

Antikoagulantien und Regionalanästhesie – wie verfahren?

Anticoagulants and regional anaesthesia – how to proceed?

K. Waurick

Zusammenfassung

Rückenmarksnahe Regionalanästhesieverfahren unter Antikoagulation erfordern eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung aufgrund des Risikos spinaler epiduraler Hämatome. Bei Unterbrechen einer Antikoagulation muss dem individuellen patientenspezifischen Risiko thromboembolischer und ischämischer Komplikationen Rechnung getragen werden.

Die Empfehlungen zum Umgang mit Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern sollen die Entscheidungen für oder wider ein neuroaxiales Verfahren erleichtern. Die Einhaltung substanzspezifischer Zeitintervalle ermöglicht die Punktion zum Zeitpunkt von Talspiegeln mit einem reduzierten Risiko spinaler epiduraler Hämatome.

Als Faustregel gilt bei nierengesunden Patienten ein Zeitintervall von zwei Halbwertszeiten zwischen letzter (prophylaktischer) Applikation und neuroaxialer Punktion als ausreichender Sicherheitsabstand.

Bei Niereninsuffizienz oder „therapeutischer“ Antikoagulation sollte das Zeitintervall auf 4-5 Halbwertszeiten ausgedehnt werden.

Werden zusätzlich zu einer niedrigdosierten Acetylsalicylsäure-Therapie antithrombotische Medikamente in prophylaktischer Dosis verabreicht, sollten diese 4-5 HWZ vor neuroaxialer Punktion/ Kathetermanipulation pausiert werden. Allerdings erscheint eine neuroaxiale Blockade unter Acetylsalicylsäure zum jetzigen Zeitpunkt nur unter prophylaktischer NMH oder Fondaparinux Gabe nach Verlängerung des Zeitintervalls zwischen letztmaliger Gabe und Punktion/Katheterentfernung von 36-42 h sicher. Bei Kombinationstherapien von Acetylsalicylsäure mit allen anderen Antikoagulantien, ausgenommen unfraktioniertem Heparin, muss zum jetzigen Zeitpunkt von einer neuroaxialen Blockade abgeraten werden.

Im Hinblick auf die geringe Inzidenz spinaler epiduraler Hämatome dürfen trotz fehlender Fallberichte zu spinalen epiduralen Hämatomen unter den neueren Antikoagulantien wie Hirudinen, Fondaparinux und den neuen oralen Antikoagulantien keine voreiligen Rückschlüsse auf deren generelle Sicherheit bei neuroaxialen Blockaden gezogen werden.

Schlüsselwörter: Regionalanästhesie – Spinales epidurales Hämatom – Antithrombotische Medikation – Heparine – neue orale Antikoagulantien

Summary

Performing neuroaxial regional anesthesia in patients receiving antithrombotic drugs remains an individual risk-benefit analysis. In particular the patients individual risk of thromboembolic and ischemic complications as a result of interrupting the anticoagulation must be taken into account.

Guidelines on neuroaxial anesthesia and anticoagulants aim to assist anesthesiologists to facilitate decisions for or against neuroaxial blockades. Compliance with the substance-specific time interval allows puncture within lowest anticoagulant blood levels.

As a rule of thumb a time interval of two half-lives between last (prophylactic) administration and neuroaxial puncture is considered as an adequate safety margin.

In renal insufficiency or „therapeutic“ anticoagulation the time interval should be extended to 4-5 half-lives.

In addition to low-dose acetylsalicylic acid therapy anti-thrombotic drugs in prophylactic dose should be paused 4-5 half-times before neuroaxial puncture/catheter manipulation. However to date, a neuroaxial blockade in patients receiving acetylsalicylic acid appears to be safe only in combination with prophylactic LMWH or fondaparinux by extending the time interval between the last dose and puncture/catheter removal to 36-42 h. For all other anticoagulants, except unfractionated heparin, one must be discouraged from performing a central nerve block while simultaneously administration of acetylsalicylic acid.

In view of the low incidence of spinal epidural hematoma and the lack of reports of spinal epidural haematoma with newer antithrombotic drugs, like hirudins, fondaparinux and the new oral anticoagulants there is no reason to conclude about their safety during neuroaxial procedures. It is rather based on lack of experience.

Keywords: Regional Anesthesia – Spinal Epidural Haematoma – Antithrombotic Drugs – Heparin – New Oral Anticoagulants

Einleitung

Die Zulassung zahlreicher neuer Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer hat die DGAI veranlasst, die Empfehlung zu „Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation“ aus

Mai 2015 · Düsseldorf

dem Jahr 2007 sowie die Empfehlung zu peripheren Blockadetechniken unter Antikoagulation zu überarbeiten [1].

Die Durchführung rückenmarksnaher Anästhesien bei Patienten unter geplanter oder fortlaufender Antikoagulation erfordert eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung, wobei nicht nur das Risiko spinaler epiduraler Hämatome, sondern auch das individuelle Risiko thrombembolischer und ischämischer Komplikationen nach Absetzen der Antikoagulation und/oder Plättchenaggregationshemmung berücksichtigt werden muss.

Das Risiko spinaler epiduraler Hämatome nach Spinalanästhesien wird international derzeit mit 1:40.800 bis 1:156.000 und nach Epiduralanästhesien mit 1:3.100 bis 1:200.000 beziffert, wobei die geringste Inzidenz (1:200.000) bei geburts-hilflichen Verfahren angegeben wird [1,2].

Angeborene und erworbene Koagulopathien, Thrombozytopenien und -pathien, die Einnahme gerinnungshemmender Substanzen, anatomische und degenerative Wirbelsäulenveränderungen, ein höheres Patientenalter und weibliches Geschlecht zählen zu den patienteneigenen Risikofaktoren. Darüber hinaus ist das Risiko spinaler epiduraler Hämatome insbesondere bei orthopädischen und unfallchirurgischen Operationen, bei Mehrfach- und blutigen Punktionen sowie bei schwierigen Katheterplatzierungen erhöht [3,4].

Nach Etablierung von Leitlinien im Umgang mit rückenmarksnahen Regionalanästhesien und Antikoagulation scheint insbesondere eine klinisch inapparente Niereninsuffizienz mit Akkumulation gerinnungshemmender Medikamente der wesentliche Risikofaktor für spinale epidurale Hämatome zu sein [5].

Vorgehen bei neuroaxialen Blockaden

Allgemeine Empfehlungen im Umgang mit antithrombotischer Medikation bei geplanten neuroaxialen Blockaden

Bei allen Patienten unter Antikoagulation, bei denen ein rückenmarksnahes Regionalanästhesieverfahren geplant ist, erfolgt eine Risikoevaluation hinsichtlich ihres individuellen Blutungs- und Thrombembolierisikos. Der CHA2DS2-VASc-Score sollte zur Evaluation des Thrombembolie-Risikos bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern herangezogen werden (Tab.1) [6]; der HAS-BLED-Score (Tab. 2) [7] ermöglicht die Einschätzung des Blutungsrisikos. Generell gilt, Patienten mit einem CHA2DS2-VASc-Score ≥ 2 haben ein deutlich erhöhtes thrombembolisches Risiko; mit Zunahme der Risikofaktoren im HAS-BLED-Score steigt das Blutungsrisiko exponentiell an.

Den Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Kardiologie entsprechend sollte die duale Plättchenaggregationshemmung nach Implantation eines BMS (bare metal stents) mindestens über 4 Wochen, nach Implantation eines DES (drug eluting stents) mindestens über 6 Monate fortgesetzt werden [8,9].

Aufgrund der Seltenheit spinaler epiduraler Hämatome und der zum heutigen Zeitpunkt geringen Erfahrung im Umgang mit den neuen oralen Antikoagulantien und neueren Thrombozytenaggregationshemmern bei neuroaxialer Blockaden, beruhen die Empfehlungen vorwiegend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanzen, Fallbeschreibungen und Expertenmeinungen.

In Abhängigkeit von der substanzspezifischen Halbwertszeit (HWZ), dem Zeitpunkt bis zum Erreichen des Plasmaspitzen-spiegels und der renalen Funktion werden die Substanzen periprozedural pausiert [10]. Nicht nur die Anlage, sondern jede Form der Kathetermanipulation gilt als kritische Phase in der Entstehung von spinalen epiduralen Hämatomen, daher gelten für die neuroaxiale Katheterplatzierung und -entfernung (Kathetermanipulation) die gleichen empfohlenen Zeitintervalle [11]. Ziel des Einhaltens der Zeitintervalle ist es, die Punktionen/Katheterentfernungen zum Zeitpunkt der Talspiegel durchzuführen.

Als Faustregel kann ein Sicherheitsabstand von zwei Halbwertszeiten zwischen letzter Applikation und neuroaxialem Verfahren als ausreichender Sicherheitsabstand angesehen werden.

Tabelle 1

CHA2DS2-VASc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern (max. 9 Punkte) (Lip, Nieuwlaat, Pisters, Lane, & Crijns, 2010).

Score	Parameter	Punkt
CHA2DS2-VASc-Score		
C	Herzinsuffizienz (congestive heart failure)	1
H	Hypertonie	1
A2	Alter ≥ 75	2
D	Diabetes mellitus	1
S2	Vorangegangener Schlaganfall/TIA/Embolie	2
V	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc („sex category“)	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 2

HAS-BLED-Score (Pisters et al., 2010).

	Klinische Parameter	Punkte
H	Hypertension	1
A	Abnormale Nieren-/ Leberfunktion (je 1 Punkt)	1 oder 2
S	Stroke	1
B	Blutung	1
L	Labile INRs	1
E	Alter (elderly)	1
D	Drogen und Alkohol (je 1 Punkt)	1 oder 2

Tabelle 3

Empfohlene Zeitintervalle vor und nach rückenmarknaher Punktion bzw. Katheterentfernung (Waurick K, Riess H, Van Aken H, Kessler P, Gogarten W, 2014).

Substanz	Halbwertszeit	Vor Punktion/ Katheterentfernung	Nach Punktion/ Katheterentfernung	Laborkontrolle
Unfraktionierte Heparine (Prophylaxe)	1,5-2 h	4 h	1 h	Thrombozyten bei Anwendung >5 d
Unfraktionierte Heparine (Therapie)	2-3 h	i.v. 4-6 h s.c. 8-12 h	1 h	aPTT, (ACT), Thrombozyten
Niedermolekulare Heparine (Prophylaxe)	4-6 h; \$	12 h	4 h	Thrombozyten bei Anwendung >5 d
Niedermolekulare Heparine (Therapie)		24 h	4 h	Thrombozyten, Anti-Xa-Spiegel
Fondaparinux (1x2,5 mg/d)	15-20 h; \$	36-42 h	6-12 h	Anti-Xa-Spiegel
Danaparoid (2x750 I.E./d)	22-24 h; \$	48 h	3-4 h	Anti-Xa-Spiegel
Natriumpentosanpolysulfat (max. 2x50 mg)	24 h	48 h	8 h	Thrombozyten
Hirudine				
Desirudin	120 min; \$\$	8-10 h	6 h	aPTT, ECT
Bivalirudin*	25 min; \$\$	4 h	8 h	ACT
Argatroban (Prophylaxe) §	35-45 min	4 h	5-7 h	aPTT, ECT, ACT
Dabigatran (max. 1x150-220 mg/d)	14-17 h; \$	28-34 h	6 h	aPTT+, ECT, TT++
Dabigatran (max. 2x150 mg/d)#	14-17 h; \$	56-85 h	6 h	aPTT+, ECT, TT++
Rivaroxaban (1x10 mg/d)	11-13 h; (\$)	22-26 h	4-5,5 h	PT+; kalibrierte Anti-Xa-Spiegel
Rivaroxaban (2x15 mg/d, 1x20 mg/d)#	11-13 h; (\$)	44-65 h	4-5,5 h	PT+; kalibrierte Anti-Xa-Spiegel
Apixaban (2x2,5 mg/d)	10-15 h; (\$)	26-30 h	5-7 h	PT+, kalibrierte Anti-Xa-Spiegel
Apixaban (2x5 mg/d)#	10-15 h; (\$)	40-75 h	5-7 h	PT+, kalibrierte Anti-Xa-Spiegel
Vitamin-K-Antagonisten	Tage	INR <1,4	Nach Entfernung	INR
Acetylsalicylsäure (100 mg/d)**	(biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten	Keine	Keine	
Clopidogrel	(biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten	7-10 Tage	Nach Entfernung	
Ticlopidin	(biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten	7-10 Tage	Nach Entfernung	
Prasugrel	(biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten	7-10 Tage	6 h nach Entfernung	
Ticagrelor	7-8,5 h (CAVE: aktiver Metabolit 5 d)	5 Tage	6 h nach Entfernung	
Abciximab	12-24 h (biologische HWZ)	Kontraindikation für Katheteranlage/48 h vor Katheterentfernung	8 h nach Entfernung	Thrombozyten
Eptifibatid/Tirofiban	2-2,5 h; \$	Kontraindikation für Katheteranlage/8-10 h	8 h nach Entfernung	Thrombozyten
Dipyridamol	2-10 Tage?	Kontraindikation	5-6 h nach Entfernung	
Cilostazol	21 h	42 h	5 h	
Iloprost	30 min	2 h	8 h	Thrombozyten
Epoprostenol	2-6 min	mindestens 10 min	8 h	Thrombozyten

\$ CAVE: Halbwertszeit wesentlich von der Nierenfunktion abhängig (\$) = mäßig, \$ = deutlich; \$\$ = stark,

* nur bei Monotherapie, nicht bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern,

** **unter Aspirin-Gabe sollten zusätzliche Antikoagulantien 4-5 HWZ vor Punktion/Katheterentfernung pausiert werden, während Aspirin weitergegeben werden kann,**

§ verlängertes Zeitintervall bei eingeschränkter Leberfunktion,

individuelle Risiko-Nutzenabwägung (s. Text),

+ stark abhängig vom eingesetzten Reagenz,

++ normale TT schließt Dabigatran-Effekt aus, nicht geeignet für quantitative Bestimmungen.

Mai 2015 · Düsseldorf

Bei niereninsuffizienten Patienten (Kreatininclearance 30-50 ml/min) akkumulieren renal eliminierte Antikoagulantien mit der Folge deutlich verlängerter Halbwertszeiten, daher wird vor neuroaxialen Blockaden neben einer Dosisanpassung das Zeitintervall auf 4-5 Halbwertszeiten verlängert [12,13].

Infolge des additiven Effektes auf die Blutgerinnung sind bei Kombinationstherapien aus Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulantien längere Zeitintervalle zwischen letzter Medikamentenapplikation und neuroaxialen Verfahren obligat.

Auch der Verzicht auf den präoperativen Beginn der Thromboseprophylaxe trägt zur Risikoreduktion spinaler epiduraler Hämatome nach neuroaxialen Blockaden bei [14].

Die Bildung eines stabilen Thrombus, der trotz zusätzlicher Antikoagulation intakt bleibt, dauert ca. 8 Stunden. Daher wird für den Beginn der Antikoagulation nach Punktion/Katheterentfernung ein Zeitintervall von 8 h minus der Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration der verwendeten gerinnungshemmenden Substanz (Tmax) gefordert [15].

Insbesondere bei „älteren“ Antikoagulantien wird aufgrund langjähriger Erfahrung oder einer ausreichenden Datenlage häufig von dieser Faustregel abgewichen.

Die empfohlenen Zeitintervalle der Einzelsubstanzen vor bzw. nach neuroaxialen Verfahren sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Vorgehen bei Einzelsubstanzen

Unfraktionierte Heparine (UFH)

Die antikoagulatorische Wirkung unfraktionierter Heparine beruht auf einer Antithrombin III-abhängigen Inaktivierung von Thrombin (Faktor IIa) und Faktor Xa. UFH hemmen über die Inaktivierung von Thrombin zusätzlich die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation.

Unfraktioniertes Heparin ist zur Prophylaxe und Therapie von venösen und arteriellen Thrombembolien zugelassen. Maximale Plasmaspiegel (Tmax) werden nach intravenöser Injektion unverzüglich und 30 min nach s.c. Applikation erzielt.

Die erheblichen Schwankungen der Plasmaproteine mit Heparin-neutralisierender Wirkung (z.B. Akute-Phase-Proteine) bei hoher Plasmaeiweißbindung führen zu der erheblichen intra- und interindividuellen Variabilität der antikoagulatorischen Wirkung. Ein Teil der Elimination der UFH erfolgt über die Aufnahme in das retikuloendotheliale System (RES), der andere Teil wird nach Spaltung durch hepatische Heparinasen renal eliminiert. Mit 90 bis 120 min ist die Eliminationshalbwertszeit interindividuell variabel.

Die maximale prophylaktische Dosierung beträgt ≤ 15.000 I.E./d s.c., eine laborchemische Überwachung ist nicht erforderlich. Zur therapeutischen Heparinisierung wird eine Verlängerung der PTT auf das 1,5-2,5fache des oberen Normwertes angestrebt.

Empfehlung: Ein Zeitintervall von 4 h zwischen prophylaktischer UFH-Gabe (max. 5000 IE s.c.) und spinaler/epiduraler Punktion sollte eingehalten werden. Die erste postpunktionelle Gabe sollte frühestens nach 1 Stunde verabreicht werden [16].

Zum Ausschluss einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II wird bei einer über 5 Tage bestehenden Thromboseprophylaxe eine Bestimmung der Thrombozytenzahl erforderlich [11].

Empfehlung: Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zur neuroaxialen Blockade (Katheterentfernung) bei therapeutischer Heparinisierung gestellt, so soll die intravenöse Heparinzufuhr 4-6 h und die subkutane Heparinzufuhr 8-12 h vorher unterbrochen und eine Gerinnungskontrolle (aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aPTT) inklusive Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Bei normwertigen Gerinnungsparametern kann sodann die Punktion/Katheterentfernung erfolgen [1].

Bei Patienten ohne zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung darf frühestens 1 h nach Anlage einer Epidural-/Spinalanästhesien niedrig dosiert heparinisiert werden, wobei die Ziel-ACT (activated clotting time) das 2fache des Normwertes nicht überschreiten sollte [16].

Empfehlung: Nach einer blutigen Punktion sollten die Zeitintervalle bis zur niedrigdosierten Antikoagulation z.B. mit 5.000 I.E. Heparin i.v. auf mindestens 2 Stunden verlängert werden [16].

Eine Vollheparinisierung sollte frühestens nach 6-12 h erfolgen, so dass Operationen unter Vollheparinisierung gegebenenfalls verschoben werden müssen [18].

Niedermolekulare Heparine (NMH)

Niedermolekulare Heparine werden durch Spaltung aus UFH hergestellt. Aufgrund ihrer geringeren Molekülgröße beschränkt sich ihre Wirkung vornehmlich auf eine Antithrombin III-abhängige Faktor-Xa Inhibition.

Insbesondere bei Hochrisikopatienten (Hüft- und Kniegelenkendoprothetik, Trauma) werden NMH aufgrund der konstanteren Pharmakokinetik, der geringeren Inzidenz einer HIT-II, der verlängerten Halbwertszeit, der stärkeren Förderung der körpereigenen Fibrinolyse und der geringeren thrombinabhängigen Thrombozyteninteraktion bevorzugt eingesetzt [19].

Bei s.c. Applikation werden Plasmaspitzenpiegel nach ca. 3-4 h erreicht. Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminationshalbwertszeit 4-6 h, bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance von <30 ml/min) werden bei regelmäßiger Applikation höhere Maximalspiegel erreicht und die Eliminationshalbwertszeit auf bis zu 16 Stunden verlängert. Eine Do-

sisreduktion unter Berücksichtigung der präparatespezifischen Fachinformationen sowie eine Kontrolle der Anti-Xa-Spiegel werden bei schwerer Niereninsuffizienz daher gefordert [20].

Die maximalen präparatespezifischen prophylaktischen Dosierungen sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Die therapeutischen Antikoagulation erfolgt zumeist körperrgewichtsadaptiert ein- oder zweimal täglich (s. substanzspezifische Fachinformation).

Empfehlung: Wird ein neuroaxiales Regionalanästhesieverfahren unter prophylaktischer Gabe von NMH angestrebt, so sollte zwischen der letzten Gabe und Punktion/Katheterentfernung bei nierengesunden Patienten ein Zeitintervall von mindestens 12 h eingehalten werden [16].

Die erste postpunktionelle Gabe sollte frühestens nach 4 h erfolgen (8 h - Tmax) [18].

Empfehlung: Wird bei niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-clearance ≤ 30 ml/min) unter prophylaktischer Gabe von NMH im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einem rückenmarksnahen Anästhesieverfahren gestellt, so sollte ein Zeitintervall von 4-5 Halbwertszeiten (4-5 x 6 h) zwischen letzter Gabe und Punktion/Katheterentfernung eingehalten werden [16].

Bei niereninsuffizienten Patienten kann die Bestimmung eines Anti-Xa-Spiegel erwogen werden, bei Werten $<0,1$ E/ml ist eine Punktion/ Katheterentfernung unbedenklich.

Tabelle 4

Zugelassene Dosierungen zur venösen Thrombembolieprophylaxe (Risikokategorisierung der Indikation beachten!) (Waurick K, Riess H, Van Aken H, Kessler P, Gogarten W, 2014).

Präparat	Maximale prophylaktische Tagesdosis
Unfraktioniertes Heparin	3x5.000 I.E. oder PTT im Referenzbereich
Certoparin (Mono Embolex®)	1x3.000 aXaE s.c.
Dalteparin (Fragmin®)	1x5.000 aXaE s.c.
Enoxaparin (Clexane®)	1x40mg s.c.
Nadroparin (Fraxiparin®)	1x2.850 aXaE s.c. (0,3 ml) oder gewichtsadaptiert max. 1x5.700 aXaE s.c.
Reviparin (Clivarin®)	1x1.750 aXaE s.c.
Tinzaparin (Innohep®)	1x3.500 aXaE s.c.
Fondaparinux (Arixtra®)	1x2,5 mg s.c.
Danaparoid (Orgaran®)	2x750 IU s.c.
Desirudin (Revasc®)	2x15 mg s.c.
Rivaroxaban (Xarelto®)	1x10 mg p.o.
Apixaban (Eliquis®)	2x2,5 mg p.o.
Dabigatran (Pradaxa®)	1x150-220 mg p.o. bei Niereninsuffizienz 1x75-150 mg p.o.

Empfehlung: Unter therapeutischer Dosierung sollte das Zeitintervall zwischen der letztmaligen Applikation und neuroaxialen Blockaden mindestens 24 h (4-5 Halbwertszeiten) betragen [16].

Empfehlung: Wenn Patienten Acetylsalicylsäure einnehmen sollte 36-42 h vor geplanter Punktion oder Katheterentfernung kein prophylaktisch dosiertes NMH verabreicht werden, bei therapeutischer NMH-Gabe sollte mindestens 48 h pausiert und darüber hinaus der Anti-FXa-Spiegel bestimmt werden [11].

Fondaparinux (Arixtra®)

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestellter Antithrombin-III abhängiger Faktor Xa Inhibitor.

Neben der Prophylaxe und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose und oberflächlichen Venenthrombose und/oder Lungenarterienembolie ist Fondaparinux auch beim akuten Koronarsyndrom zugelassen. Insbesondere bei Patienten zur Knie-/Hüftgelenksendoprothetik sowie bei Hüftfrakturen ist Fondaparinux den niedermolekularen Heparinen überlegen [21].

60 min nach s.c. Injektion werden Plasmaspitzenpiegel erreicht. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von 15-20 Stunden ist eine einmal tägliche Applikation ausreichend. Bei Niereninsuffizienz muss infolge der renalen Elimination und langen Halbwertszeit mit einer Akkumulation gerechnet werden [14]. Daher wird ab einer Kreatinin-clearance von 20-50 ml/min eine Dosisreduktion empfohlen, bei einer Kreatinin-clearance von <20 ml/min ist Fondaparinux kontraindiziert. Fondaparinux ist ausschließlich zur postoperativen Antikoagulation zugelassen und sollte frühestens 6 Stunden nach Beendigung des operativen Eingriffs angewandt werden.

Dem über die ersten Therapietage steigenden Plasmaspiegel sowie der Gefahr der Akkumulation bei Niereninsuffizienz geschuldet, soll ein Zeitintervall von 36-42 h nach der letzten Fondaparinux-Gabe und Punktion/Kathetermanipulation eingehalten werden [16].

Bei einer therapeutischen Antikoagulation mit Fondaparinux sollte aufgrund der langen Halbwertszeit und des erheblichen Akkumulationspotentials auf ein zentrales Regionalanästhesieverfahren verzichtet werden. Wird dennoch unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einem rückenmarksnahen Anästhesieverfahren gestellt, so sollte bei Punktion die Anti-Xa-Aktivität $<0,1$ E/ml betragen [16].

Heparinoid Danaparoid (Orgaran®)

Danaparoid ist ein Antithrombin-III abhängiger Faktor Xa Inhibitor.

Obschon bei 10% der Patienten eine Kreuzreaktivität mit HIT-Antikörpern besteht, ist Danaparoid zur Thromboseprophylaxe und Therapie bei Patienten mit HIT-II zugelassen.

Mai 2015 · Düsseldorf

Plasmaspiegelspiegel werden 4-5 h nach subkutaner Applikation erreicht. Auch bei nierengesunden Patienten und prophylaktischer Dosierung mit 2mal täglicher Gabe werden infolge der langen Eliminationshalbwertszeit von 22-24 h keine Talspiegel erreicht. Bei niereninsuffizienten Patienten wird infolge der renalen Elimination die ein- bis zweimal wöchentliche Bestimmung des Anti-Xa-Spiegels empfohlen.

In Anbetracht der langen Halbwertszeiten sowie der Akkumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz sollten bevorzugt Single-Shot-Regionalanästhesien durchgeführt werden [18].

Empfehlung: Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einer neuroaxialen Katheteranlage gestellt, so sollte Danaparoid in prophylaktischer Dosierung 48 h präoperativ pausiert und zusätzlich eine Anti-Xa-Aktivitätsmessung durchgeführt werden. Bei Werten $<0,1$ E/ml ist eine Punktion/Katheterentfernung unbedenklich [16].

Unter therapeutischer Danaparoid Gabe wird von einem rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren abgeraten.

Hirudine Desirudin (Revasc®), Bivalirudin (Angiox®)

Desirudin und Bivalirudin – als rekombinante Hirudine – zählen zu den parenteral applizierbaren direkten Thrombininhibitoren. Direkte Thrombininhibitoren benötigen zur Wirkungsentfaltung keine Kofaktoren wie Antithrombin. Im Gegensatz zu Heparinen können Sie auch an Fibrin gebundenes Thrombin inaktivieren und somit ein weiteres Thrombuswachstum inhibieren.

Desirudin ist für die Thromboseprophylaxe bei Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen.

30 min nach subkutaner Injektion von Desirudin wird ein messbarer Anstieg der aPTT beobachtet, dessen Maximum nach 2 Stunden erreicht wird [22]. Die PTT Verlängerung ist trotz der kurzen Halbwertszeit von 120 min noch 8 h nach subkutaner Gabe in Prophylaxedosis nachweisbar. Kontraindiziert ist die Anwendung von Desirudin bei einer Kreatininclearance <30 ml/min und schwerer Leberfunktionsstörung.

Empfehlung: Wird ein neuroaxiales Verfahren unter Desirudin angestrebt, so sollte ein Zeitintervall von mindestens 8-10 h zwischen letzter Applikation und Punktion/Katheterentfernung eingehalten werden [16].

Bei einer antithrombotischen Kombinationstherapie sollte auf ein neuroaxiales Verfahren verzichtet werden. Für niereninsuffiziente Patienten ist die präpunktionelle Bestimmung der aPTT obligat [18].

Empfehlung: Nach der Punktion/Entfernung des Katheters sollte ein Abstand von mindestens 6 h eingehalten werden.

Die Antikoagulation mit **Bivalirudin** ist bei Erwachsenen zur perkutanen Koronarintervention, sowie bei Patienten mit instabiler Angina pectoris/ NSTEMI bei einem Notfalleingriff oder bei einer frühzeitigen Intervention zugelassen. Es wird gemeinsam mit *ASS und Clopidogrel* angewandt, daher sind neuroaxiale Blockaden unter Bivalirudin kontraindiziert.

Argatroban (Argatra®)

Argatroban, ein reversibler direkter Thrombininhibitor, ist zur Therapie der HIT-II zugelassen.

Argatroban wird bevorzugt bei niereninsuffizienten Patienten eingesetzt, da es ausschließlich hepatisch eliminiert wird. Bei leberinsuffizienten Patienten ist eine Dosisreduktion erforderlich. 1-3 h nach Infusionsbeginn werden konstante Plasmakonzentrationen erreicht. Zur therapeutischen Antikoagulation wird eine 1,5-3fache Verlängerung der aPTT angestrebt. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 35-45 min. Bei uneingeschränkter Leberfunktion ist 2-4 h nach Beendigung der Infusion eine Normalisierung der aPTT zu erwarten [23].

Empfehlung: Wird Argatroban zur Prophylaxe einer tiefen Venenthrombose verabreicht, so sollte ein Zeitintervall von 4 h vor Punktion/Katheterentfernung bei Patienten mit uneingeschränkter Leberfunktion eingehalten sowie eine Kontrolle der aPTT durchgeführt werden.

Die nächste Gabe nach Punktion/Katheterentfernung darf nach einem zeitlichen Abstand von 5-7 h erfolgen [16].

Wird Argatroban zur therapeutischen Antikoagulation bei florider HIT-II verabreicht, so ist aufgrund des hohen Thromboembolierisikos bei einer periinterventionellen Pausierung einerseits und der häufig mit HIT assoziierten Organversagen und Gerinnungsstörungen andererseits ein neuroaxiales Regionalanästhesieverfahren kontraindiziert [11].

Dabigatran (Pradaxa®)

Dabigatran ist ein direkter reversibler oraler Thrombininhibitor und zählt zu den neuen direkten oralen Antikoagulantien. Nach Resorption wird das Prodrug Dabigatranetexilat durch Leber- und Plasma-Esterasen in die aktive Wirksubstanz umgewandelt.

In niedriger Dosierung (1x150 bzw. 220 mg/d) ist Dabigatran zur Thromboembolieprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen, in zwei höheren Dosierungen (2x110 bzw. 150 mg/d) zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, sowie zur Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien.

Plasmaspitzenkonzentrationen (Tmax) werden 1,5-3 h nach Einnahme erreicht [24]. Die Halbwertszeit bei Nierengesunden beträgt 14-17 h; infolge der hohen renalen Elimination (80%) bei einer Kreatininclearance von 30-50 ml/min 16-18 h, bei terminaler Niereninsuffizienz 28 h [25]. Bei einer Kreatininclearance <30 ml/min ist Dabigatran kontraindiziert.

Zur venösen Thrombembolie-Prophylaxe erhalten Nierengesunde nach halbiertes Erstdosis (75 bzw. 110 mg) 1x150 bzw. 220 mg Dabigatran p.o. tgl. Bei einer Kreatininclearance von 30-50 ml/min wird die Dosis auf 1x110 mg tgl. reduziert [24].

Zur Schlaganfallprävention werden bei nierengesunden Patienten 2x110 bzw. 150 mg/d verabreicht.

Sogar unter zusätzlicher niedrigdosierter Einnahme von Acetylsalicylsäure konnte für Dabigatran in niedriger Dosierung kein erhöhtes Risiko für postpunktionelle spinale epidurale Hämatome nachgewiesen werden [26]. Generelle Rückschlüsse auf die Sicherheit von Dabigatran bei neuroaxialen Blockaden dürfen jedoch aufgrund der geringen Inzidenz spinaler epiduraler Hämatome und der unzureichenden Datenlage nicht gezogen werden.

Empfehlung: Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung ein neuroaxiales Verfahren unter Dabigatran (1x150-220 mg/d) durchgeführt, so sollte bei Nierengesunden ein Zeitintervall von 28-34 h zwischen der letzten Gabe und Punktion/Katheterentfernung eingehalten werden.

Bei Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <50 ml/min) sollte das Zeitintervall auf 4-5 Halbwertszeiten (CAVE: mit Nierenfunktionseinschränkung zunehmende Halbwertszeit!) erhöht werden.

Bei höherer Dosierung (max. 2x150 mg/d) wird ebenfalls ein Zeitintervall von 56-85 h (4-5 HWZ) zwischen letztmaliger Applikation und Katheteranlage/-manipulation empfohlen [16].

Die nächste Dosis nach Punktion/Katheterentfernung sollte (frühestens) nach 6 h (8h-Tmax) erfolgen. Die erste postpunktionelle Gabe sollte darüber hinaus in reduzierter Dosis (75 bzw. 110 mg) erfolgen.

In therapeutischer Dosierung verlängert Dabigatran die aktivierte partielle Thromboplastin Zeit (aPTT), bei höheren Plasmaspiegeln die Prothrombin Zeit (PT), die Thrombin Zeit (TT) auch bei Talspiegeln. Eine normwertige TT bestätigt das Fehlen einer antikoagulatorischen Wirkung. Zur quantitativen Bestimmung der Dabigatranspiegel – unabhängig von der „Ausgangshämostase“ – kann die „diluted TT“ (Hemoclot Thrombin Inhibitory Essay) bestimmt werden [27].

Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban ist ein direkter Faktor-Xa-Inhibitor zur oralen Applikation.

In niedriger Dosierung (1x10 mg) ist Rivaroxaban zur Thrombembolieprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz, in höherer Dosierung bei Vorhofflimmern (1x20 mg), sowie zur Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie bei Erwachsenen (2x15 mg über 21 d, danach 1x20 mg) zugelassen.

sen. Mit 2x2,5 mg ist Rivaroxaban darüber hinaus seit 2013 zur Sekundärprophylaxe des akuten Koronarsyndroms zugelassen [28].

Plasmaspitzenpiegel werden 2,5-4 h nach oraler Aufnahme erreicht. Die Halbwertszeit bei gesunden Patienten beträgt 5-9 h, bei älteren Patienten 11-13 h. 1/3 der Substanz wird unverändert renal eliminiert, 2/3 werden metabolisiert und zu gleichen Anteilen über Nieren und Fäzes ausgeschieden [29].

Beginnend 6-8 h postoperativ erhalten orthopädische Patienten zur Thromboseprophylaxe 1x tgl. 10 mg Rivaroxaban. Wird Rivaroxaban zur initialen Therapie tiefer Venenthrombosen oder einer Lungenembolie eingesetzt, so erhalten nierengesunde Patienten 2x15 mg/d über 21 d und im Anschluss 1x20 mg/d bzw. bei Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 30-50 ml/min) 1x15 mg/d. Bei Vorhofflimmern werden 1x20 mg/d bzw. 1x15 mg/d (bei Kreatininclearance 30-50 ml/min) eingenommen. Bei einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <15 ml/min) oder einer schweren Leberfunktionsstörung ist Rivaroxaban kontraindiziert [30].

Die Sicherheit neuroaxialer Blockaden unter oraler Antikoagulation mit Rivaroxaban kann aufgrund der geringen Erfahrung nicht abschließend beurteilt werden. Bisher wurde ein spontanes epidurales Hämatom unter der Verwendung von Rivaroxaban beschrieben [31].

Empfehlung: Wird unter Rivaroxaban eine neuroaxiale Blockade durchgeführt, so sollte bei niedriger Dosierung (10 mg/d) ein Zeitintervall von 22-26 h vor Punktion/Katheterentfernung eingehalten werden.

Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 30-80 ml/min) sollte das Zeitintervall auf 44-65 h (4-5 HWZ) verlängert werden [16].

Bei höherer Dosierung (2x15 mg/d, 1x20 mg/d) sollte das Zeitintervall ebenfalls auf 44-65 h (4-5 HWZ) verlängert werden [16].

Empfehlung: Nach Punktion/Katheterentfernung sollten 4-5,5 h bis zur nächsten Gabe vergehen [16].

Bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos auf neuroaxiale Verfahren verzichtet werden [16].

Zur quantitativen Beurteilung des Rivaroxaban-Wirkung ist die Bestimmung der für Rivaroxaban-kalibrierten Anti-Xa-Aktivität möglich [32].

Apixaban (Eliquis®)

Apixaban ist ein oraler, reversibler, hoch spezifischer Faktor Xa Inhibitor.

In einer Dosierung von 2x2,5 mg ist Apixaban zur Prophylaxe venöser Thrombembolien bei Erwachsenen nach Hüft- und Kniegelenksendoprothetik zugelassen. In höherer Dosierung von 2x5 mg/d ist es darüber hinaus zur Prophylaxe von Schlag-

Mai 2015 · Düsseldorf

anfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen.

1-3 h nach Applikation werden Plasmaspitzenpiegel erreicht, die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10-15 h [33]. Die Elimination erfolgt zu $\frac{3}{4}$ hepatisch oder biliär, lediglich $\frac{1}{4}$ wird renal eliminiert. Daher ist eine Dosisanpassung bei milder oder moderater Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 30-80 ml/min) nicht erforderlich. Kontraindiziert ist Apixaban bei schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatininclearance <15 ml/min [34].

Die Erfahrung mit Apixaban und neuroaxialen Blockaden ist begrenzt, so dass eine abschließende Beurteilung der Sicherheit bei neuroaxialen Blockaden zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich ist.

Empfehlung: Wird im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung eine neuroaxiale Blockade unter Apixaban durchgeführt, so sollten unter niedriger/prophylaktischer Dosierung (2x2,5 mg/d) nach letzter Gabe mindestens 26-30 h, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (30-50 ml/min; oder Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl) 40-75 h (4-5 HWZ) abgewartet werden.

Bei höherer therapeutischer Dosierung (2x5 mg/d oder 2x 2,5 mg/d bei Patienten mit Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl und/oder Alter ≥ 80 Jahre) sollte ebenfalls ein Zeitintervall von 40-75 h (4-5 HWZ) eingehalten werden.

Nach Punktion/Katheterentfernung sollten mindestens 5-7 h vor der nächsten Gabe von Apixaban vergehen [16].

Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos sollte bei zusätzlicher Thrombozytenaggregationshemmung auf ein neuroaxiales Verfahren verzichtet werden [35].

Die Bestimmung des Apixaban-kalibrierten Anti-Xa-Spiegels ermöglicht eine quantitative Aussage zum Plasmaspiegel [10,27,32].

Vitamin-K-Antagonisten

Cumarine: Acenocoumarol, Phenprocoumon, Warfarin

Unter therapeutischer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten sind neuroaxiale Blockaden kontraindiziert. Erst nach laborchemisch nachgewiesener Normalisierung der Gerinnungsparameter (INR $<1,4$), die mehrere Tage beansprucht, dürfen zentrale Nervenblockaden durchgeführt bzw. liegende Katheter entfernt werden. Die Substitution von Vitamin K oder Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (PPSB) erscheint aufgrund des erhöhten Thrombembolierisikos nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Empfehlung: Die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten sollte erst nach Katheterentfernung erfolgen [16].

Thrombozytenaggregationshemmer

Den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie folgend soll die ASS-Einnahme zur Sekundärprävention eines Myokardinfarkts grundsätzlich fortgeführt werden [36]. *Lediglich bei intrakraniellen Operationen, bei Operationen an der Prostata und bei Tonsillektomien erscheint aufgrund der erhöhten Morbidität infolge von Blutungen ein Absetzen gerechtfertigt [37].*

Ausschließlich unter niedrig dosierter ASS Gabe (≤ 100 mg/d) dürfen neuroaxiale Blockaden durchgeführt werden, bei allen anderen Thrombozytenaggregationshemmern müssen substanzspezifische Zeitintervalle zwischen der letztmaligen Einnahme und Punktion/Katheterentfernung eingehalten werden.

Aufgrund der häufig irreversiblen Thrombozytenaggregationshemmung muss neben den pharmakokinetischen Eigenschaften des jeweiligen Thrombozytenaggregationshemmers insbesondere auch der Thrombozytenumsatz in die Berechnung des Zeitintervalls der perioperativen Pausierung einkalkuliert werden. Die „Lebenszeit“ der Thrombozyten im Blut beträgt zwischen 5 und 11 Tagen, 10-15% des Thrombozytenpools werden täglich ersetzt, so dass nach 5-7 Tagen 50-105% des Thrombozytenpools ausgetauscht sind [38].

Acetylsalicylsäure (Aspirin®)

Acetylsalicylsäure (ASS) führt über eine irreversible Cyclooxygenase-Inhibition zu einer verminderten Thromboxan-A₂ Synthese und bewirkt somit eine Thrombozytenaggregationshemmung.

Bereits 30-40 Minuten nach oraler Einnahme werden Plasmaspitzenpiegel (T_{max}) erreicht [39]. Aufgrund der irreversiblen Cyclooxygenase-Hemmung bleibt die klinische Wirkung von ASS während der gesamten Lebensdauer der Thrombozyten bestehen.

Das perioperative Absetzen von ASS bei Hochrisikopatienten (z.n. Stentimplantation, instabiles Koronarsyndrom) ist infolge erhöhter thrombotischer Ereignisse mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten assoziiert ist [37,40].

Unter niedrigdosierter ASS-Medikation ist das perioperative Blutungsrisiko um das 1,4-1,5 fache erhöht [37,41]. Insbesondere ASS-Dosierungen über 100 mg/d sind mit einer erhöhten Blutungsrate assoziiert [42,43].

Aufgrund der hohen Fallzahl neuroaxialer Blockaden unter niedrigdosierter ASS (100 mg/d) und des fehlenden Hinweises auf ein vermehrtes Auftreten spinaler epiduraler Hämatome in Deutschland seit 2007 [44], gilt die neuroaxiale Punktion bei diesem Patientenkontext, trotz der aktuell publizierten Studie von Devereaux, weiterhin als unbedenklich [16].

Bei gleichzeitiger Gabe von ASS und Heparinen ist ein erhöhtes Komplikationsrisiko neuroaxialer Prozeduren nachweisbar [45,46].

Wird eine Kombinationstherapie aus niedrigdosiertem ASS und weiteren antithrombotischen Medikamenten, z.B. Heparin, Hirudin, NOAK, durchgeführt, so sollten diese 4-5 HWZ vor Punktion/Kathetermanipulation pausiert werden [16].

P2Y₁₂-Hemmer

Zur Gruppe der P2Y₁₂-Hemmer gehören die irreversiblen Thienopyridine Clopidogrel, Ticlopidin und Prasugrel und das reversible Ticagrelor aus der Gruppe der Cyclopentyltriazolpyrimidine. Sie bewirken eine Hemmung der ADP-vermittelten Thrombozytenaggregation über die Bindung an den thrombozytären P2Y₁₂-Rezeptor [47,48].

Clopidogrel (Plavix®)

Das Thienopyridin Clopidogrel ist ein irreversibler P2Y₁₂-Inhibitor.

In den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird Clopidogrel aufgrund seiner geringeren Effektivität nur noch bei Kontraindikationen gegen die neueren P2Y₁₂-Inhibitoren empfohlen [49].

Nur 7,5% des oral eingenommenen Prodrugs stehen nach hepatischer Metabolisierung als aktiver Metabolit zur Verfügung [50]. Der komplexe Stoffwechselprozess, das Vorliegen einer Genmutation mit reduzierter Cytochrom-P-Aktivität sowie zahlreiche Medikamenteninteraktionen bedingen die interindividuell variable Thrombozytenaggregationshemmung [51]. 1-2 h nach oraler Gabe werden Plasmaspitzenkonzentrationen des Prodrugs, der aktiven und inaktiven Metabolite beobachtet [52]. Durch initiale Bolusapplikation (1x300-600 mg) kann die maximale Plättchenaggregationshemmung (40-60%) bereits nach 12-24 h statt nach 3-7 Tagen (1x75 mg/d) erreicht werden. Die Elimination erfolgt zu jeweils 50% via Fäzes und Urin.

Empfehlung: Wird ein neuroaxiales Verfahren unter Clopidogrel-Therapie geplant, so sollten zwischen der letzten Einnahme und Punktion ein Zeitintervall von 7-10 Tagen eingehalten werden.

Empfehlung: Infolge der langen Zeitspanne bis zur maximalen Thrombozytenaggregationshemmung darf die nächste Clopidogrel Gabe, sofern keine Loading-dose verabreicht wird, sofort nach Katheterentfernung erfolgen [16].

Standardisierte Verfahren zur Überwachung der Thrombozytenfunktion unter Clopidogrel Medikation fehlen weitgehend [53].

Ticlopidin (Ticlid®)

Das Thienopyridin Ticlopidin induziert eine ADP-abhängige irreversible Thrombozytenaggregationshemmung. Aufgrund schwerwiegender hämatologischer Komplikationen, wie Agranulozytose, aplastischer Anämie, Neutropenie, wird Ticlopidin nur noch selten verwendet [54].

Empfehlung: Zentrale Nervenblockaden sollten frühestens 7-10 Tage nach Pausieren des Ticlopidin durchgeführt werden.

Empfehlung: Sofort nach Punktion/Katheterentfernung kann die nächste Dosis verabreicht werden [16].

Prasugrel (Effient®)

Prasugrel gehört zur Gruppe der Thienopyridine und hemmt über eine irreversible Bindung am P2Y₁₂-Rezeptor die Thrombozytenaggregation [55].

In Kombination mit ASS ist Prasugrel zur dualen Plättchenaggregationshemmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und/oder PCI zugelassen. Bei Patienten über 75 Jahre, mit geringem Body Mass Index, mit einem Schlaganfall in der Anamnese und Patienten zur aortokoronaren Bypassoperation konnte ein erhöhtes Blutungsrisiko nachgewiesen werden [56].

Bereits 30 min nach oraler Applikation des Prodrugs werden Plasmaspitzenpiegel des Metaboliten gemessen. Die Verstoffwechslung erfolgt Cytochrom-P-450 abhängig. Mit einer maximal aggregationshemmenden Wirkung von 75-85% bereits 2-4 h nach Gabe der Aufsättigungsdosis ist Prasugrel schneller und effektiver als Clopidogrel [57]. Die Elimination erfolgt zu 68% renal, der Rest wird fäkal eliminiert [58]. Der plättchenaggregationshemmende Effekt besteht aufgrund der irreversiblen Hemmung während der gesamten Lebensdauer der Thrombozyten.

Zur Aufsättigung werden 1x60 mg, als Erhaltungsdosis 1x10 mg/d verabreicht.

Empfehlung: Wird ein neuroaxiales Verfahren bei Patienten unter Prasugrel Medikation erwogen, so sollte ein Zeitintervall von mindestens 7-10 Tagen zwischen der letzten Prasugrel Gabe und einem neuroaxialen Verfahren liegen.

Empfehlung: 7 Stunden nach Punktion/Katheterentfernung darf die nächste Dosis (keine Loading-Dose!) verabreicht werden [16].

Ticagrelor (Brilique®)

Neben einer reversiblen Hemmung der ADP vermittelten Thrombozytenaggregation über einen P2Y₁₂-Rezeptor Antagonismus, erhöht Ticagrelor den Adenosin-induzierten koronaren Blutfluss und hemmt die ADP-induzierte Vasokonstriktion [59].

Als Kombinationstherapie mit ASS ist Ticagrelor zur Prävention thrombotischer Ereignisse bei allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom unabhängig von einer medikamentösen, interventionellen oder chirurgischen Therapie indiziert [60].

Spätestens 2-4 h (Erhaltungsdosis 2x90 mg/d) frühestens 30 min (Loading Dose 1x180 mg) nach oraler Applikation werden Plasmaspitzenpiegel erreicht. Aufgrund des schnellen

Mai 2015 · Düsseldorf

Wirkeintritts und der kurzen Halbwertszeit von 7 bis 8,5 h [48] wird Ticagrelor zweimal täglich eingenommen. Ursache der biologischen Wirkungsverlängerung auf bis zu 5 Tage ist der aktive Metabolit. Die Elimination erfolgt fäkal. Mit einer maximalen Plättchenaggregationshemmung von 70-80% ist Ticagrelor effizienter als Clopidogrel [61].

Allerdings ist es in der Subgruppe der Schlaganfallpatienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert [62].

Empfehlung: Wird nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einem rückenmarksnahen Anästhesieverfahren gestellt, so sollten mindestens 5 Tage zwischen der letzten Einnahme von Ticagrelor und Punktion eingehalten werden.

Empfehlung: Frühestens 6 h nach Punktion/Katheterentfernung sollte die nächste Gabe (90 mg) erfolgen [16].

Die Bedeutung von Thrombozytenfunktionstests in der Beurteilung des Blutungsrisikos ist ungewiss.

Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Inhibitoren (GPI)

Über die Hemmung der gemeinsamen Endstrecke der Thrombozytenaggregation stellen die Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Inhibitoren, wie Abciximab (ReoPro®), Eptifibatid (Integrilin®), Tirofiban (Aggrastat®), die potenteste Form der Thrombozytenaggregationshemmung dar.

Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten werden nur parenteral im Rahmen koronarangiografischer Interventionen in Kombination mit weiteren Antikoagulantien und ASS eingesetzt. Neuroaxiale Blockaden sind bei diesen Patienten kontraindiziert.

Empfehlung: Wird bei liegendem Epiduralkatheter eine akute Koronarintervention notwendig, kann unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung der Katheter zuvor entfernt oder aber belassen werden.

Empfehlung: Erscheint die Entfernung eines Katheters unter Thrombozytenaggregationshemmung mit GPI notwendig, so sollten 48 h nach Abciximab und 8-10 h nach Tirofiban oder Eptifibatide abgewartet werden. Vor jeder Katheterentfernung sollte eine Thrombozytopenie ausgeschlossen werden [16].

Phosphodiesterase Inhibitoren (Dipyridamol, Cilostazol)

Dipyridamol

Dipyridamol (200 mg in Kombination mit ASS 25 mg; Aggrenox®) ist ein Pyrimidopyrimidine Derivat mit vasodilatatorischen und thrombozytenaggregationshemmenden Eigenschaften [63].

Aggrenox® wird zur Sekundärprävention des ischämischen Insults und transitorisch ischämischer Attacken eingesetzt.

2-3 h nach Einnahme werden Plasmaspitzenpiegel erreicht. Nach Glukuronidierung wird die Substanz primär biliär ausgeschieden; infolge der enterohepatischen Rezirkulation beträgt die terminale Halbwertszeit 19 h [64]. Eine vollständige Erholung der Thrombozytenfunktion wird 2-10 Tage nach Absetzen vermutet. Der klinische Effekt ist aufgrund seiner starken Bindung an Albumin und α 1-saures Glykoprotein insbesondere in der perioperativen Phase mit hohen Spiegel von Akut-Phase-Proteinen mitunter deutlich reduziert [65].

Die Kombinationstherapie aus Dipyridamol und ASS ist mit einer erhöhten Blutungsrate assoziiert [66].

Empfehlung: Aufgrund der erhöhten Blutungsrate und der unklaren Zeitspanne bis zur vollständigen Erholung der Thrombozytenfunktion sollte auf neuroaxiale Regionalanästhesieverfahren unter Dipyridamol verzichtet werden.

Empfehlung: Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, so sollten mindestens 7-10 Tage zwischen der letzten Gabe und Punktion/Katheterentfernung verstreichen [16].

Cilostazol (Pletal®)

Cilostazol ist ein reversibler selektiver Phosphodiesterasehemmer und wirkt sowohl vasodilatatorisch als auch thrombozytenaggregationshemmend.

2013 wurde die Zulassung von Cilostazol (2x100 mg/d) von der European Medicines Agency auf die Anwendung bei Patienten mit Claudicatio intermittens, bei denen eine Lebensstilumstellung nicht zu einer Symptomverbesserung geführt hat, beschränkt.

2,7 h nach oraler Applikation werden Plasmaspitzenpiegel (Tmax) erreicht. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Cilostazol und seiner aktiven Metaboliten wird mit 21 h angegeben [67]. Aufgrund der hohen renalen Eliminationsrate von 74% und der hepatischen Metabolisierung ist Cilostazol bei Patienten mit einer Kreatininclearance <25 ml/min und mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert.

In der Literatur wurde bisher ein spinales epidurales Hämatom nach Katheterentfernung unter Cilostazol Therapie beschrieben [68].

Empfehlung: Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, so sollten mindestens 42 h zwischen der letzten Gabe und Punktion/Katheterentfernung verstreichen, obschon der Hersteller elektive Operationen erst nach fünftägiger Pause von Cilostazol empfiehlt. 5 h nach Punktion/Katheterentfernung darf die nächste Dosis eingenommen werden [16].

Antiaggregatorische Prostaglandine

Prostacyclin und Prostaglandin E1 zählen zu den stärksten endogenen Vasodilatoren und Thrombozytenfunktionshemmern.

Die Zulassung des synthetischen Prostacyclin-Analogons Iloprost (Ilomedin®) ist beschränkt auf Patienten mit arteriellen Druchblutungsstörungen (pAVK, Raynaud-Syndrom) und NYHA III Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Symptomkontrolle. Im Rahmen eines individuellen Heilversuches wird es darüber hinaus zur Therapie des Rechtsherzversagens und zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli eingesetzt [69].

Die Plasmahalbwertszeit von Iloprost beträgt etwa 30 Minuten [69]. Obwohl bereits 2 h nach Infusionsende nur noch 10% der Gleichgewichtskonzentration nachgewiesen werden können, hält die klinische Wirkung noch Wochen nach Therapieende an [70]. Nach hepatischer und pulmonaler Metabolisierung erfolgt die Elimination zum größten Teil renal. Daher sollte die Dosistitration bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion vorsichtig erfolgen.

Blutungskomplikationen, wie Epistaxis und Hämoptysis ($\geq 1/10$), aber auch lebensbedrohliche und fatal verlaufende Blutungen wurden unter Iloprost, insbesondere bei Patienten unter Kombinationstherapien mit anderen Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern, beschrieben.

Empfehlung: Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, so sollten mindestens 2 h zwischen der Beendigung der Iloprost-Gabe und Punktion/Katheterentfernung verstreichen. Aufgrund der hohen Rate an Thrombozytopenien sollte die Thrombozytenzahl obligat bestimmt werden.

Nach der Punktion/Katheterentfernung kann mit der Infusion nach 8 h wieder begonnen werden [16].

Prostaglandin/Prostazyklin/Epoprostenol (z.B. Flolan®) ist zugelassen zur Anwendung während der Dialyse, zur intravenösen Langzeitbehandlung von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im Stadium III und IV, die nicht ausreichend auf eine andere Therapie ansprechen, sowie bei sekundärer pulmonaler Hypertonie im Rahmen einer Sklerodermie-Erkrankung.

Epoprostenol wird nach intravenöser Applikation rasch vom Blut ins Gewebe verteilt und binnen weniger Minuten abgebaut.

Empfehlung: Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, so sollten mindestens 10 Minuten zwischen der Beendigung der Epoprostenol/PGE1-Infusion und Punktion/Katheterentfernung verstreichen. Aufgrund der hohen Rate an

Thrombozytopenien sollte die Thrombozytenzahl obligat bestimmt werden. Nach der Punktion/Entfernung kann mit der Infusion nach 8 h wieder begonnen werden [16].

Alternative Heilmittel

In Deutschland hergestellte alternative Heilmittel aus den folgenden Substanzen: Echinacea, Ginkgo biloba, Knoblauch, Ginseng, Ephedra, Aloe und Zwergpalme sind in Bezug auf neuroaxiale Blockaden als unbedenklich einzustufen. Obschon in der Literatur ein einzelnes spinales epidurales Hämatom unter Knoblauch-Einnahme berichtet wurde, konnte für Knoblauch ebenso wie für Ginkgo eine wesentliche Beeinträchtigung der Gerinnung ausgeschlossen werden [71,72].

Empfehlung: Für die genannten alternativen Heilmittel sind keine Wartezeiten einzuhalten.

Periphere Blockadetechniken unter Antikoagulation

Periphere Regionalanästhesieverfahren können in Blockadetechniken der Extremitäten (obere/untere), sowie Stammblockaden (Paravertebral- und Bauchwandblockaden) eingeteilt werden.

Patienten unter Antikoagulation sollen im Vorfeld des Regionalanästhesieverfahrens obligat über das potentielle Risiko der Hämatomentwicklung mit konsekutivem Nervenschaden *schriftlich* aufgeklärt werden. Im Zeitalter der sonographisch gesteuerten peripheren Nervenblockaden sind Gefäßpunktionen selten geworden, daher sollte bei Patienten mit eingeschränkter Blutgerinnung eine ultraschallgesteuerte Technik von einem erfahrenen Anästhesisten durchgeführt werden. Sofern möglich sollten auch für periphere Regionalanästhesieverfahren die gleichen Zeitintervalle wie für rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren eingehalten werden [73].

Blockaden der oberen und unteren Extremität

Bevorzugt sollen bei diesen Patienten risikoarme Verfahren, wie: axilläre Plexusanästhesie (Ausnahme transarterielle Technik), interscalenäre Plexusblockade nach Meier, Femoralisblockade, Nervus Ischiadikus Blockade (posteriorer oder lateraler Zugang) ausgewählt werden. Alle Verfahren ermöglichen bei akzidenteller Gefäßpunktion eine problemlose Kompression. Mit Ausnahme der Psoaskompartmentsblockade können nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung unter Antikoagulation sämtliche periphere Blockaden der oberen und unteren Extremität durchgeführt werden.

Lediglich bei Psoaskompartmentsblockaden müssen obligat die gleichen Zeitintervalle wie für neuroaxiale Blockaden eingehalten werden.

Mai 2015 · Düsseldorf

Stammblockaden

Für Paravertebralblockaden gelten aufgrund hoher Inzidenz von akzidentellen Gefäßpunktionen (6,8%) und Hämatomen (2,4%) die gleichen Zeitintervalle wie für neuroaxiale Blockaden [74]. In Einzelfällen kann nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung von diesem Vorgehen abgewichen werden, der Paravertebralblock sollte sodann von einem in der ultraschallgesteuerten Punktion versierten Anästhesisten durchgeführt werden.

Während ein Transversus Abdominis Plane Block (TABP-Block) und ein Ilioinguinalis- / Iliohypogastricusblock nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung auch bei Patienten unter antithrombotischer Medikation sonographisch gesteuert durchgeführt werden dürfen, gelten aufgrund der starken Vaskularisierung der Rektusscheide (Aa. und Vv. epigastricae superiores und inferiores) für den Rektusscheidenblock die gleichen Zeitintervalle wie für rückenmarksnahe Regionalanästhesien. Insbesondere bei TABP-Blöcken und Rektusscheidenblöcken muss infolge der anatomischen Nähe zur Leber zur Vermeidung einer akzidentellen Leberpunktion auf einen ausreichenden Sicherheitsabstand geachtet werden.

Literatur

1. I. L. Moen V, Dahlgren N, "Severe Neurological Complications After Central Neuroaxial Blockades in Sweden 1990-1999," *Anesthesiology*, vol. 101, pp. 950-959, 2004.
2. S. DR, "Statistics: Detecting a Rare Adverse Drug Reaction Using Spontaneous Reports," *Reg Anesth Pain Med*, vol. 23, pp. 183-189, 1998.
3. V. J. Vandermeulen EP, Van Aken H, "Anticoagulants and Spinal-Epidural Anesthesia," *Anesth Analg*, vol. 79, pp. 1165-1177, 1994.
4. V. E, "Is anitcoagulation and central neural blockade a safe combination?," *Curr Opin Anaesthesiol*, vol. 12, pp. 539-543, 1999.
5. P. P. Tam NLK, Pac-Soo C, "Epidural Haematoma After a Combined Spinal-Epidural Anaesthetic in a Patient Treated With Clopidogrel and Dalteparin," *Br. J. Anaesth.*, vol. 96, pp. 262-265, 2006.
6. G. Y. H. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters, D. a Lane, and H. J. G. M. Crijns, "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*, vol. 137, no. 2, pp. 263-72, Feb. 2010.
7. R. Pisters, D. a Lane, R. Nieuwlaat, C. B. de Vos, H. J. G. M. Crijns, and G. Y. H. Lip, "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*, vol. 138, no. 5, pp. 1093-100, Nov. 2010.
8. L. a Fleisher, J. a Beckman, K. a Brown, H. Calkins, E. L. Chaikof, E. Chaikof, K. E. Fleischmann, W. K. Freeman, J. B. Froehlich, E. K. Kasper, J. R. Kersten, B. Riegel, J. F. Robb, S. C. Smith, A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, C. E. Buller, M. a Creager, S. M. Ettinger, D. P. Faxon, V. Fuster, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. a Hunt, B. W. Lytle, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page, L. G. Tarkington, and C. W. Yancy, "ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guideline)," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 50, no. 17, pp. e159-241, Oct. 2007.
9. M. T. Hawn, L. a Graham, J. S. Richman, K. M. F. Itani, W. G. Henderson, and T. M. Maddox, "Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents.," *JAMA*, vol. 310, no. 14, pp. 1462-72, Oct. 2013.
10. Douketis JD, "Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinican-oriented review with a focus on perioperative management," *Curr Pharm Des*, vol. 16, no. 31, pp. 3436-3441, 2010.
11. B. J. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, "Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation," *Anästh Intensivmed*, vol. 48, pp. 109-124, 2007.
12. G. Connolly and A. C. Spyropoulos, "Practical issues, limitations, and periprocedural management of the NOAC's.," *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 36, no. 2, pp. 212-22, Aug. 2013.
13. M. R. Baron TH, Kamath PS, "Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures," *N Engl J Med*, vol. 368, pp. 2113-24, 2013.
14. "S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE).," no. 003, pp. 1-158, 2010.
15. S. DI Rosencher N, Bonnet MP, "Selected new antithrombotic agents and neuroaxial anaesthesia for major orthopedic surgery: management strategies," *Anaesthesia*, vol. 62, pp. 1154-60, 2007.
16. V. T. Waurick K, Riess H, Van Aken H, Kessler P, Gogarten W, "S1-Leitlinie Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation," *Anästh Intensivmed*, vol. 55, pp. 464-492, 2014.
17. V. T. Waurick K, Riess H, Van Aken H, Kessler P, Gogarten W, "3. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin - S1-Leitlinie Rückenmarknahe Regionalanästhesie und Thrombembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation," *Anästh Intensivmed*, vol. 55, pp. 464-492, 2014.
18. S. C. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, LLau JV, "Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology," *Eur J Anaesthesiol*, vol. 27, pp. 999-1015, 2010.
19. H. P. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, "A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma," *N Engl J Med*, vol. 335, pp. 701-707, 1996.
20. G.-J. C. M. Sanderink, C. G. Guimart, M.-L. Ozoux, N. U. Jariwala, U. a Shukla, and B. X. Boutouyrie, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment.," *Thromb. Res.*, vol. 105, no. 3, pp. 225-31, Feb. 2002.
21. L. M. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, "Fondaparinux Vs Enoxaparin for the Prevention of Venous Thrombembolism in Major Orthopedic Surgery. A Meta-Analysis of 4 Randomized Double-Blind Studies," *Arch Intern Med*, vol. 162, pp. 1833-1840, 2002.
22. C. p Verstraete M, Nurmohamed M, Kienast J, Siebeck M, Silling-Engelhardt G, Büller H, Hoet B, Bichler J, "Biologic Effects of Recombinant Hirudin (Cp 39393) in Human Volunteers," *J Am Coll Cardiol*, vol. 22, pp. 1080-1088, 1993.
23. J. I. Yeh RW, "Argatroban: Update," *Am Hear. J*, vol. 151, pp. 1131-1138, 2006.

24. C. A. Stangier J, "Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran, an oral direct thrombin inhibitor," *Clin Appl Thromb Hemost*, vol. 15, no. 1, pp. 9–16, 2009.
25. M. D. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, "Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate. An open label, parallel-group, single-centre study," *Clin Pharmacokinet*, vol. 49, pp. 259–68, 2010.
26. S. T. Fuji T, Fujita S, Ujihira T, "Dabigatran etexilate prevents venous thromboembolism after total knee arthroplasty in Japanese patients with safety profil comparable to placebo," *J Arthroplast.*, vol. 25, pp. 1267–1274, 2010.
27. T. Baglin, "The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants.," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 11 Suppl 1, pp. 122–8, Jun. 2013.
28. "http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf."
29. M. F. Laux V, Perzborn E, Kubitz D, "Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor," *Semin Thromb Hemost*, vol. 33, pp. 515–23, 2007.
30. "http://www.antithrombose.de/datafiles/images/Xarelto_20_mg_Filmtabletten.pdf."
31. S. S. Jaeger M, Jeanneret B, "Spontaneous spinal epidural haematoma during Factor Xa inhibitor treatment (Rivaroxaban)," *Eur Spine J*, vol. 21, no. 4, pp. 433–5, 2012.
32. A. W. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, "Measuring oral direct inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis," *J Thromb Haemost*, vol. 11, no. 4, pp. 756–750, 2013.
33. W. J. Eriksson BI, Quinlan DJ, "Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development," *Clin Pharmacokinet*, vol. 48, pp. 1–22, 2009.
34. "[https://www.eliquis.de/Images/8196_Fachinformation_ELIQUIS-2_5mg-Filmtabletten1\].pdf](https://www.eliquis.de/Images/8196_Fachinformation_ELIQUIS-2_5mg-Filmtabletten1].pdf)."
35. W. L. A.-2 I. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, "Apixaban with antiplatelet therapy after coronary syndrome," *N Engl J Med*, vol. 365, pp. 699–708, 2011.
36. T. M. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenek B, Hennerici MG, lung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Verm, "Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society o," *Eur Hear. J*, vol. 30, pp. 2769–812, 2009.
37. R. G. Burger W, Chemnitus JM, Kneissl GD, "Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks wirth its continuation - review and meta-analysis," *J Intern Med*, vol. 257, pp. 399–414, 2005.
38. G. JN, "Platelets," *Lancet*, vol. 355, pp. 1531–9, 2000.
39. K. D. Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, King Sy, "Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers," *J Clin Pharmacol*, vol. 35, pp. 1181–6, 1995.
40. M. B. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, "Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 45, no. 3, pp. 456–9, Feb. 2005.
41. V. A. Ferraris, S. P. Ferraris, O. Joseph, and P. Wehner, "Aspirin and Postoperative Bleeding After Coronary Artery Bypass Grafting," *Ann Surg*, vol. 235, no. 6, pp. 820–827, 2002.
42. T. E. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, "Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials," *Am J Cardiol*, vol. 95, pp. 1218–1222, 2005.
43. P. J. Devereaux, M. Mrkobrada, D. I. Sessler, K. Leslie, P. Alonso-Coello, A. Kurz, J. C. Villar, A. Sigamani, B. M. Biccand, C. S. Meyhoff, J. L. Parlow, G. Guyatt, A. Robinson, A. X. Garg, R. N. Rodseth, F. Botto, G. Lurati Buse, D. Xavier, M. T. V Chan, M. Tiboni, D. Cook, P. a Kumar, P. Forget, G. Malaga, E. Fleischmann, M. Amir, J. Eikelboom, R. Mizera, D. Torres, C. Y. Wang, T. VanHelder, P. Paniagua, O. Berwanger, S. Srinathan, M. Graham, L. Pasin, Y. Le Manach, P. Gao, J. Pogue, R. Whitlock, A. Lamy, C. Kearon, C. Baigent, C. Chow, S. Pettit, S. Chrolavicius, and S. Yusuf, "Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 16, pp. 1494–503, Apr. 2014.
44. S. T. Volk T, Wolf A, Van Aken H, Bürkle H, Wieblack A, "Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis from the German network for safety in regional anaesthesia," *Eur J Anaesthesiol*, vol. 29, pp. 170–176, 2012.
45. D. J. Ruff RR, "Complications of Lumbar Puncture Followed By Anticoagulation," *Stroke*, vol. 12, pp. 879–881, 1981.
46. S.-S. M, "Impaired haemostasis and regional anaesthesia," *Can J Anaesth*, vol. 43, pp. 129–141, 1996.
47. S. M. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, "Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel," *N Engl J Med*, vol. 360, no. 354–62, 2009.
48. B. K. Teng R, "Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y(12) receptor antagonist, in healthy subjects," *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 66, pp. 487–96, 2010.
49. P. G. Steg, S. K. James, D. Atar, L. P. Badano, C. Blömstrom-Lundqvist, M. a Borger, C. Di Mario, K. Dickstein, G. Ducrocq, F. Fernandez-Aviles, A. H. Gershlick, P. Giannuzzi, S. Halvorsen, K. Huber, P. Juni, A. Kastrati, J. Knuuti, M. J. Lenzen, K. W. Mahaffey, M. Valgimigli, A. van 't Hof, P. Widimsky, and D. Zahger, "ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.," *Eur. Heart J.*, vol. 33, no. 20, pp. 2569–619, Oct. 2012.
50. S. E. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerath N, Schömig A, "Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose," *Thromb Haemost*, vol. 92, pp. 311–6, 2004.
51. G. P. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, "Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy," *JAMA*, vol. 302, pp. 849–57, 2009.

Mai 2015 · Düsseldorf

52. D. X. Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, "Pharmacokinetic profile of ¹⁴C-labeled clopidogrel," *Semin Thromb Hemost*, vol. 25, pp. 29–33, 1999.
53. J. D. Douketis, A. C. Spyropoulos, F. a Spencer, M. Mayr, A. K. Jaffer, M. H. Eckman, A. S. Dunn, and R. Kunz, "Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.," *Chest*, vol. 141, no. 2 Suppl, p. e326S–50S, Feb. 2012.
54. F. D. Quinn MJ, "Ticlopidine and clopidogrel," *Circulation*, vol. 100, pp. 1667–1672, 1999.
55. J. L. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, "Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development," *Am J Cardiol*, vol. 103, pp. 40–51, 2009.
56. A. E. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe Ch, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, "Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes," *N Engl J Med*, vol. 357, no. 2001–15, 2007.
57. B. DL, "Prasugrel in clinical practice," *N Engl J Med*, vol. 361, pp. 940–942, 2009.
58. G. M. Farid NA, Smith RL, Gillespie TA, Rash TJ, Blair PE, Kurihara A, "The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans," *Drug Metab Dispos*, vol. 35, pp. 1096–1104, 2007.
59. C. S. Nawarskas JJ, "A novel reversible oral antiplatelet agent," *Cardiol Rev*, vol. 19, pp. 95–100, 2011.
60. Arzneimittelkommission and der deutschen Ä. (AkdÄ), "Brilique™ (Ticagrelor)," pp. 2–3, 2011.
61. C. C. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, Wickens M, Emanuelsson H, Gurbel P, Grande P, "Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes," *J Am Coll Cardiol*, vol. 50, pp. 1852–1856, 2007.
62. H. R. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, "Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes," *N Engl J Med*, vol. 361, pp. 1045–57, 2009.
63. B. I. Gamboa A, Abraham R, Diedrich A, Shibao C, Paranjape SY, Farley G, "Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole," *Stroke*, vol. 36, pp. 2170–5, 2005.
64. L. A. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, "European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke," *J Neurol Sci*, vol. 143, pp. 1–13, 1996.
65. S. D. Holley FO, Ponganis KV, "Effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs," *Clin Pharmacokinet*, vol. 7, pp. 234–51, 1982.
66. S. D. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, "Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials," *Am J Hematol*, vol. 75, pp. 40–47, 2004.
67. K. K.-I. Woo SK, Kang WK, "Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazo in healthy humans," *Clin Pharmacol Ther*, vol. 71, pp. 246–252, 2002.
68. S. T. Kaneda T, Urimoto G, "Spinal epidural hematoma following epidural catheter removal during antiplatelet therapy with cilostazol," *J Anesth*, vol. 22, pp. 290–293, 2008.
69. R. N. Thiel H, *Anästhesiologische Pharmakotherapie - Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis*. 2009.
70. G. R. Szczeklik A, Nizankowski R, Slawinski S, Szczeklik G, Gluzsko P, "Successful therapy of advanced arteriosclerosis obliterans with prostacyclin," *Lancet*, pp. 1111–1114, 1979.
71. B. D. Rahman K, "Dietary Supplementation With Aged Garlic Extract Inhibits ADP-Induced Platelet Aggregation in Humans," *J Nutr*, vol. 130, pp. 2662–2665, 2000.
72. K. M. Köhler S, Funk P, "Influence of a 7-Day Treatment With Ginkgo Biloba Special Extract Egb 761 on Bleeding Time and Coagulation: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study in Healthy Volunteers," *Blood Coag Fibrinolysis*, vol. 15, pp. 303–309, 2004.
73. S. C. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, "Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology," *Eur J Anaesthesiol*, vol. 27, pp. 999–1015, 2010.
74. L. P. Naja Z, "Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications," *Anaesthesia*, vol. 56, pp. 1184–1188, 2001.