, Leukozyten  $6,5 \times 10^9/l$ , Thrombozyten  $258 \times 10^9/l$ , MCV 130 fl (normal <96). Worum handelt es sich?



Markus Gnädinger, Steinach, Wolfgang Korte, St. Gallen

Die Patientin hat eine essentielle Thrombozythämie und nimmt Hydroxycarbamid (Litalir®) ein. Das Krankheitsbild gehört zu den myeloproliferativen Syndromen. Neben bestimmten antiretroviralen Medikamenten führt Hydroxycarbamid typischerweise zu einer ausgeprägten Makrozytose.

Heutzutage stehen in praktisch allen Praxen automatisierte Zellcounter zur Verfügung. diese sind praktisch und entlasten die Praxisassistentinnen von den zeitraubenden Bestimmungen von Leuko- und Thrombozytenzahl. Diese Geräte «spucken» ja auch andere Werte aus, deren Kenntnis lohnen könnte: Das schon erwähnte erhöhte MCV (= durchschnittliches Volumen der Erythrozyten) deutet auf eine Zellsynthesestörung des Knochenmarks hin und ist typischerweise bei Vitamin B<sub>12</sub>- oder Folsäuremangel oder Alkoholkrankheit erhöht. Bei dessen Erleddigung kommt vor allem ein Eisenmangel oder eine Hämoglobinopathie als Ursache in Frage. Ein weiterer potentiell interessanter Index ist das RDW-CV: Erhöht bedeutet es starke Volumenschwankungen der Erythrozyten und korreliert mit Gefässerkrankungen.

**Antwort**