

# Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation

3. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Schlüsselwörter: neuroaxiale Blockaden, Leitlinie, antithrombotische Medikation, DOAK, Thrombozytenfunktionshemmer, spinale epidurale Hämatome

Key words: neuroaxial anesthesia, guideline, antithrombotic medications, DOAK, antiplatelet drugs, spinal epidural hematoma

## Verfahren zur Konsensbildung:

Bei dieser Leitlinie handelt es sich um einen Expertenkonsens. Sie wurde vom Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) am 20.05.2021 verabschiedet. Der Vorstand der DGHO hat der Leitlinie in der vorliegenden Fassung am 19.10. 2021 zugestimmt.

Erstellungsdatum 20.05.2021

## Autoren:

K. Waurick<sup>1</sup>, A. Zarbock<sup>2</sup>, W. Gogarten<sup>2</sup>, P. Kessler<sup>3</sup>, T. Volk<sup>4</sup>, T. Steinfeldt<sup>5</sup>, T. Wiesmann<sup>6</sup>, H. Riess<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Bezirksregierung Münster, ehemals Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. A. Zarbock)

<sup>2</sup> Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. A. Zarbock)

<sup>3</sup> Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Frankfurt

<sup>4</sup> Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum des Saarlandes

<sup>5</sup> Abteilung für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, BG Unfallklinik Frankfurt am Main

<sup>6</sup> Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg

<sup>7</sup> Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie Charité, Universitätsmedizin Berlin

Korrespondenzadresse:

Dr. Katrin Waurick, LL.M.

Bezirksregierung Münster

Domplatz 36

48143 Münster

E-mail: [k.broeking@gmx.com](mailto:k.broeking@gmx.com)

## Informationen zu dieser Leitlinie

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Besonderer Hinweis: Besonderer Hinweis Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Dennoch bleibt jede Entscheidung für oder wider ein neuroaxiales Verfahren eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse unter Beachtung anamnestischer Angaben und klinischer Symptome, wie Petechien, Hämatome und Blutungen auf der einen, und dem Risiko thrombembolischer und ischämischer Komplikationen infolge des Unterbrechens der Antithrombotika auf der anderen Seite.<sup>1</sup> Im Zweifel sollte auf ein neuroaxiales Verfahren verzichtet werden. In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

### Konsensuseinstufung:

Statements/Empfehlungen wurden als Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen.

Mit Hilfe dieser Empfehlung sollen die Entscheidungen für oder wider ein neuroaxiales Verfahren im klinischen Alltag erleichtert werden. Auch wenn keine zweifelsfreie, belastbare Evidenz aus prospektiven klinischen Studien vorliegt, wird basierend auf den verfügbaren Daten zwischen drei Empfehlungsgraden unterschieden, deren unterschiedliche Stärke durch die Formulierungen „soll“, „sollte“ und „kann“ ausgedrückt wird (Tabelle 1).

<b>Empfehlung</b>	<b>Empfehlung gegen eine Intervention</b>	<b>Beschreibung</b>
„soll“	„soll nicht“ / „ist nicht indiziert“	Starke Empfehlung
„sollte“	„sollte nicht“	Empfehlung
„kann“ / „ist unklar“	„kann verzichtet werden“ / „ist unklar“	Empfehlung offen

Tabelle 1: Empfehlungsgrad

## Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time
aPTT	aktivierte partielle Thrombinzeit
ASS	Acetylsalicylsäure
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMS	Bare Metal Stent
cAVK	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
DAPT	Dual Antiplatelet Therapy
DES	Drug Eluting Stent
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
ECT	Ecarin Clotting Time
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HWZ	Halbwertszeit
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PCI	perkutane koronare Intervention
NMH	niedermolekulare Heparine
NO	Stickstoffmonoxid
NOAK	Nicht-vitamin K abhängige orale Antikoagulanzen
Non-STEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt

STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TIA	transitorische ischämische Attacke
Tmax	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration
TT	Thrombinzeit
UFH	unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

## Einleitung

Seit der letzten Überarbeitung der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin zu „Rückenmarksnahen Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation“ 2014 ist in den USA ein weiteres direktes orales Antikoagulanz (Betrixaban) zugelassen worden. Vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden in diesem Zeitraum Edoxaban als weiteres direktes orales Antikoagulanz und der Thrombozytenfunktionshemmer Cangrelor zugelassen und in den Markt eingeführt.

Zu den in Deutschland zugelassenen Indikationen der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK oder Nicht-vitamin K abhängige Orale Antikoagulanzen → NOAK) zählen Prävention von Schlaganfällen bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban), Thrombembolieprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban), Therapie der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) sowie Sekundärprophylaxe des akuten Koronarsyndroms (Rivaroxaban). Aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles, insbesondere geringerer Blutungskomplikationen, und der besseren Steuerbarkeit der neueren oralen Antikoagulanzen werden die Vitamin-K-Antagonisten in diesen Indikationen zunehmend vom Markt verdrängt. In den USA wurde 2017 mit Betrixaban ein weiteres DOAK zur Thromboseprophylaxe bei stationär behandelten Risikopatienten mit akuten internistischen Erkrankungen von der FDA (Food and Drug Administration) zugelassen, die Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency) wurde bisher (Stand 04.2021) nicht erteilt. Im Gegensatz zu einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist bei den DOAK nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand keine routinemäßige Kontrolle der antikoagulatorischen Aktivität erforderlich. Im perioperativen Setting konnten Douketis et al. in einer prospektiven Kohortenstudie nachweisen, dass eine an das operative Blutungsrisiko und die Nierenfunktion (Dabigatran) adaptierte, standardisierte Pausierung therapeutisch dosierter DOAK nicht mit einem erhöhten Blutungs- respektive Thrombembolierisiko assoziiert ist.<sup>2</sup>

Thrombozytenfunktionshemmer nehmen in der Therapie und Sekundärprophylaxe arteriosklerotischer Erkrankungen eine herausragende Stellung ein. Ihr Indikationsspektrum reicht vom akuten Koronarsyndrom, perkutanen koronaren Interventionen (PCI) und herzchirurgischen Operationen über die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Vorhofflimmern bis zum Schlaganfall. Aufgrund ihrer signifikanten Risikoreduktion ischämischer Ereignisse und einer signifikanten Mortalitätsreduktion sind die neueren ADP-Rezeptor-Antagonisten, Ticagrelor und Prasugrel, dem Clopidogrel auch unter Berücksichtigung der erhöhten Blutungsraten überlegen. Daher empfiehlt die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) die Einnahme von Prasugrel oder Ticagrelor statt Clopidogrel in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) zur dualen Plättchenaggregationshemmung bei akuten Koronarsyndromen und Z.n. PCI. Wichtigste Neuerung der aktuellen ECS Leitlinie zur dualen antithrombozytären Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ist eine an das individuelle Ischämie- und Blutungsrisiko adaptierte Dauer der dualen antithrombozytären Therapie (Dual Antiplatelet Therapy: DAPT). Eine Anpassung der Therapiedauer an die Art des Stents [Bare Metal Stent (BMS), Drug Eluting Stent (DES)] ist obsolet.<sup>3,4</sup>

Die Arbeitsgruppe Regionalanästhesie und geburtshilfliche Anästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin berücksichtigt in dieser überarbeiteten Leitlinie das Risiko spinaler epiduraler Hämatoome infolge rückenmarksnaher Regionalanästhesien unter Antithrombotika einerseits und das Risiko thrombembolischer und ischämischer Komplikationen nach Absetzen der Antithrombotika andererseits.

Der Seltenheit von spinalen epiduralen Hämatoomen geschuldet, beruhen die Empfehlungen zu rückenmarksnahen Regionalanästhesien unter Antithrombotika nicht auf prospektiv randomisierten Studien, sondern auf Fallbeschreibungen oder Expertenmeinungen. Abgeleitet werden diese Empfehlungen vorwiegend aus pharmakokinetischen Daten der einzelnen Substanzen.

## Risiko spinaler epiduraler Hämatoome

Die Inzidenz spontaner spinaler epiduraler Hämatoome wurde auf 1:1.000.000 Patienten pro Jahr geschätzt<sup>5</sup>. Das absolute Risiko für spinale Hämatoome unter alleiniger Antithrombotikatherapie ist nicht bekannt.

Nach neuroaxialen Blockaden sind spinale epidurale Hämatoome eine seltene aber gefürchtete Komplikation. Während die Inzidenz in den 1990er Jahren mit 1:150.000 bis 1:200.000 angegeben wurde<sup>6, 7, 8</sup>, so legen aktuellere Studien eine deutlich höhere Inzidenz spinaler epiduraler Hämatoome nach neuroaxialen Blockaden nahe<sup>6, 9, 10, 11, 12, 13, 14</sup>. Nach Epiduralanästhesien ist die Inzidenz spinaler epiduraler Hämatoome mit 1:18.000 bis 1: 1.003 am höchsten, gefolgt von einer Inzidenz von 1:156.000 bis 1:40.800 bei Spinalanästhesien. Die geringste Inzidenz besteht bei geburtshilflichen neuroaxialen Verfahren mit 1:200.000.<sup>4, 6, 10, 11, 13, 16</sup> Orthopädische und gefäßchirurgische Patienten weisen mit 1:3.600 bzw. 1:1.003 das höchste Risiko für die Entstehung spinaler epiduraler Hämatoome auf.<sup>6, 13, 16</sup> Obschon in den letzten Jahrzehnten die Mortalitätsrate von 26-28% vor Mitte der 1990er Jahre auf aktuell 3,7% reduziert werden konnte, bleibt die Gesamt-Inzidenz persistierender neurologischer Schäden mit 53-55% hoch.<sup>17, 18</sup>

Nach Einführung niedermolekularer Heparine (NMH) zur Thromboseprophylaxe (Enoxaparin 2 x 30 mg/d) in den USA häuften sich die Berichte über spinale epidurale Hämatoome, welche fast ausnahmslos zu einer persistierenden Querschnittslähmung führten und eine Warnung der American Food and Drug Administration (FDA) nach sich zogen.<sup>15</sup> Aus den vorliegenden Berichten wurde in den USA 1998 die Inzidenz von spinalen epiduralen Hämatoomen für Spinalanästhesien mit 1:40.800, für Single-shot-Epiduralanästhesien mit 1:6.600 und für Epiduralkatheterverfahren mit 1:3.100 errechnet.<sup>15</sup> Eine retrospektive Analyse aus Schweden kam trotz niedriger prophylaktischer Dosierung von Enoxaparin (1 x 40mg/d) zu ähnlichen Ergebnissen. In dieser Studie lag das Risiko nach Spinalanästhesien bei 1:156.000 und bei 1:18.000 nach Epiduralanästhesien mit einer deutlich geringeren Inzidenz in der Geburtshilfe (1:200.000) als bei *orthopädischen Patientinnen* (1:3.600).<sup>6</sup> Den Ergebnissen des 3. nationalen englischen Audits zufolge

wurden in den Jahren 2006 und 2007 insgesamt 707.455 zentrale neuroaxiale Blockaden durchgeführt mit 52 schwerwiegenden Komplikationen, darunter spinale Abszesse / Hämatome, Meningitiden, Nervenverletzungen, Rückenmarkschämien, kardiovaskulären Komplikationen, Fehllagen und anderen. Die Inzidenz sämtlicher dauerhafter Schäden lag bei 1:23.800, bei perioperativ angelegten Epiduralanästhesien lag sie mit 1:5.747 deutlich höher, wobei unter diesen Paraplegien und tödliche Verläufe mit einer Inzidenz von 1:55.555 auftraten.<sup>10</sup> In der deutschen multizentrischen Analyse aus den Jahren 2008 und 2009 traten bei 33.142 Patienten mit *nicht-geburtshilflicher Epiduralanästhesie* insgesamt 5 epidurale Hämatome und ein intrakranielles subdurales Hämatom auf. Dies entspricht einer Inzidenz von 1:6.628.<sup>11</sup> In einer weiteren retrospektiven Observationsstudie aus den Jahren 1999-2010 an 11 Zentren in den USA lag die Inzidenz spinaler epiduraler Hämatome bei perioperativen Periduralkatheteranlagen bei 1:8.921.<sup>12</sup> Rosero et al. fanden in ihrer retrospektive Datenanalyse von knapp 3.700.000 PDAs die mit 1:1.003 höchste Inzidenz spinaler epiduraler Hämatome bei gefäßchirurgischen Eingriffen. Ursächlich für diese erhöhte Inzidenz ist sicherlich das multimorbide Patientenkollektiv einerseits und die häufige Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern in Kombination mit der intraoperativen Heparinisierung andererseits.<sup>13</sup>

Das Blutungsrisiko ist aufgrund der geringen Nadelstärke bei Spinalanästhesien am geringsten. Das höchste Risiko spinaler epiduraler Hämatome besteht bei periduralen Katheteranlagen mit großen Kanülen. Ungefähr die Hälfte aller Blutungen ereignet sich bei der Katheterentfernung, daher gelten sowohl die Katheteranlage als auch die Entfernung sowie jede Kathetermanipulation als kritische Phasen für die Entstehung von spinalen epiduralen Hämatomen.<sup>19,20,18</sup>

Bereits 1994 und 1996 konnten Vandermeulen et al. und Wulf et al. die Einnahme von Antikoagulanzen, eine Thrombozytopenie oder eine medikamentöse Thrombozytenfunktionshemmung als Risikofaktoren für spinale epidurale Hämatome identifizieren.<sup>7, 8</sup> Ungeachtet seiner häufigen Anwendung wurde ASS selten als Risikofaktor identifiziert.

Auch angeborene und erworbene Koagulopathien, die Einnahme gerinnungshemmender Substanzen, anatomische oder degenerative Veränderungen der Wirbelsäule (wie Spina bifida, Morbus Bechterew), ein höheres Patientenalter, orthopädische und unfallchirurgische Eingriffe, weibliches Geschlecht, Mehrfach- und blutige Punktionen, schwierige Katheterplatzierungen und das Fehlen von Leitlinien konnten als Risikofaktoren ausgemacht werden.<sup>7, 8, 20, 18, 21, 22</sup> Darüber hinaus identifizierten Rosero et al. als weitere Risikofaktoren für das Entstehen spinaler epiduraler Hämatome Vorerkrankungen, wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, pAVK, cAVK (cerebrale arterielle Verschlusskrankheit), Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, Tumorerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, sowie die Durchführung von Periduralanästhesien an Weiterbildungskrankenhäusern. Wobei hier unklar blieb, ob das Risiko in der Unerfahrenheit der Ärzte oder in einem höheren Casemix Index der Weiterbildungskrankenhäuser begründet lag.<sup>13</sup> Trotz der Etablierung von Leitlinien im Umgang mit Antithrombotika wurden auch in den letzten Jahren mehrere Fallberichte zu spinalen epiduralen Hämatomen veröffentlicht, wobei wesentliche Risikofaktoren eine im Alltag häufig inapparente Niereninsuffizienz in Kombination mit Antikoagulanzen sowie Mehrfachpunktionen zu sein scheinen.<sup>12, 14, 23, 24</sup>



Aufgrund der Akkumulationsgefahr zahlreicher Antikoagulanzen mit zunehmender Niereninsuffizienz unterscheiden sich die empfohlenen Zeitintervalle bei dem Patientenkollektiv mit Niereninsuffizienz im Stadium 3 (GFR 30-60 ml/h) deutlich von denen mit einer weitgehend normalen Nierenfunktion. Zur Beurteilung der Nierenfunktion und Risikoevaluierung soll die Kreatininclearance herangezogen werden.<sup>25</sup> In ihrer retrospektiven Fallanalyse von 387 Patienten mit spinalem Hämatom nach neuroaxialen Anästhesieverfahren stellen Bos et al. fest, dass lediglich 29% der Patienten keine Antithrombotika erhielten. Der mit 24,4% höchste Anteil spinaler epiduraler Hämatome trat bei Patienten mit prophylaktisch dosierten NMH auf, 14,5% unter unfraktioniertem Heparin (UFH), sowie jeweils 8% unter ASS und VKA.<sup>18</sup> Auch Lagerkranser konnte in seiner retrospektiven Fallanalyse bei 166 Patienten mit spinalem Hämatom nach rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren bei 66% der Patienten die Einnahme von Antithrombotika als Risikofaktor ausmachen. NMH waren in 31% der Fälle, UFH in 24% der Fälle, ASS in 16% der Fälle, sowie VKA und nicht-steroidale Antirheumatika in jeweils 11% der Fälle beteiligt, wobei der Zeitpunkt der Einnahme dieser Medikation unklar bleibt.<sup>20</sup>

## Allgemeine Aspekte im Umgang mit antithrombotischer Medikation bei geplanten neuroaxialen Blockaden

### Individuelles Thrombembolierisiko

Bei allen Patienten unter Antithrombotika ist eine Evaluation des Blutungs- und Thrombembolierisikos unter Würdigung aktueller Laborwerte (z.B. Thrombozytenzahl) vor geplanten neuroaxialen Blockaden obligat. Bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score  $\geq 3$  (Tabelle 2)<sup>26</sup> ist mit einem jährlichen Thromboembolierisiko von  $\geq 5-10\%$  zu rechnen. Neben Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von  $\geq 5$  oder einem stattgehabten Insult, einer transitorische ischämische Attacke (TIA) oder einer systemischen Embolie vor  $\leq 3$  Monaten, sind u.a. auch Patienten mit Mitralklappenprothesen, Kugel- oder Kippscheibenaortenklappenprothesen, Patienten mit Z.n. venösen Thrombembolien vor  $\leq 3$  Monaten, Lungenembolien vor 3-12 Monaten, sowie Patienten mit schwerer Thrombophilie hochgradig Thrombembolie gefährdet (Thrombembolie-Risiko  $> 10\%/a$ ).<sup>27,28,29</sup> Anamnestische Hinweise auf chirurgisch oder traumatisch bedingte Blutungsereignisse, Leber- und Nierenerkrankungen, Mangelernährung und duale antithrombotische Therapie auf der anderen Seite sind mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert. Bei der Entscheidung zur Unterbrechung der antithrombotischen Therapie muss daher das akute Blutungsrisiko gegen das Thromboserisiko abgewogen werden. Zur genaueren Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos hat sich der bei Patienten mit Vorhofflimmern etablierte HAS-BLED-Score (Tabelle 3) bewährt, wobei die jährliche Blutungsrate in Abhängigkeit von der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren ansteigt. Bei Patienten mit Vorhofflimmern ohne Risikofaktoren liegt das Blutungsrisiko bei 1,13/100 Patientenjahre, während es bei 2 Risikofaktoren bereits

auf 1,88/100 Patientenjahre und bei 4 Risikofaktoren auf 8,7/100 Patientenjahre ansteigt.<sup>30, 27.</sup>  
31

Score	Parameter	Punkt
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b>		
C	Herzinsuffizienz (congestive heart failure)	1
H	Hypertonie	1
A <sub>2</sub>	Alter ≥75	2
D	Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub>	Vorangegangener Schlaganfall/ TIA/ Embolie	2
V	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc („sex category“)	Weibliches Geschlecht	1
maximale Punktzahl		9
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b>	<b>Patienten (n=7329)</b>	<b>Stroke-Risiko (%/a)</b>
0	1	0
1	422	1,3
2	1230	2,2
3	1730	3,2
4	1718	4,0
5	1159	6,7
6	679	9,8
7	294	9,6
8	82	6,7
9	14	15,2

Tabelle 2: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern<sup>26, 32</sup>

	Klinische Parameter	Punkte
H	Hypertension	1

A	Abnormale Nieren-/ Leberfunktion (je 1 Punkt)	1 oder 2
S	Stroke	1
B	Blutung	1
L	Labile INRs	1
E	Alter (elderly)	1
D	Drogen und Alkohol (je 1 Punkt)	1 oder 2
<i>zusätzliche Kriterien zur Beurteilung des Blutungsrisikos</i>		
Blutungsereignis innerhalb der letzten 3 Monate (inklusive intrakranielle Blutung)		
quantitative oder qualitative Thrombozytenabnormität		
INR über dem therapeutischen Bereich zum Zeitpunkt der Prozedur		
Blutungsereignis bei ähnlicher Prozedur		

Tabelle 3: HAS-BLED-Score<sup>27,31,33</sup>

#### Empfehlung

Elektive Operationen, bei denen ein neuroaxiales Verfahren geboten erscheint, sollten auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden, wenn bei Patienten innerhalb der letzten 3 Monate relevante Blutungskomplikationen oder ein akutes thrombembolisches Ereignis aufgetreten ist.<sup>34, 35</sup>

#### Antikoagulanz-spezifische Laborkontrollen

Abweichend von den für die älteren Antikoagulanzen etablierten Testverfahren gilt für die NMH, Fondaparinux und die DOAKs, dass die Durchführung herkömmlicher Tests der plasmatischen Gerinnung, wie aktivierte partielle Thrombinzeit (aPTT), Quick/INR, aufgrund ihrer für diese Antikoagulanzen geringen Sensitivität und Spezifität, sowie der starken Abhängigkeit vom eingesetzten Reagenz, nicht geeignet ist, um Plasmakonzentrationen hinreichend zu quantifizieren.<sup>36</sup> In Abhängigkeit von der verwendeten Substanz können bei besonderen Fragestellungen spezielle, DOAK-sensitive Gerinnungstests [zum Beispiel für Dabigatran: Thrombinzeit (TT, qualitativ), diluted TT (quantitativ); für NMH, Fondaparinux, Apixaban, Betrixaban, Edoxaban und Rivaroxaban: Anti-Xa-Plasmakonzentration (qualitativ), ggf. mit substanzspezifischen Kalibratoren (quantitativ)] veranlasst werden.<sup>36, 37, 38, 39, 40</sup> Normwertige Ergebnisse der Thrombinzeitbestimmung schliesen relevante Dabigatranplasmakonzentrationen aus; analoges gilt bei der Anti-FXa-Bestimmung für Fondaparinux, NMH und die Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban. So konnten Boissier et al. in ihrer Studie einen linearen Zusammenhang zwischen den Heparin Anti-Xa Aktivitäten und den (laborchemisch gemessenen) Plasmaleveln der Faktor Xa

Inhibitoren nachweisen. Auf Grundlage ihrer Ergebnisse postulieren sie daher Umrechnungsformeln zur Errechnung der jeweiligen Antikoagulan-Plasmaspiegel aus dem Produkt der gemessenen Heparin Anti-Xa Aktivität und dem für jedes Antikoagulan spezifisch ermittelten Conversionfaktor.<sup>41</sup> Bei der Interpretation von Laborbefunden ist aufgrund der spezifischen Pharmakokinetik dieser Medikamente mit vergleichsweise kurzer Halbwertszeit (ca. 6-17h) der Abstand zwischen letzter Medikamenteneinnahme und Blutentnahme zu berücksichtigen. Die Durchführung spezieller Gerinnungstests – die gegenwärtig nicht für alle Substanzen flächendeckend vorgehalten werden - wird jedoch nicht routinemäßig gefordert.<sup>36</sup> So erscheint eine routinemäßige Durchführung einer auf das jeweilige Antikoagulan kalibrierten Anti-Xa-Plasmakonzentration bei Patienten unter Apixaban und Rivaroxban Einnahme sowie der diluted TT bei Patienten unter Dabigatran Einnahme nach den Ergebnissen der PAUSE Studie (durchgeführt zur post hoc Überprüfung eines standardisierten, an das Blutungsrisiko und die Nierenfunktion angepassten, perioperativen Pausierungsregimes der DOAK) auch vor neuroaxialen Punktionen weiterhin nicht erforderlich. Auch für Patienten unter Edoxaban, welches in der PAUSE Studie nicht untersucht wurde, wird keine routinemäßige Kontrolle der Anti-Xa-Plasmakonzentration vor neuroaxialen Verfahren gefordert. Bei Patienten, bei denen aufgrund der Dringlichkeit des Eingriffes die angegebenen Pausierungsintervalle nicht eingehalten werden können, oder ein erhöhtes Blutungsrisiko angenommen werden muss und ein neuroaxiales Anästhesieverfahren sinnvoll erscheint, erlauben substanzspezifische Testmethoden zeitnah eine Plasmakonzentrationsbestimmung und können damit Hilfestellung bei der Festlegung des Anästhesieverfahrens geben. In naher Zukunft sind „bed-side“ oder „point-of-care“ Methoden zu erhoffen, die eine schnelle ausreichend differenzierte Plasmakonzentrationsbestimmung ermöglichen.<sup>42, 43, 44</sup> Obschon die quantitative Messung der Plasmakonzentrationen von Fondaparinux, DOAK oder NMH insbesondere bei Risikopatienten, z.B. mit Untergewicht, eingeschränkter Nierenfunktion, im Falle der DOAK auch bei Komedikation mit P-Glykoproteininhibitoren oder Cytochrom P450 Inhibitoren, prinzipiell sinnvoll erscheint, so existieren zum jetzigen Zeitpunkt keine höhergradigen Evidenzen für Grenzwerte der Plasmakonzentration bei deren Unterschreiten kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht und somit neuroaxiale Verfahren unbedenklich durchgeführt werden können.<sup>40</sup> Die Französische Gesellschaft für Vaskuläre Neurologie und die Französische Gesellschaft für Hämostase und Thrombose haben zur Durchführung intravenöser Lysetherapien bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall Spiegelempfehlungen von < 50ng/ml bei Patienten unter DOAK angegeben.<sup>45</sup> Die European Stroke Organisation hingegen empfiehlt in ihrem Consensus Statement aus 2019 die Durchführung der intravenösen Thrombolyse erst bei DOAK Konzentrationen < 30ng/ml.<sup>46</sup> Fraglich ist, inwieweit diese Spiegelempfehlungen auf Patienten mit neuroaxialen Verfahren unter DOAK übertragbar sind.

### Thrombozytenfunktionshemmer

Mit ausschlaggebend für den Paradigmenwechsel der Dauer der dualen antithrombozytären Therapie (dual antiplatelet therapy: DAPT) nach PCI von der langen ( $\geq 12$  Monate) zur kurzen Therapiedauer (3-6 Monate) waren die Ergebnisse der PARIS Studie, in welcher nachgewiesen werden konnte, dass lediglich das Absetzen der DAPT innerhalb des ersten Monats nach PCI mit einem signifikanten Anstieg der Stentthrombosen (16-fach erhöhtes

Risiko) assoziiert war.<sup>47</sup> In aktuellen Studien konnte zwar belegt werden, dass eine verlängerte DAPT Therapie zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Komplikationen geeignet war, jedoch auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos. Insgesamt erschien die verlängerte Therapiedauer der DAPT in einigen Studien sogar mit einem leicht erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert.<sup>48, 49, 50</sup>

Zur Abschätzung des individuellen Blutungs- und Ischämie-Risikos bei Patienten unter dualen Plättchenaggregationshemmung ist zum jetzigen Zeitpunkt der PRECISE-DAPT Score der am besten validierte Score (Tabelle 4).<sup>51, 52, 53</sup> Eine individuelle Risikokalkulation kann unter [www.precisedaptscore.com](http://www.precisedaptscore.com) vorgenommen werden.

<b>Zeitpunkt des Starts</b>	<b>Koronarangiographie</b>
DAPT Dauer	kurz (3-6 Monate) vs. Standard/ lang (12-24 Monate)
Score Kalkulation	Hb  Leukozytenzahl  Alter  Kreatinin-Clearance  Blutungsanamnese
Gesamtpunktzahl	0-100 Punkte
Cut off	Score $\geq$ 25 Punkte → kurze Dauer der DAPT  Score $\leq$ 25 Punkte → Standard/ lang
Kalkulator	<a href="http://www.precisedaptscore.com">www.precisedaptscore.com</a>

Tabelle 4: PRECISE-DAPT Score

Darüber hinaus werden in Abhängigkeit von der Indikation und dem individuellen Blutungs- und Ischämierisiko von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie unterschiedliche Zeitintervalle der DAPT Therapie empfohlen.<sup>4</sup> Nach Möglichkeit sollten Operation bei Patienten mit Indikation zur dualen Plättchenfunktionshemmung unter ASS-Einnahme durchgeführt und die DAPT Therapie postoperativ so früh wie möglich wieder angesetzt werden. Die Pausierung der dualen Plättchenfunktionshemmung vor operativen Eingriffen soll entsprechend der jeweils aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie bzw. der European Society of Cardiology erfolgen.<sup>4, 54</sup> Wird ein neuroaxiales Verfahren für den operativen Eingriff geplant, sollte interdisziplinär mit den Kollegen der jeweiligen operativen Fachdisziplin und den Kardiologen das für den individuellen Patienten bestmögliche Vorgehen hinsichtlich der Terminierung der Operation und der Pausierung der dualen Plättchenaggregationshemmung festgelegt werden. Die Einhaltung der in Tabelle 5 geforderten Zeitintervalle der Pausierung der einzelnen Thrombozytenfunktionshemmer vor neuroaxialen Verfahren sind hierbei obligat.

## Chronische Niereninsuffizienz

Nicht nur Patienten unter thrombozytenfunktionshemmender Medikation und Antikoagulanzen sind in besonderem Maße blutungsgefährdet, sondern auch Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Ursächlich hierfür sind insbesondere die urämisch bedingte Thrombozytendysfunktion und Thrombozytopenie. Die Genese der Thrombozytendysfunktion ist multifaktoriell: unter anderem beeinträchtigen die urämische Anämie, über Änderung der rheologischen Interaktionen zwischen Gefäßwand und Thrombozyten, sowie erhöhte Stickstoffmonoxid (NO) Spiegel die Plättchenaggregationsfähigkeit.<sup>55,56,57</sup> Dabei steigt die Blutungszeit - als Indiz für das Ausmaß der Blutungsneigung - in Abhängigkeit von der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, bzw. dem steigenden Harnstoffwert. Das heißt je geringer die glomeruläre Filtrationsrate, desto höher die Blutungsneigung.<sup>58</sup> Die zusätzliche Gabe von Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern haben bei Niereninsuffizienz einen überadditiven Effekt. Darüber hinaus ist mit zunehmender Niereninsuffizienz für die meisten Antikoagulanzen eine unterschiedlich ausgeprägte Kumulation zu befürchten. Auch wenn bei Patienten mit Niereninsuffizienz z.T. reduzierte Therapiedosen zur Anwendung kommen, sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Antithrombotikagabe vor Durchführung neuroaxialer Verfahren eine besonderes kritische Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Neben einer Verlängerung der substanzspezifischen Pausierungsintervalle an die jeweilige Nierenfunktion sollte im Zweifel die Indikation zur Durchführung von Antikoagulanzen-spezifischen Gerinnungstests großzügig gestellt werden.

Im Folgenden wird bei einer mit Hilfe von etablierten Formeln bestimmten glomerulären Filtrationsrate (GFR) von > 90ml/min von einer Nierenfunktion ausgegangen, die für eine adäquate Medikamentenelimination ausreichend ist.<sup>59</sup> Vereinfachend wird im Folgenden von „nierengesunden“ Patienten gesprochen.

## Empfehlungen im Umgang mit Antithrombotika

Die aktuellen Empfehlungen zur periprozeduralen Pausierung der Antikoagulation vor neuroaxialen Blockaden beruhen mangels prospektiv randomisierter Studien auf Fallbeschreibungen und Expertenmeinungen. Abgeleitet werden diese Empfehlungen vorwiegend aus pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der einzelnen Substanzen. In Abhängigkeit von der substanzspezifischen Halbwertszeit, der renalen Funktion und der geplanten Operation sowie dem geplanten Anästhesieverfahren werden die Substanzen periprozedural pausiert.<sup>60, 61</sup> Im Unterschied zur Antikoagulation mit den VKA und deren langer Plasma-Halbwertszeit (HWZ) bedürfen die ebenfalls oral applizierbaren DOAK mit ihrer kurzen HWZ (etwa 10h) keiner überbrückenden Antikoagulation mit Heparinen („Bridging“). Für die neuroaxiale Katheterplatzierung und -entfernung (Kathetermanipulation) gelten die gleichen empfohlenen Zeitintervalle, da die Inzidenz spinaler epiduraler Blutungen für beide Prozeduren vergleichbar hoch ist.

**Merke:**

**Bei allen Patienten unter antithrombotischer Medikation besteht ein erhöhtes Risiko für die Entstehung spinaler epiduraler Hämatome, daher soll bei jedem Patienten vor Punktion eine sorgfältige individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Die Durchführung alternativer Analgesie- und Anästhesieverfahren soll kritisch geprüft werden.**

Dem Patientenrechtegesetz entsprechend sollen/ müssen Patienten im Rahmen des Prämedikationsgespräches über das „Für“ und „Wider“ des neuroaxialen Verfahrens und alternative schmerztherapeutische Konzepte aufgeklärt werden. Denn die rechtswirksame Einwilligung des Patienten in medizinische Maßnahmen setzt u.a. voraus, dass der Patient über Risiken sowie Alternativen aufgeklärt worden ist. Insbesondere bei Patienten mit antithrombotischer Medikation sollen das erhöhte Risiko für die Entstehung spinaler epiduraler Hämatome inklusive der entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen, welche dieses Risiko senken, besprochen und dokumentiert werden.

Das Einhalten von empfohlenen Dosierungen und Zeitintervallen soll helfen, die Punktionen/Katheterentfernungen zum Zeitpunkt ausreichend abgesunkener Medikamentenspiegel („Talspiegel“) durchzuführen.

Die wachsende Anzahl von antithrombotischen Medikamenten mit den substanzspezifischen Zeitintervallen der Pausierung erschweren den Umgang mit antithrombotischer Medikation und neuroaxialen Verfahren im klinischen Alltag. Elf Faustregeln sollen den Umgang mit antithrombotischer Medikation und neuroaxialen Verfahren erleichtern:

*1. Die medikamentöse Thromboseprophylaxe sollte nach Möglichkeit postoperativ erfolgen.*

Der postoperative Beginn der Thromboseprophylaxe und damit der Verzicht auf eine präoperative Gabe führen zu einer Risikoreduktion spinaler epiduraler Hämatome nach neuroaxialen Blockaden. Nach heutigem Kenntnisstand ist ein postoperativer Beginn der Thromboseprophylaxe gegenüber dem präoperativen Beginn bei der Mehrzahl der Patienten nicht unterlegen. Bei unfallchirurgischen Patienten mit präoperativ eingeschränkter Mobilität und einer längeren präoperativen / posttraumatischen Liegezeit hingegen wird ein präoperativer Beginn der Thromboseprophylaxe empfohlen.<sup>62</sup>

*2. Bei prophylaktischer Dosierung des Antikoagulanz gilt ein Sicherheitsabstand von zwei Halbwertszeiten (HWZ) zuzüglich der Zeit, die die Substanz braucht um maximale Spiegel zu erreichen (T<sub>max</sub>), zwischen der letzten Antikoagulanzengabe und neuroaxialer Intervention als ein adäquater Kompromiss zwischen Blutungsrisiko und Thromboserisiko.<sup>63</sup> (Als Halbwertszeit oder besser Plasmahalbwertszeit wird diejenige Zeitspanne bezeichnet, in welcher die Konzentration eines Arzneimittels im Plasma auf ihren halben Wert (50%) absinkt.) Mit zunehmender Niereninsuffizienz ist für die meisten Antikoagulanzien eine unterschiedlich ausgeprägte Kumulation zu erwarten, so dass für die individuelle Intervallfestlegung (z.B. 3-5 Regel-HWZ) eine akutell bestimmte Kreatinin-Clearance wichtig ist.*

Aufgrund der häufig geringen Zeitdauer zum Erreichen der maximalen Wirkspiegel ist die T<sub>max</sub> in der Regel vernachlässigbar, so dass vereinfachend als Faustregel bei nierengesunden Patienten zwei Halbwertszeiten zwischen letzter Applikation und neuroaxialem Verfahren als ausreichender Sicherheitsabstand angesehen werden können. Nach zwei Halbwertszeiten beträgt die Restaktivität des Antikoagulanz noch 25%, so dass weiterhin ein gewisser Thromboseschutz bei reduziertem Blutungsrisiko besteht. Nach 4 - 5 Halbwertszeiten beträgt die zu erwartende Restaktivität 3,1 - 6,2%.

3. Kombinationstherapien aus Thrombozytenfunktionshemmern und Antikoagulanzen haben einen überadditiven Effekt auf die Gerinnungshemmung und erzwingen daher längere Zeitintervalle zwischen letzter Medikamentenapplikation und neuroaxialen Verfahren. *Daher sollte bei prophylaktischer Antikoagulation (bei normwertiger Nierenfunktion) und fortgeführtem ASS ≤ 100 mg/d in der Komedikation das Antikoagulanz 4-5 HWZ vor Punktion/ Kathetermanipulation pausiert werden.*

4. Die Bildung eines stabilen Thrombus, der dann trotz zusätzlicher Antikoagulation intakt bleibt, dauert ungefähr 8 Stunden. *Somit liegt das geforderte Zeitintervall für die erste prophylaktische Antikoagulanzgabe nach Punktion oder Katheterentfernung bei 8 h minus der Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration der verwendeten gerinnungshemmenden Substanz (T<sub>max</sub>). Das bedeutet, je länger die T<sub>max</sub>, desto früher nach Punktion/Katheterentfernung kann die erste Dosis appliziert werden.*<sup>63, 64</sup>

5. *Frühestens 1 h nach Punktion dürfen Patienten intraoperativ niedrig dosiert mit unfraktioniertem Heparin (UFH, ≤ 5.000 I.E.) antikoaguliert werden [Ziel: Aktivierte Gerinnungszeit („activated clotting time“, ACT) ≤ 2-fache des Normwertes].*

6. *Eine therapeutische Antikoagulation sollte 4-5 HWZ mindestens aber 48 h*<sup>65</sup> *vor Punktion/ Kathetermanipulation pausiert werden.* In Anlehnung an die Zeitintervalle der präoperativen Pausierung der therapeutischen Antikoagulation mit Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban vor Operationen mit hohem Blutungsrisiko sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min auch vor neuroaxialen Blockaden das Zeitintervall auf ≥ 5 Normhalbwertszeiten verlängert werden. Im Falle des Dabigatran wird bereits bei einer Kreatinin-Clearance von < 30-50 ml/min darüberhinausgehend ein Zeitintervall von 8-10 Normhalbwertszeiten empfohlen,<sup>66, 67, 68</sup> Die präoperative Durchführung aussagekräftiger Gerinnungstests sollte unter therapeutischer Antikoagulation substanzspezifisch großzügig erwogen werden. Bei zusätzlichen Blutungsrisiken (Niereninsuffizienz, Thrombozytenfunktionshemmer) wird das Vorliegen eines geeigneten normwertigen qualitativen Gerinnungstestes vor Punktion/Katheterentfernung empfohlen.<sup>1, 69</sup>

7. Wird die Einnahme der DOAK perioperativ (substanzspezifisch für 24-96h) pausiert, so ist KEIN Bridging erforderlich.

8. *48-72 h nach neuroaxialer Punktion oder Katheterentfernung sollte auf eine therapeutische Antikoagulation mit DOAK verzichtet werden.* Bei allen anderen Antikoagulanzen sollte auf eine therapeutische Antikoagulation mindestens 12h verzichtet werden.



9. Die Gabe von Vit-K-Antagonisten sollte erst nach Katheterentfernung erfolgen. Vor Punktion sollte die INR  $\leq 1,4$  betragen.

10. Bei Patienten mit hohem Thromboembolie-Risiko sollte die Indikation für ein neuroaxiales Verfahren aufgrund der Pausierungsnotwendigkeiten besonders kritisch gestellt werden. So dass bei diesen Patienten im Zweifel auf ein neuroaxiales Verfahren verzichtet werden sollte.

11. Von diesen Faustregeln wird – insbesondere bei „älteren“ Antikoagulanzen - aufgrund langjähriger Erfahrung von dem rein pharmakokinetischen Modell teilweise abgewichen, beispielsweise bei den Heparinen.

Die empfohlenen Zeitintervalle der Einzelsubstanzen vor bzw. nach neuroaxialen Verfahren sind in der Tabelle 5 aufgelistet.

Substanz	„Norm-Halbwertszeit“	Vor Punktion/ Katheterentfernung	Nach Punktion/ Katheterentfernung	Antithrombotika-spezifische Labor-kontrolle (Sicherheitsparameter)
Unfraktionierte Heparine (Prophylaxe, $\leq 15.000$ IU/d)	1,5-2h	4h	s.c./i.v.: 1h	aPTT, ACT; ( $\pm$ )
Unfraktionierte Heparine (Therapie)	2-3h	i.v. 4-6h s.c. 8-12h	i.v.: 8-12h s.c.: 6-8h	aPTT, ACT; ( $\pm$ )
Niedermolekulare Heparine (Prophylaxe, s.c.) KreaCl $\leq 30$ ml/min	4-6h;\$	12h  24-30h	4h	Anti-Xa-Plasma-konzentration; ( $\pm$ )
Niedermolekulare Heparine (Therapie, s.c.)	4-6h;\$	24h	4h	Anti-Xa-Plasma-konzentration; ( $\pm$ )
Fondaparinux (1 x 1,5-2,5mg/d s.c.)	17-21;\$	36-42h	6-12h	Anti-Xa-Plasma-konzentration; ( $\pm$ )
Fondaparinux (1 x 5-10mg/d s.c.)	17-21;\$	(84-105h)	6-12h	Anti-Xa-Plasma-konzentration; ( $\pm$ )
Danaparoid (2-3 x 750-1250 I.E./d s.c.)	22-24h; \$	44-48h	3-4h	Anti-Xa-Plasma-konzentration; ( $\pm$ )
Natriumpentosanpoly-sulfat (max. 2 x 50mg/d)	24h	48h	8h	Anti-Xa-Plasma-konzentration; ( $\pm$ )
Bivalirudin*(0,1-0,75mg/kg i.v. $\rightarrow$ kont. i.v.)	25min; \$\$	((4-8h))	8h	ACT; ( $\pm$ )

Argatroban (Prophylaxe)§	35-45min	2h	5-7h	aPTT, ECT, ACT; (‡)
Dabigatran (Prophylaxe: 1 x 150-220mg/d) <u>KreaCl &lt; 80 ml/min</u> <u>bis &gt; 50 ml/min</u> <u>KreaCl 30-50ml/min</u>	12-18h; \$	24-36h  <u>48-72h</u>  <u>72-90h</u>	7-8h	ECT, TT <sup>+</sup>
Dabigatran (Therapie: 2 x 110- 150mg/d)# <u>KreaCl ≤ 50 ml/min</u>	12-18h; \$	48-90h  <u>&gt; 96h</u>	7-8h	ECT, TT <sup>+</sup>
Rivaroxaban (1 x 10mg/d) <u>KreaCl 30-80ml/min</u>	11-13h; (\$)	22-26h  <u>44-65h</u>	4-6h	Anti-Xa-Plasma- konzentration, kalibrierte Anti-Xa- Plasmakonzentration
Rivaroxaban (2 x 15mg/d, 1 x 20mg/d)# <u>KreaCl &lt; 50ml/min</u>	11-13h; (\$)	48-65h  <u>≥65h</u>	4-6h	Anti-Xa-Plasma- konzentration, kalibrierte Anti-Xa- Plasmakonzentration
Apixaban (2 x 2,5mg/d) <u>KreaCl 30-50ml/min,</u> <u>Krea ≤ 1,5mg/dl</u>	10-15h; (\$)	20-30h  <u>40-75h</u>	5h	Anti-Xa-Plasma- konzentration, kalibrierte Anti-Xa- Plasmakonzentration
Apixaban (2 x 5mg/d, 2x-10 mg/d)# <u>KreaCl &lt; 50 ml/min</u>	10-15h; (\$)	48-75h  <u>≥ 75h</u>	5h	Anti-Xa-Plasma- konzentration, kalibrierte Anti-Xa- Plasmakonzentration
Edoxaban (1 x -60 mg/d) <u>KreaCl &lt; 50ml/min</u>	10-14h \$	48-70h  <u>≥70h</u>	6h	Anti-Xa-Plasma- konzentration, kalibrierte Anti-Xa- Plasmakonzentration
Vitamin-K- Antagonisten	Tage	INR < 1,4	Nach Entfernung	INR
<b>Acetylsalicylsäure (100mg/d)**</b>	(biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten	Keine	Keine	
<b>Acetylsalicylsäure (&gt;100mg/d)</b>	(biolog.) Lebensdauer	7-10 Tage	Nach Entfernung	

	der Thrombozyten			
Clopidogrel	(biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten	7-10 Tage	Nach Entfernung	
Ticlopidin	(biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten	7-10 Tage	Nach Entfernung	
Prasugrel	(biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten	7-10 Tage	6h nach Entfernung	
Ticagrelor	7-8,5 h (CAVE: aktiver Metabolit 5 d)	5 Tage	6h nach Entfernung	
Cangrelor (30 µg/kg i.v. → 4µg/kg/min i.v.)	3-6 min <b>(vollständige Erholung der Thrombozyten-fkt nach 1 h)</b>	1h	8-12 h	
Abciximab	12-24h (biologische HWZ)	Kontraindikation für Katheteranlage/ 48h vor Katheterentfernung	8h nach Entfernung	(‡)
Eptifibatid/ Tirofiban	2-2,5h \$	Kontraindikation für Katheteranlage/ 8-10h	8h nach Entfernung	(‡)
Dipyridamol	13-19 h (vollständige Erholung der Thrombozytenfkt nach 2-10d)	7-10 d	5-6h nach Entfernung	
Cilostazol	21h	42h	5h	
Iloprost	30min	2h	8h	(‡)
Epoprostenol	2-6min	mindestens 12 min	8h	(‡)

Tabelle 5: Empfohlene Zeitintervalle vor und nach rückenmarknaher Punktion bzw. Katheterentfernung

§: CAVE: Halbwertszeit wesentlich von der Nierenfunktion abhängig (§) = mäßig, \$ = deutlich; \$\$ = stark, \* nur bei Monotherapie, nicht bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern, \*\* **unter geplanter Fortführung von ASS ( $\leq 100\text{mg/d}$ ) sollten zusätzliche Antikoagulanzen (in prophylaktischer Dosierung) 4-5 HWZ vor Punktion/ Katheterentfernung pausiert werden**, § verlängertes Zeitintervall bei eingeschränkter Leberfunktion, # individuelle Risiko-Nutzenabwägung (s. Text), + normale TT schließt Dabigatran Effekt aus, nicht geeignet für quantitative Bestimmungen, (‡) Es ist mit dem Auftreten von (Immun-)Thrombozytopenien zu rechnen.

ACT Activated Clotting Time, aPTT aktivierte partielle Thrombinzeit, ECT Ecarin Clotting Time, TT Thrombinzeit

## Antagonisierung der Antikoagulanzen

Insbesondere bei dringlichen OP-Indikationen oder in schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Blutungssituationen ist eine schnelle Antagonisierbarkeit der Antikoagulanzen wünschenswert. Während für unfractioniertes Heparin Protamin zur Verfügung steht, ist die Antagonisierbarkeit der NMH mit Protamin nur partiell möglich. Für VKA bewirkt PPSB (Prothrombinkonzentrat) eine sofortige, Vitamin K dagegen eine frühestens nach 6-12 h beginnende Normalisierung der plasmatischen Gerinnung. Für Argatroban, Fondaparinux, Hirudine ist jeweils kein Antidot zugelassen (Stand 04.2021). Mit Einführung der direkten oralen Antikoagulanzen war das Management von DOAK-assoziierten Blutungskomplikationen eine medizinische Herausforderung, da initial keine Antidote zur Verfügung standen. Inzwischen stehen für die DOAK Antidote/a zur Verfügung. Idarucizumab wurde als spezifisches Antidot zur Aufhebung der Wirkung von Dabigatran bei Notfall- und dringlichen Operationen sowie bei lebensbedrohlichen oder schweren Blutungen 2016 zugelassen. Als humanisiertes monoklonales Antikörperfragment bindet es nach Bolusgabe oder Kurzinfusion Dabigatran mit einer 350fach höheren Affinität als Thrombin und hebt den Antikoagulationseffekt dauerhaft auf.<sup>70,71</sup> Bis zur Zulassung (unter Auflagen) von Andexanet alfa, einem rekombinanten modifizierten humanen Faktor Xa Köderprotein, zur Behandlung lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen unter Rivaroxaban oder Apixaban im April 2019 stand ausschliesslich Prothrombin-Konzentrat als wirksame prohämostyptische Therapie zur Verfügung. Die Antikoagulationswirkung dieser Faktor-Xa-Inhibitoren wird durch Andexanet alfa nach Bolusgabe und während der anschliessenden Infusion dosisabhängig und reversibel vermindert.<sup>72,73 72,73</sup> Die antikoagulatorische anti-Xa-Wirkung von Edoxaban, Betrixaban, NMH und Fondaparinux kann durch Andexanet alfa ebenfalls aufgehoben werden, doch sind die dafür optimalen Dosierungen nicht ausreichend untersucht, zudem fehlt für diese Antikoagulanzen eine Zulassung von Andexanet alfa (Stand 04.2021).<sup>74</sup>

## Unfraktionierte Heparine (UFH)

Unfraktionierte Heparine (UFH) entwickeln ihre antikoagulatorische Wirkung über eine Antithrombin (III)-abhängige Inaktivierung von Thrombin (Faktor IIa) und von Faktor Xa im Verhältnis 1:1. UFH hemmen über die Inaktivierung von Thrombin zusätzlich die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation.

UFH ist zugelassen zur Prophylaxe und Therapie von venösen und arteriellen Thrombembolien.

Die Bioverfügbarkeit von UFH nach subkutaner Injektion ist variabel und beträgt zwischen 15% und 30%. Plasmaspitzenpiegel werden nach 30 min erreicht (Tmax). Nach intravenöser Applikation tritt die Wirkung unverzüglich ein. In Abhängigkeit von der Molekülgröße wird Heparin in hohem Maße unspezifisch an Plasmaproteine gebunden. (Je größer das Heparinmolekül, desto höher die Plasmaeiweißbindung). Die hohe intra- und interindividuelle Variabilität der antikoagulatorischen Wirkung ist insbesondere auf die hohe Plasmaeiweißbindung in Kombination mit erheblichen Schwankungen der Plasmaproteine mit Heparin-neutralisierender Wirkung (z.B. Akute-Phasen-Proteine) zurückzuführen. Die Elimination des UFH erfolgt zum Teil über die Aufnahme in das retikuloendotheliale System, ein anderer Teil wird nach Spaltung durch hepatische Heparinasen renal eliminiert, ohne Kumulationsrisiko bei Niereninsuffizienz. Die Eliminationshalbwertszeit ist interindividuell variabel und beträgt zwischen 90 und 120 min. *Bei höheren Dosierungen verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit durch die limitierte Aufnahme größerer Heparinmoleküle in das retikuloendotheliale System.*<sup>75</sup>

Zur Thrombembolieprophylaxe wird UFH niedrigdosiert 2- oder 3-mal täglich subkutan ( $\leq 15.000$  I.E./d) verabreicht. Wird UFH in therapeutischer Dosierung angewandt, so erfolgt meist eine Aufsättigung mit einem Bolus von (50)-100 I.E./kgKG, gefolgt von einer initialen Erhaltungsdosis von 400 I.E./kgKG/24h i.v., alternativ kann auch mit zwei sukutanen Gaben pro Tag eine therapeutische Antikoagulation erfolgen. Unter therapeutischer Heparinisierung sollte die Ziel-aPTT auf das 1,5-2,5fache des oberen Normwertes verlängert sein, oder die anti-Faktor Xa -Aktivität zwischen 0,4 und 0,8 anti FXa-E/ml eingestellt werden. Zur effektiven Steuerung der UFH-Therapiedosis sind daher regelmäßige Gerinnungskontrollen und ggf. eine Dosisanpassungen erforderlich. Die prophylaktische UFH Dosierung hingegen erfordert kein laborchemisches Monitoring.

### *Empfehlung:*

*Ein Zeitintervall von 4 h zwischen prophylaktischer UFH-Gabe (max. 5000 IE s.c.) und spinaler/ epiduraler Punktion sollte eingehalten werden. ( Bei Dosierungen  $\geq 5.000$  IE als Einzeldosis oder bei Tagesdosierungen  $\geq 20.000$  IE/d gelten die Zeitinterwalle wie für therapeutische Heparinisierungen.) Die erste postpunktionelle Gabe sollte frühestens nach 1 Stunde verabreicht werden.*

Bei der längerfristigen erstmaligen ( $>5$  Tage) oder wiederholten Anwendung von Heparinen kann es selten zum Auftreten einer prothrombogenen Immunthrombozytopenie (Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II, HIT II) mit dem Risiko venöser und/oder arterieller

Thromboembolien – regelhaft ohne Blutungszeichen – kommen. Bestimmungen der Thrombozytenzahl sind dementsprechend bei Heparinanwendung zur frühzeitigen Diagnose – und sofortigen Therapieeinleitung - der HIT-II empfohlen.<sup>1, 19</sup> Rückenmarksnahe Regionalanästhesieverfahren sind bei Patienten mit florider HIT-II kontraindiziert.

Die *therapeutische* UFH-Gabe (i.v., s.c.) hingegen ist mit einem deutlich erhöhten postpunktionellen Blutungsrisiko assoziiert, so dass während der Therapie grundsätzlich keine zentralen Nervenblockaden oder Katheterentfernungen durchgeführt werden sollen.

**Empfehlung:**

Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zur neuroaxialen Blockade (Katheterentfernung) bei Patienten unter therapeutischer UF-Heparinisierung gestellt, so soll die intravenöse Heparinzufuhr 4-6 h und die subkutane Heparinzufuhr 8-12 h vorher unterbrochen und vor Intervention eine Gerinnungskontrolle (aPTT) durchgeführt werden. Bei normwertigen Gerinnungsparametern kann sodann die Punktion/Katheterentfernung erfolgen.

**Obschon die Inzidenz spinaler epiduraler Hämatoeme bei geburtshilflichen Patienten mit 1:154.000 - 1:200.000 wesentlich geringer ist als bei perioperativen Patienten, gelten auch bei geburtshilflichen neuroaxialen Blockaden die oben genannten Zeitintervalle.<sup>76</sup>**

Aufgrund der mit 1:1.003 höchsten Inzidenz spinaler epiduraler Hämatoeme<sup>13</sup> bei gefäßchirurgischen Patienten, sollte bei diesem Patientenkollektiv mit ASS in der Komedikation eine besonders kritische Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich der Durchführung eines neuroaxialen Verfahrens erfolgen. Insbesondere bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren die mit einer erhöhten Blutungsneigung assoziiert sind, wie anamnestischer Hinweise auf chirurgisch oder traumatisch bedingte Blutungsereignisse, Leber- und Nierenerkrankungen oder Mangelernährung, sollte im Zweifel auf ein neuroaxiales Verfahren verzichtet werden. Die Indikation zur Durchführung von spezifischen Gerinnungstests sollte bei dieser Patientengruppe großzügig gestellt werden. Bei traumatischen oder blutigen Punktionen sollte in enger Rücksprache mit dem Operateur das weitere Vorgehen im Einzelfall festgelegt werden.

Intraoperativ notwendige Antikoagulation (z.B. Gefäßchirurgie)

Eine intraoperative Heparinisierung stellt nicht zwingend eine Kontraindikation für Epidural-/ Spinalanästhesien dar. Bereits 1981 konnten Rao und El-Etr bei gefäßchirurgischen Patienten, die frühestens 1 Stunde nach zentraler Nervenblockade niedrig dosiert UFH erhielten, kein erhöhtes Blutungsrisiko nachweisen.<sup>77</sup> Ruff konnte in seiner retrospektiven Datenanalyse an 342 Patienten, die nach Lumbalpunktion heparinisiert wurden, drei Risikofaktoren für die Entstehung spinaler epiduraler Hämatoeme identifizieren: 1. Heparinisierung nach weniger als 1 h nach diagnostischer Lumbalpunktion, 2. traumatische Punktion, 3. zusätzliche Einnahme von ASS. Erfolgte die Heparinisierung nach weniger als 1

h, so entwickelten 4,3% der Patienten eine Paraparese, bei traumatischer Punktion 19% und unter ASS-Einnahme 4,2%.<sup>78</sup> Daher sollte die erste Heparin-gabe *keinesfalls früher* als 1 h postpunktionell erfolgen.

Empfehlung:

Frühestens 1 Stunde nach Punktion können die Patienten intraoperativ niedrigdosiert mit UFH ( $\leq 5.000$  I.E.) heparinisiert werden, wobei die Ziel-ACT (activated clotting time) das 2fache des Normwertes nicht überschreiten sollte.

Empfehlung:

*Nach einer blutigen Punktion* sollten die Zeitintervalle bis zur niedrigdosierten Antikoagulation z.B. mit 5.000 I.E. Heparin s.c. auf mindestens 2 Stunden verlängert werden.

Eine Vollheparinisierung mit UFH sollte frühestens nach 6-12 h erfolgen, so dass Operationen unter Vollheparinierung gegebenenfalls verschoben werden müssen.<sup>1</sup> Bei kardiochirurgischen Eingriffen unter extrakorporaler Zirkulation kann es daher sinnvoll sein das Regionalanästhesieverfahren bereits am Vorabend zu etablieren.<sup>79, 80</sup>

Bei Blutungskomplikationen kann die intravasale UFH-Wirkung sofort durch die Gabe des spezifischen Antidots Protamin aufgehoben werden. Bei zu hoher Dosierung wirkt Protamin allerdings selbst antikoagulatorisch.

## Niedermolekulare Heparine (NMH)

Niedermolekulare Heparine (NMH) werden durch physikalische, chemische oder enzymatische Verfahren aus UFH hergestellt. Mit einer mittleren Molekülgröße von  $<6$  kDa sind sie deutlich kleiner als UFH (mittlere Molekülgröße 15kDa). In Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren unterscheiden sich die Molekülgrößenverteilungen und damit auch das Verhältnis der Anti-Xa/Anti-IIa Hemmung. (Je größer das Molekül, desto höher die Anti-IIa Wirkung.)<sup>81</sup>

Die antikoagulatorische Wirkung der NMH beruht hauptsächlich auf einer Antithrombin III-abhängigen Faktor Xa Inhibition, in geringerem Ausmaß (2,5 - 4:1) wird darüber hinaus Faktor IIa gehemmt. Aufgrund der konstanteren Pharmakokinetik, der verlängerten Halbwertszeit, der stärkeren Förderung der körpereigenen Fibrinolyse und der geringeren thrombinabhängigen Thrombozyteninteraktion haben NMH das UFH zur Thromboseprophylaxe auch bei Hochrisikopatienten, wie Patienten zu Hüft- oder Kniegelenksersatz sowie Traumapatienten, verdrängt.<sup>82</sup> Eine HIT-II wird durch NMH wesentlich seltener hervorgerufen als durch UFH

(ca. 10-fache Risikoreduktion). Dennoch sollten sie bei Patienten mit einer HIT-II aufgrund der hohen Kreuzreaktivität von 90% nicht verabreicht werden.<sup>1</sup>

Die Bioverfügbarkeit der NMH liegt konstant bei > 90% nach s.c. Applikation. Ca. 3-4 h nach Gabe werden Plasmaspitzenpiegel erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion beträgt 4-6 h. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance von < 30ml/min) werden höhere Spitzen- und Talspiegel bei Folgeapplikationen erreicht und die Eliminationshalbwertszeit auf bis zu 16 Stunden verlängert, so dass eine Dosisreduktion unter Berücksichtigung der präparatespezifischen Fachinformationsempfehlungen erfolgen soll.<sup>83</sup> Zusätzlich soll bei schwerer Niereninsuffizienz die Indikation zur Anti-Xa-Plasmakonzentration Kontrolle großzügig gestellt werden.

In Abhängigkeit von Indikation und Präparat werden zur Thrombembolieprophylaxe Dosierungen zwischen 2.000 und 5.000 anti-FXa-Einheiten einmal täglich subkutan injiziert (s. Tabelle 6). Werden NMH in therapeutischer Dosis verabreicht, so erfolgt meist eine körperrgewichtsadaptierte Applikation in Abhängigkeit vom Präparat ein- oder zweimal täglich. Informationen zu therapeutischen Dosierungen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

Laborchemisch kann eine Therapieüberwachung mittels Bestimmung der Anti-FXa Aktivität durchgeführt werden.

**Empfehlung:**

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

Demnach darf bei Nierengesunden (mit entsprechender Indikation, z.B. Immobilisation in der Unfallchirurgie) noch am Vorabend der Operation eine Thromboseprophylaxe mit NMH verabreicht werden. Die erste postpunktionelle Gabe sollte frühestens nach 4 h erfolgen (8h - T<sub>max</sub>).<sup>1</sup>

**Empfehlung:**

Wird bei schwer niereninsuffizienten Patienten (Kreatininclearance ≤ 30 ml/min) unter prophylaktischer Gabe von NMH im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einem rückenmarksnahen Anästhesieverfahren gestellt, so sollte ein Zeitintervall von 4-5 Halbwertszeiten (24-30 h) zwischen letzter Gabe und Punktion/Katheterentfernung eingehalten werden.

Im Zweifel sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz der Anti-FXa-Spiegel bestimmt werden, bei Werten < 0,1E/ml ist eine Punktion/ Katheterentfernung unbedenklich.



**Empfehlung:**

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

Wird das Thromboserisiko bei dem individuellen Patienten als hoch eingestuft, beispielsweise Z.n. mechanischem Klappenersatz, sollte von dem neuroaxialen Verfahren Abstand genommen werden und stattdessen die Antikoagulation periinterventionell fortgesetzt werden.<sup>1</sup>

Bei Patienten unter Acetylsalicylsäure Komedikation sollte die Gabe von NMH länger pausiert werden.

**Empfehlung:**

Wenn Patienten Acetylsalicylsäure einnehmen, sollte 36-42 h vor geplanter Punktion oder Katheterentfernung kein prophylaktisch dosiertes NMH verabreicht werden **oder** eine Anti-FXa-Spiegel-Bestimmung mit < 0,1 E/ml vorliegen.

Wenn Patienten Acetylsalicylsäure einnehmen sollte bei therapeutischer NMH-Gabe mindestens 48 h pausiert **und** darüber hinaus ein normwertiger Anti-FXa-Spiegel (<0,1 E/ml) vorliegen.<sup>19</sup>

Obschon die Inzidenz spinaler epiduraler Hämatome bei geburtshilflichen Patienten mit 1:154.000 - 1:200.000 wesentlich geringer ist als bei perioperativen Patienten, gelten auch bei geburtshilflichen neuroaxialen Blockaden die oben genannten Zeitintervalle.<sup>76</sup>

Bei Blutungskomplikationen steht Protamin als Antidot zur Verfügung, allerdings ist die Antagonisierung von subkutan appliziertem NMH schwierig steuerbar, zudem bewirkt Protamin nur eine partielle Antagonisierung der NMH-Wirkung (etwa 50%), da lediglich die Anti-Faktor II a Aktivität vollständig neutralisiert wird.<sup>81</sup> Andexanet alfa kann – off-label! (Stand 04.2021) - die antikoagulatorische Anti-Faktor Xa Wirkung der NMH aufheben.<sup>74</sup>

<b>Präparat</b>	<b>Maximale prophylaktische Tagesdosis</b>
Unfraktioniertes Heparin	3 x 5.000 I.E.
Certoparin	1 x 3.000 aXaE s.c.
Dalteparin	1 x 5.000 aXaE s.c.
Enoxaparin	1 x 40mg s.c.
Nadroparin	1 x 2.850 aXaE s.c. (0,3 ml) oder gewichtsadaptiert max. 1 x 5.700 aXaE s.c. (0,6 ml)

Reviparin	1 x 3.436 aXaE s.c.
Tinzaparin	1 x 4.500 aXaE s.c.
Fondaparinux	1 x 2,5 mg s.c.
Danaparoid	2 x 750 IU s.c.
Desirudin	2 x 15 mg s.c.
Rivaroxaban	1 x 10 mg p.o.
Apixaban	2 x 2,5 mg p.o.
Dabigatran	1 x 150-220 mg p.o.

Tabelle 6: Zugelassene Dosierungen zur venösen Thrombembolieprophylaxe (Risikokategorisierung der Indikation und Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz beachten!)

## Fondaparinux

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

Fondaparinux ist zugelassen zur Prophylaxe und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose, oberflächlichen Venenthrombose und/ oder Lungenarterienembolie sowie bei akutem Koronarsyndrom. Verglichen mit NMH konnte in Einzelstudien sowie einer Metaanalyse die Überlegenheit von Fondaparinux bei Patienten zur Knie-/ Hüftgelenksendoprothetik sowie bei Hüftfrakturen nachgewiesen werden.<sup>84</sup>

Nach s.c. Injektion wird Fondaparinux schnell und vollständig resorbiert. Plasmaspitzenpiegel werden nach 60 min erreicht. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit von 17-21 Stunden ist eine einmal tägliche Applikation ausreichend. Stabile Plasmaspiegel werden 2-3 Tage nach Beginn der Gabe erreicht. Infolge der renalen Elimination (64-77% unverändert renal) muss insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Akkumulation und deutlich verlängerten Halbwertszeiten gerechnet werden.<sup>75, 81, 85.</sup>

Zur Thromboseprophylaxe werden 1 x 2,5 mg/d s.c. injiziert. Den Zulassungsempfehlungen entsprechend sollte bei einer Kreatininclearance von 20-50 ml/min die prophylaktische Dosis auf 1 x 1,5 mg/d reduziert werden.<sup>86</sup> Bei einer Kreatininclearance < 20ml/min ist Fondaparinux kontraindiziert. Die therapeutische Dosierung ist abhängig vom Körpergewicht: Patienten unter 50 kg erhalten 1 x 5 mg/d s.c., Patienten zwischen 50 und 100 kg erhalten 1 x 7,5 mg/d s.c., Patienten mit einem Körpergewicht von über 100 kg erhalten 1 x 10 mg s.c./d.

Zur Vermeidung von Blutungskomplikationen sollte Fondaparinux frühestens 6 Stunden nach Beendigung des operativen Eingriffs, wenn die Hämostase eingesetzt hat, angewandt werden. Aufgrund der erstmaligen Applikation von Fondaparinux in der postoperativen Phase bietet die Substanz bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien Vorteile, da die Gerinnung zum Zeitpunkt der Punktion nicht beeinträchtigt ist.

Die über die ersten Therapietage steigenden Plasmaspiegel sowie die Gefahr der Akkumulation bei Niereninsuffizienz müssen insbesondere bei der Katheterentfernung berücksichtigt werden. In der EXPERT Studie an 5.387 orthopädischen Patienten, von denen 1.428 Patienten ein Regionalanästhesieverfahren erhalten haben, konnte gezeigt werden, dass Katheterentfernungen nach einmaligem Auslassen der prophylaktischen Fondaparinux Dosis komplikationslos durchgeführt werden können. Ein Zeitintervall von 36-42 h nach der letzten Fondaparinux-Gabe führte weder zu einem erhöhten Thrombembolie-Risiko noch traten spinale epidurale Hämatoome auf.<sup>87</sup>

Aufgrund der geringen Inzidenz spinaler epiduraler Hämatoome und der geringen Fallzahl der EXPERT Studie kann dennoch auch zur Sicherheit von Fondaparinux bei neuroaxialen Blockaden keine endgültige Aussage getroffen werden.

**Empfehlung:**

Bei prophylaktischer Gabe von Fondaparinux soll ein Zeitintervall von 36-42 h zwischen der letztmaligen Gabe und der Punktion/Entfernung eingehalten werden.

Unter ASS ( $\leq 100$  mg/d) in der Komedikation sollte auf ein neuroaxiales Verfahren verzichtet werden. Wird nach einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung ein neuroaxiales Verfahren geplant, so sollte nach über 48h ein Anti-Xa-Plasmakonzentration bestimmt werden, liegt die Anti-Xa-Aktivität bei  $< 0,1$  E/ml, so kann das Verfahren durchgeführt werden.

Bei einer therapeutischen Antikoagulation mit Fondaparinux sollte aufgrund der langen Halbwertszeit und des erheblichen Akkumulationspotentials auf ein zentrales Regionalanästhesieverfahren verzichtet werden.

**Empfehlung:**

Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung bei Patienten unter therapeutischer Gabe von Fondaparinux die Indikation zu einem rückenmarksnahen Anästhesieverfahren gestellt, so sollte eine Pausierungszeit von 84-105h (4-5 HWZ) eingehalten werden **und** vor der Punktion die Anti-Xa-Aktivität  $< 0,1$ E/ml betragen.

Für Fondaparinux steht kein zugelassenes Antidot zur Verfügung, Andexanet alfa kann – off-label! (Stand 04.2021) - die antikoagulatorische Wirkung von Fondaparinux aufheben.<sup>74</sup>

## Danaparoid

Danaparoid ist ein Glykosaminoglykangemisch (Heparinoid) bestehend aus 84% Heparansulfat, 12% Dermatansulfat und 4% Chondroitinsulfat. Die Hauptwirkung von Danaparoid beruht auf einer Heparansulfat vermittelten Antithrombin-III abhängigen Faktor Xa Inhibition.

Zugelassen ist Danaparoid zur Thromboseprophylaxe und Therapie bei Patienten mit HIT-II, obwohl es bei 10% der Patienten zu einer Kreuzreaktivität mit HIT-Antikörpern kommen kann.

Danaparoid kann subkutan oder intravenös verabreicht werden. 4-5 h nach subkutaner Applikation werden Plasmaspitzenpiegel erreicht. Die Elimination von Danaparoid erfolgt renal. Trotz der langen Eliminationshalbwertszeit von 22-24 h bei Nierengesunden wird das Medikament zur Thromboseprophylaxe zweimal täglich verabreicht, so dass relevante Talspiegel vermutlich nicht erreicht werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder einem Körpergewicht von > 90 kg wird ein- bis zweimal pro Woche eine Bestimmung des Anti-Xa-Spiegels und ggf. eine Dosisanpassung empfohlen. Genauere Herstellerempfehlungen zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz liegen nicht vor.

Zur Thromboseprophylaxe werden in Abhängigkeit vom Thromboserisiko bei Patienten < 90 kg 2-3 x 750 I.E./d bei Patienten > 90 kg 2-3 x 1.250 I.E./d s.c. verabreicht. Die therapeutische Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert: Patienten unter 55 kg erhalten 1.250 I.E., Patienten zwischen 55 und 90 kg erhalten 2.500 I.E. und Patienten > 90 kg 3750 I.E. als Bolus, gefolgt von 400 I.E./h über 4 h, 300 I.E./h über weitere 4 h und einer anschließenden Erhaltungsdosis von 150- 200 I.E./h über 5-7 Tage.

Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe sehen vor, Danaparoid erstmalig 2 Stunden präoperativ zu verabreichen. Obschon rückenmarksnahe Regionalanästhesien bei wenigen Patienten 1 Stunde nach Danaparoid Gabe durchgeführt wurden, kann diese Vorgehensweise nicht empfohlen werden, da zu diesem Zeitpunkt bereits hohe Plasmalevel erreicht sein können.<sup>88</sup> Es kann ein postoperativer Beginn der Thromboseprophylaxe mit Danaparoid erwogen werden.

In Anbetracht der langen Halbwertszeiten sowie der Akkumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz sollten bevorzugt Single-Shot-Regionalanästhesien durchgeführt und auf eine Katheteranlage verzichtet werden.<sup>1, 88</sup>

### Empfehlung:

Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einem neuroaxialen Verfahren gestellt, so sollte Danaparoid in prophylaktischer Dosierung 44 - 48h präoperativ pausiert und zusätzlich eine Anti-Xa-Aktivitätsmessung durchgeführt werden. Bei Werten < 0,1E/ml ist eine Punktion/ Katheterentfernung unbedenklich.

Bei Patienten unter therapeutischer Danaparoid Gabe – meist bei manifester HIT - sollte auf ein Pausieren der Antikoagulation und damit auch auf alle rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren verzichtet werden.

Unter Danaparoid wurden schwere Blutungen, insbesondere während und nach Herzoperationen, beobachtet.<sup>81</sup> Ein spezifisches Antidot existiert nicht, die Substanz ist nicht hämofiltrierbar, aber durch Plasmapherese eliminierbar.<sup>89</sup>

## Heparinoid Natriumpentosanpolysulfat

Das halbsynthetische Pentosanpolysulfat-Natrium hemmt antithrombinvermittelt den Faktor Xa, den thrombozytären ADP-Rezeptor und aktiviert die Fibrinolyse. Es ist zur Prophylaxe von Thromboembolien vor und nach Operationen sowie zur Behandlung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen im Stadium IIb nach Fontaine (Claudicatio intermittens) und zur Behandlung der interstitiellen Zystitis zugelassen.

Ebenso wie Danaparoid kann Pentosanpolysulfat eine HIT induzieren oder perpetuieren.

Nach s.c. Injektion erfolgt die Resorption rasch und vollständig, unterliegt allerdings einer hohen First-pass-Metabolisierung. Natriumpentosanpolysulfat wird vornehmlich in der Leber und Milz metabolisiert, die Exkretion erfolgt hauptsächlich über die Nieren. Die terminale Halbwertszeit liegt bei 24 h. Zur Prophylaxe wird Pentosanpolysulfat mit 50 mg 1-2 h präoperativ s.c. appliziert und ab 6 h postoperativ mit 2 x 50 mg/d s.c. fortgesetzt. Bei Thromboembolie-Hochrisikopatienten dürfen die Gaben in den ersten 2-3 d auf 8 stündlich erhöht werden. Zur Therapie der Claudicatio werden 4 x 50 mg/d s.c. verabreicht. Im Zusammenhang mit rückenmarknaher Regionalanästhesie wurde bisher ein epidurales Hämatom beschrieben.<sup>90</sup> Es ist nicht bekannt, welche Pausenzeiten unter der Verwendung von Pentosanpolysulfat sicher sind.<sup>91</sup>

### Empfehlung:

Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einer neuroaxialen Blockade gestellt, so sollte Pentosanpolysulfat in prophylaktischer Dosierung (2 x 50 mg/d) mindestens 48h präoperativ pausiert und zusätzlich eine Anti-Xa-Aktivitätsmessung durchgeführt werden. Bei Werten < 0,1E/ml ist eine Punktion/Katheterentfernung unbedenklich.

## Direkte Thrombininhibitoren

Direkte Thrombininhibitoren sind kleinmolekulare Substanzen zur perioperativen Thromboembolieprophylaxe sowie zur therapeutischen Antikoagulation, welche im Gegensatz zu Heparin-Antithrombinkomplexen auch bereits an Fibrin gebundenes Thrombin inaktivieren und somit ein weiteres Thrombuswachstum inhibieren können. Die Inhibierung der proteolytischen Eigenschaften von Thrombin erfolgt direkt, ohne dass hierfür

Antithrombin oder andere Kofaktoren erforderlich wären. Thrombininhibitoren können in unterschiedlichem Ausmaß alle auf der Fibrinbildung beruhenden funktionellen Hämostasetests beeinflussen, auch die aPTT, den Quick (INR) oder – besonders ausgeprägt – die Thrombinzeit und die Ecarin-Clotting-Time (ECT). Nur für Dabigatran ist ein spezifisches Antidot (Idarucizumab) verfügbar und zugelassen. Hirudine, Argatroban und auch Dabigatran sind prinzipiell hämodialysierbar.

## Hirudine

## Bivalirudin

Das rekombinante Bivalirudin ist ein parenteral applizierbarer direkter Thrombininhibitor.

Bivalirudin ist als Antikoagulans für Erwachsene im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention, insbesondere auch bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) zur primären PCI zugelassen. Darüber hinaus besteht die Zulassung bei Patienten mit instabiler Angina pectoris/ Non-STEMI bei einem Notfalleingriff oder bei einer frühzeitigen Intervention. Bivalirudin soll dabei gemeinsam mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel angewandt werden.

Unmittelbar nach intravenöser Bolusapplikation (0,75mg/kgKG) werden Plasmaspitzenpiegel (Tmax) erreicht. Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit 25 min, so dass Bivalirudin zur effektiven Antikoagulation bei Koronarinterventionen unmittelbar an die Bolusapplikation folgend kontinuierlich in einer Dosierung von 1,75mg/kgKG/h verabreicht werden soll. Die dosis- und konzentrationsabhängige antikoagulatorische Wirkung kann mittels ACT bestimmt werden.<sup>92</sup> Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die zunächst konservativ behandelt werden, wird Bivalirudin nach intravenöser Bolusapplikation von 0,1mg/kgKG in einer Dosis von 0,25mg/kgKG/h kontinuierlich infundiert.

Trotz der kurzen Halbwertszeit (25 min) normalisiert sich die ACT erst 4 h nach Beendigung der kontinuierlichen Bivalirudin-Infusion.<sup>93</sup>

Aufgrund der renalen Elimination werden bei niereninsuffizienten Patienten deutlich verlängerte Eliminationshalbwertszeiten beobachtet. Bei dialysepflichtigen Patienten kann diese bis auf 3,5 h verlängert sein, daher muss bereits bei einer Kreatininclearance von < 60ml/min eine Dosisanpassung vorgenommen werden (1,4 mg/kgKG/h). Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min) und Dialysepflicht ist Bivalirudin kontraindiziert.<sup>92</sup>

Nach pharmakodynamischen Gesichtspunkten könnten bei nierengesunden Patienten bereits 4-8 h nach Beendigung der Bivalirudin-Infusion und Normalisierung der ACT neuroaxiale Blockaden durchgeführt werden. Allerdings wird Bivalirudin seiner Zulassung

entsprechend bei perkutanen Koronarinterventionen ausschließlich in Kombination mit Thrombozytenfunktionshemmern (ASS und Clopidogrel) in Aufsättigungsdosis appliziert, so dass neuroaxiale Blockaden unter diesen Bedingungen kontraindiziert sind.

Ein spezifisches Antidot bei Überdosierungen ist bisher nicht erhältlich.

## Argatroban

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

Argatroban wird ausschließlich hepatisch eliminiert, eine renale Elimination findet nicht statt, so dass Argatroban bevorzugt bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt wird. Die empfohlene therapeutische Dosierung beträgt 1-(2)  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  i.v. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisreduktion auf 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  erforderlich. Aufgrund der nur geringen Verlängerung der Halbwertszeit von  $47 \pm 22$  auf  $65 \pm 35$  min bei Patienten mit schwerwiegenden Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance  $\leq 29$  ml/min) ist eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz initial nicht erforderlich. Steady State Plasmakonzentrationen werden 1-3 h nach Beginn der Infusion erreicht. Das Monitoring der Argatroban-Therapie erfolgt üblicherweise mittels aPTT – besser mit der ECT –, wobei -testsystemabhängig – meist eine Verlängerung auf das 1,5-2fache des oberen Referenzwertes angestrebt wird. Aufgrund der geringen Plasmahalbwertszeit wird bei intakter Leberfunktion bereits 2-4h nach Beendigung der Infusion eine aPTT im Normbereich erwartet.<sup>94</sup>

In die Entscheidung für oder wider ein rückenmarksnahes Regionalanästhesieverfahren sollte bei Patienten unter Argatroban die Unterscheidung zwischen einer benötigten Thrombembolieprophylaxe (off-label) bei Patienten mit HIT-Anamnese oder einer therapeutischen Antikoagulation bei florider akuter HIT II einfließen.

### Empfehlung:

Wird Argatroban zur Prophylaxe verabreicht, so sollte ein Zeitintervall von mindestens 2h vor Punktion/Katheterentfernung bei Patienten mit uneingeschränkter Leberfunktion eingehalten **und** eine Kontrolle der aPTT/ ECT durchgeführt werden. Die nächste Gabe nach Punktion/ Katetherentfernung sollte frühestens nach einem zeitlichen Abstand von 5 h erfolgen.

Bei Patienten mit akuter HIT Typ II und therapeutischer Antikoagulation mit Argatroban besteht ein sehr hohes Thrombembolierisiko, andererseits handelt es sich oft um schwersterkrankte Intensivpatienten mit zusätzlichen Organversagen und Gerinnungsstörungen, so dass ein periinterventionelles Aussetzen der Antikoagulation

kontraindiziert erscheint und in der Regel weitere Kontraindikationen gegen ein zentrales Regionalanästhesieverfahren bestehen.<sup>19</sup>

Ein spezifisches Antidot zur Therapie von Überdosierungen steht bisher nicht zur Verfügung.

Dabigatran-Etexilat siehe unter DOAK

## Die „neuen“ direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK)

Die in Europa zugelassenen (Stand 04.2021) „neuen“ direkten oralen Antikoagulanzen (NOAK/DOAK) Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban (weitere in klinischer Prüfung befindlich) hemmen nach oraler Einnahme direkt und hochspezifisch einzelne aktivierte Gerinnungsfaktoren, ohne die Notwendigkeit von Kofaktoren. Dabigatran ist der einzige direkte orale Thrombininhibitor (Faktor II Inhibitor), während Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban und das in den USA bereits in den Markt eingeführte Betrixaban zur Gruppe der direkten oralen Faktor Xa Inhibitoren zählen. Diese kleinmolekularen Substanzen entfalten ihre Hemmwirkung auch innerhalb eines Thrombus. Sie haben ein weit über das Plasmavolumen hinausgehendes Verteilungsvolumen. Die jeweilige Antikoagulationswirkung lässt sich laboranalytisch einfach qualitativ mit Hilfe der Thrombinzeit (Thrombininhibitor: Dabigatran) bzw. der Anti-Faktor Xa-Aktivitätsbestimmung (Faktor Xa-Inhibitoren: Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban), aufwendiger quantitativ mit substanzspezifisch kalibrierten Tests nachweisen. Aus der Pharmakokinetik ergibt sich ein Medikamentenplasmaspiegelverlauf nach oraler Einnahme, der an den der indirekt – über Antithrombin - wirkenden und parenteral zu applizierenden Antikoagulanzen NMH und Fondaparinux erinnert. Dementsprechend können Gerinnungstestergebnisse und Plasmaspiegelbestimmungen und Gerinnungstestergebnisse nur klinisch sinnvoll interpretiert werden, wenn Einnahme- und Blutentnahmezeitpunkte bekannt sind.

DOAK haben gegenüber den oral verfügbaren VKA viele praktische Vorteile. Dies betrifft u.a. den raschen Wirkeintritt (ca. 2h), die kurze Halbwertszeit (ca. 12h), die fehlende Notwendigkeit des Monitorings, und die deutlich geringere Anzahl – aber nicht das Fehlen - von substanzspezifisch unterschiedlichen Medikamenteninteraktionen (s. Fachinformationen). Bei der Prävention und Behandlung von kardialen Thromboembolien bei Vorhofflimmern sowie der Therapie von venösen Thromboembolien werden DOAK vorrangig empfohlen. Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban sind darüber hinaus auch zur Primärprophylaxe venöser Thromboembolien bei Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen mit postoperativem Behandlungsbeginn zugelassen.

Bereits in der dritten überarbeiteten Empfehlung der DGAI „Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation“ aus 2014 wurden die Zeitintervalle der periprozeduralen Pausierung der DOAK vor neuroaxialen



Verfahren - angelehnt an die empfohlenen perioperativen Pausierungszeiten – anhand pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Eigenschaften der Einzelsubstanzen errechnet.<sup>61, 60, 66, 63</sup> In der 2019 publizierte PAUSE Studie konnten Douketis et al. für operative Patienten mit VHF unter therapeutisch dosierten DOAK (Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban) nachweisen, dass nach Einordnung der Patienten aufgrund von Nierenfunktion und Blutungsrisiken ein solches auf pharmakokinetischen Daten der Einzelsubstanzen basierendes Pausierungsmanagement hinsichtlich der Blutungsraten und Raten thrombembolischer Ereignisse sicher ist.<sup>65</sup>

Für die Berechnung der Pausierungszeiten vor neuroaxialen Verfahren sind daher weiterhin wie bei allen anderen Antikoagulanzen die Dosierung, sowie die substanzspezifische Halbwertszeit und die Nierenfunktion von ausschlaggebender Bedeutung.

Bei prophylaktischer Dosierung ergeben sich ausgehend von den pharmakokinetischen Parametern substanzspezifisch leicht differente Pausierungsintervalle von etwa 24h vor und 4-8h nach Punktion/Katheterentfernung. Neuroaxiale Blockaden wurden in den Studien zur VTE-Prophylaxe und nach Zulassung vielfach durchgeführt und lassen zum jetzigen Zeitpunkt die in Tabelle 5 angegebenen, auf den pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanzen beruhenden Pausierungsintervalle als ausreichend sicher erscheinen.

Bei therapeutischer Dosierung errechnen sich Pausierungsintervalle von etwa 48h<sup>65</sup> (4-5 HWZ) vor und 4-8h nach Punktion/Katheterentfernung. Die Erfahrung im Umgang mit therapeutisch dosierten DOAK und neuroaxialen Blockaden ist sehr begrenzt. Bezugnehmend auf Empfehlungen der europäischen kardiologischen Gesellschaft<sup>95, 96</sup> für nierengesunde Patienten mit hohem Blutungsrisiko wird für alle DOAK (in therapeutischer Dosierung) ein Pausierungsintervall von 48-72h nach Punktion/Katheterentfernung empfohlen.

Auch bei den verschiedenen DOAK ist das substanzspezifisch unterschiedlich ausgeprägte Kumulationsrisiko bei Nierenfunktionseinschränkung bei Festlegung der Pausierungsintervalle zu berücksichtigen. Bei höhergradiger Niereninsuffizienz ist per se ebenso wie unter Komedikation mit Thrombozytenfunktionshemmern oder unter Dauermedikation mit NSAR eine erhöhte die ausschliessliche Antikoagulation überschreitende Blutungsneigung nachgewiesen.

## Dabigatran-Etexilat

Das oral verabreichte Prodrug Dabigatranetexilat wird nach Resorption durch Esterasen der Leber und des Plasmas in die aktive Wirksubstanz umgewandelt. Dabigatran ist ein direkter reversibler oraler Thrombininhibitor. Neben freiem Thrombin wird auch fibrin gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation gehemmt.

Zugelassen ist Dabigatran in zwei niedrigen Dosierungen (1 x 150 bzw. 220 mg/d mit jeweils halbiertes Erstdosis 1-4 h postoperativ) zur postoperativ beginnenden medikamentösen VTE-Prophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz.

Zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern sind zwei höhere Dosierungen (2 x 110 bzw. 150 mg/d), sowie zur Sekundärprophylaxe von venösen Thromboembolien 2 x 150 mg/d (nach initial mindestens 5-tägiger parenteraler Antikoagulation; Switching) zugelassen. Im Rahmen des Switchings sollen Dabigatran und das parenterale Antikoagulanz nicht zeitgleich verabreicht werden. Die Effektivität und Sicherheit der Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse unter Dabigatran ist vergleichbar zur Standardtherapie, bei Patienten mit Vorhofflimmern zeigt sich ein klar überlegenes Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu VKA (Warfarin) insbesondere eine hochsignifikant geringere Inzidenz intrakranieller Blutungen.<sup>97, 98</sup>

Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 7,2%<sup>99</sup> die Plasma-Eiweißbindung bei 35%. Spitzenplasmakonzentrationen (Tmax) werden nach 0,5 bis 2 h erreicht, die Halbwertszeit beträgt 12-14 h bei nierengesunden Patienten,<sup>99,100,101, 102, 103</sup> Infolge der hohen renalen Clearance (80%) verlängern sich die Halbwertszeiten bei moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance 30-50 ml/min) auf 16-18 h, bei terminaler Niereninsuffizienz verdoppelt sich die Halbwertszeit auf 28 h mit entsprechender Kumulationsgefahr.<sup>99, 100, 104</sup> Bei einer schweren Niereninsuffizienz mit einer Kreatininclearance < 30 ml/min ist Dabigatran kontraindiziert. Da Dabigatranetexilat ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein ist, führt die gleichzeitige Einnahme von starken P-Glykoprotein-Hemmern, wie z.B. Amiodaron, Chinidin, Verapamil, Ketokonazol und Clarithromycin zu erhöhten Plasmaspiegeln. Während bei Verapamil eine Dosisanpassung erfolgen soll, ist die Anwendung von Ketoconazol, Dronedaron, Ciclosporin kontraindiziert. Eine gleichzeitige Einnahme von Tacrolimus wird nicht empfohlen. Bei Einnahme von P-Glykoprotein-Induktoren wie Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin oder Phenytoin ist der Dabigatranplasma Spiegel reduziert, daher sollte die gleichzeitige Einnahme vermieden werden.

Zur venösen Thromboembolie-Prophylaxe wird Dabigatran postoperativ bei Nierengesunden nach halbiertes Erstdosis (75 bzw. 110mg/d) in einer Dosis von 1 x 150 bzw. 220 mg/d p.o. verabreicht. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance von 30-50ml/min, sowie Patienten ≥ 75 Jahre oder unter Einnahme von Verapami, Amiodaron oder Chinidin wird eine Dosisreduktion auf 1 x 110 mg/d empfohlen.<sup>105</sup>

Zur Schlaganfallprävention werden bei nierengesunden Patienten 2 x 110 bzw. 2 x 150 mg/d verabreicht. Bei hohem Blutungs- und niedrigem Thromboembolierisiko, sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-50ml/min) oder unter gleichzeitiger Einnahme von Verapamil wird eine Dosis auf 2 x 110 mg/d empfohlen.<sup>106</sup> Bei Amiodaron oder Chinidin in der Komedikation ist keine Dosisreduktion erforderlich.

In mehreren Studien konnte für Dabigatran in niedriger Dosierung (2 x 110 mg/d), sogar unter zusätzlicher niedrigdosierter ASSgabe, kein erhöhtes Risiko für postpunktionelle spinale epidurale Hämatoome nachgewiesen werden.<sup>107, 108, 109, 110, 111</sup> In Hinblick auf die

geringe Inzidenz spinaler Hämatome dürfen jedoch keine voreiligen Rückschlüsse auf die generelle Sicherheit von Dabigatran bei neuroaxialen Blockaden gezogen werden.

Empfehlung:

**Zur Planung der Pausierungszeiten vor neuroaxialen Verfahren/ Kathetermanipulationen bei Dabigatran ist die Bestimmung der (aktuellen) Kreatinin-Clearance von essentieller Bedeutung.**

Empfehlung:

Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung ein neuroaxiales Verfahren unter Dabigatran (1 x 150-220 mg/d) durchgeführt, so sollte ein Zeitintervall von 24-36h zwischen der letzten Gabe und Punktion/Katheterentfernung eingehalten werden.

Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance < 80ml/min bis > 30ml/min) sollte das Zeitintervall parallel zur Niereninsuffizienz (bei CrCL 80-51 ml/min auf 48-72 h und bei CrCl 30-50 ml/min auf 72-90h) erhöht werden.

Bei zusätzlicher Einnahme Thrombozytenfunktionshemmern sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos auf neuroaxiale Verfahren verzichtet werden. Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zum Pausieren eines Thrombozytenfunktionshemmers vor Durchführung eines neuroaxialen Verfahrens gestellt, so müssen für beide Antikoagulanzen (DOAK und Thrombozytenfunktionshemmer) die substanzspezifischen Pausierungsintervalle eingehalten werden. Unter fortgeführter ASS Einnahme ( $\leq 100$  mg/d) muss darüber hinaus eine normwertige TT vor Punktion nachgewiesen werden.

Empfehlung:

Bei therapeutischer Dosierung (max 2 x 150 mg/d) wird ein Zeitintervall von 48-90 h (4-5 HWZ) mit Verlängerung bei Niereninsuffizienz (CrCl  $\leq 50$  ml/min) auf mehr als 96 h zwischen letztmaliger Applikation und Katheteranlage/ -manipulation empfohlen. Bei therapeutischer Dosierung und Niereninsuffizienz sollte zum Ausschluss einer antikoagulatorischen Wirkung vor Punktion/Katheterentfernung eine normwertige TT bestimmt werden.

Im Zweifel und insbesondere bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz sollte vor neuroaxialen Verfahren zum Ausschluss einer antikoagulatorischen Restwirkung die TT (s.u.) im Normbereich liegen.

Rein rechnerisch sollte zwischen Punktion/Katheterentfernung und der nächsten Dosis ein Zeitintervall von 7-8 h (8h-Tmax) liegen. Am Operationstag sollte die erste postpunktionelle Gabe bei Patienten in reduzierter Dosis (75 bzw. 110 mg/d) frühestens 7 h postoperativ erfolgen. Am 1. postoperativen Tag wird sodann die Erhaltungsdosis von 150-220mg/d verabreicht.

Bisher wurde in der Literatur ein spinales epidurales Hämatom unter Dabigatran Einnahme (2x150mg/d) bei einem Patienten mit Vorhofflimmern nach epiduraler Steroidinjektion bei Spinalkanalstenose beschrieben. Während das Zeitintervall der präpunktionellen Pauserung eingehalten wurde (7d), startete die postinterventionelle Wiederaufnahme der therapeutischen Antikoagulation mit Dabigatran bereits nach 24 h, obschon auf eine therapeutische Antikoagulation 48-72 h postinterventionell verzichtet werden sollte.<sup>95, 96, 112,113</sup>

Die Thrombinzeit (TT) gilt als sensitives qualitatives Verfahren zum Nachweis eines antikoagulatorischen Effekts von Dabigatran. Eine normwertige TT bestätigt das Fehlen einer antikoagulatorischen Wirkung. Während diese Messmethoden auch die „Ausgangshämostase“ mitefassen, lassen sich mit der „diluted TT“ (Hemoclot Thrombin Inhibitory Essay) quantitative Dabigatranspiegel bestimmen.<sup>37</sup>

Als Antidot zur effektiven Neutralisierung der Dabigatran-Wirkung bei lebensbedrohlichen Blutungen und vor Notfall-Operationen oder dringlichen Eingriffen steht seit 2016 Idarucizumab zur Verfügung.<sup>70,71</sup>

## Rivaroxaban

Rivaroxaban ist ein oraler, reversibler, hoch spezifischer direkter Faktor Xa Inhibitor. Er bindet an das aktive Zentrum von Faktor Xa und hemmt somit die Aktivität des freien und gebundenen Faktor Xa und konsekutiv die Bildung von Thrombin.

Rivaroxaban ist in niedriger Dosierung (1 x 10 mg/d zur postoperativ beginnenden Thrombembolieprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz, in höherer Dosierung (1 x (15-) 20 mg/d) bei Vorhofflimmern und in einer Dosierung von 2 x 15 mg/d über 21 d (danach 1 x (15-) 20 mg/d) zur Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie bei Erwachsenen zugelassen. Darüber hinaus besteht Zulassung für Rivaroxaban in einer Dosierung von 2 x 2,5 mg/d in Kombination mit ASS zur Sekundärprophylaxe des akuten Koronarsyndroms sowie zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei koronarer Herzerkrankung oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK).

Die orale Bioverfügbarkeit mit einer Mahlzeit liegt bei 80-100%, die Plasmaeiweißbindung bei über 90%.<sup>114</sup> 2-4 Stunden nach oraler Aufnahme werden Plasmaspitzenpiegel erreicht. Bei Gesunden beträgt die Halbwertszeit 5-9 h, bei älteren Patienten 11-13 h. 1/3 der Substanz wird unverändert renal eliminiert, 2/3 werden metabolisiert und zu gleichen Anteilen über Nieren und Fäzes ausgeschieden.<sup>115, 116</sup> Rivaroxaban ist ein Substrat des Effluxtransporters P-Glykoprotein und wird darüber hinaus über CYP3A4 verstoffwechselt. Die gleichzeitige Einnahme von starken P-Glykoproteinhemmern oder CYP3A4 Inhibitoren kann zu klinisch relevant erhöhten Plasmaspiegeln und konsekutiv erhöhter Blutungsneigung führen. Daher wird die gleichzeitige Behandlung mit Azol-Antimykotika wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol, HIV-Proteaseinhibitoren und Dronedaron nicht empfohlen. Ebenso wird eine zeitgleiche Einnahme von Induktoren des Cytochrom P 3 A4/5 und des P-

Glykoproteins, wie Rifampicin, Carbamacepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Johanniskraut, nicht empfohlen, da hierunter die Rivaroxaban-Spiegel stark reduziert waren.

Zur Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Patienten werden beginnend 6-8 h postoperativ 1 x 10 mg/d verabreicht.<sup>117</sup> Wird Rivaroxaban zur initialen Therapie tiefer Venenthrombosen oder einer Lungenembolie eingesetzt, so erhalten nierengesunde Patienten 2 x 15mg/d über 21 d und im Anschluss 1 x 20 mg/d. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance > 50 ml/min) wird die initiale Dosis beibehalten und bei Kreatininclearance zwischen 15 und 50 ml/min ggf. die weiterführende Dosis auf 1 x 15 mg/d reduziert. Zur Thrombembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern erhalten die Patienten 1 x 20 mg/d, bei einer Kreatininclearance von 15-50 ml/min 15 mg/d. Bei dieser Patientengruppe war bei vergleichbarer Wirksamkeit das intrazerebrale Blutungsrisiko unter Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin signifikant und klinisch relevant reduziert. Bei schwerer Niereninsuffizienz (*GFR* < 15ml/min) oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Rivaroxaban kontraindiziert.<sup>118</sup>

In den RECORD Studien war Rivaroxaban (10 mg/d) verglichen mit Enoxaparin (2 x 30 mg/d, 1 x 40 mg/d) in der Prävention von tiefen Venenthrombosen nach Hüft- und Kniegelenkersatz – bei vergleichbarem Blutungsrisiko - überlegen<sup>119, 120, 121, 122, 123</sup>. Keiner der 4.622 Patienten mit neuroaxialen Blockaden unter prophylaktisch dosierter Rivaroxaban-Gabe aus den RECORD-Studien entwickelte ein spinales epidurales Hämatom. In der Studie von Rosencher et al. wurde ein Zeitintervall von zwei Halbwertszeiten zwischen letzter Dosis und Katheterentfernung und ein Zeitintervall von 4-6 h nach Katheterentfernung und nächster Dosis eingehalten.<sup>124</sup> Die Sicherheit neuroaxialer Blockaden unter oraler Antikoagulation mit Rivaroxaban kann jedoch aufgrund der geringen Erfahrung nicht abschließend beurteilt werden. Bisher sind drei spinale epidurale Hämatome nach neuroaxialen Verfahren unter Verwendung von Rivaroxaban in der Literatur beschrieben.<sup>125</sup><sup>126</sup> Radcliff et al. berichten von einer Patientin, bei der nach Kniegelenksendoprothetik unter kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie am 7. postoperativen Tag ein spinales epidurales Hämatom diagnostiziert wurde. Diese Patientin erhielt zur postoperativen Thromboseprophylaxe drei unterschiedliche Antikoagulanzen. Begonnen wurde die Prophylaxe vom 1. bis 3. postoperativen Tag mit einer Kombination aus Warfarin und Enoxaparin. Nach Entlassung ins häusliche Umfeld wurde sodann die Therapie am 4. postoperativen Tag auf Rivaroxaban umgestellt. So dass dieses spinale epidurale Hämatom wohl nicht monokausal auf Rivaroxaban zurückzuführen ist, sondern auf die unkalkulierbare Wirkung dreier unterschiedlicher Antikoagulanzen im postoperativen Verlauf.<sup>125</sup> In dem Fallbericht von Madhiseti et al. wurde einer 59-jährigen Patientin nach totalem Kniegelenkersatz unter kombinierter Spinal-Epiduralanästhesie zur postoperativen Thrombembolieprophylaxe 10 mg Rivaroxaban einmal täglich verabreicht. 18 h nach der ersten Rivaroxabaneinnahme wurde der Epiduralkatheter entfernt, 6 h später die nächste Dosis verabreicht. Weitere 12 h später wurde die Patientin symptomatisch. Mitursächlich für die Entstehung dieses spinalen epiduralen Hämatoms ist möglicherweise die Unterschreitung der geforderten Pausierungszeit von 22-26h vor Kathetermanipulation.<sup>126</sup> Burjorjee et al. berichten in ihrem Fallbericht von einer 89jährigen Patientin, die infolge eines Vorhofflimmerns mit 15 mg Rivaroxaban täglich antikoaguliert war, trotz Einhaltens des geforderten Zeitintervalls der Pausierung von Rivaroxaban (4 d) von der Entstehung eines spinalen epiduralen Hämatoms, welches am 2. Tag postoperativ detektiert wurde. Neben der Antikoagulation mit Rivaroxaban bestanden als weitere Risikofaktoren das weibliche

Geschlecht, das betagte Alter, die Einnahme eines Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers, ein INR von 1,3 zum Zeitpunkt der Punktion, sowie eine Hemiparese links bei Z.n. Schlaganfall, sowie eine Spinalkanalstenose.<sup>127</sup>

Für Patienten mit atherothrombotischen Erkrankungen unter einer Kombinationstherapie bestehend aus ASS 100 mg/d und Rivaroxaban 2 x 2,5 mg/d konnten Eikelboom et al. verglichen mit Monotherapien aus Rivaroxaban 2 x 5 mg/d bzw. ASS 100 mg/d ein signifikant erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutungen nachweisen.<sup>128</sup>

**Empfehlung:**

Wird unter Rivaroxaban eine neuroaxiale Blockade durchgeführt, so sollte bei prophylaktischer Dosierung (10 mg/d) ein Zeitintervall von 22-26 h vor Punktion/Katheterentfernung eingehalten werden. Bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 30-80 ml/min) sollte das Zeitintervall auf 44-65h (4-5 HWZ) verlängert werden.

Nach Punktion/Katheterentfernung sollten 4-6 h bis zur nächsten Gabe vergehen.

Bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos auf neuroaxiale Verfahren verzichtet werden.

Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zum Pausieren eines Thrombozytenfunktionshemmers vor Durchführung eines neuroaxialen Verfahrens gestellt, so müssen für beide Antithrombotika (Rivaroxaban und Thrombozytenfunktionshemmer) die substanzspezifischen Pausierungsintervalle eingehalten werden. Unter fortgeführter ASS Einnahme ( $\leq 100$  mg/d) sollte darüber hinaus eine normwertige Anti-Xa-Plasmakonzentration ( $<0,1$ E/ml) vor Punktion nachgewiesen werden.

Bei Patienten mit atherothrombotischen Erkrankungen unter Kombinationstherapie aus ASS 100 mg/d und Rivaroxaban 2 x 2,5 mg/d sollte das Zeitintervall der Pausierung (des Rivaroxabans) unter fortgesetzter ASS Medikation bei Nierengesunden  $> 48$  h betragen.

**Empfehlung:**

Bei therapeutischer Antikoagulation (Rivaroxaban 2 x 15mg/d, 1 x 20 mg/d) sollten das Zeitintervall auf 48-65 h<sup>65</sup> (4-5 HWZ) verlängert werden. Bei Niereninsuffizienz (Kreatininclearance  $< 50$ ml/min) sollte das Intervall mindestens 65 h betragen und vor Punktion/ Kathetermanipulation zum Ausschluss einer antikoagulatorischen Wirkung eine normale Anti-Xa-Plasmakonzentration ( $<0,1$ E/ml) dokumentiert werden.

Im Zweifel sollte vor neuroaxialen Blockaden zum Ausschluss einer antikoagulatorischen Wirkung eine normale Anti-Xa-Plasmakonzentration dokumentiert werden. Das Verfahren der Wahl zur quantitativen Beurteilung der Rivaroxaban-Spiegel ist die Bestimmung der für Rivaroxaban-kalibrierten Anti-Xa-Aktivität.<sup>37,60,129</sup>

Seit April 2019 ist Andexanet alfa zur Behandlung lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen – nicht aber zur Antikoagulationsaufhebung vor Interventionen/Eingriffen - unter Rivaroxaban zugelassen.<sup>72,73</sup>

## Apixaban

Apixaban ist ein oraler, reversibler, hoch spezifischer direkter Faktor Xa Inhibitor. Er bindet an das aktive Zentrum von Faktor Xa und hemmt somit die Aktivität des freien und gebundenen Faktor Xa und konsekutiv die Bildung von Thrombin.

Apixaban ist zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern in einer Dosierung von 2 x 5 mg/d (Patienten mit zwei der folgenden drei Kriterien erhalten eine Dosis von 2 x 2,5 mg/d: > 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 Kg, oder Serum Kreatininwert ≥ 1,5 mg/dl). Ferner ist Apixaban in einer Dosierung von 2 x 10mg/d über 7 Tag gefolgt von 2 x 5mg/d über 3 bis 6 Monate zur Therapie der akuten Venenthrombose oder Lungenembolie zugelassen. Besteht bei rezidivierenden TVT oder Lungenembolien die Notwendigkeit der längerfristigen Sekundärprophylaxe, so wird die Dosis nach 6 Monaten auf 2 x 2,5 mg/d reduziert. Zur postoperativ beginnenden Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen ist Apixaban in einer Dosierung von 2 x 2,5 mg/d zugelassen, beginnend 12-24h postoperativ. Während bei einer leicht oder mittelgradig eingeschränkten Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte Apixaban zur postoperativen Thromboseprophylaxe bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance < 30 ml/min) aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos nur mit Vorsicht verabreicht werden, bei einer Kreatininclearance von < 15 ml/min sollte gänzlich darauf verzichtet werden.<sup>130</sup>.

Die orale Bioverfügbarkeit beträgt bei Dosierungen bis zu 10 mg ca. 50%, die Plasmaeweißbindung liegt bei 87%<sup>114</sup>. Die maximalen Plasmaspiegel werden 3-4 h nach Applikation erreicht. Bei Gesunden beträgt die Halbwertszeit 10-15 h, bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit auf 18 h verlängert.<sup>114, 131, 132, 133</sup> Die Elimination erfolgt zu 27% renal, 73% werden hepatisch oder biliär metabolisiert oder intestinal ausgeschieden.<sup>114, 131</sup> Eine Dosisanpassung bei milder oder moderater Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 50 - 80 ml/min oder 30-50 ml/min) ist infolge der hohen Rate der unveränderten hepatischen Elimination (> 50%) nicht erforderlich. Kontraindiziert ist Apixaban bei schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatininclearance < 15 ml/min.<sup>130</sup>

Aufgrund seines Transportes mittels des P-Glykoprotein (vgl Dabigatran) und seiner Metabolisierung über Cytochrom P 3A4/5 können starke Cytochrom P 3 A4/5 Inhibitoren und Inhibitoren des P-Glykoprotein, dessen Substat Apixaban ist, wie Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol) und HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir) die Apixaban-Plasmaspiegel stark erhöhen, so dass eine zeitgleiche Einnahme

dieser Medikamente nicht empfohlen wird. Ebenso wird eine zeitgleiche Einnahme von Induktoren des Cytochrom P 3 A4/5 und des P-Glykoproteins, wie Rifampicin, Carbamacepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Johanniskraut, nicht empfohlen, da hierunter die Apixaban-Spiegel stark reduziert waren. Bei Patienten mit Lungenembolie oder akuter TVT sind diese Induktoren sogar kontraindiziert.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern erwies sich Apixaban als wirksamer und sicherer als Warfarin. Im Vergleich zu ASS fand sich eine überlegene Wirksamkeit bei vergleichbarer Sicherheit.<sup>134, 135</sup> In der perioperativen Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Hüftgelenkersatz (ADVANCE 3) war die Gabe von Apixaban (2 x 2,5 mg/d) effektiver als die Gabe von Enoxaparin in der Prävention von tiefen Venenthrombosen bei vergleichbarer Blutungsrate.<sup>136</sup> Bei Patienten nach Kniegelenkersatz erwies sich Apixaban in der ADVANCE 2 Studie effektiver als 1 x 40 mg/d Enoxaparin bei gleicher Blutungsrate.<sup>137</sup> In der ADVANCE 1 Studie gelang es nicht bei Patienten nach Knie-TEP die Nichtunterlegenheit von Apixaban (2 x 2,5 mg/d) im Vergleich zu 2 x 30 mg/d Enoxaparin zweifelsfrei nachzuweisen. In den Zulassungsstudien ADVANCE 1-3 traten keine epiduralen Hämatome auf.<sup>136, 137, 138</sup>

#### Empfehlung:

Wird im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung eine neuroaxiale Blockade unter Apixaban durchgeführt, so sollten die folgenden Zeitintervalle eingehalten werden: unter prophylaktischer Dosierung (2 x 2,5 mg/d) sollten vor Punktion/Katheterentfernung 20-30 h nach letzter Gabe vergehen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (30-50 ml/min; oder Serum- Kreatinin  $\geq$  1,5 mg/dl) sollte das Zeitintervall auf 40-75 h (4-5 HWZ) ausgedehnt werden.

Nach Punktion/Katheterentfernung sollten mindestens 5 h vor der nächsten Gabe von Apixaban vergehen.

Bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos auf neuroaxiale Verfahren verzichtet werden. Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zum Pausieren eines Thrombozytenfunktionshemmers vor Durchführung eines neuroaxialen Verfahrens gestellt, so müssen für beide Antithrombotika (Apixaban und Thrombozytenfunktionshemmer) die substanzspezifischen Pausierungsintervalle eingehalten werden. Unter fortgeführter ASS Einnahme ( $\leq$  100 mg/d) sollte darüber hinaus eine normwertige Anti-Xa-Plasmakonzentration ( $<0,1\text{E/ml}$ ) vor Punktion nachgewiesen werden.

#### Empfehlung:

Bei therapeutischer Dosierung (2 x 5 mg/d oder 2 x 2,5 mg/d bei Patienten mit zwei der folgenden Kriterien  $> 80$  Jahre, Körpergewicht  $< 60\text{kg}$  oder Serum- Kreatinin  $> 1,5\text{ mg/dl}$ ) sollte ein Zeitintervall von 48- 75 h<sup>65</sup> (4-5 HWZ) eingehalten werden. Bei Niereninsuffizienz (Kreaclearance  $< 50\text{ml/min}$ ) sollte das Zeitintervall mindestens 75h betragen und vor Punktion zum Ausschluss einer antikoagulatorischen Wirkung eine normale Anti-Xa-Plasmakonzentration ( $< 0,1\text{E/ml}$ ) dokumentiert werden.



Bei Patienten unter 2 x 10 mg/d zur Initialtherapie der akuten LE oder TVT sollte auf ein neuroaxiales Verfahren verzichtet werden.

Im Zweifel sollte vor neuroaxialen Blockaden zum Ausschluss einer antikoagulatorischen Wirkung eine normale Anti-Xa-Plasmakonzentration dokumentiert werden. Das Verfahren der Wahl zur quantitativen Beurteilung der Apixaban-Spiegel ist die Bestimmung der für Apixaban-kalibrierten Anti-Xa-Aktivität.<sup>37,60,129</sup>

Seit April 2019 ist Andexanet alfa zur Behandlung lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen – nicht aber zur Antikoagulationsaufhebung vor Interventionen/Eingriffen - unter Rivaroxaban zugelassen.<sup>72,73</sup>

## Edoxaban

Edoxaban ist ein oraler, reversibler, hoch spezifischer direkter Faktor Xa Inhibitor. Er bindet an das aktive Zentrum von Faktor Xa und hemmt somit die Aktivität des freien und gebundenen Faktor Xa und konsekutiv die Bildung von Thrombin.

Edoxaban ist in einer Dosierung von 1 x 60mg/d zugelassen zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Darüber hinaus besteht Zulassung zur Therapie von TVT und LE nach einer initialen mindestens 5-tägigen Therapie mit mit einem parenteralen Antikoagulanz in einer Dosierung von 1 x 60mg/d, wobei Edoxaban und das parenterale Antikoagulanz nicht zeitgleich verabreicht werden sollen. Eine Dosisreduktion auf 1 x 30 mg/d sollte vorgenommen werden, wenn zumindest einer der folgenden Faktoren vorliegt: mäßig oder stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15-50 ml/min), geringes Körpergewicht ≤ 60 kg, gleichzeitige Anwendung der folgenden P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren: Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol.

Die orale Bioverfügbarkeit von Edoxaban beträgt 62%, die Plasmaeiweißbindung liegt bei 55%. Bereits 1-2 h nach Applikation werden Plasmaspitzenpiegel erreicht. Die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten beträgt 10-14h, bei schwerer Niereninsuffizienz ist diese auf 17 h erhöht. Edoxaban wird zu 50% renal eliminiert. Der Rest wird nach Metabolisierung über Cytochrom P3A4 via Faeces eliminiert.<sup>139,140,141,142,143,144,145,146</sup>

Da Edoxaban vornehmlich im oberem Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, kann Edoxaban bei beschleunigter Magenentleerung und/oder gesteigerter Darmmotilität vermindert resorbiert werden. Als Substrat des P-Glykoprotein Efflux-Transporters bestehen auch für Edoxaban klinisch relevante Medikamenteninteraktionen mit P-GP-Inhibitoren: So führte die gleichzeitige Anwendung von Edoxaban und Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin oder Verapamil zu erhöhten Edoxaban-Plasmaspiegeln. Wird Edoxaban zeitgleich mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol angewendet, so soll eine Dosisreduktion auf 1 x 30 mg/d erfolgen. Die gleichzeitige Anwendung mit HIV-Proteaseinhibitoren wurde

nicht untersucht. Eine Reduktion der Edoxaban Plasmakonzentration konnte bei der gleichzeitigen Gabe von P-Glykoprotein Induktoren wie Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Metabolisierung über Cytochrom P 3 A4/5 (<10%) spielen Wechselwirkungen mit Cytochrom P 3 A4/5 Inhibitoren/ Induktoren klinisch keine Rolle.

Edoxaban in prophylaktischer Dosis (1x 30 mg/d) ist (Stand 09.2020) in Deutschland nicht zugelassen. Es wurde zur postoperativ beginnenden Thrombembolieprophylaxe bei japanischen Patienten mit totalem Hüft-/Kniegelenkersatz sowie bei Femurfrakturen erfolgreich eingesetzt. Verglichen mit Enoxaprin 2 x 20 mg/d (Zulassungsdosierung in Japan) erwies sich Edoxaban (1 x 30 mg/d) in den STARS Untersuchungen in der Prävention TVT als mindestens gleichwertig ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen.<sup>147</sup> Bei Patienten mit tiefer Venenthrombose war Edoxaban in therapeutischer Dosierung (1 x 60 mg/d) der Warfarin-Therapie in der Sekundärprävention tiefer Venenthrombosen bei reduziertem Blutungsrisiko nicht unterlegen („Hokusai-VTE study“).<sup>148</sup> In der ENGAGE AF-TIMI 48 an Patienten mit Vorhofflimmern war Edoxaban in „patientencharakteristikaabhängigen“ Dosierungen von 1 x 30 oder 60 mg/d dem Warfarin in der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien nicht unterlegen. Edoxaban war hinsichtlich der Risikoreduktion von Blutungen und kardiovaskulären Todesfällen dem Warfarin überlegen.<sup>143</sup> Da die Effektivität von 1 x 30 mg/d Edoxaban zur Prophylaxe venöser Thrombembolien nur in Studien bei japanischen Patienten nach Hüft- und Kniegelenkersatz nachgewiesen werden konnte, ist Edoxaban für diese Indikation bisher weder in den USA noch in Europa (Stand 09.2020) zugelassen.<sup>149, 150</sup>

Bisher existieren keine Erkenntnisse zur Sicherheit neuroaxialer Blockaden unter Einnahme von Edoxaban.

#### Empfehlung:

Sollte Edoxaban in Zukunft zur Thrombembolie-Prophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen werden, sollten nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse bei nierengesunden Patienten neuroaxiale Blockaden/Katheterentfernungen frühestens 20-28h nach letzter Gabe von 1 x 30mg/d Edoxaban durchgeführt werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30-50ml/min) sollte dann das Zeitintervall auf mindestens 40-70h (4-5 HWZ) verlängert werden.

6-7 h nach Punktion/ Katheterentfernung könnte dann die nächste Dosis Edoxaban appliziert werden.

Bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos auf neuroaxiale Verfahren verzichtet werden. Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zum Pausieren eines Thrombozytenfunktionshemmers vor Durchführung eines neuroaxialen Verfahrens gestellt, so müssen für beide Antiithrombotika (Edoxaban und Thrombozytenfunktionshemmer) die substanzspezifischen Pausierungsintervalle eingehalten werden. Unter fortgeführter ASS Einnahme ( $\leq 100$  mg/d) sollte darüber hinaus eine normwertige Anti-Xa-Plasmakonzentration ( $<0,1E/ml$ ) vor Punktion nachgewiesen werden.

#### Empfehlung:

In „therapeutischer“ Dosierung (1x (30)-60mg/d) sollte zwischen der letztmaligen Applikation und Punktion/ Katheterentfernung ein Zeitintervall von 48-70h<sup>65</sup> eingehalten werden. Bei Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) sollte das Zeitintervall mindestens 70h betragen **und** vor Punktion/Kathetermanipulation zum Ausschluss einer antikoagulatorischen Wirkung eine normale Anti-Xa-Plasmakonzentration (<0,1 E/ml) dokumentiert werden.

Im Zweifel sollte vor neuroaxialen Blockaden zum Ausschluss einer antikoagulatorischen Wirkung eine normale Anti-Xa-Plasmakonzentration dokumentiert werden. Wird eine quantitative Aussage zum Plasmaspiegel von Edoxaban erforderlich, so ist die Bestimmung des Edoxaban-kalibrierten Anti-Xa-Plasmakonzentration das Verfahren der Wahl.<sup>151</sup>

Als Antidot zur Behandlung lebensbedrohlicher oder nicht kontrollierbarer Blutungen unter Edoxaban ist Andexanet alfa mit Neutralisierung der Edoxaban-Wirkung grundsätzlich wirksam, aber dazu nicht zugelassen (Stand 09.2020).

## Betrixaban

Betrixaban als direkter, oraler, reversibler und selektiver Faktor Xa Inhibitor, bindet sowohl freien als auch Prothrombinase-gebundenen Faktor Xa.

Seit 2017 ist Betrixaban von der FDA – nicht aber der EMA (Stand 09.2020) - als bisher einziges DOAK und ausschließlich bei akut erkrankten hospitalisierten internistischen Patienten mit hohem Thrombembolierisiko zur verlängerten Thrombembolie-Prophylaxe über 35-42 Tage zugelassen. Nach initialer Dosierung von 1 x 160 mg, wird Betrixaban standardmäßig mit 1 x 80 mg/d eingenommen.

Betrixaban unterscheidet sich von den übrigen DOAK insbesondere durch seine längere HWZ (terminale HWZ: 37h), die mit 11% minimale renale Clearance sowie die fehlende Metabolisierung über Cytochrom P 450. Nach Cytochrom unabhängiger Hydrolyse wird Betrixaban zu 85% biliär ausgeschieden. Die Bioverfügbarkeit beträgt 34%, die Plasmaeiweißbindung 60%. Bereits 3-4 h nach oraler Aufnahme werden Plasmaspitzenpiegel erreicht.<sup>152,153,154,155</sup> Laut Fachinformation wird bei einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\geq 15$  ml/min  $\leq 30$  ml/min) eine Dosisanpassung auf 1 x 40mg/d nach initialer Dosierung mit 80mg erforderlich. Denn trotz geringer renalen Clearance, führt bereits eine milde Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 60-90 ml/min) zu 2-fach erhöhten Plasmaspiegeln. Bei einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15-30ml/min) sind diese auf das 3-fache erhöht. Da Betrixaban Substrat des P-Glykoprotein-Transporters ist, wird darüber hinaus eine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Einnahme von starken P-Glykoprotein-Inhibitoren, wie Ketokonazol und Verapamil erforderlich (1 x 80mg →

40mg/d). Aufgrund potenziell vorbestehender Gerinnungsstörungen bei Leberinsuffizienz wurde Betrixaban bei diesem Patientenkollektiv nicht untersucht. Eine Anwendung bei Leberinsuffizienz wird daher nicht empfohlen. Bisher existieren keine Erkenntnisse zur Sicherheit neuroaxialer Blockaden unter Einnahme von Betrixaban. Laut Fachinformation (USA) soll ein Periduralkatheter frühestens 72h nach letztmaliger Einnahme von Betrixaban entfernt werden. Die nächste Dosis sollte frühestens 5 h nach Katheterentfernung eingenommen werden. Im Falle einer traumatischen Punktion sollte die nächste Dosis frühestens 72 h nach Punktion appliziert werden.

**Empfehlung:**

Sofern Betrixaban zur Thrombembolie-Prophylaxe bei hospitalisierten internistischen Patienten durch die EMA zugelassen wird, sollten nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse neuroaxiale Blockaden/Katheterentfernungen bei nierengesunden Patienten 74h nach letzter Gabe von 1 x 80mg/d Betrixaban durchgeführt werden.

Bei niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) sollte aufgrund der erforderlichen Pausierung von 4-5 HWZ (148-185h) auf ein neuroaxiales Verfahren verzichtet werden.

4-5 h nach Punktion/ Katheterentfernung kann die nächste Dosis Betrixaban verabreicht werden.

*Im Falle der Zulassung des Medikamentes durch die europäische Arzneimittelkommission sind die Hinweise der Fachinformation zu beachten.*

Im Zweifel sollte vor neuroaxialen Blockaden zum Ausschluss einer antikoagulatorischen Wirkung eine normale Anti-Xa-Plasmakonzentration dokumentiert werden. Zur quantitativen Bestimmung der Betrixaban-Plasmaspiegel ist die Durchführung einer spezifischen-kalibrierten Anti-Xa-Plasmakonzentration erforderlich.<sup>154,156.</sup>

Bisher steht kein spezifisches Antidot zur Neutralisierung der Betrixaban-Wirkung zur Verfügung, die Wirkung von Andexanet alfa ist belegt (Stand 09.2020).

**Vitamin-K-Antagonisten (VKA; Cumarine: Acenocoumarol, Phenprocoumon, Warfarin)**

Eine therapeutische Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) stellt eine Kontraindikation für neuroaxiale Blockaden dar. Da die Normalisierung der Gerinnungsparameter auch nach Absetzen dieser Substanz mehrere Tage in Anspruch nehmen kann, muss die Normalisierung entsprechend abgewartet und die Gerinnung laborchemisch überprüft werden. Eine schnellere Normalisierung kann durch die Gabe von Vitamin K, unmittelbar jedoch durch die Substitution von Vitamin-K-abhängigen

Gerinnungsfaktoren mit adequat dosiertem PPSB erreicht werden. Die Substitutionsmaßnahmen sollten jedoch aufgrund des erhöhten Thrombembolierisikos nur im Rahmen einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen. Eine Normalisierung der Gerinnung mit Gerinnungsfaktoren zur Durchführung eines rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahrens erscheint daher nicht gerechtfertigt.

Im Gegensatz zu Europa ist der postoperative Einsatz von VKA zur Thromboseprophylaxe in den USA weit verbreitet. Verglichen mit UFH und NMH sind VKA zur perioperativen Thromboseprophylaxe jedoch weniger effektiv. In einer Untersuchung von Horlocker<sup>157</sup> wurde bei 188 Patienten mit Epiduralanalgesie, die postoperativ niedrig dosiert Warfarin zur Thromboseprophylaxe erhielten, trotz Entfernung des Epiduralkatheters unter fortgesetzter Warfaringabe kein epidurales Hämatom beobachtet. Dies lässt sich vor allem durch die geringe Studiengröße aber auch durch das sehr frühzeitige Entfernen des Epiduralkatheters vor Eintreten/Erreichen einer effektiven Antikoagulation (INR < 1,4 !) erklären. Von der Entfernung eines Epiduralkatheters unter therapeutischer Antikoagulation mit VKA muss dringend abgeraten werden.

Empfehlung:

Die Gabe von VKA sollte erst nach Katheterentfernung erfolgen.

In einer weiteren Studie von 950 Patienten mit Epiduralanalgesie und präoperativem Beginn von VKA konnte ebenfalls keine Blutungskomplikationen nachgewiesen werden. Allerdings wurden auch keine genaueren Aussagen über den Gerinnungsstatus der Patienten gemacht.<sup>158</sup>

Außerhalb dieser beiden Studien wurden mehrere Fallberichte über spinale epidurale Hämatome nach rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei gleichzeitiger Einnahme von VKA beschrieben.<sup>22</sup> Dies ist in Anbetracht der hohen Rate an spontanen Blutungskomplikationen unter therapeutischer Dosierung von Cumarinen nicht überraschend. Wie in Europa wird die therapeutische orale Antikoagulation auch in den USA als Kontraindikation für ein rückenmarksnahes Regionalanästhesieverfahren betrachtet, im Gegensatz zu Europa wird jedoch eine perioperative Thromboseprophylaxe mit Warfarin trotz der Problematik der Katheterentfernung nach INR-Kontrolle (INR < 1,5) für möglich erachtet.<sup>9, 159</sup>

## Thrombozytenfunktionshemmer

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt die grundsätzliche Fortführung der lebenslangen ASS-Einnahme zur Sekundärprävention eines Myokardinfarkts.<sup>160,35,161</sup> Lediglich bei intrakraniellen Operationen, bei Operationen an der Prostata und bei Tonsillektomien erscheint aufgrund der erhöhten Morbidität infolge von Blutungen ein Absetzen gerechtfertigt.<sup>162</sup>

Während ASS – als antithrombotische Monotherapie - in niedriger Dosierung (100mg/d) bei neuroaxialen Anästhesieverfahren nicht abgesetzt werden sollte/soll, müssen bei allen anderen Thrombozytenfunktionshemmern substanzspezifische Zeitintervalle zwischen der letzten Applikation und der Durchführung zentraler Nervenblockaden beachtet werden.

Obschon Thrombozytenaggregationstests zur Therapiesteuerung der antithrombozytären Medikation bei Patienten nach perkutanen Koronarinterventionen sowie im perioperativen Setting insbesondere in der Herzchirurgie einen praktischen Stellenwert haben, wird die Durchführung dieser Tests vor neuroaxialen Blockaden nicht gefordert. Unterschiedliche Grenzwerte der einzelnen Testverfahren<sup>163</sup>, substanziiell unterschiedliche Ergebnisse der unterschiedlichen Testverfahren<sup>164,165,166</sup> die zu geringe prädiktive Aussagekraft, sowie das Fehlen von Grenzwerten der Thrombozytenaggregationshemmung, bei denen ein neuroaxiales Verfahren unbedenklich erscheint, erschweren deren Einsatz zur Planung neuroaxialer Verfahren.

Bei vorbestehender Gabe von Thrombozytenfunktionshemmern über ASS ( $\leq 100$  mg/d) hinaus sollte entsprechend des individuellen Thrombembolie- und Blutungsrisiko der Nutzen und das Risiko eines neuroaxialen Verfahrens gegenüber dem Risiko einer frühzeitigen Pausierung von Thrombozytenfunktionshemmern abgewogen werden; hierbei sind insbesondere das Risiko von In-Stent-Stenosen bei koronaren Stents und Carotis-Stents zu berücksichtigen (s. Allgemeine Aspekte im Umgang mit antithrombotischer Medikation bei geplanten neuroaxialen Blockaden).<sup>167</sup>

Neben den pharmakokinetischen Eigenschaften des jeweiligen Thrombozytenfunktionshemmers sind das Ausmaß der Plättchenaggregationshemmung sowie der Thrombozytenumsatz maßgeblich ausschlaggebend für das Zeitintervall der periprozeduralen Pausierung.

Unter steady-state-Bedingungen beträgt die Verweildauer der Thrombozyten bei Gesunden im Blut zwischen 5 und 11 Tagen; 10-15% des Thrombozytenpools werden täglich ersetzt, d.h. nach 5-7 Tagen sind 50-105% des Thrombozytenpools ausgetauscht.<sup>168,169</sup>

## Acetylsalicylsäure

Als irreversibler Cyclooxygenase-Inhibitor bewirkt Acetylsalicylsäure (ASS) eine verminderte Thromboxan-A<sub>2</sub> Synthese und somit eine Thrombozytenaggregationshemmung.

Nach oraler Gabe wird ASS schnell absorbiert, bereits 30-40 Minuten später werden Plasmaspitzenpiegel (T<sub>max</sub>) erreicht.<sup>170</sup> Infolge der irreversiblen thrombozytären Cyclooxygenase-Hemmung bleibt die klinische Wirkung von ASS während der gesamten Lebensdauer der Thrombozyten bestehen.

Bei Patienten mit arteriosklerotischen Erkrankungen, wie koronarer Herzkrankheit, Schlaganfällen und peripherer arterieller Verschlusskrankheit ist Acetylsalicylsäure das Medikament der Wahl zur Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse. ASS reduziert das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse um 30% und die Mortalitätsraten um 15%.<sup>171</sup> In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere bei Patienten mit z.n. Stentimplantation (koronar, Carotis-Stent) oder instabilen Koronarsyndromen, das perioperative Absetzen von ASS in direkter Korrelation mit dem Abstand vom koronaren Ereignis mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten assoziiert ist.<sup>162, 172, 173, 174, 175</sup> In den meisten Fällen ist das perioperative Absetzen von ASS unnötig (s.o.) und mit einem erhöhten Risiko akuter thrombotischer Ereignisse vergesellschaftet.<sup>1</sup> Die postoperative Schmerztherapie mit Cyclooxygenaseinhibitoren, wie Ibuprofen, kann die Effektivität von ASS durch Verdrängung am COX-1 Rezeptor beeinträchtigen und sollte deshalb bei Patienten, die eine ASS-Behandlung benötigen, unterbleiben.<sup>176, 177, 178, 179, 180</sup>

Das Blutungsrisiko unter ASS scheint dosisabhängig zu sein, insbesondere Dosierungen über 100 mg/d sind mit einer erhöhten, vorwiegend gastrointestinalen Blutungsrate assoziiert.<sup>181</sup> In einer Metaanalyse internistischer Patienten war das Risiko spontaner Blutungen unter Acetylsalicylsäure etwa 2fach erhöht bei einem geringen Gesamtrisiko.<sup>182</sup> *Bei operativen Patienten konnte ebenfalls ein erhöhtes Blutungsrisiko unter Acetylsalicylsäure beobachtet werden, wobei die meisten Blutungen als nicht transfusionspflichtig eingestuft wurden.* Bei herzchirurgischen Operationen konnte ein 1,4fach erhöhtes Risiko relevanter Blutungen unter ASS nachgewiesen werden. Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation, Niereninsuffizienz, Alter und weibliches Geschlecht sind jedoch stärkere unabhängige Risikofaktoren für transfusionspflichtige Blutungen.<sup>183</sup> In einer Metaanalyse nicht-kardiochirurgischer Operationen wurde ein 1,5fach erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten unter niedrigdosierter ASS-Einnahme nachgewiesen, wobei schwere Blutungskomplikationen nur bei intrakraniellen Operationen, Prostataresektionen und Tonsillektomien beschrieben wurden.<sup>162</sup> In der 2014 publizierte Studie von Devereaux et al. an 10.010 nicht-kardiochirurgischen Patienten wurde bei Patienten unter Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 200 mg am Operationstag gefolgt von 100mg/d in den folgenden Tagen ein signifikant erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutungen nachgewiesen (4,6% vs. 3,8%).<sup>184</sup> Aboul-Hassan konnten in ihrer Metaanalyse an über 34.000 herzchirurgischen Patienten zwar ein erhöhtes Risiko für postoperative Blutungen nachweisen, jedoch führte dies weder zu einer erhöhten Inzidenz von Re-Thoraktomien noch zu einer erhöhten Transfusionsrate von Erythrozytenkonzentraten, sofern ASS in einer Dosierung von ≤ 160 mg/d verabreicht wurde.<sup>185</sup>

*In der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin zu rückenmarksnahen Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation aus dem Jahr 2007 stellte die niedrigdosierte ASS-Einnahme erstmals keine Kontraindikation für zentrale Nervenblockaden dar.*

Die Sicherheit von rückenmarksnahen Regionalanästhesien unter niedrigdosierter Acetylsalicylsäure stützt sich vor allem auf 3 Studien.<sup>186, 187, 188</sup> Obwohl die CLASP-Studie (Collaborative Low-dose ASS Study in Pregnancy) insgesamt 9.364 schwangere Frauen umfasste, erhielten lediglich 2.783 Patientinnen eine Epiduralanalgesie, von diesen hatten nur 1.422 Acetylsalicylsäure während der Schwangerschaft eingenommen und nur die

Hälfte bis zur Entbindung fortgesetzt, so dass ca. 700 Frauen zur Beurteilung der Sicherheit verbleiben. Darüber hinaus ist die Inzidenz spinaler epiduraler Hämatome in der Gruppe der Schwangeren nachweislich geringer als bei anderen Patientenkollektiven.<sup>6</sup> Diese geringere Inzidenz ist vermutlich auf die Aktivierung des Gerinnungssystems während der Schwangerschaft sowie auf das Fehlen einer zusätzlichen antithrombotischen Medikation zurückzuführen.<sup>6</sup> In der Studie von Horlocker et al.<sup>187</sup> wurden 924 orthopädische Patienten eingeschlossen, von denen 193 präoperativ ASS eingenommen hatten. Die Acetylsalicylsäure Einnahme wurde dabei als Einnahme innerhalb der letzten Woche definiert, obschon das Ausmaß der Thrombozytenaggregationshemmung bereits 3 Tage nach Absetzen deutlich messbar nachlässt. Die Anzahl rückenmarksnaher Punktionen unter ASS war dementsprechend sehr gering. 22 von 924 Patienten erhielten gleichzeitig eine Thrombembolieprophylaxe mit Heparinen. Epidurale Hämatome wurden in der Studie nicht beobachtet. In einer weiteren Untersuchung mit 1035 Patienten zur epiduralen Steroidinjektion ohne begleitende Thrombembolieprophylaxe wurde bei 158 Patienten mit Acetylsalicylsäureeinnahme innerhalb der letzten Woche ebenfalls kein epidurales Hämatom nachgewiesen.<sup>188</sup>

**Empfehlung:**

Aufgrund der hohen Fallzahl neuroaxialer Blockaden unter niedrigdosierter Acetylsalicylsäuretherapie ( $\leq 100$  mg/d) und des fehlenden Hinweises auf ein vermehrtes Auftreten spinaler epiduraler Hämatome in Deutschland seit 2007, gilt die neuroaxiale Punktion bei diesem Patientenkontext als unbedenklich.

Bos et al konnten in ihrer retrospektiven Fallanalyse bei 387 Patienten mit spinalem Hämatom nach neuroaxialem Verfahren in 8% der Fälle als Risikofaktor eine Einnahme von ASS ausmachen, wobei die Dosierung nicht angegeben wurde.<sup>18</sup> In der Studie von Volk et al. konnte bei nur einem der insgesamt 5 spinalen epiduralen Hämatome ein Zusammenhang mit der Einnahme von ASS in Kombination mit der Gabe von niedermolekularem Heparin nachgewiesen werden.<sup>11</sup> Allerdings wird und wurde in Fallberichten auch die niedrig-dosierte ASS-Monotherapie als Risikofaktor für die Entstehung spinaler epiduraler Hämatome identifiziert.<sup>189,190</sup>

Daher muss für alle Patienten unter Antikoagulation – auch unter niedrigdosierter ASS-Monotherapie – vor neuroaxialem Verfahren eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen. Ein erhöhtes Komplikationsrisiko bei neuroaxialen Prozeduren konnte jedoch insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Heparinen - sowohl bei chirurgischen als auch bei internistischen Patienten – nachgewiesen werden.<sup>20,78,191</sup> *Da die präoperative Thromboseprophylaxe verglichen mit der postoperativen Thromboseprophylaxe keinen Vorteil zu haben scheint, sollte insbesondere bei Patienten unter ASS-Dauermedikation die Thromboseprophylaxe postoperativ begonnen werden.*<sup>192</sup>



**Empfehlung:**

**Werden zusätzlich zu einer niedrigdosierten ASS-Therapie ( $\leq 100$  mg/d) weitere antikoagulatorische Medikamente (in prophylaktischer Dosierung), z.B. Hirudine, Argatroban, DOAK, verabreicht, so sollten diese 4-5 HWZ vor Punktion/ Kathetermanipulation pausiert werden, während die ASS-Gabe fortgesetzt werden kann.** Zum Ausschluss einer antikoagulatorischen Restwirkung sollten entsprechende normwertige Gerinnungstests (ACT, aPTT, Anti-Xa-Plasmakonzentration, TT) vorliegen.

Seit 2018 werden in der gemeinsamen S2-Leitlinie „Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie“ der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe bei Frauen mit hohem Präeklampsie-Risiko zur effektiven Prävention selbiger 150 mg/d ASS möglichst vor der 16. SSW beginnend bis zur 34. - 36.SSW empfohlen.<sup>193</sup> Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen der Multicenter Studie von Rolnik et al. an über 1700 Patientinnen mit hohem Frühgeburtlichkeitsrisiko infolge einer Präeklampsie, in welcher nachgewiesen werden konnte, dass durch die Gabe von 150 mg ASS pro Tag die Frühgeburtlichkeit auf 1,6% vs. 4,3% in der Kontrollgruppe gesenkt werden konnte.<sup>194</sup> Aufgrund physiologischer und anatomischer Besonderheiten, wie junges Alter und damit assoziiert geringer Inzidenz spinaler Pathologien, hoher Compliance des Epiduralraumes, schwangerschaftsinduzierter Hyperkoagulabilität sowie geringer Inzidenz von Komorbiditäten, ist das Risiko für die Entstehung spinaler epiduraler Hämatome nach neuroaxialen Blockaden in der Geburtshilfe mit ca. 1:200.000 bis 1:250.000 am geringsten.<sup>195,196,197</sup> Darüber hinaus konnte bisher weder in klinischen Studien ein relevanter Unterschied der plättchenfunktionshemmenden Wirkung von ASS in einer Dosis zwischen 100 und 150 mg/d belegt werden, noch ist aus theoretischen Überlegungen ein solcher Unterschied zu erwarten. Das Blutungsrisiko unter ASS-Dosierungen von  $\geq 160$  mg/d wird in der Literatur uneinheitlich bewertet. Während in einigen Studien ASS-Dosierungen von  $\geq 160$ -200 mg/d mit erhöhten Blutungsraten assoziiert waren<sup>184, 185,198</sup>, konnte bei Patienten nach totalem Gelenkersatz auch bei einer Thrombembolieprophylaxe mit ASS in einer Dosierung von 2 x 325 mg/d (vs. 2 x 81 mg/d) kein erhöhtes Blutungsrisiko nachgewiesen werden.<sup>199,200</sup>

**Empfehlung:**

Nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung kann bei geburtshilflichen Patientinnen auch unter ASS (Monotherapie) in einer Dosierung von 150 mg/d ein rückenmarksnahes Regionalanästhesieverfahren durchgeführt werden.

Erhält die Patientin zusätzlich NMH als Komedikation, sollte das Zeitintervall der Pausierung des NMH mindestens 36-42 h (prophylaktisch) respektive 48h (therapeutisch) betragen und zusätzlich eine Anti-FXa-Spiegel-Bestimmung mit  $< 0,1$  E/ml vorliegen.

Nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente (NSAIDs) führen als Cyclooxygenase-Hemmer ebenfalls zu einer reversiblen Plättchenaggregationshemmung. In Abhängigkeit von ihrer Halbwertszeit normalisiert sich die Thrombozytenfunktion binnen 12-24 h nach letzter

Einnahme. Um negative Effekte der NSAIDs auf die Plättchenfunktion auszuschließen, sollte die Dosis am Abend vor der Punktion/Katheterentfernung ausgelassen werden.<sup>176</sup>

## P2Y<sub>12</sub>-Hemmer

Zur Gruppe der P2Y<sub>12</sub>-Hemmer gehören die irreversiblen 1. und 2. Generations-P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren Clopidogrel, Ticlopidin und Prasugrel, sowie die reversiblen 3. Generations-P2Y<sub>12</sub>-Hemmer Ticagrelor und Cangrelor. Allen Substanzen gemeinsam ist die Hemmung der ADP- vermittelten Thrombozytenaggregation über die Bindung an den thrombozytären P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor.<sup>201,202</sup> P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren sind integraler Bestandteil der dualen Thrombozytenfunktionshemmung (DAPT) nach akutem Koronarsyndrom mit und ohne Implantation eines Stents, sowie bei stabiler KHK nach Stentimplantation.<sup>160,35,161</sup> Insbesondere das Absetzen der DAPT innerhalb von 30 Tagen nach Stentimplantation (unabhängig vom Typ des implantierten Stents) war laut Observationsstudie von Merhan et al. an über 5.000 Patienten mit einem erhöhten kardialen Risiko assoziiert.<sup>47</sup>

## Clopidogrel

Das Thienopyridin Clopidogrel ist ein irreversibler P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor.

In der Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse erwies sich Clopidogrel verglichen mit ASS als marginal effektiver, in Kombination mit ASS aber als signifikant und klinisch relevant wirksamer als eine ASS-Monotherapie, so dass es lange Zeit fester Bestandteil der DAPT bei Patienten mit *Z.n. akutem Koronarsyndrom* war.<sup>203</sup> In den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird Clopidogrel *bei akutem Koronarsyndrom* aufgrund seiner geringeren Effektivität nur dann empfohlen, wenn Kontraindikationen gegen die neueren, potenteren P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren, Prasugrel und Ticagrelor, vorliegen.<sup>4,161</sup>

Einen festen Stellenwert hat das Clopidogrel weiterhin *bei stabiler KHK*: hier wird es alternativ zum ASS bei ASSintoleranz eingesetzt, darüber hinaus ist es Mittel der 1. Wahl *bei stabiler KHK* und perkutaner Koronarintervention.<sup>160</sup>

Die orale Bioverfügbarkeit von Clopidogrel beträgt 50%. Nach Absorption wird der Großteil (85%) durch Esterasen in einen inaktiven Metaboliten gespalten. Die restlichen 15% werden Cytochrom-P-abhängig in der Leber in 2 Schritten zu dem kurzwirksamen aktiven Metaboliten verstoffwechselt.<sup>204,205,206,207</sup> Der komplexe Stoffwechselprozess sowie das mögliche Vorliegen einer Genmutation mit reduzierter Cytochrom-P-Aktivität (CYP2C19\*2 und CYP2C19\*3 Allel) führen zu einer interindividuell variablen Thrombozytenaggregationshemmung.<sup>208</sup> Zahlreiche Medikamenteninteraktionen durch

Cytochrom-Induktion und Inhibition, z.B. bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, sind beschrieben. Plasmaspitzenkonzentrationen des Prodrug, der aktiven und inaktiven Metabolite werden 1-2 Stunden nach Applikation der Erhaltungsdosis (75 mg) erreicht bzw. 30-60 min nach Aufsättigungsdosis (300 mg).<sup>205,207</sup> Das maximale Ausmaß der Plättchenaggregationshemmung beträgt 40-60% und wird 3-7 Tage nach Gabe der Erhaltungsdosis (1 x 75 mg/d) erreicht. Wird eine Aufsättigungsdosis (1 x 300 - 600 mg) verabreicht, so verkürzt sich die Zeit bis zur maximalen Inhibition auf 12-24 h.<sup>209</sup> Trotz der kurzen Halbwertszeit des aktiven Metaboliten von 8 h, bleibt die klinische Wirkung infolge der irreversiblen Hemmung während der gesamten Lebensdauer der Thrombozyten bestehen. Die Elimination erfolgt zu jeweils 50% via Fäzes und Urin. Eine Normalisierung der Thrombozytenaggregation und Blutungszeit ist normalerweise 5 Tage nach Beendigung der Therapie zu erwarten.<sup>210</sup> Plicner et al. konnten in ihrer Fallkontroll-Studie an 102 Patienten zur aorto-koronaren Bypass-Operation nachweisen, dass innerhalb von 5 Tagen nach Clopidogrel-Pausierung bei einigen Patienten weiterhin eine reduzierte Plättchenaggregation („Dual Channel Aggregometer“) vorlag, welche mit einer signifikant erhöhten postoperativen Blutungsrate assoziiert war.<sup>211</sup>

Bei vier von 166 Patienten mit spinalem Hämatom nach neuroaxialem Verfahren konnte Lagerkranser die Einnahme von Clopidogrel als Risikofaktor ausmachen.<sup>20</sup>

#### Empfehlung:

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

Infolge der langen Zeitspanne bis zur maximalen Thrombozytenaggregationshemmung darf die nächste Clopidogrel Gabe, sofern keine Loading-dose erfolgt, sofort nach Katheterentfernung erfolgen.

Die Bedeutung von Thrombozytenfunktionstests in der Vorhersagekraft von Blutungskomplikationen ist ungewiss.<sup>163,164,165,166</sup>

Zur Therapie von Blutungskomplikationen können Thrombozytenkonzentrate verabreicht werden.

## Ticlopidin

Das Thienopyridin Ticlopidin ist ein irreversibler P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor.

Ticlopidin war 1991 das erste von der FDA zugelassene Thienopyridin, wird jedoch aufgrund der schwerwiegenden hämatologischen Komplikationen, wie Agranulozytose, aplastische Anämie, Neutropenie, nur noch selten verwendet.<sup>212</sup> Zulassung besteht aktuell zur Prophylaxe von thrombotischem Hirninfarkt bei Patienten nach transitorischen ischämischen Attacken

(TIA), reversiblen ischämischen neurologischen Defizit (RIND) und zur Sekundärprophylaxe bei Patienten nach thrombotischem Hirninfarkt, bei denen eine Behandlung mit Acetylsalicylsäure nicht vertretbar ist.

Nach Metabolisierung über das Cytochrom-P-450 System der Leber entsteht ein aktiver Metabolit.<sup>213</sup>

Die maximale Thrombozyteninhibition nach oraler Einnahme von 2 x 250 mg/d Ticlopidin wird nach 8-11 Tagen beobachtet. Trotz der relativ kurzen Eliminationshalbwertszeit von 24-32 h, liegt die biologische Wirkdauer infolge der irreversiblen Hemmung bei bis zu 10 Tagen.<sup>214,215</sup>

Empfehlung:

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

Sofort nach Punktion/Katheterentfernung kann die nächste Dosis verabreicht werden.

Die Bedeutung von Thrombozytenfunktionstests in der Vorhersagekraft von Blutungskomplikationen ist ungewiss.<sup>163,164,165,166</sup>

Zur Therapie der akuten Blutung können Thrombozytentransfusionen verabreicht werden.

## Prasugrel

Prasugrel ist ein neueres orales Thienopyridin, das über eine irreversible Bindung am P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor die Thrombozytenaggregation hemmt.<sup>216,217</sup>

Prasugrel ist zur DAPT in Kombination mit ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und/ oder PCI zugelassen.<sup>35,161</sup>

Als Prodrug verabreicht, wird es Cytochrom P-450 abhängig zu dem aktiven Metaboliten (R-138727) verstoffwechselt. Nach Absorption und Metabolisierung des Prodrug werden bereits 30 Minuten nach oraler Gabe Plasmaspitzenkonzentrationen (T<sub>max</sub>) des Metaboliten gemessen. Zur Aufsättigung werden 1 x 60 mg, als Erhaltungsdosis 1 x 10 mg/d verabreicht. Prasugrel wirkt schneller und effektiver als Clopidogrel.

Die etwa 80%ige Hemmung der ADP-induzierten Plättchenaggregation wird bereits 2-4 h nach Gabe der Loading-dose erreicht.<sup>218</sup> Die Exkretion der Metaboliten erfolgt zu 68% via Urin, der Rest über die Fäzes.<sup>219,220,221</sup> Trotz der kurzen Halbwertszeit des aktiven Metaboliten von 7 h, besteht der plättchenaggregationshemmende Effekt von Prasugrel für

die gesamte Lebensdauer der Thrombozyten. Die Thrombozytenfunktion erholt sich erst 7-10 Tage nach Unterbrechung der Substanz auf Ausgangsniveau.<sup>1</sup>

In mehreren randomisierten klinischen Studien wurde die höhere Effektivität der Thrombozytenaggregationshemmung durch Prasugrel nachgewiesen. Verglichen mit einer DAPT mit ASS und Clopidogrel erwies sich die Kombination aus ASS und Prasugrel als überlegen im Hinblick auf eine signifikante Reduktion von Myokardischämien, Schlaganfällen, Stentthrombosen sowie eine geringere Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle 6 und 15 Monate nach PCI. Allerdings auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos, insbesondere bei älteren Patienten (>75 Jahren), bei Patienten mit geringem Body Mass Index (BMI), Patienten mit Schlaganfall oder transitorisch ischämischer Attacke in der Anamnese und bei Patienten vor aortokoronaren Bypassoperation (ACVB-OP).<sup>222,223,224,225</sup>

Zusammenfassend erscheint Prasugrel verglichen mit Clopidogrel potenter in der Thrombozytenaggregationshemmung bei erhöhtem Blutungsrisiko.

#### Empfehlung:

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

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

Die Bedeutung von Thrombozytenfunktionstests in der Vorhersagekraft von Blutungskomplikationen ist ungewiss.<sup>163,164,165,166</sup>

Mittel der Wahl zur Therapie akuter Blutungskomplikationen ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten.

## Ticagrelor

Ticagrelor, zur Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine gehörend, ist ein oraler reversibler P2Y<sub>12</sub> Rezeptor Antagonist und hemmt gemeinsam mit mindestens einem aktiven Metaboliten (1/3) die ADP vermittelte Thrombozytenaggregation.<sup>216,226</sup> Darüber hinaus erhöht Ticagrelor den Adenosin-induzierten koronaren Blutfluss und hemmt die ADP-induzierte Vasokonstriktion.<sup>227,228,229</sup>

Im Rahmen einer DAPT mit ASS ist Ticagrelor indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und/ oder PCI.<sup>35,161</sup>

2-4 h nach oraler Applikation werden Plasmaspitzenpiegel (Tmax) von Ticagrelor erreicht. Durch die Gabe einer Aufsättigungsdosis kann die Zeit auf 30 Minuten verkürzt werden. Seine Exkretion erfolgt via Fäzes. Die Halbwertszeit beträgt 7 bis 8,5 h.<sup>230,202</sup> Aufgrund seines schnellen Wirkeintritts, der reversiblen Bindung und der kurzen Halbwertszeit, wird Ticagrelor zweimal täglich eingenommen. Der aktive Metabolit jedoch führt zu einer Verlängerung der biologischen Wirksamkeit auf bis zu fünf Tage.

Als Loading Dose werden 1 x 180 mg, zur Erhaltung 2 x 90 mg/d verabreicht. Mit einer maximalen Plättchenaggregationshemmung von 70-80% ist Ticagrelor effizienter als Clopidogrel (40-60%).<sup>231</sup>

In der PLATO Studie wurde die Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel in der Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom nachgewiesen.<sup>53</sup> Nach 12 Monaten war die Rate kardiovaskulärer Ereignisse in der Ticagrelor Gruppe signifikant geringer. Lediglich in der Subgruppenanalyse von Patienten mit Schlaganfall, nicht aber bei Patienten vor ACVB-OP, konnte ein erhöhtes Blutungsrisiko nachgewiesen werden.<sup>53,232</sup>

Die Erfahrung im Umgang mit Ticagrelor und neuroaxialen Verfahren ist begrenzt.

#### Empfehlung:

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

Frühestens 6 h nach Punktion/Katheterentfernung sollte die nächste Gabe erfolgen.

Die Bedeutung von Thrombozytenfunktionstests in der Vorhersagekraft von Blutungskomplikationen ist ungewiss.<sup>163,164,165,166</sup>

Mittel der 1. Wahl zur Therapie akuter Blutungen ist die Gabe von Thrombozytenkonzentraten.

## Cangrelor

Cangrelor ist ein intravenöser, kurzwirksamer, direkter, reversibler P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor Antagonist, der seit März 2015 in Europa zugelassen ist.

Cangrelor ist zugelassen bei P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor naiven Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen und bei denen eine orale Therapie mit P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren nicht möglich ist.<sup>35,233</sup> In ihrer gepoolten Analyse aus den Daten der CHAMPION-PCI, CHAMPION-PLATFORM und CHAMPION-PHOENIX Untersuchungen konnten Steg et al. nachweisen, dass Cangrelor verglichen mit Clopidogrel oder Placebo – jeweils in Kombination mit ASS -

das Risiko thrombembolischer Komplikationen nach PCI signifikant reduzieren konnte allerdings auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos.<sup>234</sup>

Cangrelor wird in einer Dosierung von 30 µg/kg als intravenöse Bolusinjektion unmittelbar gefolgt von einer intravenösen Infusion von 4µ/kg/min bereits vor der perkutanen Koronarintervention verabreicht. Die Infusion soll mindestens 2 h oder für die Zeitdauer der Intervention fortgesetzt werden. Innerhalb von 2 Minuten nach Bolusinjektion gefolgt von der kontinuierlichen Infusion werden Plasmaspitzenwerte erreicht. Organfunktionsunabhängig erfolgt die Deaktivierung von Cangrelor im Blutplasma durch Dephosphorylierung. Daher ist weder bei Nieren- noch bei Leberinsuffizienz eine Dosisanpassung erforderlich. Die Halbwertszeit beträgt 3-6 Minuten. Dosisunabhängig kehrt die Plättchenfunktion bereits innerhalb von einer Stunde auf normale Werte zurück. Daher sollten Patienten unmittelbar nach dem Absetzen der Cangrelor-Infusion auf eine Dauertherapie - inklusive Loading dose - mit P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren (Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel) umgestellt werden.

Im klinischen Alltag wird Cangrelor auf der Basis von Studiendaten, aber ohne entsprechende Zulassung (9.2020), auch zum periinterventionellen Bridging von Patienten mit oraler P2Y<sub>12</sub> Inhibitortherapie eingesetzt.<sup>235</sup>

#### Empfehlung:

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

Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse ein neuroaxiales Verfahren unter Cangrelor-Therapie geplant, so sollte zwischen der letzten Applikation und Punktion ein Zeitintervall von mindestens 1 h eingehalten werden. Für die Liegedauer des Katheters sollte sodann die Cangrelor Infusion fortgesetzt werden.

Eine Dauertherapie mit einem oralen P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor soll erst nach Katheterentfernung begonnen werden.

Infolge der kurzen Zeitspanne bis zur maximalen Thrombozytenaggregationshemmung darf die nächste Cangrelorgabe frühestens 8 h nach Punktion erfolgen.

## Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor- Inhibitoren (GPI)

Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Inhibitoren, wie Abciximab, die die gemeinsame Endstrecke der Thrombozytenaggregation inhibieren, stellen die potenteste Form der verfügbaren Thrombozytenaggregationshemmung dar. Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten sind reversible Thrombozyten- aggregationshemmer.

Eptifibatid und Tirofiban werden auch „small molecule GPIs“ genannt, Abciximab hingegen ist als chimärer monoklonaler muriner Antikörper deutlich größer. Diese Unterschiede in der chemischen Struktur erklären die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften.

Eptifibatid und Tirofiban binden kompetitiv an den GIIb/IIIa Rezeptor und haben eine identische biologische und Plasmahalbwertszeit von 2-2,5 h. Aufgrund ihrer renalen Elimination ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung erforderlich.

Abciximab ist ein nicht-kompetitiver Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor Inhibitor mit einer deutlich längeren Plasmahalbwertszeit von 10-15 h und einer biologischen Halbwertszeit von 12-24 h. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich.<sup>236</sup>

Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten haben durch die verglichen mit Clopidogrel effektiveren P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Antagonisten Prasugrel und Ticagrelor an Bedeutung verloren. Den Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie folgend, sollen GIIb/IIIa Rezeptor-Inhibitoren insbesondere in sogenannten „bail-out“ Situationen bei Hochrisikopatienten mit angiographischem Nachweis einer hohen Thrombuslast oder bei „slow-“ oder „no-reflow“ des gestenteten Gefäßes erwogen werden.<sup>233</sup> Darüber hinaus kann bei Patienten mit hohem Risiko von Stentthrombosen, insbesondere wenn chirurgische Eingriffe innerhalb eines Monats nach Stentimplantation erforderlich sind, ein perioperatives Bridging alternativ zu Cangrelor mit GPI durchgeführt werden.<sup>35,237</sup>

Bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine operative Myokardrevaskularisation sind GPI aufgrund ihrer auch kurzen Halbwertszeit eine Alternative zu Cangrelor, vor allem hinsichtlich des postoperativen Blutungsrisikos. Dennoch sollte die Zufuhr von Abciximab so früh wie möglich präoperativ gestoppt werden, Tirofiban und Eptifibatide sollten spätestens 4 h präoperativ beendet werden. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten zählen Blutungen und Thrombozytopenien.<sup>238</sup> Die Inzidenz der Thrombozytopenie unter Abciximab beträgt 0,3-1%<sup>239</sup> und ist am ehesten immunologisch bedingt. Die immunologisch bedingte Thrombozytopenie tritt innerhalb der ersten 24 h mit einem Maximum nach 1 h auf, so dass zu diesem Zeitpunkt eine Kontrolle der Thrombozyten erforderlich ist.<sup>240</sup> Sehr viel seltener treten auch medikamentösinduzierte Thrombozytopenien unter Tirofiban und Eptifibatid auf.

Da Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren ausschließlich bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen häufig in Kombination mit weiteren Antikoagulanzen und ASS eingesetzt werden, und Bypass-Operationen häufig als Notfalloperation unter Fortsetzung der Antikoagulation erfolgen, sind neuroaxiale Blockaden kontraindiziert.<sup>241</sup>

**Empfehlung:**

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



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

## Phosphodiesterase Inhibitoren (Dipyridamol, Cilostazol)

### Dipyridamol

Dipyridamol ist ein Pyrimidopyrimidine Derivat mit vasodilatatorischen und thrombozytenaggregationshemmenden Eigenschaften.<sup>242</sup>

Die Kombination aus Dipyridamol und ASS wurde zur Sekundärprävention des ischämischen Insults und transitorisch ischämischer Attacken eingesetzt. Verglichen mit Placebo konnte das Schlaganfallrisiko unter ASS bzw. Dipyridamol Monotherapie um 18% respektive 16% reduziert werden, unter einer Kombinationstherapie beider Präparate sogar um 37%.<sup>243</sup> In der PROFESS-Studie hingegen war die Inzidenz schwerwiegender Blutungskomplikationen unter Kombinationstherapie mit ASS und Dipyridamol verglichen mit Clopidogrel-Monotherapie etwas häufiger.<sup>244</sup> Die TARDIS Studie, in welcher eine dreifache Plättchenaggregationshemmung mit ASS, Clopidogrel und Dipyridamol (intensivierte Therapie) bei Patienten mit ischämischem Stroke mit einer Therapie aus ASS und Dipyridamol oder Clopidogrel verglichen wurde, musste bei fehlendem Nachweis einer Überlegenheit der intensivierten Therapie hinsichtlich der Inzidenz und Schwere erneuter Schlaganfälle bei deutlich erhöhtem Blutungsrisiko vorzeitig abgebrochen werden.<sup>245</sup>

Aufgrund des fehlenden Überlegenheitsnachweises einer Kombinationstherapie aus ASS und Dipyridamol in aktuellen Studien und der daraus resultierenden fehlenden Erstattungsfähigkeit hat die Gabe von Dipyridamol in der S3 Leitlinie Schlaganfall keinen Stellenwert mehr.<sup>246,247</sup>

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation beträgt ca. 70%, bei Verabreichung von Retardkapseln wird eine nahezu vollständige Resorption angenommen.<sup>248,249,250</sup> Plasmaspitzenpiegel werden 2-3 h nach Einnahme erreicht. Die Substanz wird glukuronidiert und primär biliär ausgeschieden. Aufgrund der enterohepatischen Rezirkulation beträgt die terminale Halbwertszeit 13 -19 h.<sup>243</sup> Die exakte Zeitdauer bis zur vollständigen Erholung der Thrombozytenfunktion nach Gabe von Dipyridamol ist ungewiss, vermutet werden 2 -10 Tage.<sup>251</sup> *Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung an Albumin und  $\alpha_1$ -saureres Glykoprotein kann der klinische Effekt reduziert sein.<sup>252,253</sup> Insbesondere in der perioperativen Phase mit hohen Plasmaspiegel von Akut-Phase-Proteinen, wie  $\alpha_1$ -saureres Glykoprotein, kann die Wirksamkeit deutlich eingeschränkt sein.<sup>254</sup>*

Dipyridamol ist assoziiert mit einer erhöhten Blutungsrate insbesondere in Kombination mit ASS.<sup>255</sup> Lette et al. beschreiben in ihrer Multicenter-Studie zur Sicherheit von Dipyridamol bei Patienten zur Stress-Echokardiographie erhöhte Inzidenzen von Todesfällen (0,9:10.000), Schlaganfällen/ TIA (1,22:10.000), akuten Myokardischämien (1,76:10.000), Bronchospasmen (1,22:10.000) und Arrhythmien (0,81:10.000).<sup>256</sup> Lagerkranser berichtet in seinem Review von zwei spinalen epiduralen Hämatomen unter Dipyridamol.<sup>20</sup>

#### Empfehlung:

Aufgrund der verglichen mit Clopidogrel erhöhten Rate schwerwiegender Blutungen und der unklaren Zeitspanne bis zur vollständigen Erholung der Thrombozytenfunktion sollte auf neuroaxiale Regionalanästhesieverfahren unter Dipyridamol verzichtet werden.

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

## Cilostazol

Cilostazol ist ein reversibler selektiver Phosphodiesterasehemmer und entfaltet seine Wirkung über einen cAMP (cyclisches Adenosin Monophosphat) Anstieg in Thrombozyten, glatten Muskelzellen und Endothelzellen. Es hat wie Dipyridamol vasodilatatorische und thrombozytenaggregationshemmende Eigenschaften. Darüber hinaus steigert es die Stickstoffmonoxidproduktion, hemmt die Proliferation der glatten Muskelzellen, steigert die Angiogenese und reduziert inflammatorische Reaktionen.<sup>257, 258, 259, 260</sup>

Cilostazol (2 x 100mg/d) ist zugelassen zur Therapie der Claudicatio intermittens bei Patienten im Stadium Fontaine II und bei Patienten mit Claudicatio intermittens, bei denen eine Lebensstilumstellung (Rauchentwöhnung, gesunde Ernährung, Sport) und andere geeignete Maßnahmen nicht zu einer Symptomverbesserung geführt haben. Laut Fachinformation soll Cilostazol bei Patienten mit tachykarden Rhythmusstörungen, unter dualer Plättchenaggregationshemmung, unter Antikoagulation oder mit instabiler Angina pectoris/ Myokardinfarkt oder Koronarinterventionen innerhalb der letzten 6 Monate nach Bypassoperationen sowie bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25ml/min nicht angewandt werden.<sup>261</sup>

Weder in der CASTLE Studie unter Cilostazol-Monotherapie noch unter Kombinationstherapie mit anderen Thrombozytenfunktionshemmern oder Antikoagulanzen<sup>262,263</sup>, noch in der 2014 publizierte Meta-Analyse von Chen et al. konnte ein erhöhtes Blutungsrisiko nachgewiesen werden. Chen et al. konnten in ihrer Meta-Analyse bei Patienten zur PCI unter dreifacher Plättchenaggregationshemmung mit Cilostazol, ASS und Clopidogrel ein reduziertes Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse ohne erhöhtes Blutungsrisiko nachweisen.<sup>264</sup>

2,7 h nach oraler Applikation werden Plasmaspitzenpiegel (Tmax) erreicht, ein Steady State wird nach 96h erreicht. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 95%. Cilostazol wird über Cytochrom P450 hepatisch metabolisiert. Die aktiven Hauptmetabolite Dehydro-Cilostazol und Monohydroxy-Cilostazol wirken thrombozytenaggregationshemmend. Während Dehydro-Cilostazol 4-7-fach stärker wirksam ist als die Ausgangssubstanz, beträgt die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Monohydroxy-Cilostazol nur ein Fünftel der Muttersubstanz. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Cilostazol und seiner aktiven Metaboliten wird mit 21 h angegeben.<sup>265</sup> Die Elimination erfolgt zum überwiegenden Teil renal (74%), 26% werden via Faeces ausgeschieden. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 25ml/min und mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Cilostazol kontraindiziert. Patienten unter Komedikation mit starken CYP3A4- (einige Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren) oder CYP2C19-Inhibitoren (Protonenpumpeninhibitoren) sollen aufgrund der erhöhten Plasmaspiegel eine reduzierte Dosis von 2 x 50mg/d Cilostazol einnehmen.

In der Literatur wurden bisher zwei spinale epidurale Hämatome, eines nach Katheterentfernung unter Cilostazol Therapie und eines nach epiduraler Steroidinjektion, beschrieben. Die Zeitintervalle zwischen Katheterentfernung/-punktion und letztmaliger Gabe von Cilostazol wurden nicht genannt.<sup>266,267</sup>

#### Empfehlung:

Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, so sollten mindestens 42 h zwischen der letzten Gabe und Punktion/Katheterentfernung verstreichen, obschon der Hersteller elektive Operationen erst nach fünftägiger Pause von Cilostazol empfiehlt.

5 h nach Punktion/ Katheterentfernung darf die nächste Dosis eingenommen werden.

## Antiaggregatorische Prostaglandine

Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) und Prostaglandin E<sub>1</sub> gehören zu den stärksten endogenen Vasodilatoren und Thrombozytenfunktionshemmern.

Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit von 2-3 Minuten infolge von Hydrolysierung wirkt das endogene PGI<sub>2</sub> überwiegend auf benachbarte Zellen (parakrin).<sup>81</sup> Die Plasmahalbwertszeit des synthetischen Prostacyclin-Analogen Iloprost hingegen beträgt etwa 30 Minuten.<sup>81</sup> Bereits 2 h nach Infusionende werden nur noch 10% der Gleichgewichtskonzentration nachgewiesen<sup>268</sup>, allerdings konnten sowohl bei Patienten mit pAVK als auch bei Patienten mit Raynaud-Syndrom noch Wochen nach Therapieende klinische Verbesserungen nachgewiesen werden.<sup>269,270</sup> Nach hepatischer und pulmonaler Metabolisierung erfolgt die Elimination zum größten Teil renal, lediglich ein geringer Anteil wird fäkal eliminiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion sollte

die Dosistitration besonders vorsichtig erfolgen. Iloprost ist bei Patienten mit arteriellen Durchblutungsstörungen (pAVK, Raynaud-Syndrom) und bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Symptomkontrolle nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA III) zugelassen.<sup>268,271</sup> Darüber hinaus wird es im klinischen Alltag zur Therapie des Rechtsherzversagens und zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli eingesetzt.<sup>81</sup>

Insbesondere bei Patienten unter Kombinationstherapien mit anderen Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern traten Blutungskomplikationen, wie Epistaxis und Hämoptysis, sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) auf. Auch lebensbedrohliche und fatal verlaufende Blutungen unter Iloprost wurden beschrieben.<sup>271</sup> Thrombozytopenien zählen zu den Nebenwirkungen der Prostaglandine.

**Empfehlung:**

Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, so sollten mindestens 2h zwischen der Beendigung der Iloprost-Gabe und Punktion/ Katheterentfernung verstreichen. Die Thrombozytenzahl sollte bestimmt werden. Nach der Punktion/Entfernung kann mit der Infusion nach 8h wieder begonnen werden.

Prostaglandin /Prostazyklin / Epoprostenol ist zugelassen zur Anwendung während der Dialyse, zur intravenösen Langzeitbehandlung von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie im Stadium III und IV, die nicht ausreichend auf eine andere Therapie ansprechen, sowie bei sekundärer pulmonaler Hypertonie im Rahmen einer Sklerodermie-Erkrankung. Folan wirkt unmittelbar nach intravenöser Applikation und zerfällt vermutlich in nicht mehr als 6 Minuten spontan.

**Empfehlung:**

Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, so sollten mindestens 12 Minuten zwischen der Beendigung der Epoprostenol/PGE1-Infusion und Punktion/ Katheterentfernung verstreichen. Die Thrombozytenzahl sollte bestimmt werden. 8h nach der Punktion/Entfernung kann die Infusion wieder begonnen werden.

## Alternative Heilmittel

Bis zu 50% der Patienten nehmen präoperativ alternative Heilmittel ein, die Angabe erfolgt häufig erst nach dezidiertem Nachfrage und bleibt somit oftmals unentdeckt.<sup>272</sup> Führende Substanzen sind Echinacea, Ginkgo biloba, Knoblauch, Ginseng, Ephedra, Aloe und Zwergpalme. Dabei werden insbesondere Ginkgo, Knoblauch und Ginseng

Thrombozytopenien, eine Thrombozytenaggregationshemmung oder eine Interaktion mit VKA als Ursache für die Entstehung von spinalen epiduralen Hämatomen angelastet. Die Beurteilung alternativer Heilmittel wird insbesondere dadurch erschwert, dass ihre Herstellung nur in Deutschland reglementiert ist, in anderen Ländern hergestellte Präparate erhalten oftmals Zusätze anderer Wirkstoffe, wie nichtsteroidaler Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure, die die gerinnungshemmende Wirkung in einigen Untersuchungen erklären können.<sup>273</sup> Fallserien zu Nebenwirkungen von alternativen Heilmitteln weisen als führende Komplikationen Schwermetallvergiftungen, Leberversagen und allergischer Reaktionen auf, während Blutungskomplikationen kaum berichtet werden.<sup>274</sup> In der Literatur findet sich trotz der weiten Verbreitung nur ein einzelnes spinale epidurale Hämatom unter Knoblauch-Einnahme, so dass ein erhöhtes Risiko als äußerst unwahrscheinlich gilt.<sup>275</sup> Darüber hinaus wurde 2018 ein Fallbericht von einem spontanen spinalen epiduralen Hämatom nach Einnahme von schwarzem Knoblauch publiziert.<sup>276</sup> Sowohl für Knoblauch als auch für Ginkgo konnte eine wesentliche Beeinträchtigung der Gerinnung ausgeschlossen werden.<sup>277,278</sup> Warnungen vor rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei gleichzeitiger Einnahme von alternativen Heilmitteln erscheinen insbesondere bei in Deutschland hergestellten Präparaten unbegründet.<sup>241</sup>

Empfehlung:

Für die genannten alternativen Heilmittel sind keine Wartezeiten einzuhalten.

## Vermeidung von Komplikationen/ Patientenüberwachung

Rückenmarksnahe Regionalanästhesieverfahren erfordern eine sorgfältige umfangreiche Aufklärung des Patienten und einen in der Punktionstechnik erfahrenen Anästhesisten. Nach Durchführung des neuroaxialen Verfahrens sollen die Patienten so lange nachbeobachtet werden, bis die Wirkung der Regionalanästhesie deutlich rückläufig ist. Erkennbar an einer Abnahme der sensorischen Blockade um mindestens 2 Segmente oder einer Rückkehr der motorischen Funktion.

Persistierende/neuaufgetretene sensorische oder motorische Ausfälle, Konus- und Kauda-Equina-Syndrom, Stuhl- und Harninkontinenz, radikuläre Rückenschmerzen und Druckdolenz im Punktionsbereich müssen den Verdacht auf ein rückenmarksnahes Hämatom oder einen Abszeß lenken und erfordern unverzüglich die Einleitung geeigneter diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen.

Bei der Anwendung eines kontinuierlichen oder Patienten-kontrollierten Analgesieverfahrens sind daher regelmäßige Visiten durch den Anästhesisten sowie eine hohe Aufmerksamkeit aller an der Betreuung des Patienten beteiligten Personen, einschließlich des Patienten selbst, geboten. Die postoperative Epiduralanalgesie sollte möglichst mit einem niedrig dosierten Lokalanästhetikum als differenzierte Blockade mit einer primären Ausschaltung der sensorischen Nervenfasern durchgeführt werden, um die motorische Funktion als Indiz für

spinale oder chirurgische Komplikationen heranziehen zu können und die Mobilität des Patienten zu wahren.

Die diagnostische Methode der Wahl bei klinischem Verdacht auf eine spinale Blutung oder ein spinales epidurales Hämatom ist die Magnetresonanztomographie, da die Blutung hier genau lokalisiert werden kann und in ihrer Ausdehnung sichtbar wird. Wenn keine MRT zeitnah zur Verfügung steht, sollte alternativ unverzüglich eine Computertomographie mit Myelographie durchgeführt werden, um durch verlängerte Transportwege unnötige Zeitverluste zu vermeiden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der neurologischen Symptome (insbesondere Parese, Paralyse), dem Schweregrad der Myelonkompression und dem Zeitintervall nach Symptombeginn wird entschieden, ob eine schnellstmögliche Laminektomie oder ein primär konservatives Vorgehen präferiert wird. Wird die Indikation zur operativen Dekompression gestellt, so sollte das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Operation  $\leq 12$  h betragen, denn Operationen  $> 12$  h nach Symptombeginn waren mit einem signifikant schlechteren neurologischen Outcome assoziiert.<sup>17,18</sup> Dennoch konnte auch bei einigen Patienten, die über 24 h nach Symptombeginn operiert worden sind, eine komplette Erholung der motorischen Funktion beobachtet werden.<sup>17</sup> Es sollten entsprechende Algorithmen in allen Kliniken, die neuroaxiale Blockaden durchführen, in Form von interdisziplinär gültigen Standard Operating Procedures (SOPs) vorliegen.

## Zusammenfassung

Jede Durchführung eines rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahrens bei Patienten unter geplanter oder fortlaufender Antithrombotikagabe bleibt eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung, die Eingang in die Patientenaufklärung und Dokumentation finden soll.

In Kombination mit einer Allgemeinanästhesie gilt die thorakale Epiduralanästhesie als Goldstandard für große abdominal- und thoraxchirurgische Eingriffe. Pöpping et al. konnten in ihrer Metaanalyse an über 9000 Patienten mit Kombinationsanästhesien aus Allgemeinanästhesie und Epiduralanästhesie nachweisen, dass durch Epiduralanästhesien die postoperative Mortalität (NNT 60) sowie die Inzidenz kardiovaskulärer, pulmonaler und gastrointestinaler Komplikationen signifikant gesenkt werden kann.<sup>279</sup>

Daher sollten vor allem bei abdominal- und thoraxchirurgischen Eingriffen die Vorteile der Epiduralanästhesie auch Patienten unter bestehender antithrombotischer Medikation nicht grundsätzlich vorenthalten werden.

Bei Einhaltung des substanzspezifisch erforderlichen Zeitintervalls zwischen letztmaliger Gabe und neuroaxialer Punktion ist das Risiko von spinalen Hämatomen auch in diesem Patientenkollektiv vertretbar, hat jedoch für den individuellen Patienten bei persistierenden neurologischen Schäden weitreichende Folgen.

*Das Einhalten von entsprechenden Zeitintervallen zwischen der Gabe von Antithrombotika und rückenmarksnaher Punktion sowie die Etablierung von Empfehlungen soll dazu beitragen das Risiko spinaler epiduraler Hämatome zu reduzieren. Ein atraumatisches Vorgehen und der Verzicht auf Mehrfachpunktionen sind bei Patienten unter Antithrombotikagabe obligat.*

Die Inzidenz spinaler epiduraler Hämatome unter ASS-Monotherapie in kardioprotektiver Dosierung ( $\leq 100\text{mg/d}$ ) scheint gering zu sein. Kombinationstherapien aus Thrombozytenfunktionshemmern und Antikoagulanzen hingegen haben einen überadditiven Effekt auf die Gerinnungshemmung und erfordern daher längere Zeitintervalle zwischen letzter Medikamentenapplikation und neuroaxialen Verfahren. Die Durchführung neuroaxialer Blockaden unter Acetylsalicylsäure und NMH erscheint nach Verlängerung des Zeitintervalls zwischen letzter prophylaktischer NMH Gabe und Punktion/Katheterentfernung auf 36-42 h sicher. Bei allen anderen Antikoagulanzen, ausgenommen UFH, muss zum jetzigen Zeitpunkt von einer neuroaxialen Blockade unter gleichzeitiger ASS-Einnahme abgeraten werden, es sei denn, dass nach ausreichend langer (Tabelle 5) Pausierung normwertige substanzgeeignete Gerinnungstests (z.B. TT, Anti-Xa-Plasmakonzentration) vor der Punktion nachgewiesen werden konnten.

Dem nach Absetzen von Thrombozytenfunktionshemmern wie ASS oder Clopidogrel erhöhten Risiko kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten mit einer KHK, pAVK oder cAVK sowie zurückliegenden Stentimplantationen muss im Rahmen der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung und Patientenaufklärung Rechnung getragen werden.

Trotz seltener bzw. fehlender Berichte über spinale epidurale Hämatome unter neueren Antikoagulanzen wie Hirudinen, Fondaparinux, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban darf nicht der Schluss gezogen werden, dass diese Substanzen bei neuroaxialen Blockaden sicher eingesetzt werden können. Möglicherweise ist die geringe berichtete Inzidenz spinaler epiduraler Hämatome bei den neueren Substanzen auf kleine Studienpopulationen, Wahrnehmung des unklaren Risikos und Einhalten von größeren Zeitintervallen zwischen letzter Medikamenten-Einnahme und neuroaxialer Intervention zurückzuführen. Zur abschließenden Beurteilung der Sicherheit der neueren Antikoagulanzen bei neuroaxialen Blockaden unter Einhaltung der empfohlenen Zeitintervalle wären große, prospektive, multizentrische Studien oder Register wünschenswert. Die konsequente Wahrnehmung der Berichtspflicht bei Therapiekomplikationen wie epiduralen Hämatome – auch bei solchen ohne bleibende Folgen – muss angemahnt werden.

## Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte ohne jedwede finanzielle Förderung.

## Interessenerklärung und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Zusammenfassung der Interessenskonflikte sämtlicher an der Leitlinien-Erstellung beteiligter Autoren erfolgte über das AWMF-Portal „Interessenerklärung online“. Diese wurden von der Leitlinienautorin in Kooperation mit der AWMF (Frau Dr. Blödt) und der Autorengruppe auf thematischen Bezug und geringe, moderate und hohe Interessenkonflikte bewertet. Das Ergebnis der Bewertung sowie die tabellarische Zusammenfassung befinden sich in vollem Umfang anbei.

## Verabschiedung der Leitlinie vom Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.

Die Leitlinie wurde vom Präsidium der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) am 20.05.2021 verabschiedet. Erstellungsdatum 20.05.2021.

Als Mandatsträger der DGHO wurde Herr Professor Riess benannt.



## Literaturverzeichnis

1. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, LLau J, Samama C. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:999-1015.
2. Douketis J, Spyropoulos A, Ducan J, Carrier M, LeGal G, Tafur A, Vanassche T, Verhamme P, Shivakurnar S, Gross P, Lee A, Yeo E, Solymoss S, Kassis J, Le Templier G, Kowalski S, Bolstein M, Shah V, MacKay E, Wu C, Clark N, Bates S, Spencer F, Arnaoutoglou E, Douketis J, Spyropoulos A, Ducan J, Carrier M, LeGal G, Tafur A, Vanassche T, Verhamme P, Shivakurnar S, Gross P, Lee A, Yeo E, Solymoss S, Kassis J, Le Templier G, Kowalski S, Bolstein M, Shah V, MacKay E, Wu C, Clark N, Bates S, Spencer F, Arnaoutoglou E, Coppens M, Arnold D, Caprini J, Li N, Moffat K, Syed S, Schulman S. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med.* 2019;179(11):1469-1478.
3. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger M, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012;33(20):2569-2619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215
4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, Collet J, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann F-J, Petricevic M, Roffi M, Steg P, Windecker S, Zamorano J. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology ( ESC ) and of the. *Eur Heart J.* 2018;39:213-254. doi:10.1093/ejcts/ezx334
5. Holtås S, Heiling M, Lönntoft M. Spontaneous spinal epidural haematoma: findings at MR imaging and clinical correlation. *Radiology.* 1996;199(2):409-413.
6. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuroaxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology.* 2004;101:950-959.
7. Vandermeulen E, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and Spinal-Epidural Anesthesia. *Anesth Analg.* 1994;79:1165-1177.
8. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth.* 1996;43(12):1260-1271. doi:10.1007/BF03013437
9. Horlocker T, Wedel D, Benzon H, Brown D, Enneking F, Heit J, Mulroy M, Rosenquist R, Rowlingson J, Tryba M, Yuan C. Regional Anesthesia in the Anticoagulated Patient: Defining the Risks (the Second Asra Consensus Conference on Neuroaxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28:172-197.
10. Cook T, Counsell D, J W. Major complications of central neuroaxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth.* 2009;102(2):179-190.
11. Volk T, Wolf A, Van Aken H, Buerkle H, Wieblack A, Steinfeldt T. Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis from the German network for safety in regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2012;29:170-176.

12. Bateman B, Mhyre J, Ehrenfeld J, Kheterpal S, Abbey KR, Argalious, M, Berman, MF, Jacques PS, Levy, W, Loeb RG, Paganelli, W, Smith, KW, Wethington, KL, Wax, D, Pace, NL, Tremper, K, Sandberg W. 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(6):1380-1385. doi:10.1213/ANE.0b013e318251daed
13. Rosero EB, Joshi GP. Nationwide incidence of serious complications of epidural analgesia in the United States. 2016;60:810-820. doi:10.1111/aas.12702
14. Pumberger M, Memtsoudis SG, Stundner O, Herzog R, Boettner F, Gausden E, Hughes AP. An analysis of the safety of epidural and spinal neuraxial anesthesia in more than 100,000 consecutive major lower extremity joint replacements. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(6):515-519. doi:10.1097/AAP.0000000000000009
15. Schroeder D. Statistics: Detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23:183-189.
16. Makito K, Mouri H, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Yasunaga H. Spinal epidural hematoma and abscess after neuraxial anesthesia: a historical cohort study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Can J Anesth*. 2021;68(1):42-52. doi:10.1007/s12630-020-01827-w
17. Lagerkranser M, Lindquist C. Neuraxial blocks and spinal haematoma : Review of 166 cases published 1994 – 2015 . Part 2 : diagnosis , treatment , and outcome. *Scand J Pain*. 2017;15:130-136. doi:10.1016/j.sjpain.2016.11.009
18. Bos E, Haumann J, de Quelerij M, Vandertop WP, Kalkman CJ, Hollmann MW, Lirk P. Haematoma and abscess after neuraxial anaesthesia: a review of 647 cases. *Br J Anaesth*. 2018;120(4). doi:10.1016/j.bja.2017.11.105
19. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Bürkle J. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. *Anästh Intensivmed*. 2007;48:109-124.
20. Lagerkranser M. Neuraxial blocks and spinal haematoma : Review of 166 case reports published 1994 – 2015 . Part 1 : Demographics and risk-factors. *Scand J Pain*. 2017;15:118-129. doi:10.1016/j.sjpain.2016.11.008
21. Pöpping, DM, Wenk, M, Van Aken H. Nervenschäden bei Regionalanästhesie - Neurologische Komplikationen durch die Epiduralanalgesie. *AINS*. 2012;47(5):336-343.
22. Vandermeulen E. Is anitcoagulation and central neural blockade a safe combination? *Curr Opin Anaesthesiol*. 1999;12:539-543.
23. Litz, RJ, Gottschlich, B, Stehr S. Spinal Epidural Hematoma After Spinal Anesthesia in a Patient Treated With Clopidogrel and Enoxaparin. *Anesthesiology*. 2004;101:1467-1470.
24. Tam, N, Pac-Soo, C PP. Epidural Haematoma After a Combined Spinal-Epidural Anaesthetic in a Patient Treated With Clopidogrel and Dalteparin. *Br J Anaesth*. 2006;96:262-265.
25. Cockcroft, DW, Gault M. Prediction of Creatinine Clearance From Serum Creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.

26. Lip G, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane D, Crijns H. 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(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584
27. Doherty JU, Hucker WJ, Januzzi JL, Spinler SA, Harm PD, Everett B, Min JK, Morris PB. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):871-898. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.024
28. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer F, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. 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(2 Suppl):e326S-50S. doi:10.1378/chest.11-2298
29. Hoffmeister H, Bode C, Darius H, Huber K, Rybak K, Silber S. Unterbrechung antithrombotischer Behandlung ( Bridging ) bei kardialen Erkrankungen. *Kardiologe*. 2010;4:365-374. doi:10.1007/s12181-010-0294-y
30. Pisters R, Lane D, Nieuwlaat 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(5):1093-1100. doi:10.1378/chest.10-0134
31. Camm AJ, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Gelder IC Van, Al-attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heinbuchl H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohlser S, Kolh P, Heuzey J-Y, Ponikowski P, Rutten F. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31:2369-2429. doi:10.1093/eurheartj/ehq278
32. Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying Patients at High Risk for Stroke Despite Anticoagulation A Comparison of Contemporary Stroke Risk Stratification Schemes in an Anticoagulated Atrial Fibrillation Cohort. *Stroke*. 2010;41:2731-2738. doi:10.1161/STROKEAHA.110.590257
33. Schellong S, Riess H, Spannagl M, Omran H, Schwarzbach M, Langer F, Gogarten W, Bramlage P, Bauersachs R. Überbrückende Antikoagulation bei Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten - Eine Bestandsaufnahme. *Anaesthesist*. 2018;67:599-606. doi:10.1007/s00101-018-0463-0
34. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R. 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(2):326-350.
35. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Badimon L, Ibanez B, Vranckx P, Pierard L, Van de Werf F, Agewall S, Andreotti F, Barbato E, Bugiardini R, De Bonis M, Galiè N, Lettino M, Piepoli MF, Stabile E, Antman E, Bassand JP, Cuisset T, Gilard M, Jung B, Leclercq C, Aboyans V, Cikirikcioglu M, Gaemperli O, Schwerzmann M, Delgado V, Verheugt F, Fitzsimons D, Lip G, Simpson IA, Storey RF, Hamm CW, Landmesser U, Sechtem U,

- James S, Knuuti J, SousaUva1 M, Tendera M. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2018;53(1):34-78. doi:10.1093/ejcts/ezx334
36. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Doux J, Favaloro EJ, Cecilia IG, Yohko G. International Council for Standardization in Haematology ( ICSH ) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2018;118:437-450.
  37. Baglin T. The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2013;11 Suppl 1:122-128. doi:10.1111/jth.12227
  38. Gosselin RC, Adcock DM, Douxfils J, Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG, Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Doux J, Favaloro EJ, Cecilia IG, Yohko G, Samuelson BT, Cuker A, Douxfils J, Ageno W, Verhamme P. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. 2018;41(1):77-84. doi:10.1002/phar.1884
  39. Gosselin RC, Adcock DM, Douxfils J. An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants ( DOACs ). *Int J Lab Hematol*. 2019;41(December 2018):33-39. doi:10.1111/ijlh.12992
  40. Douxfils J, Ageno W, Verhamme P. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost*. 2017;16:209-219. doi:10.1111/jth.13912
  41. Boissier E, Senage T, Babuty A, Gouin-Thibault I, Rozec B, Roussel JC, Sigaud M, Ternisien C, Trossaert M, Fouassier M, Lakhal K. Heparin Anti-Xa Activity, a Readily Available Unique Test to Quantify Apixaban, Rivaroxaban, Fondaparinux, and Danaparoid Levels. *Anesth Analg*. 2021;132(3):707-716. doi:10.1213/ANE.0000000000005114
  42. Vedovati, MC, Mosconi, MG, Isidori, F, Agnelli, G, Becattini C. Global thromboelastometry in patients receiving direct oral anticoagulants: the RO-DOA study. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;49(2):251-258.
  43. Schäfer, TS, Wiederkehr, T, Kammerer, T, Acevedo, AC, Feil, K, Kellert, L, Görlinger, K, Hinske, LC, Groene P. Real-time detection and differentiation of direct oral anticoagulants (rivaroxaban and dabigatran) using modified thrombelastometric reagents. *Thromb Res*. 2020;190:103-111.
  44. Seyve, L, Richarme, C, Polack, B, Marlu R. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thrombelastometry (ROTEM). *Int J Lab Hematol*. 2018;40(1):84-93.
  45. Touzé E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, De Maistre E, Susen S, Sie P, Derex L. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *Eur J Neurol*. 2018;25(5):747-752. doi:10.1111/ene.13582
  46. Ahmed N, Audebert H, Turc G, Cordonnier C, Christensen H, Sacco S, Sandset EC, Ntaios G, Charidimou A, Toni D, Pristipino C, Köhrmann M, Kuramatsu JB, Thomalla G, Mikulik R, Ford GA, Martí-Fàbregas J, Fischer U, Thoren M, Lundström E, Rinkel GJE, Worp HB van der, Matusevicius M, Tsvigoulis G, Milionis H, Rubiera M, Hart R, Moreira T, Lantz M, Sjöstrand C, Andersen G, Schellinger P, Kostulas K, Sunnerhagen KS, Keselman B, Korompoki E, Purrucker J, Khatri P, Whiteley W, Berge E, Mazya M, Dippel DWJ, Mustanoja S, Rasmussen M, Söderqvist ÅK, Escudero-Martínez I, Steiner T.

Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11–13 November 2018. *Eur Stroke J.* 2019;4(4):307-317. doi:10.1177/2396987319863606

47. Mehran R, Baber U, Steg P, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, Henry T, Kini A, Stuckey T, Cohen D, Berger P, Ilakovou I, Dangas G, Waksman R, Antoniucci D, Sartori S, Krucoff M, Hermiller J, Shawl F, Gibson C, Chieffo A, Alu M, Moliterno D, Colombo A, Pocock S. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet.* 2013;382(9906):1714-1722.
48. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Riva D, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F, Kimura T, Briguori C, Sabate M, Kim H, De Waha A, Kedhi E, Smits P, Kaiser C, Sardella G, Marullo A, Kirtane A, Leon M, Stone G. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9824):1393-1402.
49. Collet, JP, Silvain, J, Barthelemy O, Range G, Cayla G, Van Belle E, Cuisset T, Elhadad S, Schiele F, Lhoest N, Ohlmann P, Carrie D, Rousseau H, Aubry P, Monsegu J, Sabouret P, O'Connor S, Abtan J, Kerneis M, Saint-Etienne C, Beygui F, Vicaut E, Montalescot G. Dual-antiplatelet treatment beyond 1 year after drug-eluting stent implantation (ARCTIC-Interruption): a randomised trial. *Lancet.* 2014;384:1577-1585.
50. Bittl J, Baber U, Bradley S, Wijeyesundera D. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Assoc. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1116-1139.
51. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, Pilgrim T, Hong M, Kim H, Colombo A, Steg G, Zanchin T, Palmerini T, Wallentin L, Bhatt D, Stone G, Windecker S, Steyerberg E, Valgimigli M. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017;389:1025–1034.
52. Koskinas K, Raber L, Zanchin T, Wenaweser P, Stortecky S, Moschovitis A, Khattab A, Pilgrim T, Blochlinger S, Moro C, Juni P, Meier B, Heg D, Windecker S. Clinical impact of gastrointestinal bleeding in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8(5):e002053.
53. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, HR. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-1057.
54. Neumann F-J, Byrne R, Gawaz M, Hoffmeister H, Schäfer A, Trenk D, Massberg S. Kommentar zu der der ESC zur dualen antithrombozytären Therapie ( DAPT ) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Kardiologie.* 2018;12:250-261. doi:10.1007/s12181-018-0258-1
55. Remuzzi G. Bleeding in renal failure. *Lancet1.* 1988;1(8596):1205-1208.
56. Jacobson, LO, Goldwasser, E, Fried, W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(3):589-590.

57. Escolar, G, Cases, A, Vinas, M, Pino, M, Calls, J, Cirera, I, Ordinas A. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA- 100): Influence of hematocrit elevation. *Haematologic*. 1999;84(7):614–619.
58. Kim HY, Oak CY, Kim MJ, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Prevalence and associations for abnormal bleeding times in patients with renal insufficiency. *Platelets*. 2013;24(3):213-218. doi:10.3109/09537104.2012.684733
59. Eknayan, G, Lameire, N, Eckardt, KU, Aboud, OI, Adler, S, Agarwal, R, Andreoli, SP, Becker, GJ Brown, F, Cattran, DC, MD, Collins, AJ, Coppo, R, Coresh, J, MD, Correa-Rotter, R, Covic, A, Craig, JC, de Francisco, ALM, de Jong, PE, Figueiredo, A, Gharbi M. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Off J Int Soc Nephrol*. 2013;3(1):4-150. doi:10.3182/20140824-6-za-1003.01333
60. Douketis JD. Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des*. 2010;16(31):3436-3441.
61. van Ryn, J, Stangier, J, Haertter, S, Liesenfeld, KH, Wienen, W, Feuring, M, Clemens A. Dabigatran etexilate: a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103(6):1116-1127.
62. Encke A, Haas S, Kopp I, Abholz H, Bode C, Bootz F, Diener H, Eggeling S, Eikermann M, Gerlach H, Gogarten W, Greinacher A, Hach-Wunderle V, Heidrich H, Kneser U, Krauspe R, Krüger M, Kujath P, Kussmann J, Mathes T, Muhl E, Nowak-Göttl U, Pauschert R, Protzel C, Rabe E, Riess H, Rieß F-C, Rolle U, Schellong S, Schmitz-Rixen T, Schwerdtfeger K, Solomayer E, Spannagl M, Stürmer K, Swoboda L, Ulsenheimer K, von Hausen T, Waydhas C, Weigl M. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie ( VTE ). [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-001l\\_S3\\_VTE-Prophylaxe\\_2015-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf).
63. Rosencher, N, Bonnet, MP, Sessler D. Selected new antithrombotic agents and neuroaxial anaesthesia for major orthopedic surgery: management strategies. *Anaesthesia*. 2007;62:1154-1160.
64. Bouma, BN, Monsier L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) - how does thrombin regulate fibrinolysis? *Ann Med*. 2006;38(6):378-388.
65. Douketis, JD, Spyropoulos, AC, Duncan, J, Carrier, M, Le Gal, G, Tafur, AJ, Vanassche, T, Verhamme, P, Shivakumar, S, Gross, PL, Lee, AYY, Yeo, E, Solymoss, S, Kassis, J, Le Templier, G, Kowalski, S, Blostein, M, Shah, V, MacKay, E, Wu, C, Clark, NP, Bate S. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med*. 2019;179(11):1469-1478.
66. Connolly G, Spyropoulos AC. Practical issues, limitations, and periprocedural management of the NOAC's. *J Thromb Thrombolysis*. 2013;36(2):212-222. doi:10.1007/s11239-013-0911-2
67. Baron, TH, Kamath, PS, McBane R. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*. 2013;368:2113-2124.
68. Liew, A, Douketis J. Perioperative management of patients who are receiving a novel

- oral anticoagulant. *Intern Emerg Med*. 2013;8(477-84).
69. Spyropoulos, AC, Douketis J. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120(15):2954-2962.
  70. Pollack C V, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman M V, Hylek EM, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Wang B, Kam C-W, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*. 2015;373(6):511-520. doi:10.1056/NEJMoa1502000
  71. Pollack, CV, Reilly, PA, van Ryn, J Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Pharm D, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI. Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-441. doi:10.1056/NEJMoa1707278
  72. Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Cohen AT, Westendorf JB, Albaladejo P, Sendon JL, Goodman S, Leeds J, Wiens BL, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Eng B, Nakamya J, Lim WT, Crowther M. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375:1131-1141. doi:10.1056/NEJMoa1607887
  73. Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Westendorf JB, Albaladejo P, Sendon JL, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380:1326-1335. doi:10.1056/NEJMoa1814051
  74. Kaatz S, Bhansali H, Gibbs J, Lavender R, Mahan CE, Paje DG. Reversing factor Xa inhibitors – Clinical utility of andexanet alfa. *J Blood Med*. 2017;8:141-149. doi:10.2147/JBM.S121550
  75. Aktories, K, Förstermann, U, Hofmann, F, Starke K. *Allgemeine Und Spezielle Pharmakologie Und Toxikologie*. Vol 10. überar.; 2009.
  76. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the Anesthetic Management of Pregnant and Postpartum Women Receiving Thromboprophylaxis or Higher Dose Anticoagulants. *Anesth Analg*. 2018;126(3):928-944. doi:10.1213/ANE.0000000000002530
  77. Rao, TK, El-Etr A. Anticoagulation Following Placement of Epidural and Subarachnoid Catheters: An Evaluation of Neurologic Sequelae. *Anesthesiology*. 1981;55:618-620.
  78. Ruff, RR, Dougherty J. Complications of Lumbar Puncture Followed By Anticoagulation. *Stroke*. 1981;12:879-881.
  79. Chaney M. Intrathecal and Epidural Anesthesia and Analgesia for Cardiac Surgery. *Anesth Analg*. 1997;84:1211-1221.
  80. Kratz, C, Eberhart, L, Wulf, H, Geldner, G, Schirmer U. Einsatz der hochthorakalen Epiduralanästhesie in der Kardiochirurgie an deutschen Kliniken. *Anesth Intensivmed*. 2006;47:768-774.
  81. Thiel, H, Roewer N. *Anästhesiologische Pharmakotherapie - Von Den Grundlagen Der Pharmakologie Zur Medikamentenpraxis*.; 2009.

82. Geerts, WH, Jay, RM, Code, KI, Chen, E, Szalai, JP, Saibil, EA, Hamilton P. A comparison of low-dose heparin with low molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thrombembolism after major trauma. *N Engl J Med.* 1996;335:701-707.
83. Sanderink G-JCM, 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(3):225-231. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927128>
84. Turpie, AGG, Bauer, KA, Eriksson, BI, Lassen M. Fondaparinux vs Enoxaparin for the Prevention of Venous Thrombembolism in Major Orthopedic Surgery. A Meta-Analysis of 4 Randomized Double-Blind Studies. *Arch Intern Med.* 2002;162:1833-1840.
85. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie ( VTE ). 2010;(003):1-158.
86. [http://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/Zentrale\\_Einrichtungen/Klinische\\_Chemie/Dokumente/FI\\_arixtra.pdf](http://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/Zentrale_Einrichtungen/Klinische_Chemie/Dokumente/FI_arixtra.pdf).
87. Singelyn, FJ, Verheyen, CCPM, Piovella, F, Van Aken, H, Rosencher N. Extended Thromboprophylaxis With Fondaparinux (Arixtra) After Major Orthopedic Lower Limb Surgery: The Expert Study. *Anesth Analg.* 2007;105:1540-1547.
88. Danhof, M, de Boer, A, Magnani, HN, Stiekema J. Pharmacokinetic Considerations on Orgaran (Org 10172). *Haemostasis.* 1992;22:73-84.
89. Januzzi, JL, Jang I. Heparin Induced Thrombocytopenia: Diagnosis and Contemporary Antithrombin Management. *J Thromb Thrombolysis.* 1999;7:259-264.
90. Siddiqui M, Ranasinghe J, Siddiqui S. Epidural Hematoma after Epidural Steroid Injection: A Possible Association with Use of Pentosan Polysulfate Sodium. *Anesthesiology.* 2001;95(5):1307.
91. Cambic CR, Higgins N. Spinal anesthesia in a patient receiving pentosan polysulfate sodium. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18(4):425-426. doi:10.1016/j.ijoa.2009.05.003
92. [http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische\\_klinik/Abteilung\\_3/pdf/ivandic/Fachinformation\\_Angiox.pdf](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische_klinik/Abteilung_3/pdf/ivandic/Fachinformation_Angiox.pdf).
93. Zhang, D, Wang, Z, Zhao, X, Lu, W, Gu, J, Cui Y. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Tolerability and Safety of Single Doses of Bivalirudin in Healthy Chinese Subjects. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(12):1841-1848.
94. Yeh, RW, Jang I. Argatroban: Update. *Am Hear J.* 2006;151:1131-1138.
95. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. 2018;(August):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
96. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H, Lip GYH, Deneke T, Dagres N, Boriani G, Chao T-F, Choi E-K, Hills MT,



- Santos I de S, Lane DA, Atar D, Joung B, Cole OM, Field M. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Eur.* 2021;00:1-65. doi:10.1093/europace/euab065
97. Connolly, SJ, Ezekowitz, MD, Yusuf S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352.
  98. Schulman, S, Kearon, C, Kakkar, AK, Mismetti, P, Schellong, S, Eriksson, H, Baanstra, D, Schnee, J, Goldhaber S. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352.
  99. Stangier, J, Rathgen, K, Stähle, H, Gansser, D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:292-308.
  100. 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.
  101. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:285-295.
  102. Stangier, J, Stähle, H, Rathgen, K, Fuhr R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direkt thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:47-59.
  103. Eisert, WG, Huel, N, Stangier, J, Wienen, W, Clemens, A, Van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(1885-9).
  104. Ezekowitz, MD, Reilly, PA, Nehmiz, G, Simmers, TA, Nagarakanti, R, Parcham-Azad, K, Pedersen, KE, Lionetti, DA, Stangier, J, Wallentin L. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol.* 2007;100:1419-1426.
  105. Stangier, J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(1):9-16.
  106. [http://www.internist-bad-kreuznach.de/fileadmin/Dokumente/PDF-Dokumente/Pradaxa\\_Fachinformation.pdf](http://www.internist-bad-kreuznach.de/fileadmin/Dokumente/PDF-Dokumente/Pradaxa_Fachinformation.pdf).
  107. Fuji, T, Fujita, S, Ujihira, T, Sato T. Dabigatran etexilate prevents venous thromboembolism after total knee arthroplasty in Japanese patients with safety profil comparable to placebo. *J Arthroplast.* 2010;25:1267-1274.
  108. Eriksson, BI, Dahl, OE, Büller, HR, Hettiarachchi, R, Rosencher, N, Bravo, ML, Ahnfelt, L, Piovella, F, Stangier, J, Kälebo, P, Reilly P. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2005;3:103-111.
  109. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J BH. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for

- prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;370:949-956.
110. Ginsberg, JS, Davidson, BL, Comp, PC, Francis, CW, Friedman, RJ, Huo, MH, Lieberman, JR, Muntz, JE, Raskob, GE, Clements, ML, Hantel, S, Schnee, JM, Caprini J. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J Arthroplast*. 2009;24:1-9.
  111. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth A, van Dijk CN, Frostick SP, Kälebo P, Christiansen A, Hantel S, Hettiarachchi R, Schnee J, Büller HR. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5(11):2178-2185. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x
  112. Caputo AM, Gottfried ON, Nimjee SM, Brown CR, Michael KW, Richardson WJ. Spinal epidural hematoma following epidural steroid injection in a patient treated with Dabigatran. *JBJS*. 2013;3:1-4.
  113. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, AJ C, Kirchof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467-1507.
  114. Eriksson B, Quinlan D, Weitz J. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1-22.
  115. Laux V, Perzborn E, Kubitza D, Misselwitz F. Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33:515-523.
  116. Weitz J, Eikelboom J, Samama M. New antithrombotic drugs. *Chest*. 2012;141:120-151.
  117. Dürrschmied D, Ahrens I, Bode C. Akutes Koronarsyndrom Zukünftiger Stellenwert der Thrombozytenhemmung und der DOAKs. *Klinikerzt*. 2014;43(S1):12-18.
  118. [http://www.antithrombose.de/datafiles/images/Xarelto\\_20\\_mg\\_Filmtabletten.pdf](http://www.antithrombose.de/datafiles/images/Xarelto_20_mg_Filmtabletten.pdf).
  119. Eriksson B, Borris L, Friedman R, Haas S, Huisman M, Kakkar A, Bandel T, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2765-2775.
  120. Kakkar A, Brenner B, Dahl O, Eriksson B, Mouret P, Muntz J, Sogliani A, Pap A, Misselwitz F, Haas S. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:31-39.
  121. Lassen M, Agno W, Borris L, Liebermann J, Rosencher N, Bandel T, Misselwitz F, Turpie A. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2776-2786.
  122. Turpie A, Lassen M, Davidson B, Bauer K, Gent M, Kwong L, Cushner F, Lotke P, Berkowitz S, Bandel T, Benson A, Misselwitz F, Fisher W. Rivaroxaban versus

enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1673-1680.

123. Eriksson B, Kakkar A, Turpie A, Gent M, Bandel T, Homering M, Misselwitz F, Lassen M. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement. *J Bone Jt Surg Br*. 2009;91:636-644.
124. Rosencher N, Liau J, Mueck W, Loewe A, Berkowitz S, Homering M. Incidence of neuroaxial haematoma after total hip or knee surgery: RECORD programme (rivaroxaban vs enoxaparin). *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:565-572.
125. 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. doi:10.1111/os.12085
126. Madhisetti K, Mathew M, George M, Pillai S. Spinal epidural haematoma following rivaroxaban administration after total knee replacement. *Indian J Anaesth*. 2015;59:519-521. doi:10.4103/0019-5049.163005
127. Burjorjee JE, Rooney R, Jaeger M. Epidural Hematoma Following Cessation of a Direct Oral Anticoagulant: A Case Report. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(3):313-316. doi:10.1097/AAP.0000000000000738
128. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, Probstfield J, Bhatt DL, Zhu J, Liang Y, Maggioni AP, Lopez-Jaramillo P, O'Donnell M, Kakkar AK, Fox KAA, Parkhomenko AN, Ertl G, Störk S, Keltai M, Ryden L, Pogossova N, Dans AL, Lanus F, Commerford PJ, Torp-Pedersen C, Guzik TJ, Verhamme PB, Vinereanu D, Kim J-H, Tonkin AM, Lewis BS, Felix C, Yusuf S, Steg PG, Metsarinne KP, Cook-Brunns N, Misselwitz F, Chen E, Leong D, Yusuf S. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-1330. doi:10.1056/nejmoa1709118
129. 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(4):756-750.
130. [https://www.eliquis.de/Images/8196\\_Fachinformation\\_ELIQUIS-2\\_5mg-Filmtabletten\[1\].pdf](https://www.eliquis.de/Images/8196_Fachinformation_ELIQUIS-2_5mg-Filmtabletten[1].pdf).
131. Raghavan N, Frost C, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys W, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong P, Zhang D. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009;37:74-81.
132. Chien GCC, McCormick Z, Araujo M, Candido KD. Case Report. Published online 2014:385-396.
133. Chang M, Yu Z, Shenker A, Wang J, Pursley J, Byon W, Boyd R, LaCreta F, Frost C. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(5):637-645.
134. Granger C, Alexander J, McMurray J, Lopes R, Hylek E, Hanna M, Al-Khalidi H, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit M, Diaz R, Easton J, Ezekowitz J, Flaker G, Garcia D,

- Geraldes M, Gersh B, Golitsyn S, Goto S, Hermsillo A, Hohnloser S, Horowitz J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(981-92).
135. Mega J. A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:1052-1053.
  136. Lassen M, Gallus A, Raskkob G, Pineo G, Chen D, Ramirez L. ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*. 2010;363:2487-2498.
  137. Lassen M, Raskkob G, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. ADVANCE-2 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *Lancet*. 2010;375:807-815.
  138. Lassen MR, Raskkob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2010;375(9717):807-815. doi:10.1016/S0140-6736(09)62125-5
  139. Lip GYH, Agnelli G. New drugs Edoxaban: a focused review of its clinical pharmacology. *Eur Hear J*. 2014;35:1844-1855. doi:10.1093/eurheartj/ehu181
  140. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(7):743-753.
  141. Zafar M, Vorchheimer D, Gaztanaga J, Velez M, Yadegar D, Moreno P, Kunitada S, Pagan J, Fuster V, Badimon J. Antithrombotic effects of factor Xa inhibition with DU-176b: Phase-I study of an oral, direct factor Xa inhibitor using an ex-vivo flow chamber. *Thromb Haemost*. 2007;98:883-888.
  142. Plitt A, Giugliano RP. Edoxaban: Review of Pharmacology and Key Phase I to III Clinical Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. Published online 2014:1-8.
  143. Ruff C, Giugliano R, Antman E, Crugnale S, Bocanegra T, Mercuri M, Hanyok J, Patel I, Shi M, Salazar D, McCabe C, Braunwald E. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infar. *Am Hear J*. 2010;160(4):635-641.
  144. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-Term Safety and Plasma Concentrations of Edoxaban in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation and Severe Renal Impairment. *Circ J*. 2015;79:1486-1495. doi:10.1253/circj.CJ-14-0942
  145. Fuji T, Fujita S, Kawai Y, Abe Y, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K. A randomized , open-label trial of edoxaban in Japanese patients with severe renal impairment undergoing lower-limb orthopedic surgery. *Thromb J*. 2015;13(6):1-11. doi:10.1186/s12959-014-0034-9
  146. Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Am Coll Clin Pharmacol*. 2013;2(4):358-366.

147. Fujita S, Fujii T, Kawai Y, Nakamura M, Kimura T, Kiuchi Y, Abe K, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2010;37:A95.
148. Büller HR, Décousus H, Grosso M a, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-1415. doi:10.1056/NEJMoa1306638
149. Fuji, T, Wang, CJ, Fujita, S, Kawai, Y, Nakamura, M, Kimura, T, Ibusuki, K, Ushida, H, Abe, K, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty: the STARS E-3 trial. *Thromb Res*. 2014;134(6):1198-1204.
150. Fuji, T, Fujita, S, Kawai, Y, Nakamura, M, Kimura, T, Kiuchi, Y, Abe, K, Tachibana S. Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery. *Thromb Res*. 2014;133(6):1016-1022.
151. Douxfils, J, Chatelain, B, Chatelain, C, Dogné, JM, Mullier F. Edoxaban: Impact on routine and specific coagulation assays. A practical laboratory guide. *Thromb Haemost*. 2016;115(2):368-381.
152. Turpie, AG, Bauer, KA, Davidson, BL, Fisher, WD, Gent, M, Huo, MH, Sinha, U, Gretler D. A randomized evaluation of betrixaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost*. 2009;101(1):68-76.
153. Cohen AT, Harrington R, Goldhaber SZ, Hull R. The design and rationale for the Acute Medically Ill Venous Thromboembolism Prevention with Extended Duration Betrixaban ( APEX ) study. *Am Hear J*. 2014;167:335-341. doi:10.1016/j.ahj.2013.11.006
154. Chan NC, Bhagirath V. Profile of betrixaban and its potential in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:343-351.
155. Chan, NC, Hirsh, J, Ginsberg, JS, Eikelboom J. Betrixaban (prt054021): pharmacology, dose selection and clinical studies. *Futur Cardiol*. 2014;10:43-52.
156. Samama M, Meddahi S, Samama C. Pharmacology and Laboratory Testing of the Oral Xa Inhibitors. *Clin Lab Med*. 2014;34(3):503-517.
157. Horlocker, TT, Wedel, DJ, Schlichting J. Postoperative Epidural Analgesia and Oral Anticoagulant Therapy. *Anesth Analg*. 1994;97:89-93.
158. Odoom J, Sih I. Epidural Analgesia and Anticoagulant Therapy. Experience With One Thousand Cases of Continous Epidurals. *Anaesthesia*. 1983;38:254-259.
159. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, Brown DL, Heit J a., Mulroy MF, Rosenquist RW, Tryba M, Yuan C-S. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy - American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35(1):64-101. doi:10.1097/AAP.0b013e3181c15c70
160. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, Agewall S, Barbato E, Bax JJ, Capodanno D, Cuisset T, Deaton C, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Funck-Brentano C, Gersh BJ, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Prescott E, Saraste A, Storey

- RF, Svitil P, Valgimigli M, Windecker S, Aboyans V, Baigent C, Collet JP, Dean V, Delgado V, Fitzsimons D, Gale CP, Grobbee DE, Halvorsen S, Hindricks G, Jung B, Juni P, Katus HA, Landmesser U, Leclercq C, Lettino M, Lewis BS, Merkely B, Mueller C, Petersen S, Petronio AS, Richter DJ, Roffi M, Shlyakhto E, Simpson IA, Sousa-Uva M, Touyz RM, Benkhedda S, Metzler B, Sujayeva V, Cosyns B, Kusljagic Z, Velchev V, Panayi G, Kala P, Haahr-Pedersen SA, Kabil H, Ainla T, Kaukonen T, Cayla G, Pagava Z, Woehrle J, Kanakakis J, Toth K, Gudnason T, Peace A, Aronson D, Riccio C, Elezi S, Mirrakhimov E, Hansone S, Sarkis A, Babarskiene R, Beissel J, Cassar Maempel AJ, Revenco V, de Grooth GJ, Pejkov H, Juliebø V, Lipiec P, Santos J, Chioncel O, Duplyakov D, Bertelli L, Dikic AD, Studencan M, Bunc M, Alfonso F, Back M, Zellweger M, Addad F, Yildirim A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
161. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P, Baumbach A, Bugiardini R, Coman IM, Delgado V, Fitzsimons D, Gaemperli O, Gershlick AH, Gielen S, Harjola VP, Katus HA, Knuuti J, Kolh P, Leclercq C, Lip GYH, Morais J, Neskovic AN, Neumann FJ, Niessner A, Piepoli MF, Richter DJ, Shlyakhto E, Simpson IA, Steg PG, Terkelsen CJ, Thygesen K, Windecker S, Zamorano JL, Zeymer U, Chettibi M, Hayrapetyan HG, Metzler B, Ibrahimov F, Sujayeva V, Beauloye C, Dizdarevic-Hudic L, Karamfiloff K, Skoric B, Antoniades L, Tousek P, Terkelsen CJ, Shaheen SM, Marandi T, Niemelä M, Kedev S, Gilard M, Aladashvili A, Elsaesser A, Kanakakis IG, Merkely B, Gudnason T, Jakobishvili Z, Bolognese L, Berkinbayev S, Bajraktari G, Beishenkulov M, Zake I, Lamin H Ben, Gustiene O, Pereira B, Xuereb RG, Ztot S, Juliebø V, Legutko J, Timoteo AT, Tatu-Chit,oiu G, Yakovlev A, Bertelli L, Nedeljkovic M, Studencan M, Bunc M, de Castro AMG, Petursson P, Jeger R, Murali MS, Yildirim A, Parkhomenko A, Gale CP. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393
162. Burger W, Chemnitz J, Kneissl G, 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.
163. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, Huber K, Freynhofer MK, Ten Berg J, Janssen P, Angiolillo DJ, Siller-Matula JM, Marcucci R, Patti G, Mangiacapra F, Valgimigli M, Morel O, Palmerini T, Price MJ, Cuisset T, Kastrati A, Stone GW, Sibbing D. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: Collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1762-1771. doi:10.1093/eurheartj/ehv104
164. Helten C, Naguib D, Dannenberg L, Pöhl M, Ayhan A, Hohlfeld T, Levkau B, Kelm M, Zeus T, Polzin A. Platelet function testing: dead or alive. *J Thromb Haemost*. 2018;16(5):984-986. doi:10.1111/jth.13997
165. Mahla E, Metzler H, Bornemann-Cimenti H, Pruellner F, Raggam RB, Pregartner G, Berghold A, Baumann A, Goeroeg C, Gurbel PA. Platelet Inhibition and Bleeding in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery--The BIANCA Observational Study. *Thromb Haemost*. 2018;118(5):864-872. doi:10.1055/s-0038-1641153
166. Willemsen L, Ten Berg J. Platelet Inhibition and Bleeding Risks in Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery. *Thromb Haemost*. 2018;118(6):953-955. doi:10.1055/s-0038-

167. Newsome L, Weller R, Gerancher J, Kutcher M, Royster R. Coronary stents II. Perioperative considerations and management. *Anesth Analg*. 2008;107:570-590.
168. Benzon H, McCarthy R, Benzon H, Kendall M, Robak S, Lindholm P, Kallas P, Katz J. Determination of residual antiplatelet activity of clopidogrel before neuraxial injections. *Br J Anaesth*. 2011;107(6):966-971. doi:10.1093/bja/aer298
169. George J. Platelets. *Lancet*. 2000;355:1531-1539.
170. Benedek I, Joshi A, Pieniaszek H, King S, Kornhauser D. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:1181-1186.
171. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):199S-233S. doi:10.1378/chest.08-0672
172. 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(3):456-459. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.041
173. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110(16):2361-2367. doi:10.1161/01.CIR.0000145171.89690.B4
174. Waćsowicz M, Syed S, Wijeyesundera DN, Starzyk L, Grewal D, Ragoonanan T, Harsha P, Travis G, Carroll J, Karkouti K, Beattie WS. Effectiveness of platelet inhibition on major adverse cardiac events in non-cardiac surgery after percutaneous coronary intervention: A prospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2016;116(4):493-500. doi:10.1093/bja/aev556
175. Rossini R, Musumeci G, Capodanno D, Lettieri C, Limbruno U, Tarantini G, Russo N, Calabria P, Romano M, Inashvili A, Sirbu V, Guagliumi G, Valsecchi O, Senni M, Gavazzi A, Angiolillo DJ. Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery: Results of a multicentre registry. *Thromb Haemost*. 2015;113(2):272-282. doi:10.1160/TH14-05-0436
176. Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor S, Cucchiara A, DeMarco S, Tournier B, Vyas S, FitzGerald G. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345:1809-1817. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12017164>
177. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E, Renda G, Di Gregorio P, Merciaro G, Patrignani P. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1295-1301. doi:10.1016/j.jacc.2005.01.045
178. Macdonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin Migration of human keratinocytes in plasma and serum and wound For personal use . Only reproduce with permission from The Lancet Publishing Group . *Lancet*. 2003;361:573-574.
179. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM.

Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation*. 2003;108(10):1191-1195. doi:10.1161/01.CIR.0000087593.07533.9B

180. Gladding P, Webster M, Farrell H, Zeng I, Park R, Ruijne N. The Antiplatelet Effect of Six Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Their Pharmacodynamic Interaction With Aspirin in Healthy Volunteers. *Am J Cardiol*. 2008;101:1060-1063.
181. Serebruany V, Steinhubl S, Berger P, Malinin A, Baggish J, Bhatt D, Topol E. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005;95:1218-1222.
182. McQuaid KR LL. Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Events of Low-Dose Aspirin and Clopidogrel in Randomized Controlled Trials. *Am J Med*. 2006;119:624-638.
183. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, Wehner P. Aspirin and Postoperative Bleeding After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Surg*. 2002;235(6):820-827.
184. Devereaux PJ, Mrkobra M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, Villar JC, Sigamani A, Biccard BM, Meyhoff CS, Parlow JL, Guyatt G, Robinson A, Garg AX, Rodseth RN, Botto F, Lurati Buse G, Xavier D, Chan MT V, Tiboni M, Cook D, Kumar P a, Forget P, Malaga G, Fleischmann E, Amir M, Eikelboom J, Mizera R, Torres D, Wang CY, VanHelder T, Paniagua P, Berwanger O, Srinathan S, Graham M, Pasin L, Le Manach Y, Gao P, Pogue J, Whitlock R, Lamy A, Kearon C, Baigent C, Chow C, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1494-1503. doi:10.1056/NEJMoa1401105
185. Aboul-Hassan, SS, Stankowski, T, Marczak, J, Peksa, M, Nawotka, M, Stanislawski, R, Kryszkowski, B, Cichon R. The use of perioperative aspirin in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2017;32:758-774.
186. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet*. 1994;343:619-629.
187. Horlocker T, Wedel D, Schroeder D, Rose S, Elliott B, McGregor D, Wong G. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1995;80:303-309.
188. Horlocker T, Bajwa Z, Ashraf Z, Khan S, Wilson J, Sami N, Peeters-Asdourian C, Powers C, Schroeder D, Decker P, Warfield C. Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal antiinflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg*. 2002;95:1691-1697.
189. Sanders RA, Bendel MA, Moeschler SM, Mauck WD. Epidural Hematoma Following Interlaminar Epidural Injection in Patient Taking Aspirin. *Reg Anesth Pain Med*. 2018;43(3):310-312. doi:10.1097/AAP.0000000000000730
190. Buvanendran A, Young AC. Spinal epidural hematoma after spinal cord stimulator trial lead placement in a patient taking aspirin. *Reg Anesth Pain Med*. 2014;39(1):70-72. doi:10.1097/AAP.0000000000000029
191. Stafford-Smith M. Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1996;43:129-141.



192. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/003-001l\\_S3\\_VTE-Prophylaxe\\_2015-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001l_S3_VTE-Prophylaxe_2015-12.pdf).
193. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-018l\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_hypertensiver\\_Schwangerschaftserkrankungen\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf).
194. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, De Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
195. D’Angelo, R, Smiley, RM, Riley, ET, Segal S. Serious complications related to obstetric anesthesia: the serious complication repository project of the Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology*. 2014;120:1505-1512.
196. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990 – 1999. *Anaesthesiology*. 2004;101(4):950-959.
197. Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, Carvalho B, Houle TT, Landau R. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated or low-molecular-weight heparin: A systematic review of spinal epidural hematoma. *Anesth Analg*. 2017;125:223-231. doi:10.1213/ANE.0000000000002173
198. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, Topol EJ. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005;95(10):1218-1222. doi:10.1016/j.amjcard.2005.01.049
199. Faour M, PiuZZi NS, Brigati DP, Klika AK, Mont MA, Barsoum WK, Higuera CA. Low-Dose Aspirin Is Safe and Effective for Venous Thromboembolism Prophylaxis Following Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2018;33(7):S131-S135. doi:10.1016/j.arth.2018.03.001
200. Azboy I, Groff H, Goswami K, Vahedian M, Parvizi J. Low-Dose Aspirin Is Adequate for Venous Thromboembolism Prevention Following Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review. *J Arthroplasty*. 2020;35(3):886-892. doi:10.1016/j.arth.2019.09.043
201. Mega J, Close S, Wiviott S, Shen L, Hockett R, Brandt J, Walker J, Antman E, Macias W, Braunwald E, Sabatine M. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360(354-62).
202. Teng, R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66:487-496.
203. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996;348:1329-1339.
204. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerath N, Schömig A, Schömig E. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost*. 2004;92:311-316.
205. Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, Deroubaix X. Pharmacokinetic profile of <sup>14</sup>C-labeled

- clopidogrel. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25:29-33.
206. Hulot J, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, Aiach M, Lechat P, Gaussem P. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood.* 2006;108:2244-2247.
  207. Farid N, Payne C, Small D, Winters K, Ernest C, Brandt J, Darstein C, Jakubowski J, Salzar D. Cytochrome P 450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:735-741.
  208. Shuldiner A, O'Connell J, Bliden K, Gandhi A, Ryan K, Horenstein R, Damcott C, Pakyz R, Tantry U, Gibson Q, Pollin T, Post W, Parsa A, Mitchell B, Faraday N, Herzog W, Gurbel P. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA.* 2009;302:849-857.
  209. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, Bestehorn H, Büttner H, Neumann F. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2005;111:2560-2564.
  210. Takiuchi H, Tanemoto K. Optimal timing of clopidogrel discontinuation in Japanese patients: platelet aggregation test using the VerifyNow® system. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(11):601-606. doi:10.1007/s11748-015-0583-2
  211. Plicner D, Mazur P, Hymczak H, Stoliński J, Litwinowicz R, Drwiła R, Undas A. Preoperative platelet aggregation predicts perioperative blood loss and rethoracotomy for bleeding in patients receiving dual antiplatelet treatment prior to coronary surgery. *Thromb Res.* 2015;136(3):519-525. doi:10.1016/j.thromres.2015.04.037
  212. Quinn, MJ, Fitzgerald D. Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation.* 1999;100:1667-1672.
  213. Farid N, Kurihara A, Wrighton S. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol.* 2010;50:126-142.
  214. Weber A, Schrör K. Pharmacology of ticlopidine and clopidogrel in comparison with acetylsalicylic acid. *Internist.* 1997;38:1115-1120.
  215. Bur T, Larsson R, Berglund U, Donat F, Tronquet C. Pharmacokinetics and effect of ticlopidine on platelet aggregation in subjects with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(108-115).
  216. Angiolillo D, Bhatt D, Gurbel P, Jennings L. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol.* 2009;103:40-51.
  217. Niitsu Y, Jakubowski J, Sugidachi A, Asai F. Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost.* 2005;31:184-194.
  218. Bhatt D. Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med.* 2009;361:940-942.
  219. Rehmel J, Eckstein J, Farid N, Heim J, Kasper S, Kurihara A, Wrighton S, Ring B.

- Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos.* 2006;34:600-607.
220. Farid N, Smith R, Gillespie T, Rash T, Blair P, Kurihara A, Goldberg M. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:1096-1104.
  221. Weerakkody G, Jakubowski J, Brandt J, Farid N, Payne C, Zhu J, Warner M, Naganuma H, Winters K. Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status. *Am J Cardiol.* 2007;100:331-336.
  222. Jakubowski J, Winters K, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent - a review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev.* 2007;25:357-374.
  223. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Sabina A, Behounek BD, Carney RJ, Lazzam C, McKay RG, McCabe H, Braunwald E. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y<sub>12</sub> antagonist, with clopidogrel in Percutaneous Coronary Intervention Results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally. *Circulation.* 2005;111:3366-3373. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815
  224. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe Ch, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM AE. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(2001-15).
  225. Wiviott S, Trenk D, Frelinger A, O'Donoghue M, Neumann F, Michelson A, Angiolillo D, Hod H, Montalescot G, Miller D, Jakubowski J, Cairns R, Murphy S, McCabe C, Antman E, E B. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial. *Circulation.* 2007;116:2923-2932.
  226. Springthorpe B, Bailey A, Barton P, Birkinshaw T, Bonnert R, Brown R, Chapman D, Dixon J, Guile S, Humphries R, Hunt S, Ince F, Ingall A, Kirk I, Leeson P, Leff P, Lewis R, Martin B, McGinnity D, Mortimore M, Paine S, Pairaudeau G, Patel A, Willis P. From ATP to AZD6140: the discovery of an orally active reversible P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist for the prevention of thrombosis. *Bioorg Med Chem Lett.* 2007;17:6013-6018.
  227. Nawarskas J, Clark S. A novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiol Rev.* 2011;19:95-100.
  228. Trumel C, Payrastre B, Plantavid M, Hechler B, Viala C, Presek P, Martinson E, Caznenave J, Chap H, Gachet C. A key role of adenosine diphosphate in the irreversible platelet aggregation induced by the PAR1-activating peptide through the late activation of phosphoinositide 3-kinase. *Blood.* 1999;94:4156-4165.
  229. Wihlborg A, Wang L, Braun OÖ, Eyjolfsson A, Gudbjartsson T, Erlinge D, Oscar O. ADP receptor P2Y<sub>12</sub> is expressed in vascular smooth muscle cells and stimulates contraction in human blood vessels. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1810-1815. doi:10.1161/01.ATV.0000142376.30582.ed
  230. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset P, Wickens M, Peters G.

Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of the oral reversible P2Y<sub>12</sub> antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006;27:1038-1047.

231. Storey R, Husted S, Harrington R, Heptinstall S, Wilcox R, Peters G, Wickens M, Emanuelsson H, Gurbel P, Grande P, Cannon C. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1852-1856.
232. Schomig A. Ticagrelor: is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field. *N Engl J Med*. 2009;361:1108-1111.
233. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO, Wijns W, Glineur D, Aboyans V, Achenbach S, Agewall S, Andreotti F, Barbato E, Baumbach A, Brophy J, Bueno H, Calvert PA, Capodanno D, Davierwala PM, Delgado V, Dudek D, Freemantle N, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gielen S, Gilard M, Gorenek B, Haasenritter J, Haude M, Ibanez B, Jung B, Jeppsson A, Katritsis D, Knuuti J, Kolh P, Leite-Moreira A, Lund LH, Maisano F, Mehilli J, Metzler B, Montalescot G, Pagano D, Petronio AS, Piepoli MF, Popescu BA, Sádaba R, Shlyakhto E, Silber S, Simpson IA, Sparv D, Tavilla G, Thiele H, Tousek P, Van Belle E, Vranckx P, Witkowski A, Zamorano JL, Roffi M. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
234. Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, Stone GW, Gibson CM, Mahaffey KW, Leonardi S, Liu T, Skerjanec S, Day JR, Iwaoka RS, Stuckey TD, Gogia HS, Gruberg L, French WJ, White HD, Harrington RA. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: A pooled analysis of patient-level data. *Lancet*. 2013;382(9909):1981-1992. doi:10.1016/S0140-6736(13)61615-3
235. Angiolillo D, Firstenberg M, Price MJ, Tummala P, Hutyra M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Monoukian S, Prats J, Topol E. Bridging Antiplatelet Therapy With Cangrelor in Patients Undergoing Cardiac Surgery A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2012;307(3):265-274.
236. Muniz-Lozano A, Rollini F, Franchi F, Angiolillo D. Update on platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: recommendations for clinical practice. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2013;7(4):197-213.
237. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: A phase II study of "bridging" antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*. 2010;104(3):285-291. doi:10.1093/bja/aep373
238. Harrington R, Armstrong PW, Graffagnino C, Van de Werf F, Kereiakes DJ, Sigmon KN, Card T, Joseph DM, Samuels R, Granett J, Chan R, Califf RM, Topol EJ. Dose-Finding, Safety, and Tolerability Study of an Oral Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor, Lotrafiban, in Patients With Coronary or Cerebral Atherosclerotic Disease. *Circulation*. 2000;102(7):728-735. doi:10.1161/01.CIR.102.7.728
239. Collier B. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost*. 2001;86:427-443.
240. Bhatt D, Topol E. Current role of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Acute

Coronary Syndromes. *JAMA*. 2000;284:1549-1558.

241. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau J V, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(12):999-1015. doi:10.1097/EJA.0b013e32833f6f6f
242. Gamboa A, Abraham R, Diedrich A, Shibao C, Paranjape S, Farley G, Biaggioni I. Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. *Stroke*. 2005;36:2170-2175.
243. Diener H, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci*. 1996;143:1–13.
244. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton W a, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BPL, Chen S-T, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan G a, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, Vandermaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon B-W. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(12):1238-1251. doi:10.1056/NEJMoa0805002
245. Bath PM, Woodhouse LJ, Appleton JP, Beridze M, Christensen H, Dineen RA, Duley L, England TJ, Flaherty K, Havard D, Heptinstall S, James M, Krishnan K, Markus HS, Montgomery AA, Pocock SJ, Randall M, Ranta A, Robinson TG, Scutt P, Venables GS, Sprigg N, Christensen LM, Bentsen L, Krarup Hansen C, Thomsen TT, Kruuse C, Jensen HH, Hansen SS, Petrovic V, Beridze N, Kakabadze N, Kherkheulidze T, Kakabadze D, Toidze I, Lobjanidze N, Akiashvili N, Tevdoradze A, Khizanishvili N, Tsanava T, Taylor R, Iniesta I, Kok J, Duignan J, Funnell M, Cariga P, Rodriguez M, Watson IJ, Tennant S, Macleod M, Furnace J, Gow H, Irvine J, Joyson A, Nelson S, Taylor V, Smith M, Bellfield R, Hairsine B, Davies R, Dodd A, Corrigan J, Doherty M, Ahmed A, Denniss C, Johnson-Holland S, Kay KA, Palau RI, Auld G, Daboo P, Erande R, Grimwood G, Hove D, Howaniec L, Redjep O, Rangasamay R, Butt G, Sandler D, Reddan J, Stafford S, McIlmoyle J, Maguire S, Murphy P, Chambers J, Guthrie L, Osborn M, Steele A, Burn M, Benford A, Misra A, Hilton D, O'Brien E, Amis E, Finlay S, Mitchell J, Geraghty O, Harvey K, Hazel B, et al. Antiplatelet therapy with aspirin, clopidogrel, and dipyridamole versus clopidogrel alone or aspirin and dipyridamole in patients with acute cerebral ischaemia (TARDIS): a randomised, open-label, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391(10123):850-859. doi:10.1016/S0140-6736(17)32849-0
246. Egidi DG, Wille DH, Mader FM, Schwenke R. Neue Thrombozyten-Aggregationshemmer Einsatz in der Hausarztpraxis S2e-Leitlinie. *Dtsch Gesellschaft für Allg und Fam (DEGAM), Berlin*. 2019;(053):66.
247. Mader FM, Schwenke R. Schlaganfall S3-Leitlinie. *Dtsch Gesellschaft für Allg und Fam (DEGAM), Berlin*. 2020;(053):185.
248. Lehmann C, Locke K, Pierson W, Shaffer P, Hall W. Persantine bioavailability problems. *Clin Pharm*. 1984;3:14-15.
249. FitzGerald G. Dipyridamole. *N Engl J Med*. 1987;316:1247-1257.
250. Derendorf H, Vandermaelen C, Brickl R, MacGregor T, Eisert W. Dipyridamole

- bioavailability in subjects with reduced gastric acidity. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:845-850.
251. Hall R, Mazer CD. Antiplatelet Drugs : A Review of Their Pharmacology. *Anesth Analg*. 2011;112(2):292-318. doi:10.1213/ANE.0b013e318203f38d
252. Mahony C, Wolfram K, Cocchetto D, Bjornsson T. Dipyridamol kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1982;31:330-338.
253. Yokogawa K, Shimomura S, Yamamoto K, Miyamoto K. Involvement of alpha1-acid glykoprotein in inter-individual variation of disposition kinetics of ropivacaine following epidural infusion in off-pump coronar artery bypass grafting. *J Phram Pharmacol*. 2007;59:67-73.
254. Holley F, Ponganis K, Stanski D. Effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1982;7:234-251.
255. Serebruany V, Malinin A, Eisert R, Sane D. Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enroled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol*. 2004;75:40-47.
256. Lette J, Tatum J, Fraser S, Miller D, Waters D, Heller G, Stanton E, Bom H, Leppo J, Nattel S. Safety of dipyridamol testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. *J Nucl Cardiol*. 1995;2:3-17.
257. Chapman, TM, Goa K. Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(2):117-138.
258. Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, Maeda H, Hayashi S, Takai H, Tamai T, Nakai T, Miyabo S. Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20(6):900-906.
259. Hayashi S, Morishita R, Matsushita H, Nakagami H, Taniyama Y, Nakamura T, Aoki M, Yamamoto K, Higaki J, Ogihara T. Cyclic AMP inhibited proliferation of human aortic vascular smooth muscle cells, accompanied by induction of p53 and p21. *Hypertension*. 2000;35:237-243.
260. Lee TM, Su SF, Hwang JJ, Tseng CD, Chen MF, Lee YT, Wang SS. Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6. *Atherosclerosis*. 2001;158(2):471-476. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583728>
261. Agency EM. European Medicines Agency recommends restricting use of cilostazol-containing medicines. 2013;44(March):4-7.
262. Hiatt WR, Money SR, Brass EP. Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg*. 2008;47(2):330-336. doi:10.1016/j.jvs.2007.10.009
263. Ueda H, Kido A, Matsuhisa S, Asawa K, Yoshida N, Tsujimoto M, Sasaki Y, Kuga Y, Yamasaki M, Ueda K, Shinohara S, Nishida Y. Addition of cilostazol to aspirin therapy for secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A randomized, open-label trial. *Am Heart J*. 2016;173:134-142. doi:10.1016/j.ahj.2015.12.014

264. Chen Y, Zhang Y, Tang Y, Huang X, Y X. Long-term clinical efficacy and safety of adding cilostazol to dual antiplatelet therapy for patients undergoing PCI: a meta-analysis of randomized trials with adjusted indirect comparisons. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(1):37-49.
265. Woo S, Kang W, Kwon K-I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazo in healthy humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:246-252.
266. Kaneda T, Urimoto G, Suzuki T. Spinal epidural hematoma following epidural catheter removal during antiplatelet therapy with cilostazol. *J Anesth.* 2008;22:290-293.
267. Choi JJ, Chang YJ, Jung WS, Lee KC, Kim JH, Jo YY. Discordant lumbar epidural hematoma after caudal steroid injection: A case report (CARE-compliant). *Med (United States).* 2017;96(24). doi:10.1097/MD.00000000000007127
268. <http://www.pharmazie.com/graphic/A/60/1-22460.pdf>.
269. Szczeklik A, Nizankowski R, Slawinski S, Szczeklik G, Gluzsko P, Gryglewski R. Successful therapy of advanced arteriosclerosis obliterans with prostacyclin. *Lancet.* Published online 1979:1111-1114.
270. Dowd P, Martin M, Cooke E, Bowcock S, Jones R, Dieppe P, Kirby J. Treatment of Raynaud's phenomenon by intravenous infusion of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>). *Br J Dermatol.* 1982;106:81-89.
271. [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000474/WC500048691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000474/WC500048691.pdf).
272. Wang S, Caldwell-Andrews A, Kain Z. The Use of Complementary and Alternative Medicines By Surgical Patients: A Follow-Up Survey Study. *Anesth Analg.* 2003;97:1010-1015.
273. Fugh-Berman A. Herb-Drug Interactions. *Lancet.* 2000;355:134-138.
274. Farah M, Edwards R, Lindquist M, Leon C, Shaw D. International Monitoring of Adverse Health Effects Associated With Herbal Medicines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000;9:105-112.
275. Rose K, Croissant P, Parliament C, Levin M. Spontaneous Spinal Epidural Hematoma With Associated Platelet Dysfunction From Excessive Garlic Ingestion: A Case Report. *Neurosurgery.* 1990;26:880-882.
276. Kim EJ, Ahn J, Kim SJ. Spontaneous spinal epidural hematoma of the thoracic spine after herbal medicine: A case report. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):4-7. doi:10.1186/s12906-018-2354-y
277. Rahman K, Billington D. Dietary Supplementation With Aged Garlic Extract Inhibits ADP-Induced Platelet Aggregation in Humans. *J Nutr.* 2000;130:2662-2665.
278. 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.

279. Pöpping DM, Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, Wenk M, Tramèr MR. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg*. 2014;259(6):1056-1067. doi:10.1097/SLA.0000000000000237

**Versionsnummer: 5.1**

**Erstveröffentlichung: 10/1997**

**Überarbeitung von: 05/2021**

**Nächste Überprüfung geplant: 05/2026**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Inbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**