

# Orale Antikoagulanzen: Management von elektiven und Notfalleingriffen

Hartmuth Nowak, Matthias Unterberg

Ein nicht unerheblicher Teil unserer Patienten erhält eine orale Antikoagulation. Gerade im perioperativen Umfeld ist bei dieser Patientengruppe eine sorgfältige Planung von elektiven Operationen und rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren erforderlich. Weiterhin stellen im Rahmen von Notfalleingriffen mögliche Blutungskomplikationen den Anästhesisten vor Herausforderungen. Dieser Beitrag beleuchtet die genannten Szenarien.

## Orale Antikoagulanzen (OAK)

Bei den meisten Patienten erfolgt heutzutage eine orale Antikoagulation weiterhin mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Seit einigen Jahren werden jedoch die „nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulanzen“ (NOAK) mit deutlich steigender Tendenz verwendet – aller Voraussicht nach werden sie in wenigen Jahren den Hauptteil der oralen Antikoagulation ausmachen [1]. Diese Arbeit gibt einen Überblick über aktuelle Empfehlungen zum perioperativen Management von Patienten unter Antikoagulation mit NOAK oder VKA im Rahmen von Elektiv- und Notfall-eingriffen (inkl. Blutungskomplikationen). Gerade im Hinblick auf NOAK sind klinische Daten für diese Fragestellung oft nur spärlich vorhanden. Daher sind die hier vorgestellten Empfehlungen oft auf der Grundlage von Expertenmeinungen erstellt, die neben klinischer Erfahrung auch auf pharmakokinetischen Überlegungen basieren [2].

### Nicht-VKA orale Antikoagulanzen

Bei den NOAK werden direkte Thrombininhibitoren und Faktor-Xa(FXa)-Inhibitoren unterschieden. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es auf dem deutschen Markt 4 zugelassene Präparate: die 3 FXa-Inhibitoren Apixaban (Eliquis®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®) sowie den direkten Thrombininhibitor Dabigatran (Pradaxa®). Die einzelnen Substanzen unterscheiden sich in ihrer zugelassenen Indikation (► **Tab. 1**) und ihren pharmakokinetischen Eigenschaften (► **Tab. 2**). Die NOAK werden alternativ auch als „direkte orale Antikoagulanzen“ (DOAK) bezeichnet.

#### Merke

**Aufgrund einer kurzen Halbwertszeit werden NOAK in festen Dosierungen appliziert, ein Labormonitoring der Gerinnungsaktivität ist im Allgemeinen nicht erforderlich.**

## Vitamin-K-Antagonisten

Während im Großteil der Welt Warfarin verwendet wird, wird im deutschsprachigen Raum hauptsächlich Phenprocoumon (Marcumar®, Falithrom®) eingesetzt. Diese beiden Substanzen unterscheiden sich deutlich in ihrer Pharmakokinetik. Hierbei ist vor allem die deutlich kürzere Halbwertszeit des Warfarins gegenüber der von Phenprocoumon zu erwähnen. Es existieren aber weitere Unterschiede im Hinblick auf Metabolisierung und Elimination [8]. Da die großen Zulassungs- und Folgestudien allesamt mit Warfarin durchgeführt wurden, sind Rückschlüsse aus deren Ergebnissen auf die Situation in Deutschland nur mit deutlichen Einschränkungen möglich.

### HINTERGRUNDWISSEN

#### Wirkmechanismus

Phenprocoumon gehört zur Gruppe der Cumarine und entwickelt seine Wirkung über eine kompetitive Hemmung der Vitamin-K-Epoxid-Reduktase. Dadurch wird eine geringere Menge an reduziertem Vitamin K zur Verfügung gestellt, welches als Kofaktor für die Funktion der  $\gamma$ -Glutamylcarboxylase essenziell ist. Infolgedessen entstehen carboxylierte Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X), die dadurch inaktiviert oder in ihrer Funktion deutlich supprimiert sind [9]. Weiterhin wird die Bildung der Vitamin-K-abhängigen, prokoagulatorisch wirksamen Proteine C und S inhibiert. Phenprocoumon wirkt bei der Bildung dieser Gerinnungsfaktoren, d. h. seine Wirkung setzt erst nach Verbrauch von vorhandenen, funktionsfähigen Faktoren ein. Nach Absetzen des Medikaments müssen erst wieder genügend funktionsfähige Faktoren gebildet werden, bis die antikoagulatorische Wirkung aufgehoben ist.

► **Tab. 1** Indikationen und Standard-Tagesdosierungen von NOAK (lt. Fachinformation der Hersteller) [3–6].

Indikationen	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
postoperative Thromboseprophylaxe <sup>1</sup>	2 × 2,5 mg	1 × 220 mg	nicht zugelassen	1 × 10 mg
Schlaganfallprophylaxe <sup>2</sup>	2 × 5 mg	2 × 150 mg	1 × 60 mg	1 × 20 mg
Behandlung und Prophylaxe von venösen Thrombembolien <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 1–7: 2 × 10 mg</li> <li>▪ ab Tag 8: 2 × 5 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 1–5: parenteral</li> <li>▪ ab Tag 6: 2 × 150 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 1–5: parenteral</li> <li>▪ ab Tag 6: 1 × 60 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tag 1–21: 2 × 15 mg</li> <li>▪ ab Tag 22: 1 × 20 mg</li> </ul>
Sekundärprophylaxe nach akutem Koronarsyndrom <sup>4</sup>	nicht zugelassen	nicht zugelassen	nicht zugelassen	2 × 2,5 mg

<sup>1</sup> nach Hüft- oder Knie-Totalendoprothese; <sup>2</sup> bei nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren; <sup>3</sup> tiefe Venenthrombose und Lungenembolie; <sup>4</sup> in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin; Cave: Bei eingeschränkter Nierenfunktion Dosisreduktion lt. Fachinformation

► **Tab. 2** Pharmakokinetische Daten oraler Antikoagulanzen (NOAK und VKA) [3–7].

Pharmakokinetische Daten	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban	Phenprocoumon
Wirkmechanismus	direkte FXa-Inhibition	direkte Thrombininhibition	direkte FXa-Inhibition	direkte FXa-Inhibition	Vitamin-K-Antagonist
orale Bioverfügbarkeit (%)	50	6,5	62	80–100	hoch <sup>1</sup>
Plasmaspitzen Spiegel (h)	3–4	0,5–2	1–2	2–4	48–72 <sup>2</sup>
Halbwertszeit (h)	12	12–14	10–14	5–13 <sup>3</sup>	156
Proteinbindung (%)	87	34–35	55	92–95	99
Eliminationsweg	27% renal, ca. 70% hepatisch	85% renal, 6% Fäzes	35% renal, ca. 60% Fäzes	35% renal <sup>4</sup> , (65% renal und Fäzes) <sup>5</sup>	15% renal <sup>4</sup> , 85% hepatisch <sup>6</sup>
spezifisches Antidot	– <sup>7</sup>	Idarucizumab	– <sup>7</sup>	– <sup>7</sup>	Vitamin K

<sup>1</sup> genaue Daten liegen nicht vor; <sup>2</sup> maximale Wirkung, deutliche Verzögerung gegenüber dem Plasmaspitzen Spiegel; <sup>3</sup> 5–9 h bei jungen Patienten, 11–13 h bei alten Patienten; <sup>4</sup> aktive Substanz; <sup>5</sup> inaktiver Metabolit; <sup>6</sup> Ausscheidung der inaktiven Metabolite über den Urin; <sup>7</sup> im Zulassungsverfahren, aktuell in Europa nicht zugelassen

### Merke

**Die Halbwertszeit von Phenprocoumon beträgt 6,5 Tage (► Tab. 2). Der maximale Wirkungseintritt dauert ca. 2–3 Tage. Nach Absetzen der Substanz normalisiert sich die Gerinnung innerhalb von 7–10 Tagen [7].**

Phenprocoumon ist zur Langzeitbehandlung und Prophylaxe von venösen und arteriellen Thrombosen und Embolien zugelassen. Zudem darf es zur Langzeitbehandlung eines Herzinfarktes bei einem erhöhten Risiko von thromboembolischen Komplikationen eingesetzt werden [7]. Mit Vitamin K existiert ein spezifisches Antidot.

## Gerinnungsdiagnostik

Bei VKA ist die Bestimmung der INR (International normalized Ratio) bzw. des Quick-Wertes aufgrund einer großen interindividuellen Variabilität der Antikoagulation zentraler Bestandteil der Wirkungsüberprüfung und der individuellen Dosierungsanpassung.

Demgegenüber zeichnen sich die NOAK durch ein homogeneres pharmakokinetisches Profil mit einer besseren

Voraussagekraft des antikoagulatorischen Effektes aus. Daher erfolgt in der Regel keine laborchemische Bestimmung der Antikoagulation zur Steuerung der Therapie. Jedoch entspricht diese Annahme nicht immer der Realität. NOAK unterliegen komplexen Prozessen in Absorption, Distribution, Metabolisierung und Elimination: Somit können Medikamenteninteraktionen und Veränderungen von Leber- und Nierenfunktion eine klinisch relevante Über- oder Unterdosierung zur Folge haben. Auch bei akuten Blutungsereignissen und anstehenden Notfalloperationen ist eine Evaluation des aktuellen Gerinnungsstatus notwendig – denn daraus leiten sich direkt Implikationen für das weitere perioperative Management und eine etwaige Optimierung der Gerinnungssituation ab [10].

### Testverfahren bei NOAK

Zur laborchemischen Quantifizierung der Konzentration von NOAK im Blut stehen spezielle Testverfahren zur Verfügung. Die Konzentration der Faktor-Xa-Inhibitoren kann mittels einer auf die jeweilige Substanz kalibrierten Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität gemessen werden. Die Bestimmung der Konzentration des direkten Throm-

► **Tab. 3** Interpretation von Gerinnungstests zur Bestimmung der Aktivität von NOAK [10–12].

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
qualitative Messung/Screening	Quick-Wert <sup>1</sup>	aPTT, TZ	nicht möglich	Quick-Wert <sup>2</sup>
quantitative Messung	Anti-FXa-Aktivität	dTT, ECT	Anti-FXa-Aktivität	Anti-FXa-Aktivität

<sup>1</sup> nur bei sensitivem Quick-Reagens; <sup>2</sup> quantitative Aussage mit Neoplastin-Reagens möglich; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, dTT: verdünnte Thrombinzeit, ECT: Ecarin-Gerinnungszeit, TZ: Thrombinzeit

bininhibitors Dabigatran erfolgt mittels verdünnter Thrombinzeit (dTT) oder einer kalibrierten Ecarin-Gerinnungszeit (ECT). Diese Testverfahren sind jedoch nicht flächendeckend in allen Laboratorien vorhanden bzw. eine Bestimmung ist nicht über 24 Stunden an 7 Tagen der Woche möglich [10].

Daher rückt die Frage in den Fokus, ob sich mit den üblichen globalen Gerinnungstests eine Aussage über eine vorhandene NOAK-Aktivität im Sinne eines Screeningtests treffen lässt. Je nach eingenommener Substanz sind unterschiedliche Gerinnungstests dafür mehr oder weniger geeignet – eine quantitative Konzentrationsbestimmung der Substanz wie durch die o. g. speziellen Testverfahren ist jedoch nicht möglich. Eine Übersicht der möglichen qualitativen und quantitativen Labortests ist in ► **Tab. 3** dargestellt.

#### Merke

**Aktuell gibt es keine validierten Grenzwerte für Gerinnungstests unter NOAK, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko im Rahmen elektiver oder notfallmäßiger Eingriffe einhergehen.**

#### Apixaban

Bei der Einnahme von Apixaban weisen die globalen Gerinnungstests keine gute Korrelation zu einer klinisch relevanten Konzentration der Substanz auf. Lediglich manche Quick-Reagenzien sind ausreichend sensitiv für die Verwendung als Screeningtest [10]. Im Zweifel kann nur eine Bestimmung der auf Apixaban kalibrierten Anti-FXa-Aktivität ein valides Ergebnis liefern [11].

#### Dabigatran

Eine normwertige aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) schließt eine vorhandene, klinisch relevante Restwirkung von Dabigatran aus. Weiterhin ist eine Verlängerung der Thrombinzeit (TZ) hochsensitiv auf das Vorhandensein von Dabigatran. Eine normwertige TZ schließt daher die Existenz auch geringer Mengen von Dabigatran im Plasma aus [11].

#### Edoxaban

Unter der Therapie mit Edoxaban sind die meisten Gerinnungstests verändert. Allerdings weist keine dieser Veränderungen eine ausreichende Sensitivität für eine qualitative Aussage über eine vorhandene Wirkung auf [13].

Daher kann wie bei Apixaban im Zweifel nur die Bestimmung der kalibrierten Anti-FXa-Aktivität erfolgen [11].

#### Rivaroxaban

Im Gegensatz zu den anderen Faktor-Xa-Inhibitoren kann der Quick-Wert als Screeningtest für Rivaroxaban herangezogen werden [10]. Bei der Verwendung von Neoplastin als Quick-Reagens ist darüber hinaus eine quantitative Aussage zur antikoagulatorischen Wirkung möglich [11, 12].

#### PRAXISTIPP

Sollte nicht bekannt sein, welche Substanz vom Patienten eingenommen wird, sollten die folgenden Gerinnungsparameter bestimmt werden: aPTT, Quick-Wert und TZ. Normale Werte schließen eine vorhandene Wirkung von Dabigatran und Rivaroxaban aus. Zum sicheren Ausschluss einer Wirkung von Apixaban oder Edoxaban ist die Bestimmung der Anti-FXa-Aktivität erforderlich [10].

### Management elektiver operativer Eingriffe

Im Rahmen von operativen Eingriffen ist es oft notwendig, eine Therapie mit OAK zu pausieren oder auf ein alternatives, z. B. parenterales Verfahren umzustellen. Dabei spielt neben der Frage der praktischen Umsetzung auch eine individuelle perioperative Risikoeinschätzung eine große Rolle. Hierbei sind vor allem mögliche Blutungsrisiken bei Eingriffen unter Antikoagulation den Risiken für thromboembolische Komplikationen bei unterbrochener Antikoagulation gegenüberzustellen [14].

Das Thromboembolierisiko kann u. a. anhand des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Scores [15] (► **Tab. 4**) bestimmt werden, es lassen sich insgesamt 3 Risikogruppen unterscheiden:

- **hohes** Risiko (Thromboembolierisiko unbehandelt > 10%/Jahr):
  - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score > 7, zerebrale Ischämie < 3 Monate, akute venöse Thromboembolie (VTE) < 3 Monate, schwere Thrombophilie
- **mittleres** Risiko (Thromboembolierisiko unbehandelt 5–10%/Jahr):

► **Tab. 4** Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zur Bestimmung des Thromboembolierisikos [15].

Kriterium		Punkte
C	Herzinsuffizienz („congestive heart failure“)	1
H	Hypertension	1
A <sub>2</sub>	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub>	Schlaganfall, TIA oder Thromboembolie in Vergangenheit	2
V	vaskuläre Erkrankungen (z. B. pAVK, KHK)	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	weibliches Geschlecht („sex category“)	1

KHK: koronare Herzkrankheit, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA: transitorische ischämische Attacke

► **Tab. 5** Der HAS-BLED-Score zur Bestimmung eines Blutungsrisikos [16].

Kriterium		Punkte
H	Hypertonie	1
A	abnormale Nieren-/Leberfunktion	je 1
S	Schlaganfall in der Anamnese	1
B	Blutung in der Anamnese	1
L	labile INR-Einstellung	1
E	Alter > 65 Jahre („elderly“)	1
D	Medikamente, Alkohol („drugs“)	je 1

INR: International normalized Ratio

- CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score 5–7, Z. n. VTE vor 3–12 Monaten, Rezidiv-VTE bei Tumorerkrankung
- **geringes Risiko** (Thromboembolierisiko unbehandelt <5%/Jahr):
  - CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score 0–4, Z. n. VTE > 12 Monaten

Demgegenüber gibt der HAS-BLED-Score [16] (► **Tab. 5**) bei einem Wert von ≥ 3 ein Blutungsrisiko von 5–6% pro Jahr an. Er ist hochprädictiv für eine perioperative Blutung.

### Vitamin-K-Antagonisten

Aufgrund der langen Halbwertszeit der VKA ist ein frühzeitiges Absetzen vor einem elektiven operativen Eingriff notwendig. Im Sinne eines klassischen „Bridgings“ (► **Abb. 1**) beginnt man eine parenterale Antikoagulation, wenn die INR nach Absetzen des VKA unter den therapeutischen Zielbereich fällt. Das NMH (niedermolekulares Heparin) kann dann perioperativ pausiert werden. Nach Wiedersetzen des VKA wird die NMH-Gabe beendet, sobald die INR im Zielbereich liegt. Alternativ kann dieses Verfahren auch mit unfraktioniertem Heparin (UFH) über eine Spritzenpumpe durchgeführt werden [17].

### Nicht-VKA orale Antikoagulanzen

Das perioperative Management von Patienten unter NOAK unterscheidet sich deutlich vom „Bridging“ unter einer Therapie mit VKA.

#### Merke

**Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der NOAK werden diese periinterventionell pausiert und – sobald chirurgisch vertretbar – postoperativ weitergegeben (► **Abb. 1**) [11].**

Dieser Vorgang ähnelt dem perioperativen Management mit NMH, da NOAK vergleichbare Halbwertszeiten aufweisen. Der Sicherheitsabstand vor elektiven Eingriffen ist von der Art des NOAK, der Art des Eingriffs, dem jeweiligen Blutungsrisiko und der Nierenfunktion des Patienten abhängig.

► **Tab. 6** zeigt die Sicherheitsabstände von Spyropoulos et al. [18]. Diesen liegen 2–3 Halbwertszeiten bei Eingriffen mit niedrigem und 4–5 Halbwertszeiten bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko nach der letzten NOAK-Gabe zugrunde. Anders als die der oft zurate gezogenen Leitlinie der EHRA (European Heart Rhythm Association) [11] berücksichtigen die aufgeführten Abstände auch die sichere Durchführung eines rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahrens (s. Abschnitt „Regionalanästhesieverfahren“).

Als zentrale Kenngröße für die Nierenfunktion wird von Spyropoulos et al. eine Kreatinin-Clearance von 50 ml/min herangezogen [18]. Sie erlaubt im klinischen Alltag am ehesten eine praxisnahe Unterscheidung zwischen einer für dieses Patientenkollektiv normalen und einer eingeschränkten Nierenfunktion. In der EHRA-Leitlinie wird eine Kreatinin-Clearance von mehr als 80 ml/min aufgeführt [11] – diese wird im klinischen Alltag bei Patienten, die eine orale Antikoagulation benötigen, wahrscheinlich nur sehr selten zu beobachten sein.

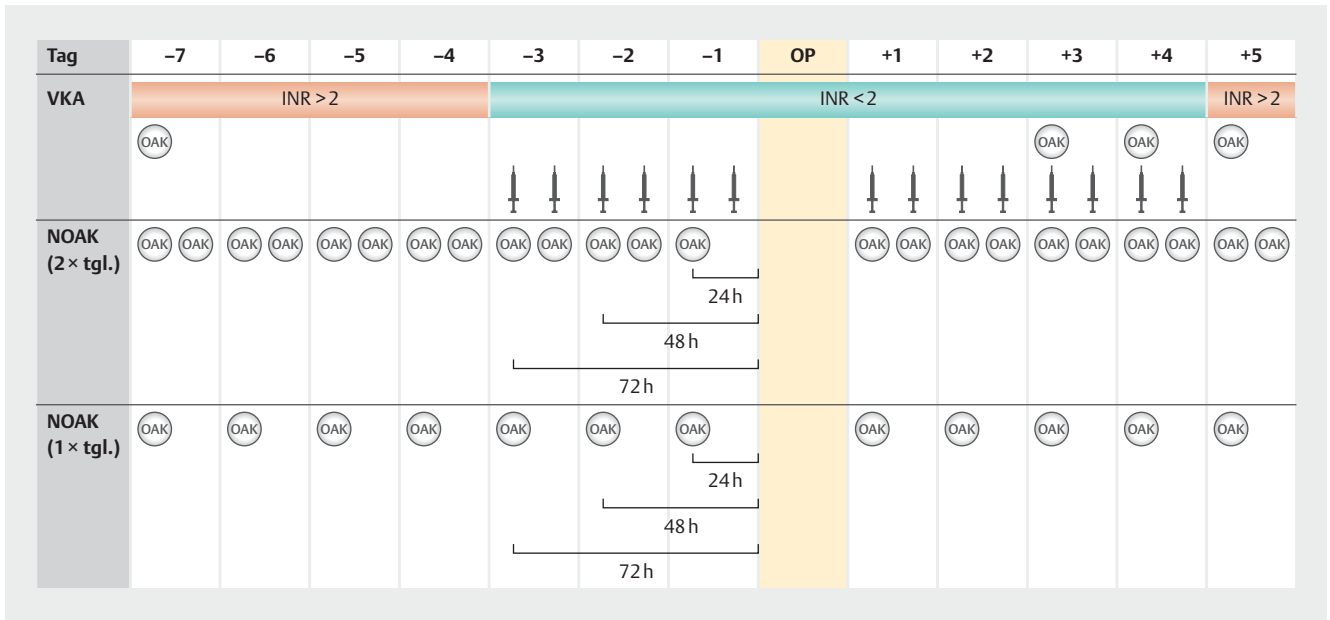
Die postoperative Wiederaufnahme der Antikoagulation kann bei einem niedrigen Nachblutungsrisiko nach ca. 24 Stunden erfolgen. Bei Eingriffen mit hohem Nachblutungsrisiko sollte erst nach 2–3 Tagen und einer individuellen Risikoabwägung wieder mit der Einnahme des NOAK begonnen werden [18].

#### Cave

**Wenige Stunden nach der 1. postoperativen Gabe des NOAK ist der Patient wieder vollständig (therapeutisch) antikoaguliert.**

#### Umstellung von NOAK auf NMH

Die Umstellung erfolgt, indem statt des geplanten NOAK ein NMH gegeben und wie gewohnt fortgeführt wird. Für die Rückumstellung auf ein NOAK wird dieses anstelle des



► **Abb. 1** Perioperatives Management von VKA und NOAK. Vorgehen bei VKA: klassisches Bridging mit Umstellung auf parenterale Antikoagulation. Vorgehen bei NOAK: perioperatives Pausieren (Unterscheidung von 1- und 2-mal täglicher Gabe, Darstellung exemplarischer Sicherheitsabstände von 24, 48 und 72 Stunden, Wiederaufnahme der Gabe hier am 1. postoperativen Tag). INR: International normalized Ratio, NOAK: nicht-Vitamin-K-antagonistisches orale Antikoagulans, OAK: orale Antikoagulans, VKA: Vitamin-K-Antagonist [11, 18].

► **Tab. 6** Einnahmezeitpunkt der letzten Dosis von NOAK vor elektiven Eingriffen in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko und der Nierenfunktion [11, 18].

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dabigatran, letzte Einnahme bei		Faktor-Xa-Inhibitoren, letzte Einnahme bei	
	niedrigem Risiko	hohem Risiko	niedrigem Risiko	hohem Risiko
> 50	48 h vorher	72 h vorher	48 h vorher	72 h vorher
30–50	72 h vorher	96–120 h vorher	48 h vorher	72 h vorher
15–29,9	– <sup>1</sup>	– <sup>1</sup>	individualisiert <sup>2</sup>	individualisiert <sup>2</sup>
< 15	– <sup>1</sup>	– <sup>1</sup>	– <sup>1</sup>	– <sup>1</sup>

Beispiele für ein hohes Blutungsrisiko: Eingriffe im Thorax und Abdomen, große orthopädische Eingriffe, Leberbiopsien, transurethrale Prostataresektionen, Nierenbiopsien, extrakorporale Stoßwellenlithotripsien, neurochirurgische Eingriffe, Eingriffe am Augenhintergrund u. a.; <sup>1</sup> keine Zulassung der Substanz bei dieser Kreatinin-Clearance; <sup>2</sup> auf Basis der spezifischen Risiken des Patienten und des Eingriffs für Blutungen und Thrombosen

NMH gegeben und im vorgesehenen Rhythmus fortgeführt (► **Abb. 2**) [11].

### Umstellung von NOAK auf UFH

Bei Umstellung auf eine Antikoagulation mit UFH (Applikation über Spritzenpumpe) erfolgt zum Zeitpunkt der nächsten geplanten NOAK-Gabe die UFH-Gabe als Ersatz für das NOAK. Bei Rückumstellung von UFH auf ein NOAK beendet man die Spritzenpumpe zum Zeitpunkt der 1. erneuten NOAK-Gabe (► **Abb. 2**) [11].

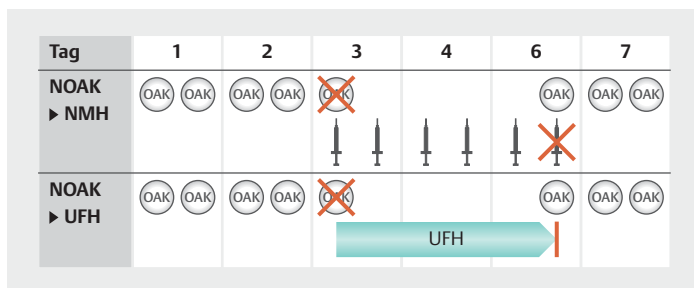
#### Cave

**Unter keinen Umständen soll es zu einer parallelen Gabe von NOAK und einem parenteralen Antikoagulationsverfahren kommen. Es erfolgt hier kein „Bridging“, sondern ein „Switching“.**

## Regionalanästhesieverfahren

### Rückenmarksnahe Verfahren

Für VKA – inkl. NMH als „Bridging“-Substanz – existieren etablierte Regeln hinsichtlich der Sicherheitsabstände und Labortests zur Durchführung eines neuroaxialen Regionalanästhesieverfahrens [19]. Dahingegen waren für die NOAK bis vor wenigen Jahren keine Empfehlungen verfügbar. 2014 veröffentlichte die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) eine überarbeitete Version einer S1-Leitlinie. Damit sind nun für den deutschsprachigen Raum empfohlene Sicherheitsabstände zur Durchführung eines rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahrens vorhanden [20]. Ein wichtiger Aspekt dieser Empfehlungen ist jedoch: Sie beruhen nicht auf klinischen Daten, sondern sind unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik der einzelnen Sub-



► **Abb. 2** Umstellung von NOAK auf NMH oder UFH (hier bei 2-mal täglicher Gabe des NOAK) und Wiedereinstellung auf ein NOAK (Switching). NMH: niedermolekulares Heparin, NOAK: nicht-Vitamin-K-antagonistisches orales Antikoagulans, OAK: orales Antikoagulans, UFH: unfractioniertes Heparin [11].

stanzen im Rahmen eines informellen Konsenses entwickelt worden. Eine wissenschaftliche Evidenz zur Sicherheit von neuroaxialen Regionalanästhesieverfahren unter NOAK-Therapie ist aktuell nicht verfügbar, sodass im Einzelfall eine differenzierte Nutzen-Risiko-Betrachtung erforderlich ist [19]. Die empfohlenen Sicherheitsabstände vor rückenmarksnaher Regionalanästhesie sind in ► **Tab. 7** aufgeführt [20].

### Cave

Bei Patienten, die mit NOAK in Kombination mit ASS behandelt werden, kann derzeit keine Aussage über notwendige Sicherheitsabstände getroffen werden. Diese Patientengruppe sollte aktuell kein neuroaxiales Regionalanästhesieverfahren erhalten [20].

### Periphere Leitungsanästhesien

Periphere Leitungsanästhesien können – wie bei allen Antikoagulanzen – wie gewohnt durchgeführt werden. Im Einzelfall sollte aber auch hier eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen.

## Management von Notfalleingriffen

### Nicht-VKA orale Antikoagulanzen

Aufgrund der geringen Halbwertszeit der NOAK sollten dringliche Eingriffe, soweit medizinisch vertretbar, verschoben werden. Beispiel: Bei einer Oberschenkelhalsfraktur (Versorgung innerhalb von 24 Stunden) kann ein Verschieben der Operation auf das Ende dieses 24-Stunden-Intervalls aufgrund eines größeren Abstandes zur letzten NOAK-Einnahme das Blutungsrisiko verringern

► **Tab. 7** Sicherheitsabstände vor/nach rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren [20].

Substanz	Halbwertszeit	vor Punktion/Katheterentfernung	nach Punktion/Katheterentfernung
Dabigatran (max. 1 × 150–220 mg/d)	14–17 h <sup>1</sup>	28–34 h	6 h
Dabigatran (max. 2 × 150 mg/d) <sup>2</sup>	14–17 h <sup>1</sup>	56–85 h	6 h
Rivaroxaban (1 × 10 mg/d)	11–13 h <sup>1</sup>	22–26 h	4–5,5 h
Rivaroxaban (2 × 15 mg/d, 1 × 20 mg/d) <sup>2</sup>	11–13 h <sup>1</sup>	44–65 h	4–5,5 h
Apixaban (2 × 2,5 mg/d)	10–15 h <sup>1</sup>	26–30 h	5–7 h
Apixaban (2 × 5 mg/d) <sup>2</sup>	10–15 h <sup>1</sup>	40–75 h	5–7 h
Edoxaban (1 × 30 mg/d)	10–14 h <sup>1</sup>	20–28 h	6–7 h
Edoxaban (1 × 60 mg/d) <sup>2</sup>	10–14 h <sup>1</sup>	40–60 h	6–7 h
Vitamin-K-Antagonisten	Tage	INR < 1,4	nach Entfernung

<sup>1</sup> bei normaler Nierenfunktion, Verlängerung bei eingeschränkter Nierenfunktion; <sup>2</sup> individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erforderlich; Cave: bei Kombination von NOAK mit ASS existiert aktuell keine Empfehlung

► **Tab. 8** Behandlungsoptionen von lebensbedrohlichen Blutungen unter NOAK [2, 11].

Dabigatran	Faktor-Xa-Inhibitoren
Idarucizumab 5 g i. v. + erneute 5 g i. v. falls erforderlich	PPSB 50 IE/kgKG i. v. + erneute 25 IE/kgKG i. v. falls erforderlich
Alternativen: <ul style="list-style-type: none"> <li>PPSB 50 IE/kgKG i. v. + erneute 25 IE/kgKG i. v. falls erforderlich</li> <li>aktiviertes PPSB (FEIBA®) 50 IE/kgKG i. v., max. 200 IE/kgKG/d i. v.</li> <li>rFVIIa (NovoSeven®) 90 µg/kgKG i. v.</li> </ul> additiv: <ul style="list-style-type: none"> <li>Tranexamsäure 15–30 mg/kgKG i. v.</li> </ul>	Alternativen: <ul style="list-style-type: none"> <li>aktiviertes PPSB (FEIBA®) 50 IE/kgKG i. v., max. 200 IE/kgKG/d i. v.</li> <li>rFVIIa (NovoSeven®) 90 µg/kgKG i. v.</li> </ul> additiv: <ul style="list-style-type: none"> <li>Tranexamsäure 15–30 mg/kgKG i. v.</li> </ul>
KG: Körpergewicht, PPSB: Prothrombinkomplex	

[11]. Diese Entscheidung sollte immer im interdisziplinären Konsens zwischen Chirurgie und Anästhesiologie unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen des Patienten getroffen werden.

Zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Notfalloperationen unter NOAK sind der Zeitpunkt der letzten NOAK-Einnahme und die aktuelle Nierenfunktion von entscheidender Bedeutung. Gerinnungstests können mit den schon in diesem Artikel aufgeführten Einschränkungen ergänzende Informationen liefern [2] (s. Abschnitt „Testverfahren bei NOAK“). Während des operativen Eingriffs ist eine intensive Kommunikation zwischen Chirurgie und Anästhesiologie erforderlich, um Blutungskomplikationen zu erkennen und zu behandeln. Dabei unterscheidet sich das Management von Blutungskomplikationen je nach Lokalisation und Schweregrad der Blutung sowie der Art des eingenommenen NOAK („Praxis – Unterstützende Maßnahmen“ und ▶ **Tab. 8**) [11].

## PRAXIS

### Unterstützende Maßnahmen

Zum Management von Blutungskomplikationen unter NOAK können zum Einsatz kommen [2, 11]:

- mechanische Kompression
- endoskopische Blutstillung bei gastrointestinalen Blutungen
- chirurgische Blutstillung
- Flüssigkeitsersatz (Kolloide falls notwendig)
- Bluttransfusion falls notwendig
- Transfusion von Plasma falls notwendig
- Transfusion von Thrombozytenkonzentraten falls notwendig
- Aufrechterhaltung einer adäquaten Diurese
- Gabe von Aktivkohle bei Einnahme des NOAK vor weniger als 2 Stunden
- Hämodialyse bei Einnahme von Dabigatran (wenn Kreatinin-Clearance < 30 ml/min oder bei akutem Nierenversagen)

## Merke

Ähnlich wie bei Blutungskomplikationen unter VKA kann auch bei NOAK-abhängigen Blutungen PPSB eingesetzt werden: Aktuell werden 50 IE/kgKG empfohlen. Bei anhaltender Blutung können nochmals 25 IE/kgKG appliziert werden [11, 12].

Mit Idarucizumab (Praxbind®) ist zudem bei lebensbedrohlichen Blutungen ein spezifisches Antidot für Dabigatran verfügbar, weiterhin ist Dabigatran als einziges der NOAK dialysierbar. Ein Antidot für FXa-Inhibitoren (Andexanet alfa) ist seit Mai 2018 in den USA zugelassen. In Europa wurde über die Zulassung noch nicht entschieden, bei uns ist daher aktuell kein Antidot verfügbar.

## Merke

Bei lebensbedrohlichen Blutungen unter Dabigatran kann mit 5 g Idarucizumab (Praxbind) die Wirkung antagonisiert werden. Eine 2. Dosis von 5 g kann bei erneutem Auftreten von klinisch relevanten Blutungen erwogen werden [21].

## Vitamin-K-Antagonisten

Aufgrund der langen Halbwertszeit von VKA kann – anders als bei NOAK – nicht gewartet werden, bis deren Wirkung nachgelassen hat. Eine vollständige Antagonisierung der VKA-Wirkung durch Vitamin K dauert ca. 1–2 Tage. Der direkte Ersatz der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren kann durch die Gabe von PPSB erfolgen [7]. Die benötigte PPSB-Menge kann über die folgende Formel näherungsweise berechnet werden:

**benötigte PPSB-Einheiten = (Ziel-Quick-Wert – aktueller Quick-Wert) × Körpergewicht**

Das Ausmaß einer Substitution von PPSB sollte individuell mit dem Operateur abgesprochen werden. So steht die Normalisierung der Gerinnung bei lebensbedrohlichen Blutungen wie z. B. Hirnblutungen außer Frage. Bei oberflächlichen Blutungen der Haut oder im Mundbereich kann auch eine chirurgische Blutstillung ausreichend sein. Zu beachten bleibt, dass jede Gabe von Gerinnungsfaktoren das Risiko von thromboembolischen Ereignissen erhöht.

## KERNAUSSAGEN

- Orale Antikoagulation erfolgt häufig weiterhin mit VKA. Der Anteil der NOAK steigt jedes Jahr und wird wahrscheinlich in naher Zukunft den Hauptteil der oralen Antikoagulanzen ausmachen.
- Aufgrund einer kurzen Halbwertszeit erfordert der Einsatz von NOAK – anders als bei den VKA – keine regelmäßigen Gerinnungskontrollen. Mit der Faktor-Xa-Aktivität und der verdünnten Thrombinzeit (dTT) stehen quantitative Gerinnungstests für NOAK zur Verfügung.
- Das perioperative Management von VKA erfolgt durch das sog. „Bridging“, dafür wird die VKA-Gabe auf eine parenterale Antikoagulation umgestellt.
- NOAK werden perioperativ und zur Durchführung von rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren pausiert.
- Zum Management von schweren, lebensbedrohlichen Blutungen kann bei NOAK ebenso wie bei den VKA PPSB eingesetzt werden. Für Dabigatran ist ein Antidot verfügbar.
- Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von NOAK kann eine Verzögerung von dringlichen Operationen eine weitere Option zur Vermeidung von Blutungskomplikationen darstellen.

## Interessenkonflikt

Hartmuth Nowak erklärt, dass er innerhalb der letzten 3 Jahre Vortragshonorare von den folgenden Firmen erhalten hat: Bayer Vital GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH.  
Matthias Unterberg erklärt, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

## Autorinnen/Autoren



### Hartmuth Nowak

Dr. med., DESA. Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum. Schwerpunkt: Intensivmedizin.



### Matthias Unterberg

Dr. med. Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum. Schwerpunkt: Intensivmedizin.

## Korrespondenzadresse

### Dr. med. Hartmuth Nowak, DESA

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin  
und Schmerztherapie  
Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum  
GmbH  
In der Schornau 23–25  
44892 Bochum  
hartmuth.nowak@kk-bochum.de

## Literatur

- [1] Schwabe U, Paffrath D. *Arzneiverordnungsreport 2016*. Heidelberg: Springer; 2016
- [2] Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e604–e633
- [3] European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report for Eliquis, Product Information, Eliquis – EMEA/H/C/002148 – PSUSA/226/201605 (Februar 2017). Im Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf); Stand: 28.05.2018
- [4] European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report for Pradaxa, Product Information, Pradaxa – EMEA/H/C/000829 – IB/0101 (April 2017). Im Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf); Stand: 28.05.2018
- [5] European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report for Lixiana, Product Information, Lixiana – EMEA/H/C/002629 – IB/0009/G (September 2016). Im Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002629/WC500189045.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf); Stand: 28.05.2018
- [6] European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report for Xarelto, Product Information, Xarelto – EMEA/H/C/000944 – II/0042/G (Oktober 2016). Im Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC5000571108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC5000571108.pdf); Stand: 28.05.2018
- [7] Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Fachinformation für Marcumar (Februar 2017). Im Internet: <http://www.fachinfo.de/pdf/003056>; Stand: 28.05.2018
- [8] Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1227–1246
- [9] Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998; 114: 445S–469S
- [10] Favaloro EJ, Lippi G. Laboratory testing in the era of direct or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a practical guide to measuring their activity and avoiding diagnostic errors. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 208–227
- [11] Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–1507
- [12] Brown KS, Zahir H, Grosso MA et al. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant activity: challenges in measurement and reversal. *Crit Care* 2016; 20: 273
- [13] Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 743–753
- [14] Bauersachs RM, Gogarten W, Hach-Wunderle V et al. Perioperative Management der Antikoagulation mit Rivaroxaban – Konsensus einer interdisziplinären Arbeitsgruppe. *Kliniker* 2012; 41: 424–431
- [15] Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272
- [16] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100
- [17] Bauersachs RM, Schellong S, Haas S et al. Überbrückung der oralen Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen. *Dtsch Arztebl* 2007; 104: A-1237/B-1101/C-1053
- [18] Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW et al. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 875–885
- [19] Lemay A, Kaye AD, Urman RD. Novel anticoagulant agents in the perioperative setting. *Anesthesiol Clin* 2017; 35: 305–313
- [20] Waurick K, Riess H, Van Aken H et al. S1-Leitlinie: Rückenmarksnähe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation (Juli 2014). Im Internet: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-005l\\_S1\\_Rueckenmarksnähe\\_Regionalanästhesie\\_Thromboembolieprophylaxe\\_2015-01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-005l_S1_Rueckenmarksnähe_Regionalanästhesie_Thromboembolieprophylaxe_2015-01.pdf); Stand: 28.05.2018
- [21] Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Fachinformation für Praxbind. Im Internet: <http://www.fachinfo.de/pdf/020929>; Stand: 28.05.2018

## Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-111006>  
Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2018; 53: 543–550 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
ISSN 0939-2661