



Perioperatives Management der Antikoagulantien

Lukas Graf, Wolfgang Korte

Zentrum für Labormedizin, St. Gallen

Zusammenfassung: Auf Grund demographischer Faktoren und besserer Risikostratifizierung vergrößert sich die Gruppe der Patienten, welche oral antikoaguliert sind ständig. Naturgemäss sind somit auch mehr Patienten, die operiert werden müssen, antikoaguliert. Das periinterventionelle Vorgehen hängt einerseits vom eingesetzten Antikoagulans und andererseits vom individuellen Patientenrisiko ab. Im Vergleich zu den Vitamin K Antagonisten weisen die direkten oralen Antikoagulantien (DOACs) eine deutlich kürzere Halbwertszeit auf. In ihrem pharmakokinetischen Verhalten sind sie mit subkutan applizierten niedermolekularen Heparinen vergleichbar. Deshalb kann in der periinterventionellen Situation bei den DOACs mit einer einfachen «stop and go» Strategie gearbeitet werden, während bei Vitamin K Antagonisten in ausgewählten Fällen (hohes Thromboembolie- oder Schlaganfallsrisiko) ein «Bridging» mit einer kürzer wirksamen Substanz (z.B. niedermolekulare Heparine) notwendig sein kann. Wie bei allen Antikoagulantien können bei DOACs in der periinterventionellen Situation Blutungen als unerwünschte Wirkung auftreten. Diese sind jedoch in aller Regel wegen der kurzen Halbwertszeit gut beherrschbar, zudem sind Antidots bereits (Dabigatran) respektive in absehbarer Zeit (Faktor Xa-Inhibitoren) verfügbar.

Perioperative management of anticoagulants

Abstract: The group of patients treated with anticoagulants is increasing due to demographic factors and due to an improved risk stratification. Accordingly, more patients undergoing surgical procedures are taking anticoagulants. Periinterventional management of anticoagulation is dependent on both the anticoagulant used and the patient's individual risks. Compared to vitamin K antagonists, direct oral anticoagulants (DOACs) reveal a much shorter half-life with pharmacokinetics similar to low molecular weight heparins. Therefore, a simple «stop and go» strategy is feasible with DOACs in a perioperative setting while selected high-risk cases on vitamin K agonists need to be bridged with an anticoagulant with a shorter half-life (e.g. low molecular weight heparins). Like all other anticoagulants, DOACs also reveal an increased bleeding risk in the perioperative setting. However, most bleeding complications with DOACs are well controllable due to the short half-lives of the substances. Furthermore, antidotes are already available for dabigatran or will be available soon for factor Xa-inhibitors.

Einleitung

Zur Antikoagulation können heutzutage verschiedenste Substanzen eingesetzt werden. Einerseits kann die Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten durchgeführt werden, welche die Synthese aktiver Gerinnungsfaktoren reduzieren. Als anderes Wirkprinzip dient die Hemmung bereits aktivierter Gerinnungsfaktoren, wie dies indirekt (weil Antithrombin-vermittelt und somit Antithrombin-abhängig) durch unfraktioniertes Heparin, niedrig-molekulare Heparine (NMH: z. B. Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin) und Fondaparinux geschieht. Eine direkte, also Antithrombin-unabhängige Inhibition aktivierter Gerinnungsfaktoren kann durch Thrombin-Inhibition (verfügbarer oraler Thrombin-Inhibitor: Dabigatran) oder durch F. Xa (aktivierter Gerinnungsfaktor X)-Inhibition (verfügbare orale F. Xa-Inhibitoren: Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban) geschehen. Mit den letztgenannten Substanzen («NOACs», «Neue orale Antikoagulantien» oder «Nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulantien»; bzw. «DOACs», «direkte orale Antikoagulantien») hat

sich die Palette verfügbarer plasmatischer Antikoagulantien in den letzten Jahren dramatisch erweitert. Gleichzeitig vergrößert sich auf Grund der besseren Risikostratifizierung und auf Grund demographischer Faktoren die Population von Patienten, die Indikationen für eine Antikoagulation aufweisen, permanent. Damit geht naturgemäss auch eine kontinuierliche Vergrößerung der Gruppe jener Patienten einher, die antikoaguliert sind und sich einer Intervention oder Operation unterziehen müssen. Daher scheint es sinnvoll, den gegenwärtigen Wissenstand des periinterventionellen Managements bei antithrombotischer Therapie mit typischerweise verwendeten Antikoagulantien zusammenzufassen und darzustellen.

Absetzen der Antikoagulation

Ziel des periinterventionellen Managements bei bereits präinterventionell bestehender Antikoagulation (und auf diese Art der antithrombotischen Therapie beschränken

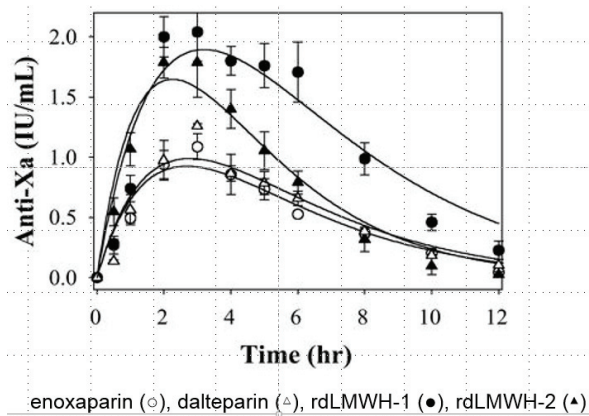


Abbildung 1. Die Pharmakokinetik von niedrig molekularen Heparinen ist mit derjenigen der DOACs vergleichbar (s. auch Abbildung 2).

wir uns in diesem Artikel) muss es sein, das Risiko für eine periinterventionelle Thrombembolie sowie für eine periinterventionelle Blutung so gering wie möglich zu halten. Somit sind für das entsprechende Vorgehen vor allem zwei wesentliche Informationsquellen zu berücksichtigen: einerseits das Wissen um die pharmakologischen Eigenschaften einer Substanz (d.h. deren Pharmakodynamik und Pharmakokinetik), andererseits die Ergebnisse definierter klinischer Anwendungsbeobachtungen dieser Substanzen.

Coumarine und die verschiedenen Heparine sind seit Jahren gut im klinischen Alltag etabliert und deren pharmakologischen Eigenschaften daher gut bekannt [1]. Coumarine zeichnen sich durch einen kontinuierlichen Wirkspiegel aus, der sich nur langsam (über Tage) verändert, wobei Acenocoumarol eine deutlich kürzere Halbwertszeit aufweist als Phenprocoumon. Um das periinterventionelle Blutungsrisiko zu reduzieren (durch einen Überhang langwirksamer Coumarine während einer geplanten Intervention) wurde daher früher das Konzept des sogenannten «bridgings» entwickelt: die langwirksame Substanz wird einige Tage vor dem Eingriff abgesetzt um bis zum geplanten Eingriff ein Abklingen der Wirkung zu erlauben; das

durch das Absetzen dieser langwirkenden Substanz scheinbar entstehende erhöhte Thrombembolierisiko wird durch die Gabe einer kurz wirksamen Substanz (v.a. niedrig molekulare Heparine) überbrückt oder eben, in Anlehnung an den englischen Ausdruck, «ge-bridged» [2].

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von verschiedenen niedrig-molekularen Heparinen sind in Abbildung 1 exemplarisch dargestellt. Es ist ersichtlich, dass diese Substanzklasse durch einem schnellen Anstieg des Wirkspiegels innerhalb von 2–4 Stunden nach Verabreichung, gefolgt von einem exponentiellen Abfall über die nächsten ca. 20 Stunden, charakterisiert ist.

Aus Abbildung 2 wird ersichtlich, dass die DOACs pharmakokinetisch ein sehr ähnliches Profil im Vergleich zu den NMH aufweisen (hier ist stellvertretend die Pharmakokinetik des Dabigatran dargestellt). Dies ist für die praktische Anwendung im klinischen Alltag relevant, da sich daraus ergibt, dass die von den NMH bekannten pharmakokinetischen Eigenschaften – normale Metabolisierung bzw. Elimination der DOACs vorausgesetzt – somit bei den DOACs vergleichbar angewendet werden können.

Dies bedeutet auch, dass – wie auch beim Einsatz von NMH bereits bekannt und hinreichend erprobt – bei präinterventionell bestehender Antikoagulation mit DOACs periinterventionell keinerlei «bridging» notwendig ist. Stattdessen kann mit einer einfachen «Stop and Go» Strategie gearbeitet werden. Dies bedeutet auch, dass bei elektiven Eingriffen in adäquatem Abstand zur geplanten Intervention das verwendete DOAC nur pausiert wird, die geplante Intervention dann durchgeführt wird und postinterventionell in adäquatem Abstand zur Intervention das DOAC wieder begonnen werden kann. Das Prinzip dieser «Stop and Go» Strategie ist in Abbildung 3 dargestellt. Wie lange das DOAC vor und nach der Intervention bzw. Operation pausiert wird hängt im Wesentlichen von der Blutungsneigung ab, welche die Patientin oder der Patient bzw. die Intervention mit sich bringen. Diese Beurteilung sollte interdisziplinär durchgeführt werden, eine entsprechende mögliche Einteilung findet sich in Tabelle 1 (nach Nagler [3]).

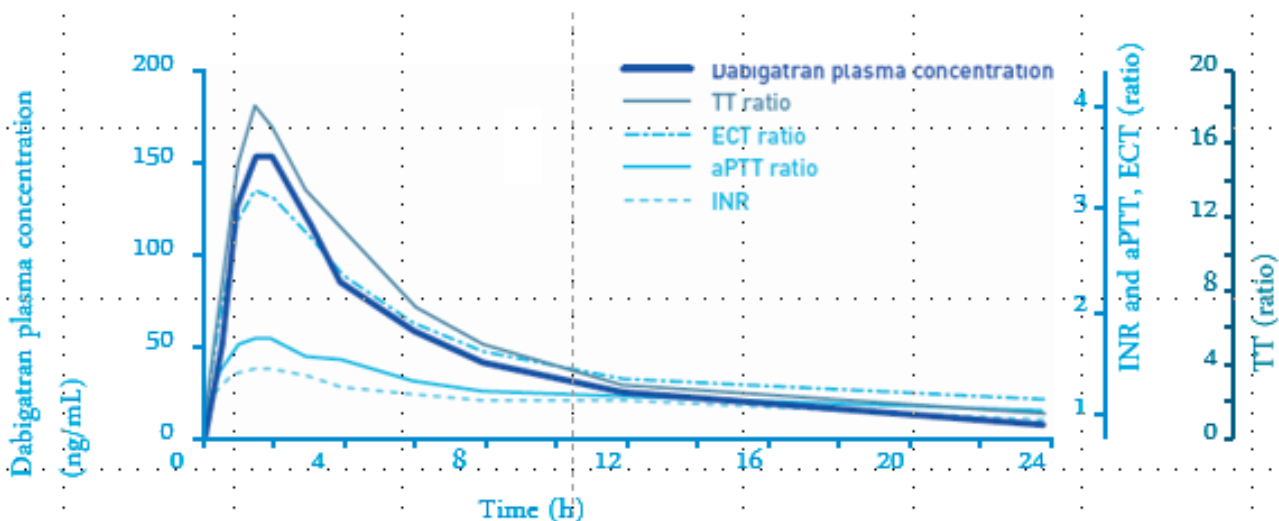


Abbildung 2. Die Pharmakokinetik von niedrig molekularen Heparinen ist mit derjenigen der DOACs vergleichbar (s. auch Abbildung 1).

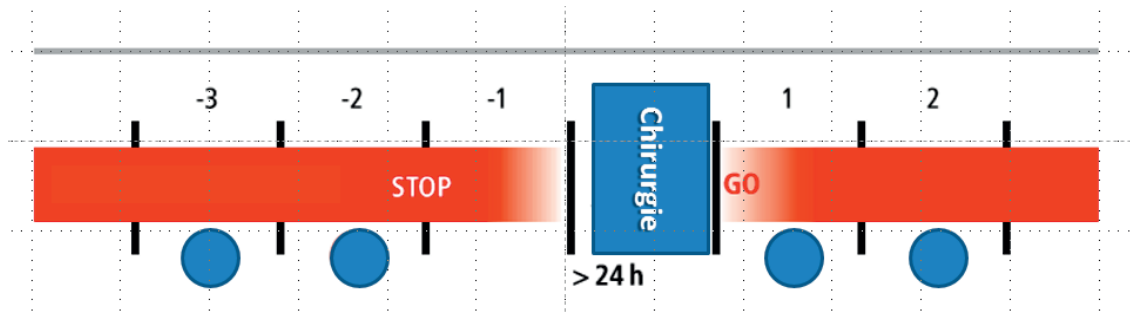


Abbildung 3. Die Vorteile der DOACs (wie auch von niedrig molekularen Heparinen) im perioperativen Setting ist die kurze Halbwertszeit, die eine «stop and go»-Vorgehensweise erlaubt.

Bei Interventionen mit tiefem und mittlerem Blutungsrisiko und ohne Hinweise auf eine gestörte Ausscheidung kann in der Regel eine Pause von 24 h Stunden verwendet werden (d.h. in den 24 h unmittelbar vor dem Eingriff («letzter präoperativer Tag») wird kein DOAC mehr gegeben). Nach erfolgter Intervention bzw. Operation ist dann zunächst *klinisch* zu prüfen, ob die Hämostase normal ist. Wenn dies der Fall ist, so kann in der Regel sechs Stunden postoperativ die Behandlung mit einem DOAC wieder aufgenommen werden.

Bei Interventionen oder Operationen mit einem erhöhten Blutungsrisiko oder bei Patienteneigenschaften, die ein erhöhtes Blutungsrisiko nahelegen, wird in der Regel ein 48 h Intervall verwendet (d.h. in den 48 h unmittelbar vor dem Eingriff («vorletzter und letzter präoperativer Tag») wird kein DOAC mehr gegeben). Postoperativ ist wiederum zunächst *klinisch* zu überprüfen ob die Hämostase normal ist; ist dies der Fall und sind laut Operateur keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen nötig, so kann die Behandlung mit einem DOAC in der Regel am ersten postoperativen Tag wieder aufgenommen werden.

Unter Umständen sind von den obigen Empfehlungen abweichende Massnahmen in Betracht zu ziehen, falls es

Hinweise auf eine möglicherweise gestörte Ausscheidung von DOACs gibt (z.B. bei Niereninsuffizienz) oder andere Gegebenheiten, die zu einer möglicherweise erhöhten Blutungsneigung führen können (z.B. Co-Medikation mit möglicher Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion).

Es kann bei (deutlicher) Niereninsuffizienz und/oder in Notfallsituationen bzw. im perioperativen Setting sinnvoll sein, die Konzentration des jeweiligen DOAC als Talspiegel bestimmen zu lassen, um eine allfällige Kumulation oder den Verlauf der DOAC-Konzentration nachweisen zu können. Daher ist es wichtig die Einnahmezeit des DOAC zu kennen, da nur dann eine sinnvolle Interpretation der Konzentrationsmessung möglich ist. Es soll an dieser Stelle aber explizit darauf hingewiesen sein, dass in der Regel eine Bestimmung des DOAC-Spiegels nicht nötig ist und daher die Spiegelbestimmung die (seltene) Ausnahme darstellt.

Um eine allfällige zusätzliche Einschränkung der Thrombozytenfunktion beurteilen zu können wäre eine zusätzliche Thrombozytenfunktionsdiagnostik nötig. Sowohl Bestimmungen der DOAC-Konzentration als auch eine allfällige Thrombozytenfunktionsdiagnostik sollten in Laboratorien durchgeführt werden, die über die entsprechende, auch klinische, Erfahrung verfügen.

Tabelle 1. Bei Pausierung der antithrombotischen Therapie muss die Länge der Pause immer individuell gegen das Blutungs- und Thrombembolie-Risiko abgewogen werden

	Hohes Risiko	Mittleres Risiko	Niedriges Risiko
Blutungskomplikationen	Intrakranielle Operationen Operationen am Spinalkanal Operationen an der Orbita / hinteren Augenkammer Grosse Tumoreingriffe Herzchirurgische Eingriffe Schilddrüsenchirurgie Leber- und Pankreasresektionen	Übrige Operationen Koloskopie, insbesondere bei Biopsie und Polypektomie ERCP mit Papillotomie Biopsien parenchymatöser Organe Reihen-Zahnextraktion, operative Zahnentfernung, kieferchirurgische Eingriffe	Transurethrale Eingriffe Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Endosonographie Hautbiopsien Dentalthygiene, parodontale Eingriffe, konservierende Eingriffe, Kronen und Brücken, Prothesen, Wurzelbehandlungen, Extraktion einzelner Zähne
Thromboembolische Komplikationen	Endoprothetik Hüftnahe Frakturen und Trümmerfrakturen Grosse Beckeingriffe Tumorchirurgie	Operationen obere Extremitäten und übrige Eingriffe untere Extremitäten Grosse Operationen (>30 min) der Viszeralchirurgie, Urologie, Gynäkologie Operationen von Lunge, Thoraxwand, Mediastinum Varizenoperation Gefässchirurgische Eingriffe	Kleine Operationen (<30 min) der Viszeralchirurgie, Urologie, Gynäkologie ohne Bettruhe Orthopädische Metallentfernung ohne Bettruhe und ohne Behinderung der Gelenkbeweglichkeit

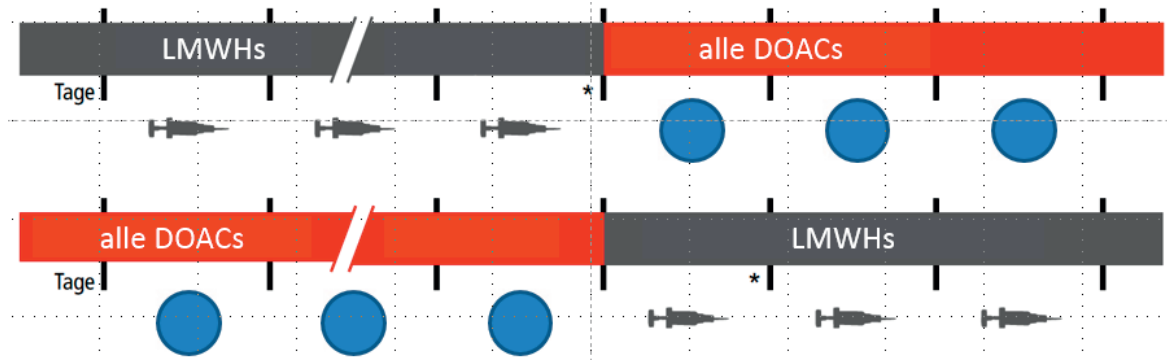


Abbildung 4. Die vergleichbaren, kurzen Halbwertszeiten der niedrig molekularen Heparine und der DOACs erlauben einen direkten Übergang von der einen auf die andere Substanzgruppe bei täglicher Dosierung.

Die DOACs haben in den letzten Jahren die Praxis der oralen Antikoagulation deutlich verändert. Dies gilt aber natürlich nur für die zugelassenen Indikationen wie perioperative Prophylaxe in der orthopädischen Chirurgie grosser Gelenke, die Schlaganfallprophylaxe beim nicht valvulären Vorhofflimmern oder die Behandlung bzw. Rezidivprophylaxe bei Thrombembolien. Daneben gibt es aber weiterhin Situationen, in denen DOACs gar nicht oder nicht «on label» eingesetzt werden können, so zum Beispiel bei künstlichen Herzklappen, bei Kindern und Adoleszenten, in der Schwangerschaft oder bei deutlich niereninsuffizienten Patienten.

Weiter oben haben wir bereits erläutert, dass auf Grund der raschen Pharmakokinetik ein perioperatives «bridging» beim Einsatz von DOACs nicht nötig bzw. nicht sinnvoll ist.

Mittlerweile kennen wir aber auch Daten die klar nahe legen, dass das perioperative bridging mittels Heparinen beim vorbestehenden Einsatz von Coumarinen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern oder nach Thrombembolien für die Patienten sehr wahrscheinlich keinen Vorteil hinsichtlich der Verhinderung von Thromboembolien mit sich bringt. Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern haben in der BRIDGE Studie bei einem mässig hohen Thrombembolierisiko (in der Studie verwendeter CHADS₂ score ca. 2.3) vom bridging nicht profitiert [4]; man muss aber darauf hinweisen, dass es für Patienten mit deutlich höherem Risiko weder für die eine («bridging») noch für die andere Vorgehensweise (kein «bridging») klare Daten gibt. Auch für das bridging bei sekundärer Thromboembolie-Prophylaxe liess sich – allerdings in einer retrospektiven Studie – kein Benefit finden [5]. Im Gegenteil: das Risiko für relevante Blutungen durch die Verwendung von Heparinen als perioperatives bridging schien sich deutlich zu erhöhen, so dass insgesamt für die Patienten scheinbar ein Nachteil (statt des früher vermuteten Vorteils) resultiert. Ausnahme dürften Patienten mit massiv erhöhtem Thrombembolierisiko – wie z.B. bei künstlichen Herzklappen – sein, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem «bridging» profitieren. Es ist also wichtig solche Patienten mit deutlich erhöhtem Thrombembolierisiko präinterventionell zu identifizieren. Daher sollte in dieser Situation – wie auch in allen anderen

Situationen, die nicht standarmässig beurteilt werden können – eine individualisierte, wenn möglich interdisziplinäre Vorgehensweise Anwendung finden. Wie schon diskutiert, sind Konzentrationsbestimmungen («Spiegelbestimmungen») für DOACs perioperativ, insbesondere bei elektiven Eingriffen, nicht nötig, solange die oben genannten Empfehlungen unter adäquater Berücksichtigung der entsprechenden Rahmenbedingungen (z. B. Nierenfunktion) eingehalten werden können. Spiegelbestimmungen können hingegen bei notfallmässigen Eingriffen hilfreich sein, wenn der Zeitpunkt der Einnahme nicht eruiert werden kann oder wenn potentiell noch ein relevanter Plasmaspiegel des DOAC vorliegen könnte. Die Bestimmung kann orientierend hilfreich sein um zu verhindern, dass während des Peaks nach DOAC-Einnahme operiert wird. Ist mit einer einmaligen Bestimmung keine suffiziente Beurteilung möglich, auf welchem Teil der pharmakokinetischen Kurve sich der Patient befindet, so ist eine zweite Bestimmung im Abstand von 3–4 Stunden meist hilfreich. Zwar gibt es bisher keine prospektiven Daten, die perioperativ eine klare Assoziation zwischen DOAC-Spiegel und Blutungsneigung belegen; allerdings lässt die bisherige Erfahrung vermuten, dass DOAC-Spiegel im nominellen Bereich des Talspiegels bei Patienten ohne Niereninsuffizi-

Tabelle 2. Vorgehensweise laut Empfehlung der SGAR bei Blutung und V.a. Einnahme eines F. Xa-Inhibitors (DOAC); das Prozedere sollte sequentiell von oben nach unten durchgeführt werden

Aktive Blutung und V.a. Einnahme DOAC
Spitalübliche Massnahmen
Mechanische Kompression
Interventionelle Blutstillung
Tranexamsäure iv. 10 – 15 mg/kg, dann 1 – 5 mg/kg/h
Tc-Transfusion bei Einnahme Tc-Aggregationshemmer
DDAVP 0.3 µg/kg i.v.
PCC-Präparate(20 – 25 IE/kg KG)
rFVII in Erwägung ziehen

Tabelle 3. Vorgehensweise laut Empfehlung der SGAR bei Blutung und v.a. Einnahme von Dabigatran; das Prozedere sollte sequentiell von oben nach unten durchgeführt werden.

Leichte Blutung	Schwere Blutung (Hb-Abfall > 20 g/l)	Lebensbedrohliche Blutung
Tranexamsäure 1 g iv.	Mechanische Kompression	Mechanische Kompression
	Interventionelle Blutstillung	Interventionelle Blutstillung
	Tranexamsäure 1 g iv.	Idarucizumab 2 x 2.5 mg
	DDAVP 0.3 µg/kg i.v.	Tranexamsäure 1 g iv.
	Tc-Transfusion, Ziel: > 80 G/l	DDAVP 0.3 µg/kg i.v.
	Idarucizumab 2 x 2.5 mg	Tc-Transfusion Ziel: > 80 G/l

enz nicht mit einer perioperativ erhöhten Blutungsneigung einhergehen (dies in Anlehnung an die Vergleichssubstanzen wie Heparine oder Coumarine).

Edoxaban) ist damit zu rechnen, dass innerhalb der nächsten 1–2 Jahren ebenfalls ein spezifisches Antidot (Andexanet alpha, AndexXa™) verfügbar sein wird [8].

Vorgehen bei Blutungen

Wie bei allen Antikoagulantien werden natürlich auch bei den DOACs perioperative Blutungskomplikationen als mögliche Nebenwirkungen befürchtet. Vergleicht man die DOACs mit anderen Antikoagulantien, so scheinen hinsichtlich eines möglichen Blutungsmanagement folgende Punkte relevant: in den Zulassungsstudien waren schwere und lebensbedrohliche Blutungen unter den DOACs signifikant seltener als unter den jeweiligen Vergleichsmedikationen (Coumarin, niedrig molekulare Heparine); bei geringen bis mässigen Blutungen kann die Situation in der Regel mit lokalen Massnahmen gemanagt werden und das Abklingen des vorhandenen Medikamentenspiegels abgewartet werden (hier hilft die oben beschriebene Kinetik mit schnellem Aufstrich gefolgt von einem raschen exponentiellen Abfall [6]). Sollte die klinische Beurteilung der Situation dennoch eine aktive pharmakologische Behandlung als notwendig erscheinen lassen, dann können in Abhängigkeit von der Schwere der Blutung verschiedene Vorgehensweisen gewählt werden. Nicht selten sind – insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern – neben den DOACs andere Medikamente zu vermerken, die Blutungen unterstützen können, v.a. durch die zusätzliche Beeinträchtigung der Thrombozytenfunktion (z.B. beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, Sartane etc.). Daher empfiehlt die SGAR bei entsprechenden Blutungen zunächst den Einsatz von Tranexamsäure und allenfalls DDAVP (die Vorsichtsmassnahmen laut Kompendium sind zu beachten), bevor ein (unspezifisches) Faktorenkonzentrat (PPSB) in Betracht gezogen werden kann (siehe Tabelle 2). Bei schweren Blutungen unter dem Einsatz von Dabigatran kann bereits heute ein spezifisches Antidot (Idarucizumab, Praxbind®) eingesetzt werden, welches die Wirkung des Dabigatran komplett inhibiert [7] und in der Regel in grösseren Zentrums- und Spezialspitälern verfügbar ist (siehe Tabelle 3). Für die anderen DOACs (F.Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban,

Literatur

- Graf L, Tsakiris DA. Anticoagulant treatment: the end of the old agents? *Swiss medical weekly*. 2012; 142: w13684.
- Douketis JD. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood*. 2011; 117 (19): 5044–9.
- Nagler M, Erne P, Babst R, Korte W, Willemin WA. Periinterventionelles Management der Antikoagulation und Antiaggregation. *Schweiz Med Forum*. 2011; 11 (23–24): 407–12.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2015; 373 (9): 823–33.
- Clark NP, Witt DM, Davies LE, Saito EM, McCool KH, Douketis JD, et al. Bleeding, Recurrent Venous Thromboembolism, and Mortality Risks During Warfarin Interruption for Invasive Procedures. *JAMA internal medicine*. 2015; 175 (7): 1163–8.
- Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014; 124 (6): 955–62.
- Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *The New England journal of medicine*. 2015; 373 (6): 511–20.
- Siegel DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *The New England journal of medicine*. 2015; 373 (25): 2413–24.

Prof. Dr. med. Wolfgang Korte

CEO und Chefarzt
ZENTRUM FÜR LABORMEDIZIN
Frohbergstrasse 3
9001 St. Gallen
wolfgang.korte@zlmsg.ch