

Perioperatives Gerinnungsmanagement

Blutungsrisiko und Nierenfunktion bestimmen das Vorgehen

Empfehlungen zum perioperativen Umgang mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) und Thrombozytenaggregationshemmenden Substanzen.

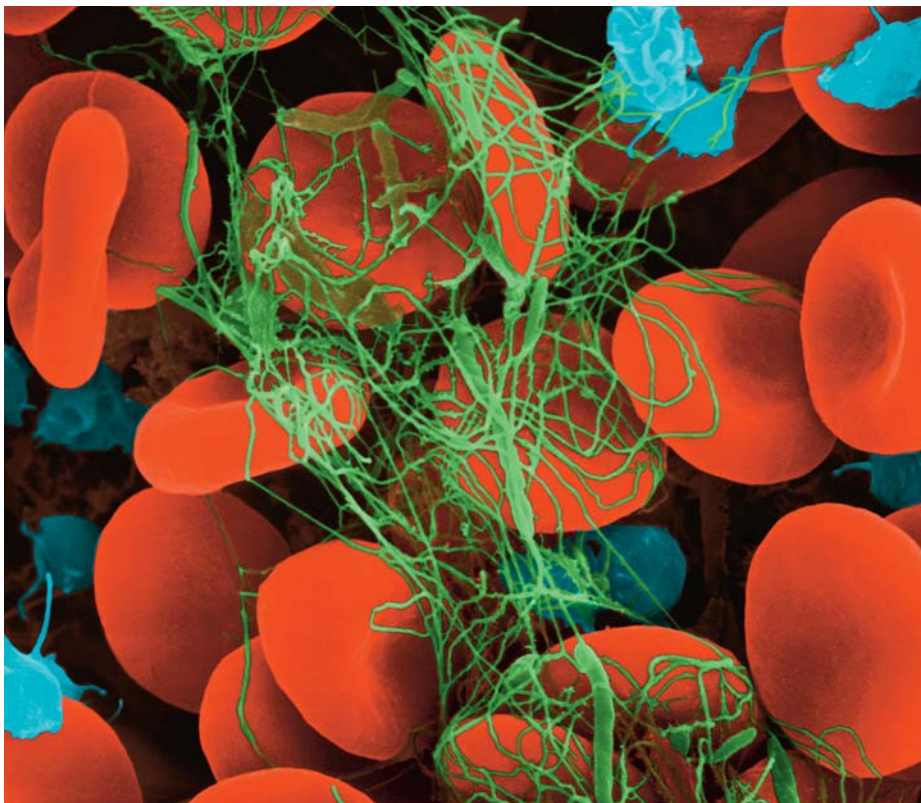


Foto: Science Photo Library/DENNIS KUNKEL/MICROSCOPY

Das perioperative Management von Patienten unter oralen Antikoagulanzen (OAK), insbesondere den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) und/oder Thrombozytenaggregationshemmern, ist in der klinischen Praxis immer noch mit einer erheblichen Unsicherheit und bei den behandelnden Ärzten mit einem hohen Informationsbedarf verbunden. Trotz des breiten Einsatzes, Empfehlungen von Zulassungsbehörden, Leitlinien und interdisziplinären Expertengremien zum perioperativen Umgang besteht insbesondere in Krankenhäusern ohne hämostaseologischen Schwerpunkt eine große Handlungsunsicherheit,

Der Anteil an Patienten, die orale Antikoagulanzen einnehmen, steigt mit zunehmendem Lebensalter. Voraussetzung für ihre operative Versorgung ist die Wiederherstellung einer adäquaten Gerinnungssituation.

wie eine kürzlich publizierte Handlungsempfehlung zum Pausieren von DOAKs vor elektiven Operationen zeigt (1).

Gleichzeitig steigt die Zahl der interventionellen Untersuchungen und operativen Eingriffe stetig. Ein perioperatives Prozedere mit Pausieren der Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung wird zunehmend häufiger erforderlich. Schätzungen gehen davon aus, dass in Deutschland jährlich bei jedem achten Patienten unter Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung eine operative Prozedur notwendig wird, Tendenz steigend (2, 3).

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs) unterscheiden sich generell und im perioperativen Setting erheblich:

1. Das Ausmaß der renalen Elimination ist zwischen den einzelnen Substanzen unterschiedlich (Apixaban 25 %, Dabigatran 80 %, Edoxaban 50 %, Rivaroxaban 33 %).
2. Das Risiko der Kumulation des Antikoagulans hängt von der Nierenfunktion des Patienten ab.
3. Das perioperative Blutungsrisiko hängt substanzspezifisch von den Punkten 1. und 2. sowie der Größe der Operation und dem assoziierten Blutungsrisiko ab (Tabellen 1, 2a, b).

Diese 3 Parameter determinieren den optimalen Zeitraum des Pausierens der Antikoagulation vor einem geplanten Eingriff in der Abwägung zwischen Blutungsrisiko einerseits und fehlendem antikoagulatorischen Schutz vor Thromboembolien andererseits. Eine prinzipielle Einteilung der Eingriffe in solche mit niedrigem und hohem Blutungsrisiko findet sich in verschiedenen internationalen Empfehlungen (4, 6) (Tabelle 1).

Vom Ausmaß der renalen Elimination des DOAK und der Nierenfunktion des Patienten lassen sich die Zeitintervalle für das Pausieren des Antikoagulans für mutmaßlich sichere Restspiegel ableiten (7). Daher ergeben sich unterschiedliche Pausierungsintervalle, je nach DOAK, Nierenfunktion und Blutungsrisiko des Eingriffs (5) (Tabelle 2a).

Bei Eingriffen mit minimalem Blutungsrisiko, zum Beispiel kleinen chirurgischen Prozeduren und solchen, bei denen eine Blutung

gut kontrollierbar ist, wird keine Unterbrechung der Antikoagulation empfohlen (Tabelle 2b). Allerdings sollten diese Prozeduren 12–24 Stunden nach der letzten DOAK-Einnahme erfolgen; dabei erscheint es praktikabel, diese etwa 6 Stunden nach dem Eingriff wieder zu beginnen. Die Patienten sollen die Ambulanz oder das Krankenhaus erst verlassen, wenn eine eventuell auftretende Blutung

komplett zum Stillstand gekommen ist (5).

Dabei sollte der Patient auch über den normalen postprozeduralen Verlauf und über Maßnahmen im Fall von Blutungen informiert werden. Die durchführende Ärztin/ Zahnärztin oder ein in Gerinnungsfragen erfahrener Kollege sollte im Komplikationsfall verfügbar sein.

Es muss betont werden, dass bei DOAK-Einnahme ein präoperati-

ves Bridging mit Heparin nicht erforderlich ist; ein solches Bridging erhöht das Blutungsrisiko eher (8).

Prospektive, klinische Überprüfung der Empfehlungen

Die PAUSE-Studie (9) war eine prospektive Studie an 3 007 Patienten mit Vorhofflimmern in 23 kanadischen, US-amerikanischen und europäischen Zentren, die eine einfache, standardisierte Strategie mit DOAK-spezifischen Unterbrechungsintervallen ohne Heparin-Bridging und ohne routinemäßige Gerinnungskontrollen untersuchte. Die DOAK-Behandlung sollte einen Tag vor Operationen mit niedrigem Blutungsrisiko und 2 Tage vor Operationen mit hohem Blutungsrisiko pausiert werden sowie einen Tag beziehungsweise 2–3 Tage, je nach Blutungsrisiko, nach dem Eingriff wieder aufgenommen werden.

Die Studienfrage war, ob das genannte Vorgehen bezüglich der Rate an schweren Blutungen und arteriellen Thromboembolien als sicher zu beurteilen ist. Der Follow-up betrug 30 Tage.

Die Rate an schweren Blutungen im postoperativen 30-Tage-Follow-up betrug 1,35 % (95%-Konfidenzintervall [95%-KI] 0–2 %) bei Apixaban, 0,90 % (95%-KI 0–1,73 %) unter Dabigatran und 1,85 % (95%-KI 0–2,65 %) bei Rivaroxaban.

Arterielle Thromboembolien traten in 0,16 % (95%-KI 0–0,48 %) unter Apixaban, in 0,60 % (95%-KI 0–1,33 %) unter Dabigatran und in 0,37 % (95%-KI, 0 %–0,82 %) unter Rivaroxaban auf. Über 90 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt des Eingriffs minimale oder keine nachweisbaren Plasmaspiegel.

Dies ist die erste große prospektive Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Unterbrechung von DOAKs für eine elektive Operation oder Intervention bei Patienten mit Vorhofflimmern. Die Einteilung in hohes und niedriges Blutungsrisiko entspricht den aktuellen Standards (2, 4). Die oben beschriebenen und in den bisherigen Leitlinien (5) empfohlenen Intervalle zur Unterbrechung der DOAKs in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko des Ein-

TABELLE 1

Einteilung von verschiedenen Eingriffen in solche mit niedrigem und hohem Blutungsrisiko (nach [4, 5])

Niedriges Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko
Diagnostische Endoskopie	Große Bauch-OP
Katarakt-OP	Große Gefäß-OP
Dentalchirurgie/Zahnextraktion	Große orthopädische OP (z. B. Hüftgelenks-OP)
Punktion komprimierbarer Gefäße	Große intrathorakale Chirurgie
Hernien-OP	Aortokoronare Bypass-OP
Skrotal-OP	Herzklappenersatz
Transösophageale Echokardiografie	Neurochirurgische OP
Implantation von Schrittmachern/ICD	Prostataresektion, Blasen-OP
	Komplexe Tumorchirurgie
	Punktion nicht komprimierbarer Gefäße

TABELLE 2a

Zeitpunkt der letzten DOAK-Einnahme vor geplantem Eingriff in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko des Eingriffs und der Nierenfunktion des Patienten (nach [5])

(ml/min)	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
CrCl > 80	> 24h	> 48h	> 24h	> 48h
CrCl 50–79	> 36h	> 72h	> 24h	> 48h
CrCl 30–49	> 48h	> 96h	> 24h	> 48h
CrCl 15–29	Kontraindiziert		> 36h	> 48h
CrCl < 15	Keine offizielle Zulassung Kein Bridging mit NMH/UFH			

Eine detaillierte grafische Darstellung der empfohlenen letzten DOAK-Einnahme findet sich unter (5).

TABELLE 2b

Vorgehen bei minimalem Blutungsrisiko, zum Beispiel kleine chirurgische Eingriffe oder solche mit guter Kontrollierbarkeit der Blutung (nach [5])

	Dabigatran	Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban
Minimales Blutungsrisiko	Kein nennenswertes Blutungsrisiko und/oder adäquate lokale Hämostase möglich: Durchführung bei Talspiegel (z. B. 12 h oder 24 h nach letzter Einnahme)	

TABELLE 3

Gemeinsame Empfehlung der GTH/ÖGARI/ESC hinsichtlich DAPT bei operativen Eingriffen (nach [15–18, 22])

Art des Eingriffs	Vorgehensweise
Elektiv	Mit ausreichendem zeitlichen Abstand zum ACS planen
Dringlich	Entscheidung zur Fortführung ASS ± ADP-Rezeptorblocker von Fall zu Fall
Notfall (innerhalb 24 h)	Fortsetzung DAPT Antifibrinolytika, Desmopressin erwägen Thrombozytenkonzentrate bereithalten

ASS: Acetylsalicylsäure; DAPT: duale antithrombozytäre Therapie; ESC: European Society of Cardiology; GTH: Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung; ÖGARI: Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie, Reanimation und Intensivmedizin.

griffs und der Nierenfunktion zeigten in der PAUSE-Studie niedrige Raten an schweren Blutungen und arteriellen Thromboembolien.

Daher sollten im klinischen Alltag die in den internationalen Empfehlungen genannten Intervalle vor operativen Eingriffen (Tabelle 2a) eingehalten werden.

Plättchenfunktionshemmung

Insbesondere Patienten mit erlittenem akuten Koronarsyndrom (ACS) sind bezüglich des Auftretens erneuter ischämischer Ereignisse gefährdet. Bei diesen kardiovaskulären Hochrisikopatienten ist eine duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem Adenosindiphosphat-(ADP-)Rezeptorblocker (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) indiziert (10) und zugelassen 11–13).

In die Entscheidung zum perioperativen Vorgehen fließen sowohl patientenseitige als auch mit der Operation verbundene Risikofaktoren für Blutungen und ischämische Komplikationen ein. Alle beteiligten Ärzte sollten das Risiko einer

Stentthrombose beziehungsweise eines perioperativen Myokardinfarktes gegen das einer operativ bedingten Blutung abwägen (14–18).

Zum perioperativen Umgang mit DAPT existieren weder einheitliche Empfehlungen noch Leitlinien der operativen Fachgesellschaften. Daher muss bei Patienten unter DAPT individuell und entsprechend der Operation nach

- Dringlichkeit,
- Lokalisation,
- Blutungsrisiko (Tabelle 1) und
- Ausmaß der Folgen einer möglichen Blutung

entschieden werden. Der folgende orientierende Überblick soll helfen, zügiger zu einer für den Patienten möglichst optimalen Entscheidung zu gelangen (Tabellen 3, 4).

100 mg ASS sollte grundsätzlich nicht pausiert werden. Allerdings können bei intrakraniellen Eingriffen, Operationen am Spinalkanal sowie bei Operationen an gut durchbluteten Schleimhäuten (z. B. in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde [19]) selbst quantitativ kleine Blutungen zu irreversiblen Schäden führen wie

TABELLE 4

Empfohlene Unterbrechungszeiten ADP-Rezeptorblocker vor/nach dem Eingriff (nach [15–18, 22])

ADP-Rezeptorblocker	Unterbrechungszeit vor dem Eingriff je nach Blutungsrisiko mindestens	Wiederbeginn nach dem Eingriff
Clopidogrel	5 Tage	Nach dem Eingriff frühestmöglicher Wiederbeginn der DAPT
Prasugrel	7 Tage	
Ticagrelor	3–5 Tage*	

ADP: Adenosindiphosphat; DAPT: duale antithrombozytäre Therapie.

*Laut Fachinformation muss Ticagrelor 7 Tage vor einer Operation abgesetzt werden.

Querschnittslähmung, vollständigem Sehverlust oder schweren Blutungen. Bei letztgenannten Eingriffen wird – trotz des erhöhten kardiovaskulären Risikos – die Unterbrechung der ADP-Rezeptorblockergabe unter Fortführung der ASS-Therapie empfohlen (20, 21).

Für den klinischen Alltag sollten die zum Teil unterschiedlichen Empfehlungen aus internationalen Leitlinien (22, 23) und Fachinformationen Anlass sein, das individuelle perioperative Management der Thrombozytenaggregationshemmung im interdisziplinären Konsil aus operativer Disziplin, Kardiologie, gegebenenfalls Hämostaseologie und Anästhesiologie abzustimmen.

Prof. Dr. med. Rupert Bauersachs^{1, 2}

Prof. Dr. med. Christian von Heymann³

Prof. Dr. med. Bettina Kemkes-Matthes⁴

Prof. Dr. Matthias Antz⁵

Dr. med. Ute Scholz⁶

Prof. Dr. med. Jürgen Koscielny⁷

¹ Klinik für Gefäßmedizin – Angiologie, Klinikum Darmstadt

² Center of Thrombosis and Hemostasis, Universitätsmedizin Mainz

³ Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin

⁴ Universitätsklinikum Giessen/Marburg, Interdisziplinärer Schwerpunkt Hämostaseologie

⁵ Klinikum Braunschweig, Abt. Elektrophysiologie

⁶ Zentrum für Blutgerinnungsstörungen, Leipzig

⁷ Gerinnungsambulanz mit Hämophiliezentrum im ambulanten Gesundheitszentrum (AGZ), Universitätsklinikum Charité

Interessenkonflikte

Bauersachs: Berater- und Vortragshonorare von Aspen, Bayer, BMS, Pfizer, Daiichi-Sankyo

von Heymann: Vortragshonorare und Reisekostenerstattung von Bayer AG, Boehringer Ingelheim, Pfizer GmbH, Bristol-Myers-Squibb, Daiichi-Sankyo, Mylan Healthcare, Sanofi Aventis und HICC GbR. Leitung wissenschaftlicher Projekte für Bayer AG, Boehringer Ingelheim und Bristol-Myers Squibb.

Kemkes-Matthes: Beraterhonorare und Reisekosten von Bayer. Vortragshonorare von BMS, Pfizer, Daiichi-Sankyo

Antz: Beratungs- und Vortragshonorare von Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Pfizer und Daiichi-Sankyo

Scholz: Beraterhonorare und Drittmittel von Bayer Koscielny: Beraterhonorare von Bayer, Siemens, Leo Pharma, Daiichi-Sankyo, Astra Zeneca, BMS. Kongressgebühren von LFB, Leo Pharma, Bayer, Baxalta, Octapharm. Reisekosten von Bayer, CSL Behring. Vortragshonorare von Bayer.

Der Artikel unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit4219
oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 42/2019, zu:

Perioperatives Gerinnungsmanagement

Blutungsrisiko und Nierenfunktion bestimmen das Vorgehen

Empfehlungen zum perioperativen Umgang mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) und thrombozytenaggregationshemmenden Substanzen.

Literatur

- Schreiner MJ, Kehl F: Anästhesievorbereitung: Welche Medikamente vor einer Narkose abgesetzt werden sollten. *Dtsch Arztebl* 2019; 116: A-1428 / B-1183 / C-1167.
- Nowak-Göttl U, Langer F, Limperger V, Mesters R, Trappe RU: Bridging: Perioperative management of chronic anticoagulation or antiplatelet therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1301–6.
- Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al.: Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 343–8.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al.: Perioperative management of anti-thrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e326S–50S.
- 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.
- Spahn DR, Beer JH, Borgeat A, et al.: NO-ACs in Anesthesiology. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2019; 46: 282–93.
- Godier A, Dincq AS, Martin AC, et al.: Predictors of pre-procedural concentrations of direct oral anticoagulants: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2017; 38: 2431–9.
- Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, et al.: Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014; 35 (28): 1888–96.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al.: Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2431.
- Task Force on the management of STsegmentESoC, Steg PG, James SK, et al.: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
- Daiichi Sankyo Deutschland GmbH: Fachinformation Efient®. Stand: 2019.
- Astra Zeneca GmbH: Fachinformation Brilique® 90 mg/60 mg. Stand: 2018.
- Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation Plavix. Stand: 2018.
- Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al.: 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing non-cardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e77–137.
- Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, et al.: A Multidisciplinary Approach on the Perioperative Antithrombotic Management of Patients With Coronary Stents Undergoing Surgery: Surgery After Stenting 2. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 417–34.
- Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, et al.: Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost* 2011; 105: 743–49.
- Zeymer U, Koscielny J, von Heymann C, et al.: Bleeding in patients receiving dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome – significance, prevention and interdisciplinary management. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 1107–11.
- Koscielny J, von Heymann C, Zeymer U, et al.: Dual Antiplatelet Therapy in the Perioperative Period – To Continue or Discontinue Treatment? *Dtsch Med Wochenschr* 2017; 142: 1223–30.
- Burger W, Cherniatus J-M, Kneissl GD, Rücker G: Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399–414.
- Oprea AD, Popescu WM: Perioperative management of antiplatelet therapy. *Br J Anaesth* 2013; 111 (Suppl 1): i3–17.
- Frontera JA, Lewin JJ, 3rd, Rabinstein AA, et al.: Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016; 24: 6–46.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al.: 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al.: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–60.