

Antikoagulanzen und Regionalanästhesie

Anticoagulants and regional anaesthesia

K. Waurick

Zusammenfassung

Die Durchführung einer rückenmarksnahen Regionalanästhesie (oder neuroaxialen Blockade) unter Antikoagulation erfordert eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung. Dem potenziellen Nutzen des Verfahrens stehen patientenspezifische Risiken wie thrombembolische und ischämische Komplikationen infolge des Pausierens der Antikoagulation einerseits, und verfahrensspezifische Risiken wie die Entstehung spinaler Hämatome andererseits, gegenüber. Empfehlungen im Umgang mit Antikoagulanzen sollen die Entscheidung für oder gegen eine neuroaxiale Blockade erleichtern. Die Einhaltung substanzspezifischer Zeitintervalle ermöglicht die Punktion/Kathetermanipulation im Talspiegel mit entsprechend reduziertem Risiko für ein spinale Hämatom. Bei nierengesunden Patienten gilt als Faustregel für einen ausreichenden Sicherheitsabstand ein Intervall von zwei Halbwertszeiten (HWZ) zwischen letzter prophylaktischer Applikation und neuroaxialer Punktion/Kathetermanipulation; bei Niereninsuffizienz oder „therapeutischer“ Antikoagulation soll das Intervall auf 4-5 HWZ ausgedehnt werden. Werden unter niedrigdosierter Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) weitere Antikoagulanzen in prophylaktischer Dosis verabreicht, sollen diese 4-5 HWZ vor neuroaxialer Punktion/Kathetermanipulation pausiert werden. Derzeit erscheint eine neuroaxiale Blockade während ASS-Therapie jedoch nur unter prophylaktischer Gabe von niedermolekularem

Heparin, unfractioniertem Heparin oder Fondaparinux als sicher; bei allen anderen Antikoagulanzen muss unter gleichzeitiger ASS-Medikation von neuroaxialen Blockaden abgeraten werden. Im Hinblick auf die geringe Inzidenz spinaler Hämatome dürfen insbesondere für die neueren Antikoagulanzen wie Hirudine sowie die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) keine voreiligen Rückschlüsse auf deren generelle Sicherheit bei neuroaxialen Blockaden gezogen werden.

Summary

Performing neuroaxial regional anaesthesia in patients receiving antithrombotic drugs requires an individual risk-benefit analysis. In particular, the patients' individual risk of thromboembolic and ischaemic complications must be taken into account when anticoagulation is interrupted. Guidelines on neuroaxial anaesthesia and anticoagulants aim to assist anaesthesiologists to decide for or against neuroaxial blockades. Compliance with the substance-specific time interval allows puncturing only when anticoagulant blood levels are as low as possible. As a rule of thumb, an interval of two half-lives between the last (prophylactic) administration (of the drug) and neuroaxial puncture is considered as an adequate safety margin. In cases of renal insufficiency or „therapeutic“ anticoagulation, the time interval should be extended to 4-5 half-lives. In addition to low-dose acetylsalicylic acid therapy, antithrombotic drugs in prophylactic dose should be paused 4-5 half-lives

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

Nach dem Vortrag „Antikoagulation und Regionalanästhesie – wie verfahren?“ im Refresher-Course der DAAF beim Deutschen Anästhesiecongress (DAC) 2015; publiziert in: Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung (Hrsg): Refresher-Course – Aktuelles Wissen für Anästhesisten. Nr. 41, Mai 2015, Nürnberg. Ebelsbach: Aktiv Druck & Verlag 2015;37-50

Interessenkonflikt:

Beratervertrag mit Bayer Healthcare (August 2015)

Schlüsselwörter

Regionalanästhesie – Spinales Hämatom – Antikoagulanzen – Antithrombotische Medikation – Heparine – Direkte Orale Antikoagulanzen

Keywords

Regional Anaesthesia – Spinal Haematoma – Anticoagulants – Antithrombotic Drugs – Heparin – Direct Oral Anticoagulants

before neuroaxial puncture/catheter manipulation. Up to now, a neuroaxial blockade in patients receiving acetylsalicylic acid is considered safe only in combination with prophylactic low-molecular-weight heparin, unfractionated heparin, or fondaparinux. For all other anticoagulants, a central nerve block under simultaneous administration of acetylsalicylic acid should be avoided. Due to the low incidence of spinal haematoma and the (general) lack of experience, no definite conclusions about the safety of newer antithrombotic drugs like hirudins and direct oral anticoagulants can be drawn.

Einleitung

Die Zulassung zahlreicher neuer Antikoagulanzen im weiteren Sinne – einschließlich Thrombozytenaggregationshemmern (besser: Thrombozytenfunktionshemmer) – haben die Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) veranlasst, die Empfehlung „Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation“ aus dem Jahr 2007 sowie die Empfehlung zu peripheren Blockadetechniken unter Antikoagulation zu überarbeiten [1].

Eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie (Synonym: neuroaxiale Blockade) bei Patienten unter geplanter oder fortlaufender Antikoagulation erfordert eine spezifische Risiko-Nutzen-Abwägung, wobei nicht nur das Risiko spinaler – ganz überwiegend epiduraler – Hämatome, sondern auch das individuelle Risiko thrombembolischer und ischämischer Komplikationen nach Absetzen der Antikoagulation berücksichtigt werden muss.

Das Risiko spinaler Hämatome wird nach Spinalanästhesien international derzeit mit 1:40.800 bis 1:156.000 beziffert. Nach Epiduralanästhesien beträgt das Risiko 1:3.100 bis 1:200.000, wobei die geringste Inzidenz (1:200.000) für geburtshilfliche Verfahren angegeben wird [2,3].

Typische patienteneigene Risikofaktoren sind:

- angeborene und erworbene Koagulopathien,
- Thrombozytopenien und -pathien,
- Einnahme gerinnungshemmender Substanzen,
- anatomische und degenerative Wirbelsäulenveränderungen,
- höheres Patientenalter und
- weibliches Geschlecht.

Weiter ist das Risiko spinaler Hämatome insbesondere bei orthopädischen und unfallchirurgischen Operationen, bei Mehrfach- und blutigen Punktionen sowie bei schwierigen Katheterplatzierungen erhöht [4,5]. In aktuellen Untersuchungen [6,7,8] wurden als wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung spinaler Hämatome darüber hinaus insbesondere die Nichtbeachtung der einschlägigen Leitlinien, pathologische Gerinnungsparameter und eine klinisch inapparente Niereninsuffizienz in Kombination mit Antikoagulanzen identifiziert.

Allgemeine Empfehlungen

Risikobewertung

Bei allen Patienten unter Antikoagulation, bei denen eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie geplant ist, soll eine Risikoevaluation hinsichtlich ihres individuellen Blutungs- und Thrombembolierisikos erfolgen.

- Der **CHA2DS2-VASc-Score** [9] dient zur Evaluation des Thrombembolierisikos bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern (Tab. 1).
- Der **HAS-BLED-Score** [10] dient zur Einschätzung des Blutungsrisikos (Tab. 2).

Patienten mit einem CHA2DS2-VASc-Score ≥ 2 haben ein deutlich erhöhtes Thrombembolierisiko, während das Blutungsrisiko mit Zunahme der Risikofaktoren im HAS-BLED-Score exponentiell steigt.

Tabelle 1

Der CHA2DS2-VASc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern. Es sind maximal 9 Punkte möglich – nach [9].

Score-Bezeichnung	Parameter	Punkte
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

Der HAS-BLED-Score zur Einschätzung des Blutungsrisikos – nach [10].

INR = International Normalized Ratio.

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

Patienten nach Koronarintervention

Gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie soll die duale Thrombozytenaggregationshemmung nach Implantation eines BMS (bare metal stent) über mindestens 4 Wochen, nach Implantation eines DES (drug eluting stent) über mindestens 6 Monate fortgesetzt werden [11,12].

Evidenzniveau bei neueren Antikoagulanzen

Aufgrund der Seltenheit spinaler Hämatome und der zum heutigen Zeitpunkt geringen Erfahrung im Umgang mit den neuen direkten oralen Antikoagulanzen und neueren Thrombozytenaggregationshemmern bei neuroaxialen Blockaden beruhen die Empfehlungen [1] vorwiegend auf den pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanzen sowie auf Fallbeschreibungen und Expertenmeinungen.

Zeitintervalle

Grundsätzlich gilt, dass die Substanzen in Abhängigkeit von ihrer spezifischen

Halbwertszeit (HWZ), dem Zeitpunkt bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration und der renalen Funktion periprozedural pausiert werden [13]. Ziel der entsprechenden Intervalle ist es, eine Punktion/Kathetermanipulation zum Zeitpunkt der Talspiegel (mit minimalem Substanzeffekt) durchzuführen.

Die Intervalle für die neuroaxiale Punktion und die Kathetermanipulation (einschließlich Entfernung) sind identisch, da nicht nur die Anlage, sondern jede Kathetermanipulation ein kritischer Faktor für die Entstehung spinaler Hämatome ist [14].

- Als **Faustregel** für einen ausreichenden Sicherheitsabstand gilt ein Intervall von zwei HWZ zwischen letzter (prophylaktischer) Applikation und neuroaxialer Blockade.
- Da renal eliminierte Antikoagulanzen bei **niereninsuffizienten** Patienten (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min) akkumulieren, wird – neben einer Dosisanpassung – das Intervall auf 4-5 HWZ verlängert [15,16].
- Unter „therapeutischer Antikoagulation“ soll das Intervall ebenfalls auf 4-5 HWZ verlängert werden.

In Tabelle 3 sind die empfohlenen Intervalle der Einzelsubstanzen vor bzw. nach neuroaxialen Blockaden aufgelistet.

Tabelle 3 (Fortsetzung nächste Seite)

Empfohlene Intervalle für die Gabe von Antikoagulanzen vor und nach rückenmarksnaher Punktion/Kathetermanipulation – nach [1].

Substanz	Halbwertszeit	Vor Punktion/ Kathetermanipulation	Nach Punktion/ Kathetermanipulation	Laborkontrolle
Unfraktionierte Heparine (Prophylaxe)	1,5-2 h	4 h	1 h	Thrombozytenzahl bei Anwendung > 5 Tage
Unfraktionierte Heparine (Therapie)	2-3 h	i.v. 4-6 h s.c. 8-12 h	1 h	aPTT, (ACT), Thrombozytenzahl
Niedermolekulare Heparine (Prophylaxe)	4-6 h \$	12 h	4 h	Thrombozytenzahl bei Anwendung > 5 Tage
Niedermolekulare Heparine (Therapie)		24 h	4 h	Thrombozytenzahl, (Anti-Xa-Aktivität)
Fondaparinux (1 x 2,5 mg/d)	15-20 h \$	36-42 h	6-12 h	(Anti-Xa-Aktivität)
Danaparoid (2 x 750 IE/d)	22-24 h \$	48 h	3-4 h	Anti-Xa-Aktivität
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. 1 x 150-220 mg/d)	14-17 h \$	28-34 h	6 h	aPTT*, ECT, TT**
Dabigatran (max. 2 x 110-150 mg/d) #	14-17 h \$	56-85 h	6 h	aPTT*, ECT, TT**
Rivaroxaban (1 x 10 mg/d)	11-13 h (\$)	22-26 h	4-5,5 h	PT*, kalibrierte Anti-Xa-Aktivität
Rivaroxaban (2 x 15 mg/d, 1 x 20 mg/d) #	11-13 h (\$)	44-65 h	4-5,5 h	PT*; kalibrierte Anti-Xa-Aktivität
Apixaban (2 x 2,5 mg/d)	10-15 h (\$)	26-30 h	5-7 h	PT*, kalibrierte Anti-Xa-Aktivität
Apixaban (2 x 5 mg/d) #	10-15 h (\$)	40-75 h	5-7 h	PT*, kalibrierte Anti-Xa-Aktivität
Vitamin-K-Antagonisten	Tag	INR < 1,4	nach Entfernung	INR

\$: HWZ (Halbwertszeit) wesentlich von Nierenfunktion abhängig; (\$) = mäßig, \$ = deutlich; \$\$ = stark. * = nur bei Monotherapie, nicht bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern. ** = unter ASS-Gabe sollen zusätzliche Antikoagulanzen 4-5 HWZ vor Punktion/Kathetermanipulation pausiert werden, während ASS weitergegeben werden kann. \$ = verlängertes Zeitintervall bei eingeschränkter Leberfunktion. # = individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung (siehe Text). * = stark abhängig vom eingesetzten Reagenz. ** = normale TT schließt Dabigatran-Effekt aus; nicht geeignet für quantitative Bestimmungen. Laborparameter: ACT = Activated Clotting Time; aPTT = activated Partial Thromboplastin Time, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; ECT = Ecarin Clotting Time; PT = Prothrombin Time, Prothrombinzeit, Quick; TT = Thrombin Time, Thrombinzeit; INR = International Normalized Ratio. i.v. = intravenös; s.c. = subkutan.

Tabelle 3 (Fortsetzung von vorheriger Seite)

Empfohlene Intervalle für die Gabe von Antikoagulanzen vor und nach rückenmarksnaher Punktion/Kathetermanipulation – nach [1].

Substanz	Halbwertszeit	Vor Punktion/ Kathetermanipulation	Nach Punktion/ Kathetermanipulation	Laborkontrolle
Acetylsalicylsäure (100 mg/d)**	(biol.) Lebensdauer der Thrombozyten	keine	keine	
Clopidogrel	(biol.) Lebensdauer der Thrombozyten	7 - 10 Tage	nach Entfernung	
Ticlopidin	(biol.) Lebensdauer der Thrombozyten	7 - 10 Tage	nach Entfernung	
Prasugrel	(biol.) Lebensdauer der Thrombozyten	7 - 10 Tage	6 h nach Entfernung	
Ticagrelor	7 - 8,5 h (cave – aktiver Metabolit 5 Tage)	5 Tage	6 h nach Entfernung	
Abciximab	12 - 24 h (biol. HWZ)	Kontraindikation für Katheteranlage/48 h vor Katheterentfernung	8 h nach Entfernung	Thrombozytenzahl
Eptifibatid/Tirofiban	2 - 2,5 h \$	Kontraindikation für Katheteranlage/8 - 10 h vor Katheterentfernung	8 h nach Entfernung	Thrombozytenzahl
Dipyridamol	2 - 10 Tage?	Kontraindikation	5 - 6 h nach Entfernung	
Cilostazol	21 h	42 h	5 h	
Iloprost	30 min	2 h	8 h	Thrombozytenzahl
Epoprostenol	2 - 6 min	mindestens 10 min	8 h	Thrombozytenzahl

\$: HWZ (Halbwertszeit) wesentlich von Nierenfunktion abhängig; (\$) = mäßig, \$ = deutlich; \$\$ = stark. * = nur bei Monotherapie, nicht bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern. ** = unter ASS-Gabe sollen zusätzliche Antikoagulanzen 4-5 HWZ vor Punktion/Kathetermanipulation pausiert werden, während ASS weitergegeben werden kann. \$ = verlängertes Zeitintervall bei eingeschränkter Leberfunktion. # = individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung (siehe Text). * = stark abhängig vom eingesetzten Reagenz. ** = normale TT schließt Dabigatran-Effekt aus; nicht geeignet für quantitative Bestimmungen. Laborparameter: **ACT** = Activated Clotting Time; **aPTT** = activated Partial Thromboplastin Time, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; **ECT** = Ecarin Clotting Time; **PT** = Prothrombin Time, Prothrombinzeit, Quick; **TT** = Thrombin Time, Thrombinzeit; **INR** = International Normalized Ratio. **i.v.** = intravenös; **s.c.** = subkutan.

Vorgehen bei Kombinations-therapien

Infolge des additiven Effektes auf die Blutgerinnung sind bei Kombinations-therapien mit Thrombozytenaggregationshemmern und anderen Antikoagulanzen längere Intervalle zwischen letzter Medikamentenapplikation und neuroaxialen Blockaden obligat.

Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine neuroaxiale Blockade ausschließlich unter niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS; 100 mg/d) und prophylaktischer Gabe von niedermolekularem Heparin (NMH), unfractioniertem Heparin oder Fondaparinux gerechtfertigt (s. u. Abschnitt Acetylsalicylsäure). Für alle anderen Antikoagulanzen muss bei gleichzeitiger

ASS-Einnahme von neuroaxialen Blockaden abgeraten werden.

Sonstige grundlegende Aspekte

- Das Risiko eines spinalen Hämatoms bei neuroaxialer Blockade kann durch den Verzicht auf den präoperativen Beginn der Thromboseprophylaxe vermindert werden [17].
- Da die Bildung eines stabilen Thrombus, der trotz zusätzlicher Antikoagulation intakt bleibt, ca. 8 h dauert, wird für den Beginn der Antikoagulation nach Punktion/Kathetermanipulation ein Intervall von 8 h minus der Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (Tmax) der verwendeten gerinnungshemmenden Substanz gefordert [18].

- Insbesondere bei „älteren“ Antikoagulanzen wird aufgrund langjähriger Erfahrung oder ausreichender Datenlage häufig von den genannten Faustregeln abgewichen.

Die Durchführung neuroaxialer Blockaden bei Patienten unter Antikoagulanzen bleibt eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung. Spezifische patientenseitige Risikofaktoren (wie thrombembolische und ischämische Komplikationen infolge des Absetzens der Antikoagulation) und verfahrensspezifische Komplikationen (insbesondere das Auftreten von Hämatomen) müssen sorgfältig gegenüber dem potenziellen Nutzen der neuroaxialen Blockade abgewogen werden. Im Zweifel soll auf ein neuroaxiales Verfahren verzichtet werden.

Periprozedurale Empfehlungen zu den Einzelsubstanzen

Vorbemerkung

Soweit nicht anders angegeben, basieren die nachfolgenden Ausführungen auf der S1-Leitlinie „Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation“ der DGAI aus dem Jahr 2014 [1].

Unfraktionierte Heparine

Unfraktionierte Heparine (UFH) hemmen die plasmatische Gerinnung durch Bindung an den Protease-Inhibitor Antithrombin (AT, früher Antithrombin III), wobei der Heparin-AT-Komplex etwa 700-mal stärker an Thrombin bindet als AT allein. Darüber hinaus werden insbesondere die Gerinnungsfaktoren (F) Xa und IXa – sowie in hoher Konzentration die Thrombozytenfunktion – gehemmt [19].

UFH sind zur Prophylaxe und Therapie von venösen und arteriellen Thrombembolien sowie zur Antikoagulation bei einer Behandlung oder Operation mit extrakorporalem Kreislauf zugelassen.

Maximale Plasmakonzentrationen werden unverzüglich nach intravenöser (i.v.)-Injektion bzw. 30 min nach subkutaner (s.c.)-Gabe erzielt. Die maximale prophylaktische Dosis (s.c.) beträgt ≤ 15.000 IE/d; eine laborchemische Überwachung der Wirkung ist nicht erforderlich. Zur therapeutischen Heparinisierung wird eine Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT; activated Partial Thromboplastin Time) auf das 1,5-2,5-fache des oberen Normalwertes angestrebt. Bei einer über 5 Tage fortgeführten Zufuhr von UFH wird zum Ausschluss einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT-II) eine Bestimmung der Thrombozytenzahl erforderlich.

Die Elimination erfolgt über Aufnahme in das retikuloendotheliale System (RES) sowie – nach Spaltung durch hepatische Heparinasen – renal. Die mittlere

Eliminations-HWZ beträgt 90-120 min; sie ist interindividuell variabel und von der Dosis sowie der Leber- und Nierenfunktion abhängig. Bei hoher Plasma-eiweißbindung führen die deutlichen Schwankungen der Plasmaproteine mit Heparin-neutralisierender Wirkung (z.B. Akutphase-Proteine) zu einer erheblichen intra- und interindividuellen Variabilität der antikoagulatorischen Wirkung.

- Zwischen der prophylaktischen Gabe von UFH (maximal 5.000 IE s.c.) und einer spinalen/epiduralen Punktion soll ein Intervall von 4 h liegen.
- Die erste postpunktionelle prophylaktische Gabe soll frühestens nach 1 h erfolgen.
- Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zur neuroaxialen Punktion/Kathetermanipulation unter laufender therapeutischer Heparinisierung gestellt, soll die i.v.-Zufuhr 4-6 h und die s.c.-Zufuhr 8-12 h zuvor unterbrochen und eine Gerinnungskontrolle (aPTT, Thrombozytenzahl) durchgeführt werden – danach kann bei normalwertigen Gerinnungsparametern die Punktion/Kathetermanipulation erfolgen.
- Bei Patienten ohne zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung darf frühestens 1 h nach Anlage einer Epidural- oder Spinalanästhesie niedrig dosiert heparinisiert werden, wobei die Ziel-ACT (Activated Clotting Time) das 2-fache des Normalwertes nicht überschreiten soll.
- Nach einer blutigen Punktion sollen die Intervalle bis zur niedrigdosierten Gabe (z.B. 5.000 IE Heparin s.c.) auf mindestens 2 h verlängert werden.
- Ein Periduralkatheter für Operationen unter Vollheparinisierung soll am Vorabend des Eingriffs angelegt werden, da eine Vollheparinisierung frühestens 6-12 h nach Punktion erfolgen darf.

Niedermolekulare Heparine

Niedermolekulare Heparine (NMH) werden durch Spaltung und Frak-

tionierung aus UFH hergestellt. Wegen der geringeren Molekülgröße inhibieren sie AT-abhängig vornehmlich den F Xa [19].

NMH werden wegen der konstanteren Pharmakokinetik mit verlängerter HWZ und verlängertem Applikationsintervall, der geringeren Inzidenz einer HIT-II und der geringeren thrombinabhängigen Thrombozyteninteraktion im klinischen Alltag breit eingesetzt.

Bei s.c.-Applikation wird die Plasmaspitzenkonzentration nach ca. 3-4 h erreicht. Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Eliminations-HWZ 4-6 h. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) werden bei regelmäßiger Applikation höhere Maximalkonzentrationen erreicht, und die Eliminations-HWZ ist auf bis zu 16 h verlängert – unter Beachtung der präparatespezifischen Fachinformationen ist daher ggf. eine Dosisreduktion sowie eine Kontrolle der Anti-Xa-Aktivität erforderlich [20].

In Tabelle 4 sind maximale präparatespezifische Dosierungen zur Thrombembolieprophylaxe dargestellt. Eine therapeutische Antikoagulation erfolgt meist körpertypisch adaptiert mit täglich 1-2 Applikationen (siehe substanzspezifische Fachinformationen).

- Bei nierengesunden Patienten soll zwischen der prophylaktischen NMH-Gabe und der Punktion/Kathetermanipulation ein Intervall von mindestens 12 h liegen.
- Die erste postpunktionelle Gabe (prophylaktisch oder therapeutisch) soll frühestens nach 4 h erfolgen.
- Wird bei niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) unter prophylaktischer Gabe von NMH im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einer rückenmarksnahen Regionalanästhesie gestellt, soll ein Intervall von 4-5 HWZ (4-5 x 6 h) eingehalten werden. Ferner kann bei niereninsuffizienten Patienten die Bestimmung einer Anti-Xa-Aktivität erwogen werden; bei Werten $< 0,1$ E/ml ist eine Punktion/Kathetermanipulation unbedenklich.

Tabelle 4

Zugelassene Dosierungen zur venösen Thrombembolieprophylaxe – nach [1].

Präparat	Maximale prophylaktische Tagesdosis
Unfraktioniertes Heparin	3 x 5.000 IE oder PTT im Referenzbereich
Certoparin (Mono Embolex®)	1 x 3.000 aXaE s.c.
Dalteparin (Fragmin®)	1 x 5.000 aXaE s.c.
Enoxaparin (Clexane®)	1 x 40 mg s.c.
Nadroparin (Fraxiparin®)	1 x 2.850 aXaE s.c. (0,3 ml) oder gewichtsadaptiert max. 1 x 5.700 aXaE s.c.
Reviparin (Clivarin®)	1 x 1.750–3.436 IE aXaE s.c.
Tinzaparin (Innohep®)	1 x 3.500 aXaE s.c.
Fondaparinux (Arixtra®)	1 x 2,5 mg s.c.
Danaparoid (Orgaran®)	2 x 750 IU s.c.
Desirudin (Revasc®)	2 x 15 mg s.c.
Rivaroxaban (Xarelto®)	1 x 10 mg p.o.
Apixaban (Eliquis®)	2 x 2,5 mg p.o.
Dabigatran (Pradaxa®)	1 x 150–220 mg p.o. bei Niereninsuffizienz 1 x 75–150 mg p.o.

aXaE = anti-Faktor Xa-Einheiten; PTT = Partial Thromboplastin Time, partielle Thromboplastinzeit.
i.v. = intravenös; p.o. = per os; s.c. = subkutan

- Unter therapeutischer Dosierung soll das Intervall zwischen der letztmaligen Applikation und der neuroaxialen Blockade mindestens 24 h (4-5 HWZ) betragen.
- Bei Komedikation mit niedrigdosierter ASS (100 mg/d) sollen NMH in prophylaktischer Dosierung 36-42 h vor geplanter Punktion/Kathetermanipulation pausiert werden. Bei therapeutischer NMH-Gabe soll das Intervall auf mindestens 48 h ausgedehnt und darüber hinaus die Anti-Xa-Aktivität bestimmt werden [14].

Fondaparinux

Fondaparinux (Arixtra®) ist ein synthetischer AT-abhängiger F Xa-Inhibitor.

Fondaparinux ist zur Behandlung oberflächlicher Venenthrombosen, der Prophylaxe und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose und/oder Lungenarterienembolie sowie zur Therapie des ACS (Akutes Koronarsyndrom) zugelassen. Insbesondere bei Patienten zur Knie-/Hüftgelenkendoprothetik sowie bei hüftnahen Frakturen gilt Fondaparinux gegenüber den niedermolekularen Heparinen als überlegen [21].

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 60 min nach s.c.-Injektion erreicht. Bei einer Eliminations-HWZ von 15-20 h ist eine einmalige tägliche Applikation ausreichend. Bei Niereninsuffizienz muss infolge der renalen Elimination und langen HWZ mit einer Kumulation gerechnet werden [22] – daher wird ab einer Kreatinin-Clearance von 20-50 ml/min eine Dosisreduktion empfohlen; bei einer Kreatinin-Clearance <20 ml/min ist Fondaparinux kontraindiziert.

- Fondaparinux ist ausschließlich zur postoperativen Antikoagulation zugelassen und soll frühestens 6 h nach Beendigung des Eingriffs eingesetzt werden.
- Wegen der über die ersten Therapie-tage steigenden Plasmakonzentration und der Gefahr der Kumulation bei Niereninsuffizienz soll ein Intervall von 36-42 h zwischen der letzten Gabe und einer Punktion/Kathetermanipulation eingehalten werden [1, 14].
- Bei therapeutischer Antikoagulation mit Fondaparinux soll wegen der langen HWZ und des erheblichen Kumulationspotenzials auf eine neuroaxiale Blockade verzichtet wer-

den. Wird unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung dennoch die Indikation gestellt, soll die Anti-Xa-Aktivität bei Punktion/Kathetermanipulation <0,1 E/ml sein.

Danaparoid

Das Heparinoid Danaparoid (Orgaran®) ist ein AT-abhängiger F Xa-Inhibitor.

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

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 4-5 h nach s.c.-Gabe erreicht. Wegen der langen Eliminations-HWZ von 22-24 h und der zweimal täglichen Applikation in prophylaktischer Dosierung wird auch bei nierengesunden Patienten kein relevanter Talspiegel erreicht. Wegen der renalen Elimination ist bei niereninsuffizienten Patienten 1-2 x pro Woche die Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität zu empfehlen.

- Wegen der langen HWZ sowie der Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz sollen bevorzugt Single-Shot-Regionalanästhesien durchgeführt werden [23].
- Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einer neuroaxialen Blockade mit Katheteranlage gestellt, soll Danaparoid in prophylaktischer Dosierung 48 h präoperativ pausiert und eine Messung der Anti-Xa-Aktivität durchgeführt werden; bei Werten <0,1 E/ml ist eine Punktion/Kathetermanipulation unbedenklich.
- Unter therapeutischer Danaparoid-Gabe wird von einer rückenmarksnahen Regionalanästhesie abgeraten.

Hirudine

Wirkmechanismus

Die von Wirkstoffen des Blutegels abgeleiteten rekombinanten Hirudine Desirudin (Revasc®) und Bivalirudin (Angiox®) sind parenteral ap-

plizierbare direkte Thrombininhibitoren (DTI), die zur Wirkung keine Ko-faktoren wie AT benötigen. Im Gegensatz zu Heparinen können Hirudine auch an Fibrin gebundenes Thrombin inaktivieren und so ein weiteres Thrombuswachstum inhibieren.

Desirudin ist zur Thromboseprophylaxe nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen.

Etwa 30 min nach s.c.-Injektion tritt eine Verlängerung der aPTT ein, die nach 2 h das Maximum erreicht [24]. Trotz der kurzen HWZ von 120 min ist die aPTT jedoch noch 8 h nach prophylaktischer Gabe verlängert. Die Anwendung von Desirudin ist bei einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min und schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Laut Herstellerinformation soll bei leichten bis mäßigen Nieren- und Leberfunktionsstörungen die aPTT überwacht werden.

- Für eine neuroaxiale Blockade unter Desirudin soll ein Intervall von mindestens 8-10 h zwischen letzter Applikation und Punktion/Kathetermanipulation eingehalten werden.
- Bei einer antithrombotischen Kombinationstherapie soll auf eine neuroaxiale Blockade verzichtet werden.
- Für niereninsuffiziente Patienten ist die präpunktionelle Bestimmung der aPTT obligat [23].
- Nach der Punktion/Kathetermanipulation soll ein Abstand von mindestens 6 h zur Gabe von Desirudin eingehalten werden.

Bivalirudin dient zur Antikoagulation bei Erwachsenen, die sich einer PCI (Percutaneous Coronary Intervention; perkutanen Koronarintervention) – einschließlich Patienten mit STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction; akuter Myokardinfarkt mit persistierender ST-Hebung) und primärer PCI – unterziehen; darüber hinaus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. NSTEMI (non-STEMI; akuter Myokardinfarkt ohne ST-Hebung) bei einem Notfalleingriff oder frühzeitiger Intervention.

- Da Bivalirudin mit ASS und Clopidogrel kombiniert wird, sind neuroaxiale Blockaden unter Bivalirudin kontraindiziert.

Argatroban

Argatroban (Argatra®) ist ein reversibler DTI.

Argatroban wird zur therapeutischen Antikoagulation bei Patienten mit HIT-II eingesetzt.

Argatroban wird ausschließlich hepatisch eliminiert; bei leberinsuffizienten Patienten ist eine Dosisreduktion erforderlich.

Konstante Plasmakonzentrationen werden 1-3 h nach Infusionsbeginn erreicht. Zur therapeutischen Antikoagulation wird eine 1,5-3-fache Verlängerung der aPTT angestrebt. Die Plasma-HWZ beträgt 35-45 min; bei normaler Leberfunktion ist 2-4 h nach Infusionsende mit einer Normalisierung der aPTT zu rechnen [25].

- Wird Argatroban zur Prophylaxe einer tiefen Venenthrombose verabreicht (off-label use), soll bei Patienten mit normaler Leberfunktion ein Intervall von 4 h vor Punktion/Kathetermanipulation eingehalten und die aPTT kontrolliert werden.
- Die nächste Gabe nach Punktion/Kathetermanipulation darf nach einem Intervall von 5-7 h erfolgen.
- Wird Argatroban zur therapeutischen Antikoagulation bei manifester HIT-II verabreicht, ist eine neuroaxiale Blockade – wegen des hohen Thrombembolierisikos infolge periinterventioneller Pausierung einerseits und der häufig mit HIT-II assoziierten Organversagen und Gerinnungsstörungen andererseits – kontraindiziert [14].

Direkte orale Antikoagulanzen

Allgemeines

Als direkte orale Antikoagulanzen (DOAC) wird eine zunehmende Zahl von Substanzen bezeichnet, deren gerinnungshemmende Wirkung – im Unterschied zu den Vitamin-K-Antagonisten

oder Kumaninen – nicht Vitamin-K-abhängig erfolgt. Der früher verwendete Begriff neue orale Antikoagulanzen (NOAC) ist verlassen worden. Die F Xa-Inhibitoren tragen durchgängig die Buchstabenkombination „xa“ im internationalen Freinamen.

Dabigatran

Dabigatran (Pradaxa®) ist ein reversibler oraler DTI.

In niedriger Dosierung (1 x 150 mg/d bzw. 1 x 220 mg/d) ist Dabigatran zur Thrombembolieprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen, in zwei höheren Dosierungen (2 x 110 mg/d bzw. 2 x 150 mg/d) zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sowie zur Sekundärprophylaxe venöser Thrombembolien (2 x 150 mg/d).

Maximale Plasmakonzentrationen werden 1,5-3 h nach Einnahme erreicht [26]. Die HWZ bei Nierengesunden beträgt 14-17 h; wegen der hohen renalen Elimination (80%) ist sie bei einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min auf 16-18 h und bei terminaler Niereninsuffizienz auf 28 h verlängert [27]. Bei einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min ist Dabigatran kontraindiziert.

Nach oraler Aufnahme und Resorption wird das Prodrug Dabigatranetexilat durch Leber- und Plasma-Esterasen in die aktive Wirksubstanz Dabigatran überführt, dessen Bioverfügbarkeit von 6-7% jedoch gering ist. Dies ist teilweise durch den in der Darmmukosa exprimierten Effluxtransporter P-Glykoprotein – und den von ihm induzierten Export von Dabigatranetexilat in das Darmlumen – zu erklären, so dass **Medikamenteninteraktionen mit P-Glykoprotein** klinisch relevant sind.

- P-Glykoprotein-Inhibitoren erhöhen die Bioverfügbarkeit und das Blutungsrisiko. Die gleichzeitige Einnahme von Dabigatran und starken P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ketoconazol (systemisch), Itraconazol, Ciclosporin, Dronedaron und Tacrolimus ist kontraindiziert. Unter

Komedikation mit Amiodaron, Chinidin, Verapamil, Clarithromycin, Posaconazol und Ticagrelor sollen regelmäßige Laborkontrollen (Tab. 3) und präparatespezifisch ggf. eine Dosisanpassung erfolgen. Die gleichzeitige Einnahme von P-Glykoprotein-Induktoren wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin schwächt die Wirkung von Dabigatran dagegen ab.

- Laut Herstellerinformation ist auch die gleichzeitige Einnahme von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI; Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) und selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI; Selective Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor) mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert.

Unter zusätzlicher niedrigdosierter Einnahme von ASS war für Dabigatran in niedriger Dosierung kein erhöhtes Risiko für postpunktionelle spinale Hämatome nachweisbar [28]. Generelle Rückschlüsse auf die Sicherheit von Dabigatran bei neuroaxialen Blockaden sind wegen der geringen Inzidenz spinaler Hämatome und der unzureichenden Datenlage derzeit jedoch nicht möglich – bisher wurde zumindest ein spontanes spinale Hämatom unter Dabigatran-Therapie beschrieben [29].

- Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung eine neuroaxiale Blockade unter Dabigatran (1×150–220 mg/d) durchgeführt, soll bei Nierengesunden ein Intervall von 28–34 h zwischen letzter Gabe und Punktion/Kathetermanipulation eingehalten werden. Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) soll neben einer Dosisreduktion (siehe Fachinformation) das Intervall auf 4–5 HWZ erhöht werden, wobei die HWZ mit zunehmender Niereninsuffizienz steigt.
- Bei höherer Dosierung (maximal 2×110–150 mg/d) wird ein Intervall von 56–85 h (4–5 HWZ) empfohlen.
- Die erste Gabe nach Punktion/Kathetermanipulation soll in reduzierter Dosis (75 bzw. 110 mg) und frühestens nach 6 h erfolgen.

Während die Prothrombinzeit (PT) relativ unempfindlich gegenüber der Dabigatran-Wirkung ist, verlängert Dabigatran in therapeutischer Dosierung die aPTT. Das sensitivste Verfahren zum Ausschluss eines Dabigatran-Effekts ist eine normwertige Thrombinzeit (TT), da diese auch bei Talspiegeln noch verlängert ist. Zur quantitativen Bestimmung der Dabigatran-Konzentration – unabhängig von der „Ausgangshämostase“ – kann auch die „diluted TT“ (Hemoclot Thrombin Inhibitory Essay) bestimmt werden [30].

Idarucizumab (Praxbind®) ist ein monoklonaler Antikörper, der Dabigatran selektiv bindet und die Wirkung aufhebt. Aufgrund erster prospektiver Kohortenstudien wurde Idarucizumab durch die EMA (European Medicines Agency; Europäische Arzneimittelbehörde) zur Aufhebung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung bei Patienten mit dringlicher oder Notfallmäßiger Operationsindikation sowie bei Patienten mit akuten lebensbedrohlichen Blutungen zugelassen [31,32]. In Deutschland ist Idarucizumab seit Januar 2016 erhältlich.

Rivaroxaban

Rivaroxaban (Xarelto®) ist ein direkter F Xa-Inhibitor zur oralen Applikation.

In niedriger Dosierung (1×10 mg) ist Rivaroxaban zur Thrombembolieprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen, in höherer Dosierung bei Vorhofflimmern (1×20 mg, bei Niereninsuffizienz 1×15 mg/d) sowie zur Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie bei Erwachsenen (2×15 mg über 21 d, danach 1×20 mg; bei Niereninsuffizienz 1×15 mg/d). In einer Dosierung von 2×2,5 mg ist die Substanz darüber hinaus seit dem Jahr 2013 zur Sekundärprophylaxe des ACS zugelassen.

Nach oraler Aufnahme wird die Plasmaspitzenkonzentration nach 2,5–4 h

erreicht. Die HWZ beträgt 5–9 h, sie ist bei älteren Patienten auf 11–13 h verlängert. Etwa ein Drittel der Substanz wird unverändert renal eliminiert, zwei Drittel werden hepatisch metabolisiert und zu gleichen Anteilen über Nieren und Fäzes ausgeschieden [33]. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <15 ml/min) oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Rivaroxaban kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und systemischen Azol-Antimykotika sowie HIV-Proteaseinhibitoren ist wegen Interaktionen mit dem Cytochrom-P450-Enzym CYP3A4 und P-Glykoprotein-Transporter kontraindiziert. P-Glykoprotein-Induktoren wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin können die Wirkung abschwächen.

Die Sicherheit neuroaxialer Blockaden unter oraler Antikoagulation mit Rivaroxaban kann wegen der geringen Erfahrung derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Bisher wurde zumindest ein spontanes Hämatom nach Einsatz von Rivaroxaban beschrieben [34]; im Jahr 2014 folgte ein Bericht über ein spinale Hämatom, das in geringem Zeitabstand zu einer rückenmarksnahen Regionalanästhesie unter einer Kombination dreier Antikoagulanzen (Warfarin, Enoxaparin und Rivaroxaban) auftrat [35].

- Zwischen der niedrigdosierten Gabe von Rivaroxaban (10 mg/d) und einer neuroaxialen Blockade soll ein Intervall von 22–26 h eingehalten werden. Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–80 ml/min) oder höherer Dosierung (1–2×15 mg/d, 1×20 mg/d) soll das Intervall auf 44–65 h (4–5 HWZ) verlängert werden.
- Nach Punktion/Kathetermanipulation sollen 4–5,5 h bis zur nächsten Gabe vergehen.
- Bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern soll auf eine neuroaxiale Blockade verzichtet werden.
- Zur quantitativen Beurteilung der Wirkung kann die Rivaroxaban-kalibrierte Anti-Xa-Aktivität bestimmt werden [36].

Apixaban

Apixaban (Eliquis®) ist ein oraler, reversibler, selektiver F Xa-Inhibitor.

In einer Dosierung von 2x2,5 mg/d ist Apixaban zur Prophylaxe venöser Thrombembolien bei Erwachsenen nach Hüft- und Kniegelenkendoprothetik sowie zur Sekundärprophylaxe rezidivierender tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien (nach 6 Monaten) zugelassen; in höherer Dosierung von 2x5 mg/d darüber hinaus zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Bei Patienten mit zwei der folgenden Kriterien ist die „therapeutische“ Dosis auf 2x2,5 mg/d zu reduzieren: Alter >80 Jahre, Körpergewicht ≤60 kg, Plasma-Kreatinin ≥1,5mg/dl. Zur Therapie einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie ist Apixaban in einer initialen Dosierung von 2x10 mg/d über 7 Tage (gefolgt von 2x5 mg/d) zugelassen.

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 1-3 h nach Applikation erreicht; die Eliminations-HWZ beträgt 10-15 h [37]. Die Elimination erfolgt zu drei Vierteln hepatisch oder biliär; lediglich ein Viertel wird renal eliminiert, so dass bei milder oder moderater Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30-80 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich ist. Apixaban ist bei schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatinin-Clearance <15 ml/min kontraindiziert [38], ebenso bei gleichzeitiger Einnahme von Azol-Antimykotika und HIV-Proteaseinhibitoren. Induktoren des P-Glykoproteins und CYP3A4 wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin und Phenytoin können die Plasmakonzentration von Apixaban reduzieren.

Die Erfahrung mit Apixaban und neuroaxialen Blockaden ist begrenzt, so dass derzeit keine abschließende Beurteilung der Sicherheit bei neuroaxialen Blockaden möglich ist.

- Wird im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung eine neuroaxiale Blockade unter Apixaban durchge-

führt, sollen unter niedriger/prophylaktischer Dosierung (2x2,5 mg/d) nach letzter Gabe mindestens 26-30 h, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-50 ml/min oder Plasma-Kreatinin ≥1,5 mg/dl) 40-75 h (4-5 HWZ) abgewartet werden. Bei höherer therapeutischer Dosierung (2x5 mg/d bzw. 2x2,5 mg/d bei Patienten mit Plasma-Kreatinin ≥1,5 mg/dl und/oder Alter ≥80 Jahre und/oder Körpergewicht ≤60 kg) soll ebenfalls ein Intervall von 40x75 h (4x5 HWZ) eingehalten werden.

- Nach Punktion/Kathetermanipulation sollen mindestens 5-7 h vor der nächsten Gabe von Apixaban vergehen.
- Bei zusätzlicher Thrombozytenaggregationshemmung soll auf eine neuroaxiale Blockade verzichtet werden [38].
- Die Bestimmung der Apixaban-kalibrierten Anti-Xa-Aktivität ermöglicht eine quantitative Aussage zum Substanzeffekt [13].

Edoxaban

Edoxaban (Lixiana®) ist ein oraler, reversibler, direkter und selektiver F Xa-Inhibitor.

Edoxaban ist seit August 2015 in einer Dosierung von 1x60 mg/d zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sowie zur Rezidivprophylaxe und Therapie (nach fünftägiger parenteraler Antikoagulation) der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie zugelassen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15-50 ml/min, einem Körpergewicht ≤60 kg oder gleichzeitiger Anwendung von P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketokonazol ist eine Dosisreduktion auf 1x30 mg/d erforderlich.

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 1-2 h nach Applikation erreicht. Bei nierengesunden Patienten beträgt die HWZ 10-14 h. Die Metabolisierung

erfolgt hauptsächlich durch Hydrolyse; nur ein geringer Teil (4%) wird über Cytochrom-P metabolisiert. Edoxaban wird zu 35% renal eliminiert, der Rest über die Faeces [39]. Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <15 ml/min) und schwerer Leberfunktionsstörung ist Edoxaban kontraindiziert.

Aufgrund mangelnder Erfahrung mit Edoxaban im perioperativen Umfeld beruhen die folgenden Empfehlungen **ausschließlich** auf den pharmakokinetischen Eigenschaften des Präparats – im Zweifel soll auf eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie verzichtet werden.

- Nach heutigem Kenntnisstand erscheint nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse und bei nierengesunden Patienten eine neuroaxiale Blockade/Katheterentfernung 40-60 h nach letzter Gabe von Edoxaban (1x60 mg) möglich.
- Die nächste Dosis kann ggf. 6-7 h nach Punktion/Kathetermanipulation appliziert werden.
- Laborchemisch lässt sich die Edoxaban-Wirkung **am ehesten** über die Anti-Xa-Aktivität bestimmen [40].

Vitamin-K-Antagonisten

Unter therapeutischer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder Kumarinen (Phenprocoumon, Warfarin, Acenocoumarol) sind neuroaxiale Blockaden kontraindiziert.

- Erst nach laborchemisch gesicherter Normalisierung der Gerinnung (INR <1,4), die mehrere Tage beansprucht, dürfen neuroaxiale Blockaden durchgeführt bzw. liegende Katheter entfernt werden.
- Die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten soll erst nach Katheterentfernung erfolgen.
- Die Substitution von Vitamin K oder Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (PPSB) ist aufgrund des erhöhten Thrombembolierisikos nur in Ausnahmefällen gerechtfertigt.

Thrombozytenaggregationshemmer

Allgemeine Aspekte

Nach den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie soll die ASS-Einnahme zur Sekundärprävention eines Myokardinfarkts perioperativ grundsätzlich fortgeführt werden [41].

Das perioperative Absetzen von ASS bei Hochrisikopatienten (Z. n. Stentimplantation, instabiles Koronarsyndrom) ist mit vermehrten thrombotischen Ereignissen und erhöhter Morbidität und Mortalität assoziiert [42,43].

Als harte Kontraindikation zur Fortführung der niedrigdosierten ASS-Einnahme (100 mg/d) gelten lediglich intrakranielle Operationen, während Tonsillektomien und Prostataktomien – wegen der Möglichkeit zur lokalen Blutstillung – allenfalls als relative Kontraindikationen gelten [44].

- Während die **alleinige** niedrigdosierte Gabe von ASS (≤ 100 mg/d) keine Kontraindikation für eine neuroaxiale Blockade ist, müssen bei allen anderen Thrombozytenaggregationshemmern substanzspezifische Intervalle zwischen der letztmaligen Einnahme und der Punktion/Kathetermanipulation eingehalten werden.
- Wegen der häufig irreversiblen Thrombozytenaggregationshemmung muss neben der Pharmakokinetik des jeweiligen Thrombozytenaggregationshemmers auch der Thrombozytenumsatz in die Berechnung des zu beachtenden Intervalls eingehen.
- Da die Verweildauer der Thrombozyten im Blut im Bereich von 5-11 Tagen liegt und täglich 10-15 % des Thrombozytenpools ersetzt werden, sind nach 5-7 Tagen 50-105 % des Thrombozytenpools mit funktionsfähigen Thrombozyten ausgetauscht [45].

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS; Aspirin®) führt durch Acetylierung eines Se-

rin-Restes der Cyclooxygenase-1 (COX-1) und verminderte Synthese von Thromboxan-A₂ zu einer – für die gesamte Lebensdauer des Thrombozyten – irreversiblen Aggregationshemmung [19].

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 30-40 min nach oraler Einnahme erreicht [46].

Unter niedrigdosierter ASS-Medikation ist das perioperative Blutungsrisiko um das 1,4-1,5-fache erhöht [47,48], wobei insbesondere ASS-Dosierungen über 100 mg/d mit einer höheren Blutungsrate assoziiert sind [48].

- Wegen der hohen Fallzahl neuroaxialer Blockaden unter niedrigdosierter ASS-Therapie (≤ 100 mg/d) und fehlenden Hinweisen auf vermehrte spinale Hämatome in Deutschland seit dem Jahr 2007 [8] gilt die neuroaxiale Punktion bei dieser Dosierung – trotz der Studie von Devereaux et al. [48] – weiterhin als unbedenklich [1].
- Bei gleichzeitiger Gabe von ASS und Heparinen steigt das blutungsbedingte Komplikationsrisiko bei neuroaxialen Blockaden an [49,50].
- Falls unter einer Kombinationstherapie von niedrigdosiertem ASS mit weiteren antithrombotischen Medikamenten (wie Heparin, Hirudinen und DOAC) nach sorgfältiger individueller Risiko-Nutzen-Abwägung eine neuroaxiale Blockade erfolgen soll, soll das Intervall vor Punktion/Kathetermanipulation 4-5 HWZ betragen.
- Ausnahme: Bei Kombinationstherapien von niedrigdosiertem ASS und NMH oder Fondaparinux in prophylaktischer Dosierung soll ein Zeitintervall von 36-42 h vor Punktion/Kathetermanipulation eingehalten werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von ASS (≤ 100 mg/d) und therapeutischer NMH-Gabe soll das Zeitintervall auf mindestens 48 h verlängert werden und darüber hinaus die Anti-Xa-Aktivität bestimmt werden. Die Indikation zur Bestimmung der Anti-Xa-Aktivität soll auch bei Kombinationstherapie mit Fondaparinux großzügig gestellt werden.

P2Y₁₂-Inhibitoren – ADP-Rezeptor-Antagonisten

Grundlagen

Die an der Oberfläche der Thrombozyten exprimierten Purin-Rezeptoren P2Y₁ und P2Y₁₂ stimulieren durch Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) die Thrombozytenaggregation. Während die ADP-vermittelte Aktivierung der Thrombozyten über P2Y₁ von den ADP-Rezeptor-Antagonisten nicht verhindert wird, hemmen diese Substanzen die P2Y₁₂-vermittelte Stabilisierung von Thromben und wirken so der Thrombosierung insgesamt entgegen [19].

Zur Gruppe der P2Y₁₂-Inhibitoren bzw. ADP-Rezeptor-Antagonisten gehören die irreversibel wirkenden Thienopyridine Clopidogrel, Ticlopidin und Prasugrel sowie das reversibel wirkende Cyclopentyltriazolpyrimidin Ticagrelor.

Clopidogrel

Das Thienopyridin Clopidogrel (Plavix®) ist ein irreversibler P2Y₁₂-Inhibitor und wird in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [51] nur noch bei Kontraindikationen gegen die neueren P2Y₁₂-Inhibitoren empfohlen.

Nach oraler Einnahme und hepatischer Metabolisierung des Prodrugs sind etwa 7,5% als aktiver Metabolit verfügbar – der komplexe Stoffwechselprozess in zwei Schritten, eine evtl. vorliegende Genmutation mit reduzierter Cytochrom-P-Aktivität und Medikamenteninteraktionen bedingen jedoch eine interindividuell deutlich variable Hemmung der Thrombozytenaggregation [52]. Die Plasmaspitzenkonzentration des Prodrug wird 1-2 h nach oraler Gabe erreicht, die eigentliche Wirkung ist nach maximal 6 h voll ausgeprägt [19]. Die Elimination erfolgt zu je 50% via Fäzes und Urin. Trotz der kurzen HWZ des aktiven Metaboliten von 8 h bleibt die klinische Wirkung wegen der irreversiblen Hemmung während der gesamten Lebensdauer der Thrombozyten bestehen.

- Bei einer neuroaxialen Blockade unter Clopidogrel-Therapie soll zwischen der letzten Einnahme und der Punktion/Kathetermanipulation ein Intervall von 7-10 Tagen eingehalten werden.
- Infolge der langen Zeitspanne bis zur maximalen Thrombozytenaggregationshemmung darf die nächste Clopidogrel-Gabe – jedoch nicht in Aufsättigungsdosis – sofort nach Katheterentfernung erfolgen.
- Standardisierte Verfahren zur Überwachung der Thrombozytenfunktion unter Clopidogrel-Medikation fehlen weitgehend [53].

Ticlopidin

Das Thienopyridin Ticlopidin (Ticlid®) ist ein irreversibler P2Y₁₂-Inhibitor und wird aufgrund schwerwiegender hämatologischer Komplikationen – wie Agranulozytose, aplastische Anämie und Neutropenie – nur noch selten verwendet [54].

- Neuroaxiale Blockaden sollen frühestens 7-10 Tage nach Pausieren der Substanz erfolgen.
- Die nächste Dosis kann sofort nach Punktion/Kathetermanipulation verabreicht werden.

Prasugrel

Das Thienopyridin Prasugrel (Effient®) ist ein irreversibler P2Y₁₂-Inhibitor und in Kombination mit ASS zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten mit ACS und/oder PCI zugelassen.

Zur Aufsättigung werden 1x60 mg, als Erhaltungsdosis 1x10 mg/d verabreicht. Bereits 30 min nach oraler Applikation des Prodrugs wird die Plasmaspitzenkonzentration des aktiven Metaboliten gemessen. Die Verstoffwechselung erfolgt Cytochrom-P-450 abhängig. Mit einer maximal aggregationshemmenden Wirkung (auf 75-85% der Thrombozyten) bereits 2-4 h nach Gabe der Aufsättigungsdosis ist Prasugrel schneller

und effektiver als Clopidogrel [55]. Die Elimination erfolgt zu 68% renal, der Rest wird fäkal eliminiert. Aufgrund der irreversiblen Hemmung hält die Wirkung während der gesamten Lebensdauer der Thrombozyten an. Bei Patienten über 75 Jahre, geringem Body-Mass-Index, Schlaganfall in der Anamnese oder aortokoronarer Bypassoperation besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko.

- Bei einer neuroaxialen Blockade unter Prasugrel-Medikation soll ein Intervall von mindestens 7-10 Tagen zwischen der letzten Gabe und der Blockade liegen.
- Die nächste Dosis darf 7 Stunden nach Punktion/Kathetermanipulation – jedoch nicht als Aufsättigungsdosis – verabreicht werden.

Ticagrelor

Neben einer reversiblen Hemmung der Thrombozytenaggregation über Hemmung am P2Y₁₂-Rezeptor erhöht Ticagrelor (Brilique®) darüber hinaus den Adenosin-induzierten koronaren Blutfluss und hemmt die ADP-induzierte Vasokonstriktion [56].

Als Kombinationstherapie mit ASS ist Ticagrelor zur Prävention thrombotischer Ereignisse bei allen Patienten mit ACS – unabhängig von einer medikamentösen, interventionellen oder chirurgischen Therapie – indiziert.

Ticagrelor ist kein Prodrug, sondern wirkt direkt; die Plasmaspitzenkonzentration wird 2-4 h nach Gabe der oralen Erhaltungsdosis von 2x90 mg/d bzw. 30 min der oralen Aufsättigungsdosis von 1x180 mg erreicht. Aufgrund des schnellen Wirkeintritts und der kurzen HWZ von 7-8,5 h [57] wird Ticagrelor zweimal täglich eingenommen. Die Elimination erfolgt fäkal. Ursache der biologischen Wirkungsverlängerung auf bis zu 5 Tage ist ein aktiver Metabolit. Mit einer maximalen Thrombozytenaggregationshemmung von 70-80% ist Ticagrelor – bei vergleichbarem prozeduralem Blutungsrisiko – effizienter als Clopidogrel. Für Ticagrelor wurde jedoch ein erhöhtes Risiko für spontane

gastrointestinale und intrakranielle Blutungen nachgewiesen.

- Wird nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einer neuroaxialen Blockade gestellt, soll ein Intervall von mindestens 5 Tagen zur letzten Einnahme eingehalten werden.
- Die nächste Gabe (90 mg) soll frühestens 6 h nach Punktion/Kathetermanipulation erfolgen.
- Die Bedeutung von Thrombozytenfunktionstests in der Beurteilung des Blutungsrisikos ist ungewiss.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren

Der Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplex bildet die gemeinsame Endstrecke für Gerinnungsaktivatoren wie Thromboxan A₂, ADP und Thrombin und damit für die von Fibrin, von-Willebrand-Faktor und anderen adhäsiven Molekülen vermittelte Quervernetzung der Thrombozyten; so dass dessen Blockade die Thrombozytenaggregation unmöglich macht [19].

Die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren (GPI) Abciximab (ReoPro®), Eptifibatid (Integrilin®) und Tirofiban (Aggrastat®) ermöglichen daher eine besonders potente Thrombozytenaggregationshemmung. GPI werden nur parenteral im Rahmen der PCI usw. sowie in Kombination mit weiteren Antikoagulanzen und ASS eingesetzt.

- Neuroaxiale Blockaden sind bei diesen Patienten kontraindiziert.
- Falls bei liegendem Epiduralkatheter eine PCI mit Einsatz von GPI notwendig wird, muss unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung über die vorherige Entfernung oder Belassung des Katheters entschieden werden.
- Erscheint die Entfernung eines Katheters unter GPI notwendig, soll nach Gabe von Abciximab 48 h und nach Gabe von Tirofiban oder Eptifibatid 8-10 h abgewartet werden. Vor der Katheterentfernung soll eine Thrombozytopenie ausgeschlossen werden.

Phosphodiesterase-Inhibitoren und Adenosin-Transport-Hemmer Dipyridamol

Dipyridamol (Aggrenox®; 200 mg Dipyridamol in Kombination mit 25 mg ASS) ist ein Pyrimidopyrimidin-Derivat, das sowohl den Adenosin-Transport als auch die Phosphodiesterase hemmt und damit vasodilatatorisch und thrombozytenaggregationshemmend wirkt [19].

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

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 2-3 h nach oraler Einnahme erreicht. Nach Glukuronidierung wird die Substanz primär biliär ausgeschieden; infolge der enterohepatischen Rezirkulation beträgt die terminale HWZ 19 h. Eine vollständige Erholung der Thrombozytenfunktion wird 2-10 Tage nach Absetzen vermutet. Der klinische Effekt ist aufgrund der starken Bindung an Albumin und saures α 1-Glykoprotein insbesondere in der perioperativen Phase mit hoher Konzentration von Akutphase-Proteinen ggf. deutlich reduziert. Die Kombinationstherapie aus Dipyridamol und ASS ist mit einer erhöhten Blutungsrate assoziiert [58].

- Wegen der erhöhten Blutungsrate und unklaren Zeitspanne bis zur vollständigen Erholung der Thrombozytenfunktion soll auf neuroaxiale Blockaden unter Dipyridamol verzichtet werden.
- Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, sollen mindestens 7-10 Tage zwischen der letzten Gabe und Punktion/Kathetermanipulation vergehen.

Cilostazol

Cilostazol (Pletal®) ist ein reversibler selektiver Phosphodiesterasehemmer und wirkt sowohl vasodilatatorisch als auch thrombozytenaggregationshemmend.

Die Zulassung (2x100 mg/d) wurde von der EMA im Jahr 2013 auf Patienten mit Claudicatio intermittens beschränkt, bei denen eine Umstellung des Lebensstils nicht zu einer Symptomverbesserung geführt hat.

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 2,7 h nach oraler Applikation erreicht; die terminale Eliminations-HWZ von Cilostazol und seiner aktiven Metaboliten wird mit 21 h angegeben [59]. Wegen der hohen renalen Eliminationsrate von 74% und der hepatischen Metabolisierung ist Cilostazol bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml/min und mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. In der Literatur wurde bisher mindestens ein spinale Hämatom nach Katheterentfernung unter Cilostazol-Therapie beschrieben [60].

- Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, sollen mindestens 42 h zwischen der letzten Gabe und der Punktion/Kathetermanipulation verstreichen [1], wobei der Hersteller elektive Operationen erst nach fünftägiger Pause von Cilostazol empfiehlt.
- Die nächste Dosis darf 5 h nach Punktion/Kathetermanipulation eingenommen werden.

Antiaggregatorische Prostaglandine

Wirkprofil

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

Iloprost

Das synthetische Prostacyclin-Analogon Iloprost (Ilomedin®) ist zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Symptomkontrolle von Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen (periphere arterielle Verschlusskrankheit, Raynaud-Syndrom), von herzinsuffizienten Patienten NYHA-III (Klassifikation New York Heart Association) sowie von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie zugelassen.

Im Rahmen eines individuellen Heilversuchs wird es darüber hinaus zur Therapie des Rechtsherzversagens (inhalativ) und zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli (i.v.) eingesetzt [61].

Die Plasma-HWZ von Iloprost beträgt etwa 30 min [61]. Obwohl bereits 2 h nach Infusionsende nur noch 10% der Gleichgewichtskonzentration nachweisbar ist, hält die klinische Wirkung länger an. Nach hepatischer und pulmonaler Metabolisierung erfolgt die Elimination zum größten Teil renal, so dass die Zufuhr bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion vorsichtig titriert werden soll. Blutungskomplikationen wie Epistaxis und Hämoptysis, aber auch lebensbedrohliche und fatal verlaufende Blutungen wurden insbesondere bei Patienten unter Kombinationstherapien mit anderen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern beschrieben.

- Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, sollen zwischen dem Ende der Iloprost-Zufuhr und der Punktion/Kathetermanipulation mindestens 2 h vergehen. Wegen der häufigen Thrombozytopenie soll die Thrombozytenzahl obligat bestimmt werden.
- Nach der Punktion/Kathetermanipulation kann nach 8 h wieder mit der Infusion begonnen werden.

Epoprostenol

Das Prostacyclin-Derivat Epoprostenol (Flolan®) ist zur Behandlung der schweren pulmonalen arteriellen Hypertonie sowie zur Hämodialyse in Notfallsituationen zugelassen, wenn Heparin kontraindiziert ist.

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

- Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, sollen mindestens 10 min zwischen der Beendigung der Infusion und der Punktion/Kathetermanipulation verstreichen. Aufgrund der häufigen Thrombo-

zytopenie soll die Thrombozytenzahl obligat bestimmt werden.

- Nach der Punktion/Kathetermanipulation kann nach 8 h wieder mit der Infusion begonnen werden.

Alternative Heilmittel

In **Deutschland** aus Echinacea, Ginkgo biloba, Knoblauch, Ginseng, Ephedra, Aloe und Zwergpalme hergestellte alternative Heilmittel gelten in Bezug auf neuroaxiale Blockaden als unbedenklich. Obwohl in der Literatur über ein einzelnes spinales Hämatom unter Knoblauch-Einnahme berichtet wurde, konnte für Knoblauch sowie für Ginkgo eine wesentliche Beeinträchtigung der Gerinnungsfunktion ausgeschlossen werden [62,63]. Für die genannten alternativen Heilmittel sind keine Wartezeiten einzuhalten.

Periphere Blockadetechniken unter Antikoagulation

Allgemeines

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

Patienten unter Antikoagulation sollen im Vorfeld einer peripheren Blockade schriftlich über das potenzielle Risiko der Hämatomentwicklung mit konsekutivem Nervenschaden aufgeklärt werden.

- Zur Vermeidung einer akzidentellen Gefäßpunktion soll die Blockade bei Patienten mit eingeschränkter Gerinnungsfunktion ultraschallgesteuert und durch einen erfahrenen Anästhesisten erfolgen.
- Einige Autoren [22] empfehlen, auch für periphere Blockaden nach Möglichkeit die gleichen Intervalle wie für neuroaxiale Blockaden einzuhalten.

Blockaden der oberen und unteren Extremität

Bei diesen Patienten sollen vor allem risikoarme Verfahren wie die axilläre

Plexusanästhesie (Ausnahme: die verlassene transarterielle Technik), interscalenäre Plexusblockade nach Meier, Femoralis-Blockade, N. ischiadicus-Blockade (posteriorer oder lateraler Zugang) gewählt werden, die bei akzidenteller Gefäßpunktion eine Kompression ermöglichen.

- Mit Ausnahme der Psoaskompartiment-Blockade sowie nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung können unter bestehender Antikoagulation alle peripheren Blockaden der oberen und unteren Extremität durchgeführt werden.
- Für die Psoaskompartiment-Blockade gelten die gleichen Intervalle wie für neuroaxiale Blockaden.

Stammblockaden

Hier gelten folgende Regeln:

- Für **Paravertebral-Blockaden** sind wegen der hohen Inzidenz von akzidentellen Gefäßpunktionen (6,8%) und Hämatomen (2,4%) die gleichen Intervalle wie bei neuroaxialen Blockaden einzuhalten [64]. Falls nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung von diesem Vorgehen abgewichen wird, soll die Blockade von einem in der ultraschallgesteuerten Punktion versierten Anästhesisten durchgeführt werden.
- Ein **Transversus-Abdominis-Plane (TABP)-Block** und ein **Ilioinguinalis-/Iliohypogastricus-Block** dürfen nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung und sonographisch gesteuert auch bei Patienten unter antithrombotischer Medikation durchgeführt werden.
- Wegen der starken Vaskularisierung der Rektusscheide (Aa. und Vv. epigastricae superiores und inferiores) gelten für den Rektusscheiden-Block dagegen die gleichen Intervalle wie für rückenmarksnähe Regionalanästhesien.
- Insbesondere bei TABP-Blöcken und Rektusscheiden-Blöcken muss bei anatomischer Nähe zur Leber eine akzidentelle Leberpunktion vermieden und ein ausreichender Sicherheitsabstand eingehalten werden.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt allen Autoren der 3. überarbeiteten Empfehlung der DGAI „Rückenmarksnähe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation“ – namentlich Frau Professor Gogarten, Herrn Professor Van Aken, Herrn Professor Riess, Herrn Professor Kessler und Herrn Professor Volk – für die angenehme und konstruktive Zusammenarbeit. Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Büttner für die Empfehlung zu peripheren Blockadetechniken unter Antikoagulation.

Literatur

1. Waurick K, Riess H, Van Aken H, Kessler P, Gogarten W, Volk T: S1-Leitlinie Rückenmarksnähe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. 3. überarb. Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. Anästh Intensivmed 2014;55:464-492
2. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L: Severe neurological complications after central neuroaxial blockades in Sweden 1990-1999. Anesthesiology 2004;101:950-959
3. Schroeder DR: Statistics: Detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. Reg Anesth Pain Med 1998; 23:183-189
4. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J: Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg 1994;79:1165-1177
5. Vandermeulen E: Is anticoagulation and central neural blockade a safe combination? Curr Opin Anaesthesiol 1999;12:539-543
6. Bateman BT, Mhyre JM, Ehrenfeld J, Kheterpal S, Abbey KR, Argalious M, et al: The risk and outcomes of epidural hematomas after perioperative and obstetric epidural catheterization: A report from the Multicenter Perioperative Outcomes Group Research Consortium. Anesth Analg 2013; 116:1380-1385
7. Guler P, Tsui B, Pathak R, Koury KM, Lee H: Retrospective analysis of the incidence of epidural haematoma in patients with epidural catheters and abnormal coagulation parameters. Br J Anaesth 2015;114:808-811
8. Volk T, Wolf A, Van Aken H, Bürkle H, Wieblack A, Steinfeldt T: Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: Analysis from the German network

Review Articles

Medical Education

- for safety in regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29: 170-176
9. Lip GYH, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane D, Crijns HJGM: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272
 10. Pisters R, Lane D, Nieuwlaet R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100
 11. Fleisher L, Beckman J, Brown K, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al: 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* 2007;50:e159-241
 12. Hawn MT, Graham L, Richman JS, Itani KM, Henderson WG, Maddox TM: Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310: 1462-1472
 13. Douketis JD: Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: A clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2010;16:3436-3441
 14. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Bürkle J: Rückenmarknahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. *Anästh Intensivmed* 2007;48:109-124
 15. Connolly G, Spyropoulos AC: Practical issues, limitations, and periprocedural management of the NOAC's. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36:212-222
 16. Baron TH, Kamath PS, McBane RD: Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-2124
 17. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thrombembolie. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf (am 18.05.2016)
 18. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI: Selected new antithrombotic agents and neuroaxial anaesthesia for major orthopedic surgery: Management strategies. *Anaesthesia* 2007;62:1154-1160
 19. Cascorbi I, Lampl L, Adams HA, Baumann G, Emmel M, Fischer D et al: Sektion Schock der DIVI: Hämostase im Schock. Teil 5: Hämostasewirksame Medikamente. *Anästh Intensivmed* 2016; 57:120-132
 20. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux M-L, Jariwala NU, Shukla U, Boutouyrie BX: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002;105:225-231
 21. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen M: Fondaparinux vs. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: A meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002;162:1833-1840
 22. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thrombembolie (VTE). AWMF Leitlinien-Register Nr. 003/001. Version vom 18. März 2009 mit eingearbeitetem Addendum vom 08. Mai 2010 zu den neuen Faktor Xa- und Thrombininhibitoren Rivaroxaban und Dabigatranetexilat
 23. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama C: Regional anaesthesia and antithrombotic agents: Recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015
 24. Verstraete M, Nurmohamed M, Kienast J, Siebeck M, Silling-Engelhardt G, Büller H, et al: Biologic effects of recombinant hirudin (Cp 39393) in human volunteers. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1080-1088
 25. Yeh RW, Jang IK: Argatroban: Update. *Am Hear J* 2006;151:1131-1138
 26. Stangier J, Clemens A: Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:9-16
 27. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D: Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate. An open label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49: 259-268
 28. Fujii T, Fujita S, Ujihira T, Sato T: Dabigatran etexilate prevents venous thromboembolism after total knee arthroplasty in Japanese patients with safety profile comparable to placebo. *J Arthroplast* 2010;25:1267-1274
 29. Bamps S, Decramer T, Vandebussche N, Verhamme P, Thijs V, Van Loon J, et al: Dabigatran-associated spontaneous acute cervical epidural hematoma. *World Neurosurg* 2015;83:257-258
 30. Baglin T: The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013;11(Suppl 1): 122-128
 31. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA et al: Idarucizumab for Dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-520
 32. Mo Y, Yam FK: Recent advances in the development of specific antidotes for target-specific oral anticoagulants. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:198-207
 33. Laux V, Perzborn E, Kubitz D, Misselwitz F: Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: A novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:515-523
 34. Jaeger M, Jeanneret B, Schaeren S: Spontaneous spinal epidural haematoma during Factor Xa inhibitor treatment (Rivaroxaban). *Eur Spine J* 2012;21:433-435
 35. Radcliff KE, Ong A, Parvizi J, Post Z, Orozco F: Rivaroxaban-induced epidural hematoma and cauda equina syndrome after total knee arthroplasty: A case report. *Orthop Surg* 2014;6:69-71
 36. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W: 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* 2013;11:756-750
 37. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz J: Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:1-22
 38. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, et al: Apixaban with antiplatelet therapy after coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708
 39. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, et al: Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50:743-753
 40. Favaloro EJ, Lippi G: Laboratory testing in the era of direct or non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A practical guide to measuring their activity and avoiding diagnostic errors. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:208-227
 41. Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery; European Society of Cardiology (ESC); Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al: Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Hear J* 2009;30:2769-2812

42. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker G: Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation – Review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414
43. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B: Coronary syndromes following aspirin withdrawal: A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:456-459
44. Knopf A, Freudelsperger L, Stark T, Scherer E: HNO-Operationen bei Patienten mit Gerinnungs- und Thrombozytenaggregationshemmung. *HNO* 2014;62:350-357
45. George JN: Platelets. *Lancet* 2000;355:1531-1539
46. Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, King Sy, Kronhauser DM: Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995; 35:1181-1186
47. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, Wehner P: Aspirin and post-operative bleeding after coronary artery bypass grafting. *Ann Surg* 2002;235:820-827
48. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al: Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370:1494-1503
49. Ruff RR, Dougherty J: Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke* 1981;12:879-881
50. Stafford-Smith M: Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996;43:129-141
51. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömlund-Lundqvist C, Borger M, et al: ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-2619
52. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, et al: Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-857
53. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer F, 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
54. Quinn MJ, Fitzgerald D: Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999;100:1667-1672
55. Bhatt DL: Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med* 2009;361:940-942
56. Nawarskas JJ, Clark S: A novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiol Rev* 2011;19:95-100
57. Teng R, Butler K: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:487-496
58. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, Sane DC: Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: Meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004;75:40-47
59. Woo SK, Kang WK, Kwon KI: Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardio-vascular effects of cilostazol in healthy humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:246-252
60. Kaneda T, Urimoto G, Suzuki T: Spinal epidural hematoma following epidural catheter removal during antiplatelet therapy with cilostazol. *J Anesth* 2008;22:290-293
61. Thiel H, Roewer N: Anästhesiologische Pharmakotherapie – Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. Stuttgart: Thieme 2009
62. Rahman K, Billington D: Dietary supplementation with aged garlic extract inhibits ADP-induced platelet aggregation in humans. *J Nutr* 2000;130:2662-2665
63. Köhler S, Funk P, Kieser M: 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* 2004;15:303-309
64. Naja Z, Lönnqvist PA: Somatic paravertebral nerve blockade. Incidence of failed block and complications. *Anaesthesia* 2001;56:1184-1188.

Korrespondenzadresse



Dr. med. Katrin Waurick

Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. A1
48149 Münster, Deutschland

Tel.: 0251 8347255

Fax: 0251 88704

E-Mail: Katrin.Waurick@ukmuenster.de