

PD Dr. med. Clemens Jilek
Peter Osypka Herzzentrum München,
Internistisches Klinikum München Süd

Koautor: Prof. Dr. med. Thorsten Lewalter,
Peter Osypka Herzzentrum München,
Internistisches Klinikum München Süd

Minimal-, Niedrig- oder Hochrisikoeingriff?

Antikoagulation vor anstehender Operation: Was zu beachten ist

Der Umgang mit antikoagulierten Patienten bei elektiven Eingriffen stellt eine besondere Herausforderung dar. Einerseits soll der durch die orale Antikoagulation gewährleistete Schutz vor Thrombembolien möglichst gar nicht oder nur sehr kurz unterbrochen werden. Andererseits soll der Patient vor Blutungskomplikationen im OP-Gebiet geschützt werden.

— Der Artikel ist primär als Tischvorlage konzipiert, um insbesondere für die Nicht-Vitamin-K-Antagonisten (NOAK) ein allgemeines Konzept an die Hand zu geben, wann sie bei welchen Eingriffen und bei welcher Erkrankung des Patienten pausiert werden sollten.

Eingriffe werden primär in Minimal-, Niedrig- und Hochrisikoeingriffe für eine Major-Blutung eingeteilt.

- Bei Minimalrisikoeingriffen besteht faktisch kein Risiko für eine Majorblutung.
- Niedrigrisikoeingriffe zeigen ein 2-Tages-Risiko für eine Major-Blutung von 0–2%,
- Hochrisikoeingriffe von 2–4%.

Die Zuordnung der verschiedenen Eingriffe zu den Risikoklassen finden Sie in **Tab. 1** [1].

Major-Blutungen sind als Blutungen definiert, deren Ausgang fatal ist, die einen kritischen Blutungsort aufweisen (z. B. intrakraniell, perikardial), die die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs nach sich ziehen, einen Hämoglobin(Hb)-Abfall ≥ 2 Hb-Punkte bewirken oder die Transfusion von ≥ 2 Blutkonserven notwendig machen [2].

Eingriffe mit minimalem Blutungsrisiko

Bei Minimalrisikoeingriffen ist meist keine Unterbrechung der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (OAK) bzw. der NOAK-Therapie notwendig. Bei der OAK-Therapie sollte jedoch sichergestellt werden, dass der INR im therapeutischen Bereich liegt und nicht darüber.

Eingriffe im kutanen Bereich wie Hautbiopsie, kleinere Hauttumorexzisionen und auch Knochenmarkbiopsie werden als Eingriff mit minimalem Blutungsrisiko angesehen. Sie bedürfen daher keiner zwingenden Pausierung der Antikoagulation. Insbesondere die Möglichkeit der lokalen Blutungskontrolle verringert das Blutungsrisiko. Darunter werden auch diagnos-



Bei zahnärztlichen Eingriffen besteht nur ein minimales Blutungsrisiko.

Tab. 1 Blutungsrisiko bei verschiedenen Eingriffen

Eingriffe mit minimalem Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Zahnärztliche Eingriffe • Katarakt- oder Glaukomeingriff • Endoskopie ohne Biopsie/Resektion • Kleiner chirurgischer Eingriff (z. B. Inzision Abszess, Hautexzision)
Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Endoskopie mit Biopsie • Biopsie der Prostata oder Harnblase • Elektrophysiologische Untersuchung/Katheterablation (ausgenommen linksatriale Ablation*) • Angiografie (ohne Koronarangiografie) • Schrittmacher-/ICD-Implantation (ausgenommen bei komplexer Anatomie, z. B. kongenitalen Vitien)
Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> • Komplexe Endoskopie (z. B. Polypektomie, ERCP mit Sphinkterektomie) • Spinale oder epidurale Anästhesie, Lumbalpunktion • Thoraxchirurgischer Eingriff • Abdomineller Eingriff • Größerer orthopädischer Eingriff • Leberbiopsie • Nierenbiopsie • Transurethrale Prostataresektion • Extrakorporale Stoßwellentherapie

* Linksatriale Ablationen weisen zwar kein niedriges Blutungsrisiko auf, es gibt jedoch eine Metaanalyse aus drei randomisierten Studien, die zeigt, dass eine durchgehende NOAK-Gabe bei linksatrialen Ablationen sicherer ist als die praktizierte Weiterinnahme von OAK [12].

Tab. 2 Absetzintervall von NOAK vor elektiven Eingriffen je nach Blutungsrisiko und Nierenfunktion

Nierenfunktion	Dabigatran		Apixaban – Edoxaban – Rivaroxaban	
	Niedrigrisiko	Hochrisiko	Niedrigrisiko	Hochrisiko
GFR ≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
GFR 50–79 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
GFR 30–49 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
GFR 15–29 ml/min	nicht zugelassen		≥ 36 h	≥ 48 h

tische Endoskopien ohne Biopsieentnahme subsummiert sowie Katarakt- oder Glaukomeingriffe und zahnärztliche Eingriffe.

Eingriffe mit niedrigem oder hohem Blutungsrisiko

Bei niedrigem oder hohem Blutungsrisiko sollte die Antikoagulation für den elektiven Eingriff pausiert werden. Sollte eine kurzzeitige Unterbrechung der Vitamin-K-Antagonisten bei Vorhofflimmern-Patienten notwendig sein, zeigte ein Absetzen der OAK ohne Bridging mit niedermolekularem Heparin einen Vorteil mit signifikanter Sen-

kung der Rate an Major-Blutungen ohne Anstieg von thrombembolischen Ereignisraten im Vergleich zur Bridging-Strategie [3].

Im Einzelfall kann bei hohem thrombembolischem Risiko mit einem CHADS-VASc-Score von ≥ 5, frischen kardialen Thromben oder einem in den letzten drei Monaten stattgehabten Hirninfarkt eine Bridging-Strategie sinnvoll sein. Dabei wird der Beginn der gewichtsadaptierten Gabe von niedermolekularem Heparin ab einer INR < 2,0 begonnen. Das Bridging wird in der Regel 24 h vor dem Eingriff pausiert und je nach Eingriff so früh wie möglich be-

gonnen und so lange fortgeführt, bis die INR ≥ 2,0 beträgt.

Die Empfehlungen für das Absetzen von NOAK-Substanzen in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko und von der Nierenfunktion finden Sie in **Tab. 2**. Der Vorteil der NOAK-Therapie besteht darin, dass keine subkutane Bridging-Therapie mit Heparin notwendig ist und damit das Umstellungsrisiko durch Fehlanwendung oder keine Anwendung des Heparins durch den Patienten entfällt. Ob dies zu einem klinischen Nutzen führt, kann vermutet werden, ist bisher aber wissenschaftlich nicht belegt.

Antikoagulation bei kardialen Eingriffen

Bei kardialen Eingriffen wie der Implantation von Rhythmusgeräten oder Eingriffen mit minimal-invasivem Zugang, ausgenommen Klappentherapie, kann die orale Antikoagulation fortgeführt werden (s. u.).

Die Implantation von kardialen Rhythmusgeräten wie Schrittmacher, ICD, Geräte zur Resynchronisation oder Eventrecorder bedürfen keiner Pausierung der OAK. Hier zeigte eine Metaanalyse aus randomisierten Vergleichsstudien, dass die Blutungsrate unter Fortführung der OAK im therapeutischen Bereich eine um 70% niedrigere Blutungsrate bei gleichem Thrombembolieschutz aufwies als ein Bridging mit niedermolekularem Heparin [4]. Eine Erklärung für das Ergebnis ist die Möglichkeit der intraoperativen Blutstillung unter Antikoagulation, wohingegen bei der Applikation des niedermolekularen Heparins, die überwiegend 24 h nach Eingriffsende begonnen wurde, keine Blutstillung möglich war.

Bei kardialen Eingriffen mit perkutanem Zugang, ausgenommen Klappeneingriffen, zeigte sich in einer Metaanalyse von 20.376 Patienten, dass die Blutungsrate an der arteriellen Punktionsstelle in der Gruppe unter fortgeführter OAK im Vergleich zur Bridging-Gruppe mit niedermolekularem Heparin gleich war. Bei venösen Punktionsstellen zeigte sich eine geringere Blutungsrate in der OAK-Gruppe und eine geringere Rate an ischämischen Hirninfarkten [5]. Ins-

besondere für die Ablation von Vorhofflimmern konnte ein Vorteil für die Fortführung der OAK gezeigt werden mit weniger Hirninfarkten und weniger Blutungen [6].

Zwei randomisierte Studien [7, 8] verglichen die Fortführung von OAK und NOAK bei Ablation von Vorhofflimmern, wobei sich eine signifikante Reduktion der Blutungsrate zeigte bei jedoch geringer Power der Studien [1]. Im klinischen Alltag wird meist eine NOAK-Dosis um die Ablationsprozedur pausiert und 3–4 h nach Schleusenzug wieder reinitiiert [1].

Vorgehen bei Notfalleingriffen

Bei Notfalleingriffen bleibt oft gar keine oder nur wenig Zeit, die Wirkung der OAK- oder NOAK-Therapie abklingen zu lassen. Sollte ein Aufschub des Eingriffs ohne relevante Gefährdung des Patienten möglich sein, würde dies das Blutungsrisiko senken. Die Halbwertszeit aller NOAK-Substanzen beträgt 12 h.

Sollte ein Aufschieben des Eingriffs nicht möglich sein, stehen für die drei NOAK-Substanzen Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban Antidote zur Verfügung. Sie heben die antikoagulatorische Wirkung innerhalb kurzer Zeit auf.

Für den Faktor-X-Inhibitor Dabigatran steht das Antidot Idarucizumab (Praxbind®), ein humanisiertes Antikörperfragment, zur Verfügung. Es neutralisiert ohne prokoagulatorische Nebenwirkungen nach einmaliger i.v. Gabe die Wirkung von Dabigatran innerhalb von wenigen Minuten [9, 10].

Für die NOAK-Substanzen Apixaban und Rivaroxaban steht das Antidot Andexanet alfa (Ondexxya®) zur Verfügung. Es ist eine rekombinante und modifizierte Version des menschlichen, aktivierten Gerinnungsfaktors X, der Apixaban und Rivaroxaban bindet. Andexanet alpha wird als i.v. Kurzinfusion gestartet, gefolgt von einer zweistündigen Infusion. Die maximale Wirkung wird wenige Minuten nach Ende der Kurzinfusion

mit einer Dauer von 15 min bei niedriger Dosis und von 30 min bei hoher Dosis angesetzt [11].

Generell sind im Notfall auch Plasmapräparate einsetzbar unter Inkaufnahme einer Hyperkoagulabilität. Dies ist bei OAK die einzige Möglichkeit der umgehenden Abschwächung des antikoagulatorischen Effekts.

Die Gabe von Vitamin K als Carboxylierungshilfe für Gerinnungsfaktoren hat für Notfalleingriffe eine zu lange Zeit des „Wirkeintritts“.

Die Halbwertszeit aller NOAK-Substanzen beträgt 12 h.

→ Literatur: springermedizin.de/mmw

→ Title and Keywords: Perioperative management of anticoagulation among patients with atrial fibrillation
Atrial fibrillation / anticoagulation / bleeding / surgical procedure

→ Für die Verfasser:

PD Dr. med. Clemens Jilek

Peter Osypka Herzzentrum München
Internistisches Klinikum München Süd
Am Isarkanal 36, D-81379 München
E-Mail: forschung@jilek.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Bei Eingriffen mit minimalem Blutungsrisiko sowie bei Implantation von kardialen Rhythmusgeräten und minimal-invasiven, perkutanen kardialen Eingriffen – ausgenommen Herzklappen – ist eine Fortführung der OAK- und NOAK-Therapie generell möglich.
2. Vor elektiven Operationen mit niedrigem und hohem Blutungsrisiko sollten NOAK-Substanzen je nach Blutungsrisiko des Eingriffs und je nach Nierenfunktion eine definierte Zeit vor dem Eingriff pausiert werden.
3. Bei Vorhofflimmern-Patienten mit alleiniger Indikation zur OAK ist ein Bridging mit niedermolekularem Heparin nur bei hohem thromboembolischem Risiko notwendig.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Literatur

- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haessler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H; ESC Scientific Document Group. 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 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Cairaxeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AG, Hasselblad V, Ortel TL; BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):823-33. doi: 10.1056/NEJMoa1501035. Epub 2015 Jun 22.
- Ghanbari H, Phard WS, Al-Ameri H, Latchamsetty R, Jongnarngsin K, Crawford T, Good E, Chugh A, Oral H, Bogun F, Morady F, Pelosi F Jr. Meta-analysis of safety and efficacy of uninterrupted warfarin compared to heparin-based bridging therapy during implantation of cardiac rhythm devices. *Am J Cardiol*. 2012 Nov 15;110(10):1482-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.06.057. Epub 2012 Aug 17.
- Shahi V, Brinjikji W, Murad MH, Asirvatham SJ, Kallmes DF. Safety of Uninterrupted Warfarin Therapy in Patients Undergoing Cardiovascular Endovascular Procedures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2016 Feb;278(2):383-94. Epub 2015 Jul 23.
- Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, Gallinghouse GJ, Themistoclakis S, Rossillo A, Lakkireddy D, Reddy M, Hao S, Hongo R, Beheiry S, Zagrodzky J, Rong B, Mohanty S, Elayi CS, Forleo G, Pelargonio G, Narducci ML, Dello Russo A, Casella M, Fassini G, Tondo C, Schweikert RA, Natale A. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129(25):2638. Epub 2014 Apr 17.
- Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hügl BJ, Balasubramaniam R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A; VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015 Jul 21;36(28):1805-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehv177. Epub 2015 May 14.
- Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Serota H, Nordaby M, Guiver K, Biss B, Brouwer MA, Grimaldi M; RE-CIRCUIT Investigators. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017 Apr 27;376(17):1627-1636. doi: 10.1056/NEJMoa1701005. Epub 2017 Mar 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. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):511-20. doi: 10.1056/NEJMoa1502000. Epub 2015 Jun 22.
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/praxbind-epar-product-information_de.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_de.pdf
- Cardoso R, Knijnik L, Bhonsale A, Miller J, Nasi G, Rivera M, Blumer V, Calkins H. An updated meta-analysis of novel oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for uninterrupted anticoagulation in atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2018 Jan;15(1):107-115. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.011. Epub 2017 Sep 14.
- Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, Glikson M; Document Reviewers. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *Europace*. 2014;16:1397-416.