

## Update: Patienten unter oraler Antikoagulation mit VKA oder NOAK Perioperatives „Bridging“ oder „Switching?“

### Zusammenfassung

Bei der Unterbrechung der oralen Antikoagulation von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) vor Operationen oder Interventionen ist die subkutane Applikation von niedermolekularen Heparinen (NMH) in halbtherapeutischer, therapeutischer und zunehmend auch prophylaktischer Dosierung (sog. „Bridging“) eine etablierte Alternative zur kontinuierlichen intravenösen Infusion von unfraktioniertem Heparin. Die entscheidenden Vorteile beim Einsatz von NMH gegenüber der Gabe von unfraktioniertem Heparin (UFH) bestehen vor allem in der besseren Dosis-Wirkungsbeziehung und somit einer verbesserten Steuerbarkeit, aber auch in einem reduzierten labortechnischen Monitoring. Dies sind wichtige Voraussetzungen für eine ambulante Patientenführung. Die stationäre Krankenhausverweildauer und folglich die Kosten konnten mit diesem Handling reduziert werden. Ob stationär oder ambulant, beim „Bridging“ von VKA-Patienten mit NMH muss das erhöhte Blutungsrisiko vor und nach Operationen berücksichtigt werden. Es gibt interventionelle Prozeduren und operative Eingriffe, bei denen ein „Bridging“ nicht angezeigt ist. Eine präoperative Umstellung von Nicht-VKA oralen Antikoagulantien (NOAK) auf NMH ist jedoch nach aktueller Datenlage nicht empfehlenswert. Postoperativ kann dennoch vor allem bei großen Wundflächen, erhöhtem Blutungsrisiko oder liegendem Schmerzkatheter (vor allem Periduralkatheter) zur postoperativen Schmerztherapie ein

## Update: Patients with oral anticoagulation therapy with VKA or NOAC – "bridging" or "switching" anticoagulation in the perioperative phase?

C. von Heymann<sup>1</sup> · J. Koscielny<sup>2</sup>

vorübergehender Wechsel auf ein NMH oder UFH sinnvoll sein („Switching“).

### Summary

When discontinuation of oral vitamin K antagonist (VKA) medication is required prior to surgery or other interventions, the subcutaneous administration of low-molecular-weight heparin (LMWH) in half-therapeutic, therapeutic, or increasingly prophylactic doses (so called "bridging") is an established alternative to the continuous intravenous infusion of unfractionated heparin. The most striking advantage of LMWH over unfractionated heparin (UFH) is a better dose-response relationship and therefore a reduced need for laboratory monitoring. These are important prerequisites for outpatient, general practice-based care. The length of inpatient hospital stays and consequently the pertaining costs could be reduced this way. Whether inpatient or outpatient: When „bridging“ VKA patients with LMWH, an increased risk of bleeding must be taken into account before, during, and after intervention. There are interventional procedures and types of surgery in which bridging is not recommended. At present, however, a preoperative "switching" from new oral anticoagulants (NOACs) to LMWH is not recommended. Although there is a lack of reliable data, a postoperative, temporary change to LMWH or UFH may be considered in patients with large wound surfaces, an increased risk of bleeding, or epidural catheters for postoperative pain therapy.

- 1 Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin (Chefarzt: Prof. Dr. C. von Heymann, DEAA)
- 2 ZTB – Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin gGmbH Ambulantes Gesundheitszentrum (AGZ), Gerinnungsambulanz mit Hämophiliezentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin (Direktor: Prof. Dr. A. Pruß)

### Schlüsselwörter

Orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) – Perioperatives „Bridging“ – Unfraktioniertes Heparin (UFH) – Niedermolekulares Heparin – Nicht Vitamin-K-orale Antikoagulantien (NOAK)

### Keywords

Oral Anticoagulation, VKA – Perioperative Bridging – Unfractionated Heparin – Low Molecular Weight Heparin – Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NOAC)

## Einleitung

Es gibt zahlreiche Indikationen, eine orale Antikoagulation (OAK) mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA), wie z.B. Kumarin-Derivaten, auf Dauer oder für längere Zeit durchzuführen. Mittlerweile haben sich auch Nicht-VKA orale Antikoagulantien (NOAK) als orale Langzeitprophylaxe etabliert. Die häufigsten Gründe für eine langfristige Antikoagulation sind das Vorhofflimmern, der mechanische Herzklappenersatz, gefäßchirurgische Indikationen und die Sekundärprophylaxe nach venöser Erst- oder Rezidivthromboembolie (VTE) [1].

Während der oralen Langzeitantikoagulation kann die Notwendigkeit von interventionellen Eingriffen oder Operationen auftreten, die eine Unterbrechung der Medikation erfordern. Die Zahl interventioneller Untersuchungen und operativer Eingriffe steigt – demographisch bedingt – stetig an. Etwa 700.000 Patienten erhalten Schätzungen zufolge

in Deutschland eine Langzeitantikoagulation mit VKA. Bei jedem Achten wird jährlich eine Unterbrechung der Therapie notwendig, Tendenz steigend [1-3].

Die Fortführung der OAK ist wegen des durch den Eingriff induzierten Blutungsrisikos und der langen Halbwertszeit des in Deutschland am häufigsten verwendeten VKA, Phenprocoumon [1], nur bei Eingriffen mit geringem Blutungsrisiko möglich. Die Unterbrechung der OAK mit VKA durch einfaches Absetzen der Medikation kann ein erhöhtes Thromboembolierisiko darstellen [4-7]. Wenn das Thromboembolierisiko als hoch eingestuft wird, z.B. bei Trägern mechanischer Herzklappen, muss an Stelle der OAK eine alternative Antikoagulation initiiert werden [4,8].

Im europäischen Raum wird bei Patienten mit Langzeit-VKA-Prophylaxe, die vor einem elektiven Eingriff stehen, eine überlappende intravenöse Dauerinfusion von unfraktioniertem Heparin (UFH)

nicht mehr standardmäßig durchgeführt, obwohl das mögliche Monitoring mit der aPTT, die kurze Halbwertszeit des UFH von 60-90 Minuten und die vollständige Antagonisierbarkeit mit Protaminchlorid-/sulfat Vorteile sind. Als therapeutische Alternative hat sich die subkutane und mit VKA überlappende Gabe von niedermolekularem Heparin (NMH) durchgesetzt. Der wesentliche Vorteil dieser Therapie gegenüber UFH besteht in der höheren Bioverfügbarkeit (NMH >90% versus UFH 20-30%), der längeren Halbwertszeit, der besseren Dosis-Wirkungsbeziehung und weniger Interaktionen mit Plasmaproteinen. Die gerinnungshemmende Wirkung bzw. die antithrombotische Wirksamkeit ist somit besser kalkulierbar und ein Einsatz im ambulanten, hausärztlichen Versorgungsbereich möglich [3,9-11].

Für NOAKs stehen im periinterventionellen und -operativen Bereich zurzeit nur begrenzte Daten zur Verfügung [3, 10,12,13]. Präoperativ wird im Regelfall

kein „Bridging“ empfohlen, sondern die NOAK-Medikation wird in Abhängigkeit von der Halbwertszeit und der Nierenfunktion des Patienten pausiert [10]. Postoperativ kann es aber in einigen Fällen notwendig sein, eine überbrückende Antikoagulation mit NMH oder auch UFH durchzuführen. In diesem Fall erfolgt im Gegensatz zum Therapieregime bei VKA aber keine Überlappung der Medikation, sondern ein Umstellen auf NMH und dann Wiederaufnahme des NOAK nach Absetzen des Heparins („Switching“).

### Datenlage

Trotz der anhaltenden Aktualität des „Bridgings“ ist die Datenlage limitiert und nicht kongruent [14]. In Deutschland sind Empfehlungen zur überlappenden Antikoagulation von Patienten mit VKA in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) aufgeführt [4,8].

### Datenlage „Bridging“ mit NMH unter Warfarin-Therapie

Unter dem in den USA weit verbreiteten Warfarin ist die Überbrückung mit UFH und NMH mittlerweile in zahlreichen Studien untersucht [7,12,15-17]. Die aktuellste Studie zu diesem Thema ist die kürzlich veröffentlichte BRIDGE-Studie [18], die die Sicherheit und Wirksamkeit von NMH beim periinterventionellen „Bridging“ untersuchte. 1.884 mit Warfarin behandelte Patienten mit Vorhofflimmern (permanent und paroxysmal) wurden periinterventionell entweder mit Dalteparin oder mit Placebo behandelt. Von den 1.804 ausgewerteten Patienten erhielt die Verumgruppe eine gewichtsadaptierte volltherapeutische Dosierung Dalteparin (2x100 IE Anti-Xa/kg KG täglich). Während die Inzidenz von Thromboembolien in der Verum- im Vergleich zur Placebo-Gruppe niedrig und nicht signifikant unterschiedlich war, (0,4% resp. 0,3%), war das Risiko für schwere Blutungen in der „Bridging“- Gruppe gegenüber der Placebogruppe signifikant höher (3,2% resp. 1,3%).

Da in Deutschland hauptsächlich Phenprocoumon eingesetzt wird [1] und eine volltherapeutische Dosierung nur bei Hochrisikopatienten, z.B. Trägern mechanischer Herzklappen, verordnet werden würde, lässt sich das Studienergebnis nicht verallgemeinern. Auch ist präoperativ aufgrund der langen HWZ von Phenprocoumon von 6,5 Tagen ein deutlich längeres Pausieren erforderlich als bei der Anwendung von Warfarin. Statt 3-4 Tage muss Phenprocoumon im Schnitt 7-9 Tage präinterventionell pausiert werden, wodurch bei vielen Patienten eine Überbrückung mit kurzwirksamen Heparinen notwendig wird [4,5,8,19]. Zudem waren 85% der Patienten nur für ein niedriges bzw. mittleres Thromboembolierisiko stratifiziert (mean CHADS<sub>2</sub>-Score ~ 2-3), was nach den aktuellen DEGAM-Leitlinien [8] zumeist keine Indikation für ein „Bridging“ darstellen würde. Ferner waren die Operationen überwiegend mit einem niedrigen Thromboembolie- und Blutungsrisiko assoziiert. 37% der Patienten nahmen zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmer ein, 60% davon ohne zu pausieren, so dass auch dies ein eher niedriges Blutungsrisiko der eingeschlossenen Patienten bzw. Operationen vermuten lässt und damit eine Übertragbarkeit auf die klinische Praxis in Deutschland nur eingeschränkt möglich ist [20,21].

Weitere Erkenntnisse zum perioperativen Management unter Langzeitantikoagulation mit Warfarin sind von der PERIOP-Studie zu erwarten. Erste Ergebnisse sind für das Frühjahr 2017 geplant. Primäre Endpunkte in PERIOP sind arterielle thromboembolische Ereignisse (ischämische Schlaganfälle, TIA, aber auch tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien) bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Herzklappenprothesen unter VKA. Als Sicherheitsendpunkt werden Blutungskomplikationen geprüft [22].

Für viele mit VKA behandelten Patienten in Deutschland wird daher das „Bridging“ mit NMH, gerade vor größeren Operationen mit einem erhöhten Blutungsrisiko, auch weiterhin indiziert sein. Obwohl NMH für das „Bridging“ vor Operationen oder Interventionen

keine separate Zulassung haben, rechtfertigen mittlerweile eine große Anzahl von Daten ihre perioperative Anwendung.

### Datenlage „Bridging“ mit NMH unter Phenprocoumon-Therapie

Zur Überbrückung mit UFH oder NMH bei Unterbrechung der Phenprocoumon-Therapie wurden ab 2003 erste Studien veröffentlicht [23-26]. In dem 2009 publizierten **BRAVE-Register** (Bonn Registry Of Alternative Anticoagulation To Prevent Vascular Events) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der perioperativen Überbrückung mit Enoxaparin an 703 Patienten mit überwiegend kleineren Eingriffen (95%) untersucht [25,27]. Drei größere Blutungen (0,4%) und 60 kleinere Blutungen wurden dokumentiert (8,9%). Alter und NMH-Dosis waren unabhängige Risikofaktoren der Blutung in der multivariaten Analyse. Das **BORDER-Register** (Bund Niedergelassener Kardiologen Online bRiDging REgistRy) schloss mit 66% der insgesamt 1.000 Patienten vor allem Patienten ein, bei denen eine Herzkatheteruntersuchung oder Schrittmacher-Implantation notwendig war [28]. Fast 95% der Patienten wurden mit verschiedenen NMH als vorübergehende Antikoagulation behandelt. Die retrospektive, nichtinterventionelle **REMEMBER-Studie** (REtrospektive Studie zu Mono-EMbolex® bei Bridging in der ärztlichEn PRaxis) zeigte an 259 Patienten, von denen sich 55% einem elektiven chirurgischen Eingriff unterziehen mussten, die Wirksamkeit und Sicherheit der Überbrückung mit Certoparin bei vorübergehender Unterbrechung der Phenprocoumon-Antikoagulation [29]. Bei insgesamt elf Patienten kam es zu Blutungskomplikationen, von denen vier als schwer eingestuft wurden (1,7%). Thromboembolische Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Auffällig ist, dass von klinischer Seite – auch bei geringem bis mittlerem thromboembolischem Risiko – die Tendenz zu einer vollen therapeutischen Dosierung von NMH besonders im angelsächsischen Sprachraum bestand [12,15,17-19,23], auch wenn Richtli-

nien und Expertenkonsensus hier – in Abhängigkeit von dem mit der Intervention verbundenen Blutungsrisiko – eine geringere Dosierung empfehlen [2,4,7-10]. Dabei konnte in einigen Studien der Zusammenhang zwischen einer vollen therapeutischen Dosierung von NMH und dem Auftreten von Blutungskomplikationen aufgezeigt werden [15,18,30].

Dementsprechend wichtig ist die Dosierung der NMH, die sich individuell nach dem thromboembolischen Risiko (Basisrisiko + Akutrisiko) sowie dem dispositionellen (interventions- oder operationsbedingten) Blutungsrisiko richten muss. Bei Interventionen mit niedrigem Blutungsrisiko (d.h. 2-Tages-Risiko für schwere Blutungen <2%) empfiehlt es sich, die orale Antikoagulation unverändert weiterzuführen; bei niedrigem bis mittlerem Thromboembolierisiko kann sie so angepasst werden, dass sich die INR an der unteren Therapieschwelle (~2) bewegt [3,4,8].

Bei hohem und sehr hohem Thromboembolierisiko, z.B. bei mechanischem Herzklappenersatz oder nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit CHADS2-Score von 5 oder höher, ist ein „Bridging“ weiterhin nötig, wenn der VKA wegen des Blutungsrisikos des operativen Eingriffs unterbrochen werden muss [8,9,14,21,31]. Bei einer geplanten Intervention mit hohem Blutungsrisiko ist im Falle eines niedrigen Thromboembolierisikos eine Unterbrechung der Antikoagulation ohne „Bridging“ zu erwägen.

Schwere Blutungen können bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern unter einem „Bridging“ in therapeutischer Dosis mit NMH zwei- bis dreifach häufiger auftreten als bei passagerer Unterbrechung der Antikoagulation, ohne dass das (ohnehin geringe) Schlaganfallrisiko erhöht wird [18].

**Perioperative Strategie unter NMH**

Für jeden Patienten muss präprozedural auf Basis einer strengen individuellen Nutzen-Risikoabwägung entschieden werden, wie mit der Antikoagulation umgegangen werden soll. Es sind zahlreiche Kontraindikationen bzw. Unverträglich-

keiten gegenüber einer OAK mit VKA und dem alternativen Einsatz von NMH (Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin) zu beachten [32-38]. Da eine Umstellung der gerinnungshemmenden Medikation immer mit erhöhten Blutungs- bzw. thromboembolischen Risiken einhergehen kann, muss eine ausführliche und gut dokumentierte Aufklärung des Patienten erfolgen.

Während das im Folgenden erläuterte schrittweise Vorgehen für elektive Eingriffe möglich ist, gelten für Notfallsituationen (z.B. Traumata, Notfalloperationen oder dringlichen Operationen und Interventionen) bei OAK-Patienten andere Bedingungen: Eine „Normalisierung“ der Gerinnung im akuten Notfall kann bei VKA – kurzfristig und adaptiert an den Grad der Antikoagulation (INR) – durch eine Infusion von Prothrombinkomplekonzentrat (PPSB), in Ausnahmefällen auch mit gefrorenem Frischplasma [13,39] erreicht werden. In weniger dringlichen Situationen steht orales Vitamin K als VKA-Antidot zur Verfügung, ein INR-Abfall (Quick-Anstieg) tritt innerhalb von 24h bis wenigen Tage ein [38]. Nach intravenöser Vitamin-K-Gabe kann innerhalb von ca. 4 Stunden ein erster INR-Abfall (Quick-Anstieg) gemessen werden [40]. Die aktuellen Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer von 2014 geben hierzu sehr praxisnahe Empfehlungen [41].

**Risikostratifizierung**

Die Entscheidung, welche interventionelle Antikoagulation indiziert ist, hängt von der Gefahr thromboembolischer Ereignisse oder Rezidivereignisse (Tab. 1) und dem individuellen und interventionsbedingten Blutungsrisiko ab.

Deshalb muss in jedem Fall eine strenge, individuelle Risikoeinschätzung, in diffizileren Situationen interdisziplinär mit den behandelnden Ärzten und unter Hinzuziehen eines hämostaseologisch erfahrenen Arztes erfolgen.

**Thromboembolierisiko**

Krankheitsbilder, die eine orale Antikoagulation mit VKA erfordern, lassen sich anhand des zu erwartenden thromboembolierisikos in solche mit hohem (>10% pro Jahr ohne OAK), mittlerem (5-10% pro Jahr ohne OAK) und niedrigem Risiko (<5% pro Jahr ohne OAK) unterteilen [3,4,8,14]. Weitere Faktoren können dieses Risiko beeinflussen. Ein Patient mit Vorhofflimmern und gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz hat ein vielfach höheres Thromboembolierisiko gegenüber einem Patienten, der nur Vorhofflimmern aufweist [42]. Ebenso sollte der zeitliche Abstand zu einer abgelaufenen Thromboembolie bedacht werden: In den ersten Monaten nach einer Thromboembolie ist das Risiko für ein Rezidiv am höchsten. Tabelle 2 fasst die aktuell empfohlene klinische Risikoeinschätzung für thromboembolische Ereignisse zusammen.

**Tabelle 1**

Risikoreduktion über die Zeit unter oraler Antikoagulation mit VKA modifiziert nach [14,31].

Indikation	TE-Rate ohne Therapie	Risikoreduktion durch OAK
Akute venöse Thromboembolie • 1. Monat • 2. und 3. Monat	40%/Monat 10%/Monat	80%
Rezidivierende venöse TE	15%/Jahr	80%
Vorhofflimmern (VHF)	4,5%/Jahr	66%
VHF mit früherer TE	12%/Jahr	66%
Mechanische Herzklappe Mitralklappenersatz	8%/Jahr 22%/Jahr	75% 85%
Akute arterielle TE - 1 Monat	15%/Monat	66%

TE = Thromboembolie, OAK = orale Antikoagulation mit VKA.



**Tabelle 2**

Klinische Risikoeinschätzung für thromboembolische Ereignisse modifiziert nach [8].

<p><b>hohes Risiko</b> (&gt;10% Thromboembolien/Jahr)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venenthrombose oder Lungenembolie in den letzten 3 Monaten</li> <li>• Vorhofflimmern und CHADS<sub>2</sub> ≥4 oder CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc &gt;7 oder mit Insultereignis in den letzten 3 Monaten</li> <li>• Mitralkunstklappen oder nicht-bikuspidale Aortenklappen oder rheumatische Klappenerkrankungen</li> <li>• Schwere Blutgerinnungsstörungen (z.B. homozygote Faktor-V-Leiden – Mutation)</li> </ul>
<p><b>mittleres Risiko</b> (5-10% Thromboembolien/Jahr)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venenthrombose oder Lungenembolie vor 3 bis 12 Monaten oder wiederholte Thromboembolien</li> <li>• Vorhofflimmern und CHADS<sub>2</sub> = 3 - 4 oder CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 5-7</li> <li>• Bikuspidale Aortenklappe und CHADS<sub>2</sub> &gt; 0</li> <li>• Tumorerkrankung unter Therapie (Zuordnung nicht einheitlich)</li> </ul>
<p><b>niedriges Risiko*</b> (&lt;5% Thromboembolien/Jahr)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Venenthrombose oder Lungenembolie vor mehr als 12 Monaten</li> <li>• Vorhofflimmern und CHADS<sub>2</sub> ≤ 2 oder CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc 0-4</li> <li>• Bikuspidale Aortenklappe und CHADS<sub>2</sub> = 0</li> <li>• Tumorerkrankung unter Therapie (Zuordnung nicht einheitlich)</li> </ul> <p>* bei einem niedrigen Risiko ist in der Regel keine orale Langzeitantikoagulation oder „Bridging“ erforderlich</p>

Bei Erkrankungen mit niedrigem Thromboembolierisiko ist die kurzfristige Unterbrechung der OAK mit VKA ausreichend. Dies gilt besonders für Phenprocoumon. Zur Beurteilung des arteriellen Thromboserisikos beim Vorhofflimmern wurde lange Zeit der CHADS<sub>2</sub>-Score (mit den bewerteten Risikofaktoren Herzversagen, Hypertonie, Alter >75 Jahre, Diabetes mellitus, Insult/TIA/Embolie) verwendet, allerdings ist eine diffizilere und korrektere Einschätzung mit dem erweiterten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (CHADS<sub>2</sub>-Score plus stattgehabter Myokardinfarkt/pAVK, Alter 65-74 Jahre und weibliches Geschlecht) möglich und daher zu empfehlen [42-44]. Die Risikostratifizierung sollte unter Verwendung von einem dieser Thromboembolie-Scores und der Abwägung anamnestischer Faktoren sowie bestehender weiterer chronischer Erkrankungen erfolgen.

### Blutungsrisiko

Das perioperative/periinterventionelle Blutungsrisiko eines Patienten hängt neben eingriffsspezifischen auch entscheidend von patientenspezifischen Faktoren ab, die z.B. durch den HAS-Bled-Score abgebildet werden [20,28] (Tab. 3).

Auch angeborene oder erworbene Hämostasestörungen, frühere perioperative Blutungen, die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern oder nicht-steroidalen Antirheumatika [45], aber auch die Art des Eingriffs, das Ausmaß des chirurgischen Traumas, Möglichkeiten der Blutstillung, Dringlichkeit des Eingriffs, Erfahrung des Operateurs etc. beeinflussen das Blutungsrisiko einer Operation oder Intervention [45].

Im Allgemeinen ist das Blutungsrisiko bei Eingriffen mit kleinen Wundflächen gering. Tumor-chirurgische, urologische Eingriffe (z.B. Prostataresektionen), inter-

ventionelle Kardiologie und Herzchirurgie weisen ein hohes Blutungsrisiko auf. Ebenso sind die Extraktion mehrerer Zähne (≥2 Zähne pro Quadrant) und größere oralchirurgische Eingriffe mit einem höheren Blutungsrisiko verbunden [46]. Komplikationen bei minimal-invasiven Operationen können immer die Konversion auf ein offenes chirurgisches Verfahren notwendig machen und zu einem höheren Blutungsrisiko führen. Bei neurochirurgischen Interventionen ist das Blutungsrisiko am höchsten, insbesondere wegen der schwerwiegenden Konsequenzen einer Blutung, die u.a. durch das hohe Risiko lokaler Hyperfibrinolyse im Operationsgebiet noch aggraviert werden kann [10,45].

Hüft- und knieendoprothetische Operationen haben ein hohes Risiko für postoperative venöse Thromboembolien, aber auch – vor allem wenn diese als Rezidivoperationen durchgeführt werden – ein erhöhtes Blutungsrisiko [10,45].

Einfache augenchirurgische Eingriffe ohne retrobulbäre Anästhesie, laparoskopische Operationen oder Cholezystektomien, kleinere dermatologische Hautoperationen und die meisten zahnärztlichen Eingriffe weisen kein erhöhtes Blutungsrisiko auf. In der Oralchirurgie können länger andauernde Blutungen meist durch eine lokale chirurgische Blutstillung oder die lokale oder systemische Gabe eines Antifibrinolytikums, zum Beispiel Tranexamsäure, kontrolliert werden [47].

**Tabelle 3**

HAS-BLED-Score zur Beurteilung des Blutungsrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern nach [28].

HAS-BLED-Score		
Ziffer	Klinik	Punkte
H	Hypertonie (RR systolisch über 160 mmHg)	1
A	Schwere Leber-/Nierenfunktionsstörung (je 1 Punkt)	1-2
S	Schlaganfall in der Vorgeschichte	1
B	stattgehabte Blutung oder Blutungsneigung	1
L	Labile Einstellung (<60% der INR-Werte im Zielbereich)	1
E	Alter über 65 Jahre	1
D	Drugs (engl: Medikamente/Drogen) wie NSAR oder Alkoholmissbrauch	1-2

Ab einem **Score ≥3** besteht eine relevante Blutungsgefahr.

Die (teilweise evidenzbasierte) Empfehlung bei operativen Eingriffen bzw. Interventionen mit niedrigem operativem Blutungsrisiko lautet daher, die OAK in einem therapeutischen INR-Bereich um 2.0 zu halten und nicht zu unterbrechen. Bei operativen Eingriffen bzw. Interventionen mit hohem operativem Blutungsrisiko sollte die OAK zumeist unterbrochen werden [3-5,7-10,19,48] (Tab. 4).

### Periinterventionelles Antikoagulationsregime mit NMH

Soll die OAK-Gabe nach oben genannten Kriterien unterbrochen werden, sind zunächst die Voraussetzungen einer periinterventionellen Gabe von Heparin (z.B. NMH gemäß Tab. 5) zu prüfen.

Die Prüfung der klinischen Situation des Patienten sollte in enger Abstimmung sowohl mit dem Operateur als auch dem OAK-Patienten erfolgen, in komplizierten Fällen unter Einbeziehung eines hämostaseologisch erfahrenen Arztes. Ziel sollte es sein, die orale Antikoagulation so kurz wie möglich zu unterbrechen.

Zunächst wird in interdisziplinärer Absprache und unter Berücksichtigung des individuellen Blutungs- und Thrombo-

**Tabelle 4**

Einschätzung des Blutungsrisikos nach Art der Operation und Umsetzung in das periinterventionelle Management nach [4,6,14,49,51,73].

#### Niedriges prozedurales Blutungsrisiko mit Fortführung der OAK

- Beckenkammpunktionen
- Bronchoskopien
- Endoskopien ohne Biopsie
- Kataraktoperation
- kleine Hautoperation (z.B. Hautbiopsien, kleinere dermatologische Operationen)
- kleinere dermatologische Operationen. Hautbiopsien
- Leistenhernien-Operationen
- Venöse und arterielle Punktionen/Katheter
- Zahnextraktion (1 Zahn pro Quadrant möglich)

Bezüglich Arthroskopien und Herzschrittmacher-Implantationen gibt es keine einheitlichen Aussagen

#### Hohes prozedurales Blutungsrisiko mit Indikation zum „Bridging“ entsprechend dem thromboembolischen Risiko (Gering-, Mittel- oder Hochrisikoschema)

- Große Gefäßchirurgie (z.B. intestinale Anastomose)
- Große orthopädische Chirurgie (Hüft-/Kniegelenkersatz, spinale Operationen)
- Große Tumorchirurgie
- Gynäkologische Chirurgie (z.B. Gebärmutterhalsbiopsie)
- Kardiochirurgische Eingriffe (z.B. Herzschrittmacher-Implantation, Implantation eines internen Defibrillators, aortokoronare Bypassoperation)
- Neurochirurgische Eingriffe
- Nieren-, Prostata- und Blasenoperationen (z.B. Prostatektomie, Blasenresektion)
- Organ- und Muskelbiopsien (z.B. gastrointestinal, bronchial, Leber, Niere, Knochen, Tumor, Prostata)
- Pleurapunktion
- Rückenmarksnahe Anästhesie

**Tabelle 5**

Prüfung der Voraussetzungen einer periinterventionellen Gabe von Heparinen, z.B. NMH modifiziert nach [4,8,14,50].

1. Prüfung der Indikation für eine Antikoagulation mit VKA – individuelles Thromboembolierisiko
2. Prüfung des individuellen Blutungsrisikos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• gute Verträglichkeit der OAK</li> <li>• gute Compliance</li> <li>• (leere) Blutungsanamnese</li> <li>• keine zusätzliche gerinnungsbeeinflussende Begleitmedikation (z.B. Thrombozytenfunktionshemmer oder NSAR)</li> </ul>
3. Prüfung der Nierenfunktion
4. Prüfung der Kontraindikationen für die Gabe (niedermolekularer) Heparine, wie z.B. keine heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II in der Anamnese
5. Bestimmung des Körpergewichts (falls solche NMH verwendet werden, die abhängig vom Körpergewicht dosiert werden müssen)

embolierisikos eine Ziel-INR (Quick) festgelegt. Dann erfolgt die Terminierung des Eingriffs mit einem exakten Zeitplan einschließlich der Dosiswahl des niedermolekularen Heparins [4,8,14,19] (Abb. 1).

Besonderer Wert ist auf die detaillierte Aufklärung des Patienten bzw. seiner Angehörigen/Betreuer zu legen [5,8,48]. Der Patient muss über die Notwendigkeit und Häufigkeit von Laborkontrollen sowie das genaue Beachten der Therapieempfehlungen in verständlicher Form informiert werden. Denn nur so lässt sich das perioperative „Bridging“ sicher und suffizient ambulant durchführen. Als Basis für die ambulante Durchfüh-

rung der NMH-Prophylaxe gilt, dass das behandelnde Team als Ansprechpartner bei Fragen und Problemen zur Verfügung steht und den Patienten bei der praktischen Durchführung der Behandlung anleitet.

In der Regel sind Laborkontrollen alle zwei Tage und eine tägliche Kommunikation mit dem Patienten erforderlich. Tabelle 6 zeigt die Mindestanforderungen für notwendige Laborkontrollen beim periinterventionellen „Bridging“. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz wird die wiederholte Bestimmung des anti-Xa-Spiegels empfohlen und ist gegebenenfalls eine Dosisreduktion der

**Tabelle 6**

Mindestanforderungen bezüglich der Laborkontrollen nach [4,8,14,25].

vor Absetzen der OAK	nach Absetzen der OAK
INR (Quick), aPTT	zweitägliche INR-Kontrolle
Blutbild (BB) mit Thrombozyten	BB mit Thrombozytenbestimmung in der 1. postoperativen Woche (HIT II)
Bestimmung der GFR (abgeleitet aus Körpergewicht, Geschlecht, Alter und Serumkreatininwert)	

NMH notwendig, insbesondere bei der Verwendung von bei Niereninsuffizienz kumulierenden NMH [32-34,52,53].

Diese Laborwerte werden, abhängig von der Art und Schwere des Eingriffs, durch andere Parameter ergänzt. Nach Absprache des Interventionszeitpunkts und der Definition der Ziel-INR für den Elektiveingriff wird die orale Antikoagulation abgesetzt. Der Zeitpunkt des Absetzens hängt vom aktuellen therapeutischen INR-Wert, dem für den Eingriff notwendigen Ziel-INR-Wert, der Leberfunktion und den Ernährungsgewohnheiten des Patienten ab. In der Regel wird die OAK mit Phenprocoumon zwischen sieben und neun Tagen vor dem Eingriff abgesetzt und zweitäglich der INR-Wert bestimmt (Abb. 1). Das „Bridging“ mit NMH wird ab Unterschreiten des un-

teren INR-Zielwertes (zumeist  $INR \leq 2$ ) nötig. Dieser Zeitpunkt ist häufig am 2. Tag nach Absetzen von Phenprocoumon erreicht [4,8,10,15]. Bei Patienten, die sich im unteren therapeutischen Bereich mit ihrer OAK befinden, könnte die NMH-Gabe auch früher notwendig werden. Hierbei sind auch die Plasmahalbwertszeiten der eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten zu berücksichtigen und den entsprechenden Fachinformationen zu entnehmen.

Die subkutane Applikation von NMH in der zuvor festgelegten Dosis (Prophylaxedosis, halb- oder volltherapeutische Dosis) erfolgt bis zum Erreichen des für den Eingriff erforderlichen INR-Zielwertes (zumeist  $<1,5$ ) 12 bis 24 h vor der Intervention. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, z.B. Patienten über

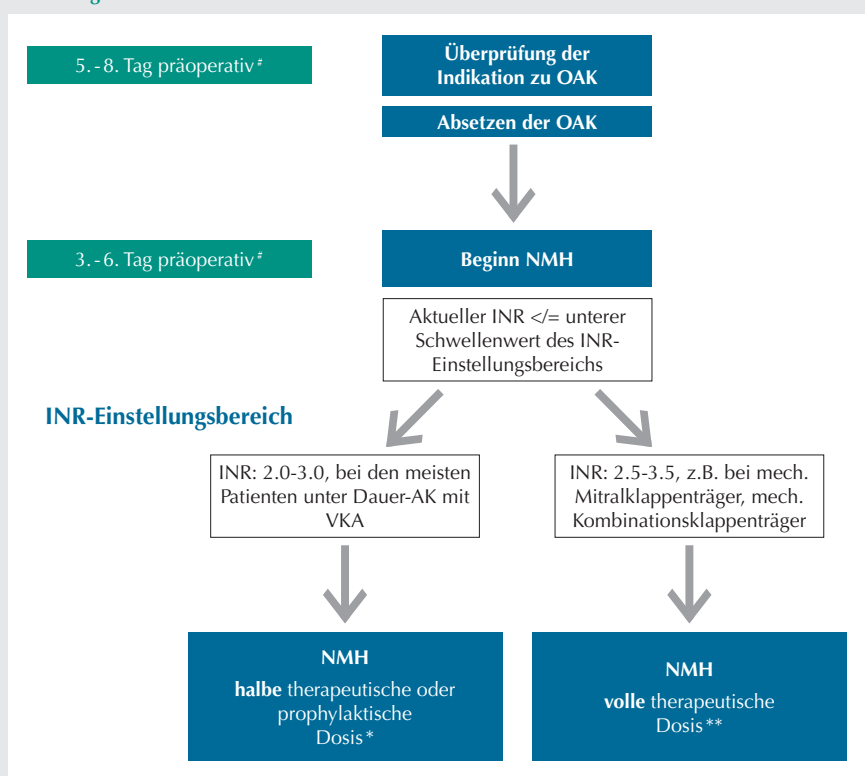
70 Jahre, werden für einzelne NMH Dosisreduktionen empfohlen [32-37]. Eine einmal täglich applizierte volltherapeutische Dosis eines niedermolekularen Heparins (z.B. 1x tgl. 10.307 IE anti-Xa Reviparin oder 200 IE anti-Xa/kg KG Dalteparin oder 175 IE anti-Xa/kg KG Tinzaparin etc.) verlangt stets einen 24-stündigen Abstand zur Operation [2,10,14,46], eine halbtherapeutische Dosis eines NMH kann einen präoperativen 12-24-stündigen Abstand zur Operation nach sich ziehen. Wenn Reviparin z.B. in der Prophylaxe-Dosis (3.436 IE anti-Xa/0,6ml) zum Einsatz kommt, kann die letzte Gabe bis zu 12 Stunden präoperativ erfolgen [2].

Eine orale Vitamin-K-Gabe ist nur dann einen Tag vor OP notwendig, wenn trotz rechtzeitiger Unterbrechung der VKA-Gabe und normaler Vitamin-K-Aufnahme des Patienten die  $INR >1,5$  liegt [4,10,12,14,19,46].

Am Morgen des Interventions- bzw. Operationstages wird kein NMH appliziert. Der frühestmögliche Zeitpunkt, die Antikoagulation mit NMH nach der Operation (Intervention) fortzusetzen, wird mit dem Operateur bzw. invasiv tätigen Arzt abgestimmt und richtet sich vor allem nach der Höhe des postoperativen Blutverlusts, der aktuellen Blutungsneigung und dem Thromboembolierisiko.

Postoperativen Blutungen kann durch eine Modifikation des postoperativen Antikoagulationsregimes entgegengetreten werden. Der Beginn der postoperativen Gabe sollte von der Blutungsneigung und der Größe der Wundfläche abhängig gemacht werden und erfordert die Rücksprache mit dem Operateur. Frühestens 8 h nach der Operation, sofern diese komplikationslos verlaufen und die Hämostase erreicht ist, kann die Antikoagulation wieder aufgenommen werden, zumeist mit einem NMH in Hochrisikoprophylaxedosis. Unter einer „Hochrisikoprophylaxedosis“ versteht man die Dosis an NMH, die zur Thromboseprophylaxe nach Hochrisikoeingriffen eingesetzt werden sollte. Zu den Hochrisikoperativen zählen endoprothetische und onkochirurgische Operationen.

Abbildung 1



Präoperativer „Bridging“-Algorithmus modifiziert nach [4,8,14,50].

# Karenzbeginn: Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, NSAR

\* Reviparin wird bei Patienten die sonst eine halbtherapeutische Dosierung erhalten in der Prophylaxedosis angewendet

\*\* Von Reviparin kann bei Patienten mit hohem Thromboembolierisiko eine Dosierung von 2x tgl. der Prophylaxedosierung (3436 IE) bis zur volltherapeutischen Dosierung (1x tgl. 10307 IE) risikoabhängig gewählt werden.

Als beispielhafte Dosierungen kommen in Frage: Certoparin 1x3.000 IE, Dalteparin 1x5.000 IE, Enoxaparin 1x40 mg = 4.000 IE oder Fraxiparin 1x2.850 IE, ab dem 3. Tag 1x5.700 IE (jeweils anti-FXa-Einheiten).“

Bei hohem Blutungsrisiko kann für den OP-Tag auch eine noch niedrigere Dosis gewählt werden, um dann am 1. Tag postoperativ auf die einmal tägliche Hochrisikoprophylaxedosis zu steigern. Ab dem 2. postoperativen Tag wird wie vor der Intervention weiterbehandelt (NMH in prophylaktischer, halb- oder volltherapeutischer Dosierung s.c.), wenn kein akutes Blutungsrisiko besteht. Nach Eingriffen mit einem hohen Blutungsrisiko ist für den Operationstag auch eine niedrig dosierte Thromboembolieprophylaxe mit UFH in vielen chirurgischen Kliniken etabliert, da diese für den Fall gesteigerter, evtl. revisionsbedürftiger Blutverluste eine vollständige Antagonisierbarkeit mit Protaminchlorid bzw. -sulfat bietet [54-56]. Der Zeitpunkt, an dem wieder auf OAK umgestellt wird, hängt von der Art und Schwere des Eingriffs, dem postinterventionellen Blutungs- bzw. Reoperationsrisiko, dem Vorhandensein rückenmarksnaher Schmerzkateter (Periduralkatheter) und dem klinischen Verlauf ab. Die Therapieumstellung sollte jedoch möglichst rasch erfolgen. In den USA wird im Gegensatz zu Europa bereits am Abend der Operation mit der alleinigen VKA-Gabe begonnen [14,19]. Dies kann allerdings das thrombophile Risiko durch die zuerst stattfindende Vitamin-K-abhängige Reduktion der Protein S- und C-Aktivität in einer Phase starker Gerinnungsaktivierung erhöhen.

Die Möglichkeiten der physikalischen Thromboembolie-Prophylaxe (wie z.B. das Tragen von Kompressionsstrümpfen, die Frühmobilisation und das Aufrechterhalten eines ausreichenden Hydrationszustands) sollten ebenfalls stets beachtet werden. Der Wiederbeginn der Vitamin-K-Antagonisten-Gabe sollte mit niedrigen Dosen unter Fortführung der NMH-Applikation eingeleitet werden. Wenn der untere INR-Sollwert, meist eine INR  $\geq 2,0$ , an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Tagen überschritten wird, kann das NMH abgesetzt werden.

Tabelle 7

Dosierungen der in Deutschland verfügbaren NMH im Bridging [2,32-34,36,37,57].

NMH	therapeutische Dosierung[IE]	Halbtherapeutische bzw. prophylaktische Dosierung[IE]	Hochrisikoprophylaxe-Dosierung [IE]
Certoparin	2x8000**	8000**	3000**
Dalteparin	200*	100*	5000**
Enoxaparin	200*	100*	4000**
Nadroparin	184*	92*	5700** ( $\geq 70$ kg)
Reviparin	2x3436** - 1x10307**§	3436**§	3436**
Tinzaparin	175*	entfällt	4500**#

\* IE anti-Xa /kg Körpergewicht;

\*\* IE anti-Xa;

# in Deutschland keine zugelassene Wirkstärke

§ Reviparin wird bei Patienten, die sonst eine halbtherapeutische Dosierung erhalten, in der Prophylaxedosis angewendet.

§ Von Reviparin kann bei Patienten mit hohem Thromboembolierisiko eine Dosierung von 2x tgl. der Prophylaxedosis (3.436 IE) bis zur volltherapeutischen Dosierung (1x tgl. 10.307 IE) risikoabhängig gewählt werden.

Für das gesamte perioperative/periinterventionelle Management hat sich, abhängig vom Blutungs- und Thromboembolierisiko, eine Dosierung der NMH gemäß Tabelle 7 als praktikabel erwiesen.

### Perioperatives Procedere bei Anlage eines Periduralkatheters (PDK)

Eine besondere Herausforderung im postoperativen Gerinnungsmanagement mit NMH stellen Patienten dar, die (vor allem bei Operationen in der Abdominal- und Thoraxchirurgie, Urologie und Gynäkologie oder bei ausgedehnter Extremitätenchirurgie) Periduralkatheter (PDK) zur intra- und postoperativen Schmerztherapie eingelegt bekommen [58,59]. PDK werden in dieser Indikation überwiegend thorakal, seltener auch lumbal eingelegt werden. Bei jeder PDK-Anlage besteht das geringe Risiko eines spinal-epiduralen Hämatoms, das im schlimmsten Fall eine komplette und persistierende Querschnittssymptomatik verursachen kann [49,60].

Das Risiko, ein spinal-epidurales Hämatom zu erleiden, ist besonders hoch, wenn die Patienten gleichzeitig antikoaguliert sind bzw. Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen, und ereignet sich am häufigsten bei Kathetermanipulationen (Katheterentfernung

und Katheteranlage) [21,57]. Aus diesem Grund hat die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) Empfehlungen zur Thromboembolieprophylaxe und rückenmarksnahen Anästhesie publiziert [57]. Diese empfehlen für die therapeutische Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen im „Bridging“-Algorithmus folgendes Vorgehen:

- vor Anlage des PDK und operativem Eingriff: 24 Stunden Pausierung
- nach Entfernung des PDK: frühestens nach 4 Stunden Gabe des NMH.

Für Patienten mit hohem Thromboseisiko, die eine prophylaktische Antikoagulation mit NMH erhalten, wird aufgrund der Pharmakokinetik der meisten NMH eine 12-stündige Pausierung der NMH-Gabe (i.e. letzte Dosis am Vorabend, nicht später als 18.00 Uhr) für ausreichend erachtet [21,49].

Ist eine 24-stündige Pausierung der Therapie mit NMH aufgrund des hohen Thromboembolierisikos nicht vertretbar, kann die Umstellung auf ein aPTT-gesteuertes Regime mit unfractioniertem Heparin (UFH) erwogen werden. Dieses doppelte oder intensivierte „Bridging“-Schema ist allerdings selten indiziert und nicht durch kontrollierte Studien evidenzbasiert.



An unserer Klinik wird es wie folgt durchgeführt:

- Ca. 8 Stunden nach der letzten therapeutischen Dosis eines NMH am Morgen des Operationsvortages wird eine Spritzenpumpe mit UFH mit einer Dosis von 4-8 IE pro kg KG pro Stunde gestartet.
- Überwachung der Dosis von UFH, z.B. 500-1.000 IE/h mit der aPTT.
- Der Heparinperfusor läuft bis 4-6 Stunden vor Beginn der Operation und wird dann ohne "Ausschleichen" beendet [21,49].
- Anlage des PDK (dann ohne ein erhöhtes Blutungsrisiko).
- 2 Stunden nach Anlage bzw. Entfernung des PDK erneuter Start der UFH-Infusion.

### Perioperatives Procedere unter NOAK

Zunehmend werden als Alternative zu den VKA auch Nicht-Vitamin-K-Antagonisten orale Antikoagulantien, sog. NOAKs, zur prophylaktischen Antikoagulation bei Vorhofflimmern oder zur therapeutischen Gerinnungshemmung bei tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenarterienembolie eingesetzt. Für diese Indikationen, die in Tabelle 8 noch einmal zusammengefasst sind, sind der Thrombininhibitor Dabigatran und die Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban zugelassen [61-64]. Eine vergleichende Darstellung wichtiger pharmakologischer Kenndaten für die perioperative Anwendung gibt Tabelle 9.

Die in der Regel um ca. den Faktor 2 verlängerte Halbwertszeit im Vergleich zu den NMH und der teilweise Eliminationsweg über die Nieren erfordern für die perioperative bzw. periinterventionelle Phase ein rechtzeitiges Pausieren dieser Medikation. Gemäß der Pharmakokinetik dieser neueren oralen Antikoagulantien sollte ein präoperatives Pausieren bei gesunder Nierenfunktion von 24 Stunden ausreichend sein, da dann ca. 2-2,5 Halbwertszeiten verstrichen sind und nicht mehr als 25% der Substanzen im Plasma nachweisbar sein sollten, welches für Operationen

mit geringem Blutungsrisiko operable Bedingungen darstellen sollte [57,65]. Lediglich der Thrombininhibitor Dabigatran mit seiner mittleren Halbwertszeit von 13,4 h bei einer physiologischen glomerulären Filtrationsrate (GFR) von >80 ml/min hat nach 24 Stunden Pause noch keine 2. Halbwertszeiten durchlaufen, sodass hier im Zweifelsfall und bei erhöhtem Blutungsrisiko die Therapie 36-48 Stunden vor der Operation unter-

brochen werden sollte. Dieser Zeitrahmen war in der Studie von Healey et al. [66], die als Subgruppenanalyse der RE-LY-Studie das periinterventionelle Pausieren von Dabigatran untersuchte, mit einer signifikant niedrigeren Blutungsrate im Vergleich zu einer Warfarinpause verbunden. Vergleicht man diese Empfehlung mit der gängigen Praxis der präoperativen Antikoagulation mit NMH, so entspricht die empfohlene

**Tabelle 8**

Zugelassene Indikationen der NOAKs mit Stand September 2015 [61-64].

<b>Dabigatran</b> Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Knie-TEP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie von TVT und LAE (Initial NMH o. UFH) und Sekundärprophylaxe nach TVT</li> <li>• Prophylaxe arterieller Embolien bei n.v. Vorhofflimmern m. weiterem Risikofaktor</li> </ul>
<b>Rivaroxaban</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thromboseprophylaxe nach Hüft- und Knie-TEP</li> <li>• Therapie von TVT und LAE und Sekundärprophylaxe nach TVT Prophylaxe arterieller Embolien bei n.v. Vorhofflimmern m. weiterem Risikofaktor</li> <li>• Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS)</li> </ul>
<b>Apixaban</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thromboseprophylaxe nach elektiver Hüft- oder Kniegelenkersatzoperation</li> <li>• Therapie von TVT und LAE und Sekundärprophylaxe nach TVT</li> <li>• Prophylaxe arterieller Embolien bei Vorhofflimmern</li> </ul>
<b>Edoxaban</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie von TVT und LAE (Initial NMH o. UFH) und Sekundärprophylaxe nach TVT</li> <li>• Prophylaxe arterieller Embolien bei n.v. Vorhofflimmern m. weiterem Risikofaktor</li> </ul>

TEP = Totalendoprothese

TVT = Tiefe Beinvenenthrombose

**Tabelle 9**

Wichtige pharmakologische Kenndaten für das perioperative Management [61-64].

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
<b>Absolute orale Bioverfügbarkeit</b>	≈6%	≈80%	≈50%	≈45%
<b>Cmax (h)</b>	3	3	3	1-2
<b>T ½ (h)</b>	12-14	5-13	8-13	10-13
<b>Tagesdosis bei VHF (bei Niereninsuffizienz)</b>	2x150 mg (2x110 mg)	1x20 mg (1x15 mg)	2x5 mg (2x2,5 mg)	1x60 mg 1x30 mg
<b>Eliminationsart</b>	Urin: 80%	Metabolismus ca. 65% (50% Niere, 50% Faeces) 35% unmetabolisierte Ausscheidung	Urin: 25% Stuhl: 75%	Urin: 50% Faeces: 50%
<b>Besonderheiten</b>	1. pH-abhängige Resorption 2. Cave: Verapamil, Amiodaron, Ketoconazol	1. Einnahme mit einer Mahlzeit 2. Cave: P-gp-Inhibitoren	Cave: P-gp-Inhibitoren	Cave: P-gp-Inhibitoren

12-stündige Pause bei prophylaktischer (und halbtherapeutischer) Anwendung ebenso einem Pausierungsintervall von ca. 2 Halbwertszeiten (vgl. [57]).

Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz erfordert ein verlängertes Pausierungsintervall aller NOAKs, da alle Substanzen zumindest zu einem Anteil von 25% renal eliminiert werden, sodass hier für die Gruppe der Faktor-Xa-Inhibitoren je nach Schweregrad der Niereninsuffizienz ein Zeitintervall von 48-72 Stunden empfohlen wird, welches einer Pausierung von 4-5 Halbwertszeiten entspricht. Das zu 80% über die Niere eliminierte Dabigatran wäre dieser Daumenregel zufolge in Abhängigkeit von der Kreatinin-Clearance für 72 bis ca. 96 Stunden zu pausieren [57,67,68]. Niereninsuffiziente Patienten sollten perioperativ aufgrund des hohen diagnostischen „Graubereichs“ des Kreatinins eher mit der gemessenen oder berechneten Kreatinin-Clearance überwacht werden. Zudem kann es präoperativ in dieser Situation ausnahmsweise sinnvoll sein, über die „diluted thrombin time“ (dtt) für das Dabigatran oder über eine kalibrierte anti-Xa-Aktivität für die FXa-Inhibitoren Plasmaspiegel zu messen. Auch wenn die Plasmaspiegel nicht streng mit dem Blutungsrisiko oder der antikoagulatorischen Aktivität korrelieren müssen, können diese für die Risikoabschätzung vor Operationen mit erhöhtem Blutungsrisiko hilfreich sein. Operative Eingriffe, für deren postoperative Schmerztherapie die Peridural-katheter-Anlage empfohlen wird, erfordern ebenfalls eine der Nierenfunktion angepasste präoperative Pausierung der NOAKs, die weitestgehend den oben genannten Empfehlungen entspricht [57,67]. Bei bestehender Unklarheit über den letzten Einnahmezeitpunkt der oralen Antikoagulanzen kann auch hier eine Plasmaspiegelbestimmung für die Entscheidungsfindung hilfreich sein. Grundsätzlich sollte in unklaren Situationen von einer rückenmarksnahen Schmerztherapie aus Sicht der Autoren Abstand genommen werden, da derzeit in Deutschland ein spezifisches Antidot nur für Dabigatran (Idarucizumab), je-

doch nicht für die Faktor-Xa-Inhibitoren zugelassen ist und schmerztherapeutische Alternativen für eine rückenmarksnahen Analgesie (z.B. mit einer Patienten-kontrollierten i.v.-Analgesie (PCiA)) verfügbar sind, sodass in einer unklaren Gerinnungssituation das Risiko einer rückenmarksnahen Anästhesie/Analgesie nicht eingegangen werden muss.

Früheren Konsensus-Empfehlungen zufolge ist ein präoperatives „Bridging“ der Antikoagulation mit NOAKs nicht angeraten [69,70], da die zu überbrückenden Zeitintervalle in der Regel kurz sind, die effektivere Vermeidung thromboembolischer Komplikationen nicht nachgewiesen ist und möglichst eine Mischung der Plasmaspiegel unterschiedlicher Antikoagulanzen präoperativ und -interventionell vermieden werden sollte. Neuere Publikationen, die Daten zum präinterventionellen Bridging aus den Zulassungsstudien einzelner NOAKs analysiert haben, zeigen keine Senkung der Rate thromboembolischer Komplikationen, aber ein signifikant erhöhtes Risiko für periinterventionelle Blutungen: So betrug in der Auswertung von Douketis et al. [71] die Rate größerer Blutungen bei Patienten, die im Dabigatran-Arm ein medikamentöses „Bridging“ erhielten, 6,5% versus 1,8% ( $p < 0,001$ ) der Dabigatran-Patienten ohne „Bridging“. Die Raten thromboembolischer Ereignisse und schwerer embolischer Komplikationen waren zwischen den Gruppen mit 1,2% und 0,6% ( $p = 0,16$ ) sowie 0,5% und 0,3% ( $p = 0,46$ ) nicht unterschiedlich, sodass diese Analyse belegt, dass die periinterventionelle Therapie mit Dabigatran kein „Bridging“ mit Heparinen erfordert. Einschränkend ist jedoch zu beachten, dass der überwiegende Anteil der in dieser Studie untersuchten Operationen und Interventionen aus ambulanten, tageschirurgischen Eingriffen, Zahnoperationen und diagnostischen Prozeduren bestand, sodass eine Generalisierbarkeit auf größere operative Eingriffe nicht direkt erlaubt ist. Die fehlende Notwendigkeit eines präinterventionellen Bridgings unterstreichen auch „real life“-Daten aus einem sächsischen

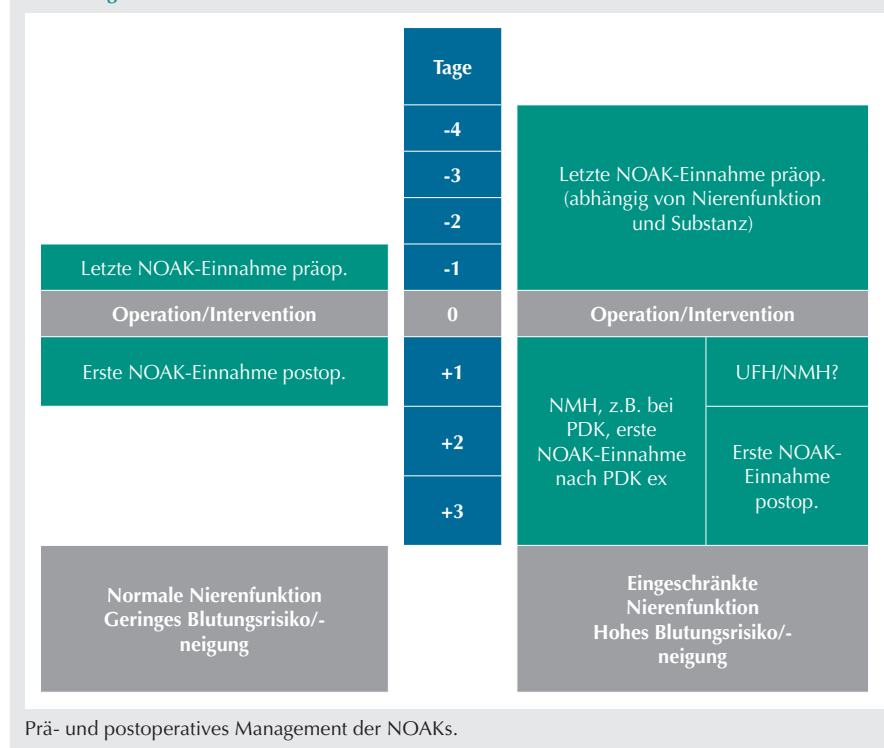
Anwendungsregister, welches die Rate von Blutungen nach Einnahme von NOAKs untersuchte [72]. Die Mehrheit der hier untersuchten Patienten nahmen Rivaroxaban ein. Bei insgesamt 863 Interventionen und kleineren Operationen wurden drei größere Blutungen in der Gruppe der Patienten ohne ein Bridging mit Heparinen versus sieben Blutungen nach Heparin-Bridging verzeichnet (0,5% vs. 2,7%,  $p = 0,010$ ). Im Gegensatz zum Bridging-Konzept wurde in einer Subgruppen-Analyse der Zulassungsstudie für Apixaban (ARISTOTLE) der Effekt einer Unterbrechung ( $>24$  h bis zu 7 Tage Pause) der Antikoagulation versus keiner Unterbrechung ( $\leq 24$  h) untersucht, die keinen Unterschied in der Rate größerer Blutungen zwischen den Gruppen vor diagnostischen Interventionen und kleineren Operationen (1,58% vs. 1,65% (OR 1,023, 95% KI: 0,639-1,636)) verzeichnete [65]. Bei diesen diagnostischen Interventionen und kleineren Operationen handelte es sich überwiegend um Endoskopien des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts sowie Zahnextraktionen und Operationen am Auge. Zudem traten interessanterweise thromboembolische Komplikationen (Schlaganfall, systemische Embolien, Myokardinfarkt) in einem Risiko-adjustierten Vergleich der Gruppen ohne Unterbrechung der Antikoagulation in der Warfarin-Gruppe signifikant öfter auf [65]. Diese Studie legt also die Schlussfolgerung nahe, dass die fortgeführte Antikoagulation mit Apixaban (Unterbrechung weniger als 24 h) bei kleineren Operationen und diagnostischen Interventionen nicht mehr Blutungen verursacht als eine längere Apixaban-Pause. Für den klinischen Alltag muss sicher beachtet werden, dass es sich in dieser Untersuchung überwiegend um diagnostische Interventionen und Operationen ohne Blutungsrisiko handelte und die Ergebnisse nicht einfach auf Interventionen und Operationen mit höherem Blutungsrisiko übertragen werden können, die – wie oben beschrieben – neben der Invasivität des Eingriffs auch die Komorbiditäten des Patienten in die präoperative Risikoabschätzung einbeziehen sollten.

Die postoperative Wiederaufnahme der Antikoagulation mit NOAKs erfolgte in den zitierten Studien am Abend des OP-Tag oder am 1. bis 2. postoperativen Tag, welches für die Mehrheit der Operationen (vor allem bei denen ohne erhöhtes Blutungsrisiko) und für die meisten Patienten sicher empfohlen werden kann. Bei Operationen mit erhöhtem Blutungsrisiko, einliegenden PDKs oder Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz scheint ein späterer Wiederbeginn der NOAK-Einnahme angezeigt [60], welcher mit einem kurzzeitigen Wechsel der postoperativen Thrombose- bzw. Schlaganfallprophylaxe auf ein NMH („Switching“) erreicht werden kann (Abb. 2). Vor allem bei Periduralkathetern, die postoperativ häufig für 3-5 Tage verbleiben, sollte die NOAK-Einnahme erst nach Entfernung des PDK wieder begonnen werden.

Vergleicht man die Empfehlungen zum perioperativen Management einer Antikoagulationsbehandlung für Patienten unter VKA und NOAKs, so scheint ein „Bridging“ von VKA zumindest vor

Operationen und Interventionen mit Blutungsrisiko indiziert, während dieses wahrscheinlich für NOAKs, unter Beachtung der pharmakokinetischen Charakteristika der einzelnen Substanzen, aufgrund der kurzen Unterbrechungsintervalle zumeist nicht erforderlich ist. Dies gilt mit der Einschränkung, dass größere Daten aus der „real life“-Anwendung von NOAKs bei Operationen und Interventionen mit einem erhöhten Blutungsrisiko noch fehlen, könnte zukünftig aber nicht nur einen wichtigen Unterschied im Management zwischen VKA und NOAKs darstellen, sondern insgesamt auch das präoperative Management von Patienten unter NOAKs vereinfachen. Für die postoperative Phase kann ein kurzzeitiger Wechsel („Switching“) auf NMH oder UFH, wie es seit vielen Jahren für VKA bekannt ist und praktiziert wird, vor allem bei Risikokonstellationen indiziert sein. Für die Mehrzahl der Interventionen und Patienten jedoch wird ein Wiederbeginn der NOAKs am ersten oder zweiten Tag die postoperative Antikoagulation vereinfachen.

Abbildung 2



## Danksagung

Die Autoren danken Herrn Dr. **Dietrich Armin Lesinski**, Fa. Mylan Healthcare GmbH, Hannover, für die kritische Durchsicht und Kommentierung und Frau **Gesine van Mark** für die redaktionelle Unterstützung bei der Erstellung dieses Übersichtsartikels.

## Interessenkonflikt

**Christian von Heymann** hat in den letzten drei Jahren Honorare für Beratung und Vorträge sowie Reisekostenunterstützung von Bayer AG, Boehringer Ingelheim, Pfizer GmbH, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, CSL Behring, Baxter, NovoNordisk, Ferring, TEM International, Mylan Healthcare GmbH, Sanofi-Aventis, HICC GbR erhalten. Unterstützung für wissenschaftliche Untersuchungen mit Relevanz für das Thema der Übersicht wurde von den Firmen Bayer, Boehringer Ingelheim und Bristol Myers Squibb gewährt.

**Jürgen Koscielny** erklärt den folgenden Interessenkonflikt: Vortragshonorare von Aspen, Bayer AG, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Sanofi-Aventis, Pfizer, BMS, Novartis, GSK, Novo Nordisk sowie Honorare für wissenschaftliche Beratung von CSL Behring International, Bayer AG, Mylan Healthcare und Baxalta.

## Literatur

- Schwabe U, Paffarth D: Arzneiverordnungs-Report 2015: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Springer-Verlag; Heidelberg 2015
- Alban S, Bauersachs R, Koscielny J, Spannagl U: Bridging weitergedacht – Alternative NMH-Prophylaxedosis? Der niedergelassene Arzt (Sonderdruck) 2015;64:112
- Nowak-Göttl U, Langer F, Limperger V, Mesters R, Trappe RU: Bridging: Perioperatives Vorgehen bei dauerhafter oraler Antikoagulation oder Plättchenfunktionshemmung. Dtsch med Wochenschr 2014;139:1301-7
- Hoffmeister HM, Bode C, Darius H, Huber K, Rybak K, Silber S: Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. Kardiologie 2010;4:365-74



5. Feltgen N, Pielen A, Hattenbach LO, Geisen U, Heinz J: [Perioperative conversion of oral anticoagulants to heparin (bridging) in ophthalmic medicine]. *Ophthalmologe* 2010;107:636-40
6. Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG): S3-Leitlinie: Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut - AWMF-Register-Nummer 013-085.2014
7. Lip GY, Durrani OM, Roldan V, Lip PL, Marin F, Reuser TQ: Peri-operative management of ophthalmic patients taking antithrombotic therapy. *Int J Clin Pract* 2011;65:361-71
8. Mainz A: „DEGAM S1-Handlungsempfehlung Bridging.“ Leitlinie „Bridging“ – AWMF. Registrierungsnummer: 053-027, Entwicklungsstufe: Federführende Fachgesellschaft(en): Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) 2013
9. Patel JP, Arya R: The current status of bridging anticoagulation. *Br J Haematol* 2014;164:619-29
10. van Veen JJ, Makris M: Management of peri-operative anti-thrombotic therapy. *Anaesthesia* 2015;70 (Suppl 1): 58-67,e21-53
11. Hua TD, Vormfelde SV, Abed MA, Schneider-Rudt H, Sobotta P, Chenot J-F: Orale Antikoagulation in der Hausarztpraxis. Oral Anticoagulation Therapy in Family Medicine. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 2010;86:382-89
12. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al: Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015;131:488-94
13. Steiner T, Freiburger A, Griebel M, Husing J, Ivandic B, Kollmar R, et al: International normalised ratio normalisation in patients with coumarin-related intracranial haemorrhages – the INCH trial: a randomised controlled multicentre trial to compare safety and preliminary efficacy of fresh frozen plasma and prothrombin complex – study design and protocol. *Int J Stroke* 2011;6:271-77
14. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al: Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e326S-350S
15. Pengo V, Cucchini U, Denas G, Erba N, Guazzaloca G, La Rosa L, et al: Standardized Low-Molecular-Weight Heparin Bridging Regimen in Outpatients on Oral Anticoagulants Undergoing Invasive Procedure or Surgery: An Inception Cohort Management Study. *Circulation* 2009;119:2920-27
16. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Spandorfer J, Douketis J, Jacobson A, et al: Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 2006;4:1246-52
17. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG: Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 2007;5:2211-18
18. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al: Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33
19. Spyropoulos AC, Douketis JD, Gerotziakas G, Kaatz S, Ortel TL, Schulman S: Peri-procedural antithrombotic and bridging therapy: recommendations for standardized reporting in patients with arterial indications for chronic oral anticoagulant therapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 2012;10:692-94
20. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA: Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:173-80
21. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, Eichinger S, von Heymann C, Hofmann N, et al: Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thrombosis and Haemostasis* 2011;105: 743-49
22. Lawson Health Research Institute: PERIOP 2 - A Safety and Effectiveness Study of LMWH Bridging Therapy Versus Placebo Bridging Therapy for Patients on Long Term Warfarin and Require Temporary Interruption of Their Warfarin: NCT 00432796
23. Omran H, Hammerstingl C, Schmidt H, von der Recke G, Paar WD, Luderitz B: A prospective and randomized comparison of the safety and effects of therapeutic levels of enoxaparin versus unfractionated heparin in chronically anticoagulated patients undergoing elective cardiac catheterization. *Thrombosis and Haemostasis* 2003;90:267-71
24. Halbritter KM, Wawer A, Beyer J, Oettler W, Schellong SM: Bridging anticoagulation for patients on long-term vitamin-K-antagonists. A prospective 1 year registry of 311 episodes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 2005;3:2823-25
25. Hammerstingl C, Schmitz A, Fimmers R, Omran H: Bridging of Chronic Oral Anticoagulation with Enoxaparin in Patients with Atrial Fibrillation: Results from the Prospective BRAVE Registry. *Cardiovascular Therapeutics* 2009;27: 230-38
26. Ferreira I, Dos L, Tornos P, Nicolau I, Permyer-Miralda G, Soler-Soler J: Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart* 2003;89:527-30
27. Omran H, Hammerstingl C, Paar DW: [Perioperative Bridging with Enoxaparin. Results of the Prospective BRAVE Registry with 779 Patients]. *Medizinische Klinik* 2007;102:809-15
28. Omran H, Bauersachs R, Rübenacker S, Goss F, Hammerstingl C: The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRiDging REgistRy (BORDER). *Thrombosis and Haemostasis* 2012;108: 65-73
29. Eisele R, Melzer N, Bramlage P: [Perioperative management of anticoagulation]. *Chirurg* 2014;85:513-19
30. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC: Peri-procedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126:1630-39
31. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al: The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based



- Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:2995-3395
32. Fachinformation Clexane® 20mg, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Stand Mai 2014
  33. Fachinformation Clivarin® 5726 I.E. anti-Xa/ml Injektionslösung in Fertigspritzen, Mylan Healthcare GmbH. Stand Juni 2015
  34. Fachinformation Clivarodi® 17178 I.E. anti-Xa/ml Injektionslösung in Fertigspritzen, Mylan Healthcare. Stand April 2015
  35. Fachinformation Fraxiparine®, Aspen Pharma Trading Limited. Stand September 2014
  36. Fachinformation innohep® 3.500 Anti-Xa I.E., LEO Pharma A/S. Stand November 2014
  37. Fachinformation Mono-Embolex® 3000 I.E. Prophylaxe Sicherheitspritze, Aspen Pharma Trading Limited. Stand Juli 2015
  38. Fachinformation Marcumar®, MEDA Pharma GmbH & Co.KG. Stand Mai 2015
  39. Johansen M, Wikkelso A, Lunde J, Wetterslev J, Afshari A: Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. The Cochrane database of systematic reviews 2015;7:CD010555
  40. Fachinformation Konaktion® MM 10 mg, Roche Pharma AG. Stand Januar 2015
  41. Bundesärztekammer (Hrsg.): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Deutscher Ärzte-Verlag 2014
  42. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012;33:2719-47
  43. Trappe HJ: Atrial fibrillation: established and innovative methods of evaluation and treatment. Dtsch Ärztebl int 2012; 109:1-7
  44. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2010;12:1360-1420
  45. Koscielny J, Rutkauskaite E: Präinterventionelle Änderung der Gerinnungsmedikation. Viszeralmedizin 2013;29:6
  46. Spyropoulos AC, Douketis JD: How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. Blood 2012;120:2954-62
  47. Ramstrom G, Sindet-Pedersen S, Hall G, Blombäck M, Alander U: Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. J Oral Maxillofac Surg 1993;51:1211-16
  48. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF). S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF-Registernr 003/001 Klasse S3; 2015
  49. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, et al: Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2010;27:999-1015
  50. Koscielny J, Ziemer S, von Heymann C: Patienten unter oraler Antikoagulation – Perioperative Bridging. Hämostaseologie 2009;29:247-55
  51. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, et al: Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. Gastrointest Endosc 2009;70:1060-70
  52. Egan G, Ensom MH: Measuring anti-factor xa activity to monitor low-molecular-weight heparin in obesity: a critical review. Can J Hosp Pharm 2015;68:33-47
  53. Hammerstingl C OH, Nickenig G: Peri-operative Bridging einer oralen Antikoagulation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology 2009;16:290-94
  54. Aren C, Feddersen K, Radegran K: Comparison of two protocols for heparin neutralization by protamine after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:539-41
  55. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, Garre K, Nielsen H, Hedner U, et al: Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers. Blood Coagul Fibrinolysis 1994;5:795-803
  56. Van Ryn-McKenna J, Cai L, Ofosu FA, Hirsh J, Buchanan MR: Neutralization of enoxaparin-induced bleeding by protamine sulfate. Thrombosis and Haemostasis 1990; 63:271-74
  57. Waurick K, Riess H, van Aken H: 3. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin: S1-Leitlinie „Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe / antithrombotische Medikation“. Anästh Intensivmed 2014;55:464-92
  58. Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB: Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. The Cochrane database of systematic reviews 2000: CD001893
  59. Guay J, Choi P, Suresh S, Albert N, Kopp S, Pace NL: Neuraxial blockade for the prevention of postoperative mortality and major morbidity: an overview of Cochrane systematic reviews. The Cochrane database of systematic reviews 2014;1:CD010108
  60. Kessler J, Steinfeldt T, Gogarten W, Schwemmer U, Buttner J, Graf BM, et al: [Peripheral regional anesthesia in patients under general anesthesia: risk assessment with respect to parasthesia, injection pain and nerve damage]. Anaesthesist 2013;62:483-88
  61. Fachinformation Eliquis® 5 mg Filmtabletten, Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG. Stand September 2015
  62. Fachinformation Pradaxa® 150 mg Hartkapseln, Boehringer Ingelheim International GmbH. Stand Dezember 2014
  63. Fachinformation Xarelto® 10 mg Filmtabletten, Bayer Pharma AG. Stand Mai 2015
  64. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3a: Edoxaban (Lixiana®), Daiichi Sankyo Deutschland GmbH. Stand Juli 2015
  65. Garcia D, Alexander JH, Wallentin L, Wojdyla DM, Thomas L, Hanna M, et al: Management and clinical outcomes in patients treated with apixaban vs warfarin undergoing procedures. Blood 2014;124:3692-98
  66. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al: Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin: Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial. Circulation 2012;126:343-48
  67. Breuer G, Weiss DR, Ringwald J: ‚New‘ direct oral anticoagulants in the perioperative setting. Curr Opin Anaesthesiol 2014;27:409-19
  68. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, 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 : European pacing, arrhythmias, and

cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2015;17:1467-1507

69. Koscielny J, Beyer-Westendorf J, von Heymann C, Braun J, Klamroth R, Lindhoff-Last E, et al: [Risk of bleeding and haemorrhagic complication with rivaroxaban – periprocedural management of haemostasis]. Hämostaseologie 2012;32:287-93
70. Spannagl M, Bauersachs R, Debus ES, Gawaz M, Gerlach H, Haas S, et al: [Dabigatran therapy – perioperative management and interpretation of coagulation tests]. Hämostaseologie 2012;32:294-305
71. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, et al: Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. Thrombosis and Haemostasis 2015;113:625-32
72. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Forster K, Gelbricht V, Michalski F, Kohler C, et al: Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. Thrombosis and Haemostasis 2015;113:1247-57
73. Ortel TL: Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:529-35.

### Korrespondenz- adresse

**Prof. Dr. med.  
Christian von  
Heymann, DEAA**



Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin,  
Notfallmedizin und Schmerztherapie  
Vivantes Klinikum im Friedrichshain  
Landsberger Allee 49  
10249 Berlin, Deutschland

Tel.: 030 13023-1570

Fax: 030 13023-2037

E-Mail: christian.heyman@vivantes.de