Periinterventionelles Gerinnungsmanagement

Gesprächsleiter: Helmut Schinzel (Mainz)

Teilnehmer: Kai Johanning (Hannover) Jürgen Koscielny (Berlin)
Julian Sassenscheidt (Hamburg) Christian Zöllner (Hamburg)

Immer mehr Patienten erhalten blutgerinnungshemmende Substanzen aufgrund von unterschiedlichsten Indikationen mit dem Ziel, arterielle bzw. venöse Thromboembolien zu verhindern oder zu behandeln. Ferner werden Antikoagulanzen bei extrakorporalen Verfahren wie z.B. der Herz-Lungen-Maschine, Hämodialyse sowie Hämofiltration oder im Rahmen von kombinierten Nierenersatzverfahren eingesetzt. Es gilt, die Antikoagulanzen differenziert und indikationsbezogen unter Beachtung individueller Begleit- und Nebenwirkungen einzusetzen. Besonders gilt es, bei der Wahl und Dosierung des Antikoagulans die Organfunktion des Patienten – wie Nierenfunktion und auch Leberfunktion – zu beachten, welche die Haupteliminationsorgane für Pharmaka darstellen. In den letzten Jahren sind zu den etablierten «Blutgerinnungshemmern» wie unfractioniertes Heparin (UFH), niedermolekulare Heparine (NMHs), Pentasaccharide und Heparinoide die direkten oralen Thrombin- und Faktor-Xa-Antagonisten (DOAC) hinzugekommen. Andere Substanzen wie die Hirudine sind weitestgehend vom Markt verschwunden. Ferner werden Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) und Thrombozytenfunktionshemmer bzw. Kombinationen aus Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern eingesetzt. Diese Therapiemöglichkeiten sind segensreich, stellen jedoch den Chirurgen/Interventionalisten bei operativen oder invasiven Eingriffen nicht selten vor Probleme, wie man periinterventionell vorgehen soll. Auch die Thromboembolieprophylaxe ist differenzierter geworden.

Die Frage, wie man bei antikoagulanzeninduzierten bzw. mitinduzierten Blutungen vorzugehen hat, ist oft nicht einfach, da für viele Substanzen kein spezifisches Antidot zur Verfügung steht. Dies gilt insbesondere auch für die DOACs, aber auch z.B. für die NMHs, die im Gegen-

satz zu UFHs nur partiell durch Protamin in ihrer Wirkung antagonisierbar sind. Entscheidend ist es, vor Eingriffen festzulegen, wann, ob und wie die Antikoagulanzen abgesetzt oder reduziert werden können oder ob man unter Fortführung der Antikoagulationstherapie operieren muss, mit welchem individuellen eingriffsassoziierten Blutungsrisiko zu rechnen ist und was man unternehmen kann, wenn es zu Blutungen kommt. Hier ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit gefordert. Viele Probleme sind vermeidbar, wenn man präoperativ ein klares Konzept erstellt und insbesondere bei Risikoeingriffen auch das logistische Vorgehen bereits im Vorfeld optimiert, um ohne Zeitverlust im Bedarfsfall intervenieren zu können. Zusammenarbeit ist gefordert!

Die meisten Operationen können heute unter Aspirin durchgeführt werden, wenn dies nicht präoperativ abgesetzt werden kann. Bei den VKAs ist in der Regel ein Bridging mit NMHs indiziert. Ausnahmen sind kleinere Eingriffe, z.B. Hauteingriffe oder Zahnbehandlungen, die man unter Fortführung der VKA-Therapie mit einem Ziel-INR (International Normalized Ratio) zwischen 2,0 und 2,5 durchführen kann. Bei den DOACs ist Bridging nicht notwendig! Hier reicht es bei Eingriffen mit niedrigem bis mittlerem Risiko, die Antikoagulation ca. 2,0–2,5 Halbwertszeiten vor dem Eingriff zu unterbrechen. Bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko sollte man ca. 4,0–4,5 Halbwertszeiten vor dem Eingriff die Therapie absetzen. Nach erfolgreichem Eingriff kann mit der DOAC-Therapie unter Beachtung der Empfehlung des Herstellers wieder begonnen werden.

Als Alternative in der postoperativen Phase kommt der Einsatz von NMHs s.c. infrage, wie man das gewohnt ist, bis «stabile Verhältnisse» herrschen – mit einer späteren Umsetzung auf DOACs, wobei diese gegeben werden, wenn die nächste subkutane NMH-Applikation erfolgen

sollte. In speziellen Fällen kann postoperativ zunächst auch UFH intravenös eingesetzt werden. Bei den DOACs gilt es, wie bei anderen Antikoagulanzen, die Funktion der Eliminationsorgane des Pharmakons und die damit verbundenen individuellen Verlängerungen der Halbwertszeiten bei Organinsuffizienz zu berücksichtigen. Wichtig bei den DOACs, insbesondere vor deren Verordnung, ist neben der Komedikation, den Patienten zu befragen, ob er Johanniskraut einnimmt. Johanniskraut reduzierte sowohl bei den direkten oralen Faktor-Xa- als auch bei den direkten oralen Thrombinantagonisten deren Wirkung um bis zu 50%, womit z.B. eine suffiziente Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern nicht gewährleistet ist. Bei Rivaroxaban ist ferner darauf zu achten, dass Einzeldosen >10 mg zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden müssen, um eine stabile Resorption zu gewährleisten (Tabletten mit 15 oder 20 mg).

Bei Blutungen unter den DOACs steht aktuell für keine der Substanzen ein spezifisches Antidot zur Verfügung. Dabigatran ist wegen seiner geringen Plasmaproteinbindung dialysabel. Die beiden direkten Faktor-X-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban besitzen eine hohe Plasmaproteinbindung und sind daher mittels Dialyse nicht eliminierbar. Bezüglich des Managements bei Blutungen unter den DOACs scheint die Gabe von PPSB (Prothrombinkomplexbkonzentrat) oder FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity; aPPSB) am erfolgversprechendsten zu sein, während der aktivierte Faktor VIIa eher nicht effektiv erscheint. Insgesamt bleibt aber kritisch festzustellen, dass die aktuelle Datenlage nicht ausreicht, um eine dezidierte Empfehlung bezüglich des Blutungsmanagements unter den DOACs abzugeben. Prinzipiell wäre auch der Einsatz von gefrorenem Frischplasma (fresh frozen plasma (FFP)) möglich. Hierzu müssen jedoch in kurzer Zeit relativ hohe Volumina infundiert werden, was gerade bei älteren Patienten mit z.B. eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion zum Lungenödem und damit zu einem zusätzlichen Problem führen kann.

Zusammenfassend bleibt festzustellen: Vor jedem geplanten Eingriff ist eine standardisierte Blutungsanamnese, Familien- und auch Medikamentenanamnese zu erheben und ferner das mit dem Eingriff zusammenhängende Blutungsrisiko abzuschätzen. Bei der Medikamentenanamnese ist insbesondere auf blutverdünnende Medikamente zu achten; diese sind detailliert abzufragen. Hierzu gehört auch die Frage nach Schmerzmitteln, wie den nichtsteroidalen Antirheumatika, die die Blutplättchenfunktion beeinträchtigen und damit die primäre Blutgerinnung hemmen können. Eine individuelle Risiko-Nutzen-Validierung (Blutungsrisiko vs. Thromboembolierisiko) ist stets durchzuführen.

Frage 1: Aufgrund unterschiedlicher Indikationen erhalten Patienten eine differenzierte blutverdünnende Medikation. Dies reicht von der Monotherapie (z.B. mit VKAs), den oralen direkten Antikoagulanzen, der Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern bis hin zur Triple-Therapie. Was kann man wann vor der Operation/invasiven Intervention weglassen und was nicht?

Johanning: Neben der OP-Dringlichkeit hängt das Vorgehen aus meiner Sicht auf der einen Seite vom Blutungsrisiko und auf der anderen Seite vom Thromboserisiko des Patienten ab. Je dringlicher eine OP und je höher die Thrombosegefahr, desto eher sollten (müssen) wirksame Spiegel von antikoagulativen oder/und antithrombozytären Medikamenten perioperativ toleriert werden und umgekehrt. Ich sehe die meisten «Probleme» aber bei Patienten unter dualer Plättchenhemmung, insbesondere, wenn das akute Koronarsyndrom und/oder die Stenteinlage erst kurz zurückliegen. Denn hier ist das Spannungsfeld Ischämie versus Blutung wirklich sehr hoch, die Wirksamkeit der Medikamente lang und zum Teil variabel und daher eine Abschätzung sehr schwierig. Bei den direkten Antikoagulanzen können OPs laut Fachinformation schon 24–48 h nach der letzten Einnahme bei nierengesunden Patienten durchgeführt werden. Die maximalen Peak-Plasmaspiegel sind nach 2–4 h erreicht. Das heißt, wenn der Patient nicht auf dem Weg ins Krankenhaus die Tabletten eingenommen hat, sollte bei den üblichen Prozesszeiten und Halbwertszeiten von 5–14 h die Gefahr überschaubar sein, außer bei wirklich akuten Notfällen. Aber hier sind anscheinend in wenigen Jahren richtige Antidote in Sicht. Wichtig erscheint mir allerdings noch, dass das jeweilige Procedere interdisziplinär besprochen wird!

Koscielny: Die Indikation, die Dauer, die Intensität und die Art des Antikoagulans bzw. der Thrombozytenfunktionshemmer sind neben dem perioperativen Blutungsrisiko sehr wichtige Kriterien, die über das Weiterführen, das Überbrücken («Bridging») mit einem alternativen Antikoagulans bzw. eines alternativen Thrombozytenfunktionshemmers und sogar das Aussetzen eines Antikoagulans bzw. eines Thrombozytenfunktionshemmers entscheiden.

Bei Elektiveingriffen unter Langzeitantikoagulation ist zur Normalisierung des Blutungsrisikos bei normaler Nieren- und Leberfunktion ein Absetzen von der Gerinnungsmedikation vor der Operation ausreichend; ein längerer Abstand ist bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion sowie bei hohem Lebensalter zu berücksichtigen. Bei Patienten mit positiver standardisierter Blutungsanamnese durch die Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten sollte auf der Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung (Individualmedizin) interdisziplinär das perioperative Weiterführen oder Absetzen von Gerinnungshemmern festgelegt werden. Da die Halbwertszeit aber interindividuell unterschiedlich und zum

Teil unvorhersehbar sein kann, insbesondere bei Patienten mit verminderter Elimination (z.B. Niereninsuffizienz), kann in Einzelfällen ein geeigneter laboranalytischer Wirkungsnachweis als zusätzliche Entscheidungshilfe die Terminierung der Intervention unterstützen.

Die Therapiepauseszeiten vor der Intervention orientieren sich an der Einhaltung der zweifachen Halbwertszeit der jeweiligen Substanz. Zu diesem Zeitpunkt sind <25% der pharmakodynamischen Wirkung zu erwarten.

Patienten mit dauerhafter Gabe von VKAs (orale Antikoagulation (OAK)), z.B. mechanische Herzklappenträger, Vorhofflimmern mit und ohne ischämischen Hirninsulten, (mehrfache) idiopathische Thromboembolien mit und ohne Thrombophilien oder auch gefäßchirurgische Patienten, z.B. extraanatomische periphere Bypässe, werden mit NMH überbrückt. Hierbei sind definierte Pausenintervalle prä- und postoperativ einzuhalten. Das American College of Chest Physicians (ACCP) und die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) haben einen Leitfaden zum perioperativen Management der antithrombotischen Therapie vorgelegt, der die Indikationen für ein Bridging auf der Basis des Blutungsrisikos nennt. Demnach kann auf ein Bridging verzichtet werden, wenn es sich bei dem bevorstehenden Eingriff um eine Zahnextraktion, eine kleine Hautoperation oder Eingriffe im vorderen Augenabschnitt handelt. Solche «kleinen» Interventionen mit vergleichsweise geringem Blutungsrisiko können unter einer Antikoagulation mit INR-Werten um 2 durchgeführt werden. Praktisch bedeutet das, dass die bisherige OAK unverändert fortgesetzt oder – falls das Thromboembolierisiko des Patienten gering ist – kurz unterbrochen wird. Bei allen anderen größeren Eingriffen mit sehr hohem oder hohem Blutungsrisiko sollte nach aktuellem Wissensstand die OAK unterbrochen und ein Bridging durchgeführt werden (absolute Indikation). Allerdings sind die amerikanischen Empfehlungen dazu nicht immer eindeutig. Neben Art und Umfang der Operation spielt, wie bereits erwähnt, das individuelle Thromboembolierisiko des Patienten, das es abzuschätzen gilt, eine bedeutende Rolle bei der Entscheidung für oder gegen ein Bridging.

Bei paralleler Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) ist auch das ASS unter einer Heparinisierung unmittelbar präoperativ zu pausieren. Unter einer Triple-Therapie sollte grundsätzlich kein Elektiveingriff erfolgen, sondern erst nach Beendigung einer Triple-Therapie. Eine Triple-Therapie sollte schon aufgrund des hohen Spontanblutungsrisikos limitiert werden; so empfehlen es die neunten Leitlinien der ACCP von 2012.

Diese Pausenintervalle gelten auch für die direkten oralen Antikoagulanzen, die im Moment vorwiegend bei Patienten mit Vorhofflimmern längerfristig (dauerhaft) eingesetzt werden. Ein Überbrücken mit alternativen Antikoagulanzen ist hier grundsätzlich nicht indiziert.

Abgeleitet von den pharmakologischen Kennzahlen von Rivaroxaban kann bei therapeutischer Dosis eine Therapiepause von 22–26 h vor der Intervention angenommen werden und ist für 4–6 h nach der Intervention empfohlen. Bei nieren-

und leberfunktionseingeschränkten Patienten kann eine Kumulation eintreten. Apixaban in therapeutischer Dosis sollte mindestens 48 h vor geplanten Operationen oder invasiven Eingriffen mit mittlerem bis hohem Blutungsrisiko abgesetzt werden. Abgeleitet von den pharmakologischen Kennzahlen kann bei Dabigatran eine Therapiepause von 26 h vor der Intervention und von 4 h nach der Intervention abgeleitet werden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann die Dabigatran-Clearance verlängert sein. Dies sollte stets bei der Planung eines Eingriffs im Vorfeld berücksichtigt werden.

Eine perioperative Umstellung auf Heparine bei Patienten mit koronaren Stents bietet keinen ausreichenden Schutz vor Stentthrombosen. Standardheparin (UFH) führt sogar zu einer Plättchenaktivierung und NMH bietet keine ausreichende Plättchenhemmung. Daher stellt die Gabe von Heparinen (Gerinnungshemmung) keine Alternative zu einer ASS/Clopidogrel(Prasugrel-Ticagrelor)-Medikation (Plättchenhemmung) dar.

Alle beteiligten Ärzte (Operateur, Kardiologe, Hämostaseologe und Anästhesist) wägen das Risiko einer Stentthrombose gegen das einer operativ bedingten Blutung ab. Um besonders das Vorgehen bei Einzelfallentscheidungen zu erleichtern, sind die Faktoren *Blutungsrisiko* und *perioperatives Stentthromboserisiko* gegenüberzustellen. Bei einer elektiven Operation soll die Beendigung der ASS/Clopidogrel-Medikation abgewartet werden. Bei dringlichen Operationen ist individuell zu entscheiden. Bei Akutoperationen ist eine Karenz der ASS/Clopidogrel-Medikation nicht möglich.

Eine aktuelle Orientierung bieten die kardiologischen Empfehlungen des American College of Cardiology (ACC) mit weiteren Fachgesellschaften zur perioperativen Problematik einer ASS/Clopidogrel-Medikation bei Koronarstents:

1. Bei Patienten, bei denen in den nächsten 12 Monaten chirurgische Eingriffe zu erwarten sind, sollen BMS (bare metal stents/unbeschichtete Stents) implantiert werden.
2. Elektive Eingriffe sollen bis zur Beendigung der Clopidogrel-Gabe verschoben werden, z.B. 3 Monate bei neuartigen DES (drug-eluting stents/medikamentenbeschichtete Stents) oder bis zu 12 Monate bei DES.
3. Wenn operative Eingriffe ein Absetzen einer ASS/Clopidogrel-Medikation erfordern, z.B. hohes Blutungsrisiko, soll – wenn möglich – zumindest ASS weiter gegeben werden.
4. Das Problem lebensbedrohlicher Thromboembolien mit plötzlichem Herztod bei vorzeitigem Absetzen einer ASS/Clopidogrel-Medikation bei Koronarstents muss den verantwortlichen Ärzten bewusst sein.

Bei elektiven Operationen sollte die Beendigung der plättchenhemmenden Kombinationsmedikation abgewartet werden. In den Leitlinien des ACC und der American Heart Association (AHA) wird empfohlen, elektive Operationen möglichst nach einem Zeitraum von 4 Wochen nach der Implantation von BMS durchzuführen. Da die Inzidenz später Stentthrombosen nach der Implantation von DES aufgrund der verzögerten Endothelialisierung erhöht ist, ist ein länge-

rer Zeitraum (bis zu 12 Monate) nach der Intervention mit hohem Risiko für perioperative Stentthrombosen zu erwarten. Somit sollte eine Mindestdauer einer ASS/Clopidogrel-Medikation von 6–12 Monaten nach Implantation von DES erfolgen, und elektive Operationen sollten nach diesem Zeitraum durchgeführt werden. Umgekehrt sind bei früher geplanten Operationen eher BMS zu bevorzugen. Bei dringlichen Operationen und bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung sollte eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) bzw. eine optimierte perioperative medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden und gegebenenfalls eine Stentversorgung im ausreichenden postoperativen Intervall stattfinden.

Bei physiologischer Knochenmarkfunktion werden etwa 10% der Thrombozyten pro Tag ersetzt, d.h., 4–5 Tage nach Absetzen von ASS weisen etwa 50% der Thrombozyten eine normale Funktion auf.

Ist das Thromboserisiko hoch, können Clopidogrel und ASS möglichst bis zum Operationstag weiter gegeben werden. In den anderen Fällen kann die Clopidogrel-Medikation gestoppt und ASS als Monotherapie perioperativ weiter gegeben werden, wenn die aktuelle Blutungsanamnese negativ ist.

Hier kann die ASS/Clopidogrel-Medikation perioperativ durch intravenös applizierbare Glykoprotein(GP)-IIb/IIIa-Antagonisten mit kurzer Halbwertszeit, z.B. Tirofiban oder Eptifibatid, als alternative Plättchenhemmung ersetzt werden. In der perioperativen Phase sollten nur kurzwirksame GP-IIb/IIIa-Antagonisten (Tirofiban, Eptifibatid) eingesetzt werden.

Das präoperative Procedere ist für Prasugrel und Ticagrelor übertragbar. Obwohl nur eine geringe klinische Erfahrung vorliegt, sollte Ticagrelor mindestens 5 Tage vor einer rückenmarksnahen Blockade oder großen Operation pausiert werden. Bei Prasugrel sollte mindestens 7–10 Tage pausiert werden. Nach der Intervention wird ein Intervall von 6 h empfohlen.

Sassenscheidt/Zöllner: Das Absetzen der Antikoagulation vor einer Operation ist immer eine Einzelfallentscheidung. Um diese Entscheidung treffen zu können, müssen Thrombose- und Blutungsrisiko gegeneinander abgewogen werden. Generell kann man aber sagen, dass die Unterbrechung einer doppelten Antiplättchentherapie in der vulnerablen Phase nach Implantation von Koronarstents (4–6 Wochen nach BMS, 12 Monate nach DES) einer sehr harten Indikationsstellung bedarf. Gleiches gilt für die lebenslange Aspirin-Therapie nach Stentimplantation.

Frage 2: Was ist vor einem interventionellen Eingriff obligat, wünschenswert bzw. entbehrlich (Anamnese, Laborbestimmungen, Gerinnungsabklärung)?

Johanning: Die beste Evidenz für ein effektives Screening, aber das weiß Kollege Koscielny am besten, gibt es für die

Gerinnungsanamnese und sollte daher obligat sein. In der Praxis wird das allerdings längst nicht überall berücksichtigt. Standardtests wie Quick oder aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) kann man als Screening-Tests getrost weglassen, doch sind diese nach wie vor Routine in vielen Häusern. Laborbestimmungen bzw. bestimmte Gerinnungstests helfen aber bei entsprechender Anamnese und Vorgeschichte weiter. Auch hier würde ich den Umfang wieder von der OP/Intervention abhängig machen.

Koscielny: Das perioperative Blutungsrisiko eines Patienten unter einer gerinnungshemmenden Medikation wird von mehreren Faktoren beeinflusst:

- Art und «Größe» der Operation (Traumatisierungsgrad)
- Operationsart mit einer Transfusionswahrscheinlichkeit >10% (CAVE: Jährliche meldepflichtige krankenhaus-eigene Daten (Richtlinien zur Hämotherapie))
- Gerinnungshemmende Medikation und weitere Medikation
- Nieren- und Leberfunktion
- Aktueller klinischer Zustand (internationale ASA-Stadien der American Society of Anesthesiology)
- Klinische Ausprägung der hämorrhagischen Diathese (CAVE: Blutungsanamnese)

Somit bestimmen die Disposition des Patienten (Art der gerinnungshemmenden Medikation, klinische Ausprägung mit Blutungsanamnese, aktueller klinischer Zustand, Medikation) und die operative Exposition (Art und «Größe» der Operation) das perioperative Blutungsrisiko. Aus klinischer Sicht besteht ein besonders hohes perioperatives Blutungsrisiko für Patienten unter einer gerinnungshemmenden Medikation, wenn eine oder mehrere der folgenden Bedingungen anzutreffen sind:

- «Große» traumatisierende Operationen aus den Bereichen z.B. der Kardiochirurgie, Neurochirurgie, Tumorchirurgie, Orthopädie (Knie, Hüfte, Wirbelsäule), Kieferchirurgie (ausgedehnte Eingriffe).
- Bei Schleimhauteingriffen wie z.B. im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, im Gastrointestinaltrakt und Urogenitaltrakt sowie im gynäkologischen Bereich, z.B. Sectio caesarea, Hysterektomie.
- Operationsgebiete mit hoher Konzentration an fibrinolyse-aktivierenden Substanzen, z.B. Uterus, Prostata, Malignome, Gehirn, Rückenmark.
- Operationsart mit einer Transfusionswahrscheinlichkeit >10%.
- Schwerwiegende hämorrhagische Diathese (z.B. angeborene oder erworbene plasmatische Hämostasestörungen <10% Restaktivität, von-Willebrand-Syndrom Typ 3, angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen, erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen bei fortgeschrittenen Organerkrankungen oder bei Kombinationen aus gerinnungshemmenden Medikamenten).

- Standardisierte Blutungsanamnese mit ≥ 3 positiv beantworteten Fragen, d.h. zahlreiche Blutungssymptome.
- $\geq$ ASA-III-Stadium (schwere Allgemeinerkrankung mit Leistungsminderung und erhöhtem Blutungs- bzw. Thromboserisiko).

Die größte Prädiktivität zur Erkennung von perioperativen Blutungen hat eine standardisierte Blutungsanamnese, die z.B. in Österreich (ÖGARI) bereits obligat ist. Danach werden weiterführende Laborbestimmungen vorgenommen.

Eine alleinige Gerinnungsanalytik ist nicht sinnvoll und nicht prädiktiv, besonders wenn sich diese auf aPTT, Quick-Wert und die Thrombozytenzahl beschränkt.

Die zusätzliche Bestimmung der klinischen ASA-Kriterien ist sehr hilfreich.

Sassenscheidt/Zöllner: Eine ausführliche Blutungsanamnese ist meistens das sensitivste Werkzeug in der Detektion einer Gerinnungsstörung und sollte daher vor jedem Eingriff stattfinden. Laborbestimmungen haben normalerweise eher einen ergänzenden Charakter und sollten bei begründetem Verdacht auf eine kompromittierte Gerinnung oder zur Beantwortung spezifischer Fragen (z.B. Wirkung einer bestehenden Antikoagulation) erfolgen. Eine Gerinnungsabklärung durch einen Hämostaseologen sollte speziellen Fragestellungen vorbehalten sein, beispielsweise komplexere hereditäre Gerinnungsstörungen oder bei Unsicherheiten bezüglich einer Bridging-Therapie bei bestehender Antikoagulation. Eine laborchemische Gerinnungskontrolle bei kleinen bis mittleren Eingriffen ohne auffällige Gerinnungsanamnese bringt in der Regel keine neuen Erkenntnisse.

Frage 3: Welches Antikoagulationsmanagement ist intraoperativ unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung möglich, um einerseits Thromboembolien möglichst suffizient zu verhindern und andererseits das intraoperative Blutungsrisiko gering zu halten?

Johanning: Wenn intraoperativ antikoaguliert werden muss (!), wie z.B. im kardiochirurgischen Bereich operationsbedingt, aber auch in anderen Bereichen, so eignet sich hierfür meines Erachtens nach wie vor UFH, da es sich gut steuern, monitieren (z.B. ACT) und antagonisieren (Protamin) lässt. Zudem ist das Management etabliert.

Koscielny: Bei Patienten, bei denen eine 24-stündige Pausierung der Therapie mit NMH aufgrund des hohen Thromboembolierisikos nicht vertretbar ist, kann die Umstellung auf ein aPTT-gesteuertes Regime mit UFH erwogen werden. Dieses doppelte «Bridging»-Schema ist in Einzelfällen möglich: Frühestens 8–12 h nach der letzten Gabe des NMH am Morgen des Tages vor der Operation wird ein Perfusor mit UFH mit einer Dosis von 4–8 IE pro kg Körpergewicht (KG) pro h gestartet. Die Dosis von UFH, z.B. 500–1000 IE/h, sollte

mit der aPTT überwacht werden. Der Heparinperfusor läuft bis maximal 4–6 h vor Beginn der Operation und wird dann ohne «Ausschleichen» abgestellt. Auch die Anlage eines Periduralkatheters (PDK) kann dann ohne ein erhöhtes Blutungsrisiko erfolgen. 2 h nach der Operation oder Anlage bzw. Entfernung des PDK kann UFH wieder gestartet werden.

Ist das koronare Thromboserisiko (z.B. DES <3 Monate) hoch, können Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor und ASS möglichst bis zum Operationstag weiter gegeben werden. In den anderen Fällen, z.B. hohes intraoperatives Blutungsrisiko, kann die Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor-Medikation gestoppt und ASS als Monotherapie perioperativ weiter gegeben werden, wenn die aktuelle Blutungsanamnese negativ ist. Hier kann die ASS/Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor-Medikation perioperativ durch intravenös applizierbare GP-IIb/IIIa-Antagonisten mit kurzer Halbwertszeit, z.B. Tirofiban oder Eptifibatid, als alternative Plättchenhemmung ersetzt werden. In der perioperativen Phase sollten nur kurzwirksame GP-IIb/IIIa-Antagonisten (Tirofiban, Eptifibatid) eingesetzt werden.

Tirofiban (Aggrastat[®]), ein synthetisches Nicht-Peptid, besitzt eine hohe GP-IIb/IIIa-Spezifität, eine Plasmahalbwertszeit von 90 min und eine Wirkdauer von 4–8 h. Eptifibatid (Integrilin[®]), ein zyklisches Heptapeptid, weist ebenfalls eine hohe GP-IIb/IIIa-Spezifität bei einer Plasmahalbwertszeit von 150 min und eine Wirkdauer von 2–4 h auf. Abciximab (Reopro[®]) führt zu einer Plättchenhemmung bis 48 h nach Gabe – weit über seine Plasmahalbwertszeit hinaus – und scheidet als mögliche «Bridging»-Substanz aus. Bei nierenfunktionseingeschränkten Patienten ist der Einsatz von Eptifibatiden (Integrilin[®]) wegen der geringeren renalen Elimination (<50%) gegenüber Tirofiban zu bevorzugen. Die intravenös zu applizierende Dosis von Tirofiban beträgt 0,1 µg/kg/min aus einer kommerziellen Packungsgröße von 250 µg pro 1 ml Lösung. Eptifibatide sind mit 2 µg/kg/min, bei nierenfunktionseingeschränkten Patienten mit 1 µg/kg/min, aus einer kommerziellen Packungsgröße von 2 g pro 1 ml Lösung intravenös über einen Perfusor zu verabreichen. Das heißt, für einen ca. 70–80 kg schweren Patienten wird eine Infusionsmenge von ungefähr 14 ml Tirofiban pro 1 h und ungefähr 5 ml Eptifibatiden pro 1 h bzw. ungefähr 2,5 ml Eptifibatiden pro 1 h bei nierenfunktionseingeschränkten Patienten benötigt.

Sassenscheidt/Zöllner: Abhängig vom Risikoprofil des Patienten (CHADS2-Score, Therapiedauer, Blutungsrisiko des Eingriffs) kann eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen entweder unterbrochen (niedriges Thromboembolierisiko), weitergeführt (niedriges Blutungsrisiko) oder mittels Heparinen (unfraktioniert oder niedermolekular) durchgeführt werden. Die Entscheidung für den Therapieweg ist von der jeweiligen Konstellation «Risikoprofil versus Blutungsrisiko» abhängig und sollte im Zweifel interdisziplinär entschieden werden.

Frage 4: Welche klinischen und laborchemischen Überwachungsmöglichkeiten stehen intraoperativ und perioperativ zur Verfügung? Welche Rolle spielen dabei Point-of-Care(POC)-Methoden?

Johanning: Unabhängig von der Verfügbarkeit – hier stehen perioperativ in den meisten Häusern die Standardlabor-Tests wie Quick, aPTT oder Einzelfaktorenmessung zur Verfügung – ist die entscheidende Frage: Welche Tests sind perioperativ sinnvoll und helfen tatsächlich weiter? Und da spielen aus meiner Sicht POC-Methoden eine sehr wichtige Rolle, da sie relevante(re) Informationen schnell(er) liefern können. Gerade die Geschwindigkeit ist einer der wesentlichsten Vorteile der POC-Geräte, denn OP-Situation bzw. Blutungsdynamik lassen häufig längere Wartezeiten nicht zu. Allerdings muss das Personal die Methodik beherrschen und interpretieren können. Natürlich ist auch der erfahrene klinische Blick der beteiligten Personen und die Kenntnis der OP/Intervention unerlässlich.

Koscielny: Sogenannte laborchemische Überwachungsmöglichkeiten sind grundsätzlich nicht bei jedem Patienten unter Antikoagulation perioperativ indiziert. Bei Nieren- und Leberfunktionseingeschränkten Patienten kann eine Kumulation eintreten.

Hier können laborchemische Überwachungen sinnvoll sein. Blutungszeichen (unter anderem Drainagenverlust, intraoperatives diffuses Bluten, Blutungen aus vorher verschlossenen Wund- oder Punktionsstellen, Wundheilungsstörungen, Schleimhautblutungen) sind zu beachten und stets ursächlich zu hinterfragen.

Das sogenannte Labormonitoring ist für NMH und auch UFH (Anti-Xa- und Thrombin-Hemmung im Verhältnis eins zu eins) möglich. Der Anti-Xa-Spiegel nach therapeutischer Dosierung sollte nach dem vorberechneten Pausenintervall unter der Grenze der Nachweisbarkeit liegen. Die aPTT ist beim operierten Patienten für NMH ungeeignet und bei UFH sehr gering geeignet.

Eine Anti-Xa-Spiegelmessung (kalibriert mit Rivaroxaban!) kann bei Rivaroxaban sinnvoll sein, um den Zeitpunkt der Operation individuell zu bestimmen. Bei einer akuten Blutung unter Rivaroxaban ist eine zumindest qualitative, orientierende Aussage über die Wirkung bzw. restliche Wirkung von Rivaroxaban zu erhalten, wozu sich in aller Regel die Notfall-Bestimmung der Thromboplastinzeit («Quick-Wert») mit einem Rivaroxaban-empfindlichen Testkit (z.B. Neoplastin Plus) eignet. Ist eine deutliche Abweichung der Thromboplastinzeit zum Normbereich oder zum Vorwert des jeweiligen Patienten erkennbar, ist die Wirkung von Rivaroxaban mit großer Wahrscheinlichkeit gegeben.

Bei Nierenfunktionseingeschränkten Patienten unter Apixaban kann eine Anti-Xa-Spiegelmessung (kalibriert mit Apixaban!) sinnvoll sein, um den Zeitpunkt der Operation individuell zu bestimmen.

Eine normale Thrombinzeit (mit einem thrombinreichen Kalibrator) schließt eine Wirkung von Dabigatran weitestgehend aus.

Die Antithrombin-vermittelte selektive Hemmung von Faktor Xa, z.B. von Fondaparinux, kann weder durch aPTT, Quick-Wert (Thromboplastinzeit)/INR noch durch Blutungszeit quantifiziert werden. Auch hier ist eine Anti-Xa-Spiegelmessung (kalibriert mit Fondaparinux!) anwendbar.

Zur Wirkung weiterer direkter Thrombin-Inhibitoren wird der laborchemische Nachweis von aPTT (unter Verwendung von Actin FS bzw. Neothrombin) oder ECT (Ecarin-Clotting-Zeit) empfohlen. Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten von Bivalirudin sind geringe Therapiepausezeiten (<2 h) zu empfehlen. Für Argatroban ist eine Therapiepausezeit von 2 h vor und von 4 h nach der Intervention empfohlen. Eine Leberinsuffizienz bei Argatroban und eine Niereninsuffizienz bei Bivalirudin verlängern diese Zeiten (aPTT, ECT) erheblich, so dass ein individuelles Monitoring zu erfolgen hat.

POC-Analysen wie der PFA-100/PFA-200 («platelet function analyzer») oder ein Multiplate können zur Beschreibung einer medikamenteninduzierten Thrombozytenfunktionsstörung eingesetzt werden.

Trotzdem können alle diese Testsysteme keine perioperative Blutung unter Antikoagulation bzw. medikamenteninduzierten Thrombozytenfunktionsstörungen sicher vorher-sagen!

Während die oben beschriebenen Methoden globale Tests des plasmatischen Gerinnungssystems darstellen oder die Einzelfaktoren der Gerinnungskaskaden analysieren, kann der Effekt einer Hämostasestörung aus Vollblut mittels Detektion über eine Rotationsthrombelastographie, z.B. ROTEM-System, erfasst werden. Pathologische Werte finden sich bei Verminderung einzelner Gerinnungsfaktoren, Heparineffekten (UFH) und Thrombozytopenien (maximale Elastizität). Dieser Test erfasst die Gerinnstabilität: Fibrin-entstehung und -stabilisierung sowie Fibrinolyse. Wirkungen, wie z.B. eine VKA-Überdosierung, eine NMH-Überdosierung, die Wirkungen der direkten Antikoagulationen sowie die Wirkung von Fondaparinux, werden sämtlich mit dieser POC-Methode nicht signifikant erkannt! Auch ein Clopidogrel-, Prasugrel- oder Ticagrelor-Effekt bleiben im Wesentlichen unentdeckt.

Sassenscheidt/Zöllner: Präoperativ ist das wichtigste klinische Werkzeug eine ausführliche Blutungsanamnese. Intraoperativ ist eine enge Kommunikation zwischen Operateur und Anästhesist notwendig, um eine chirurgische von einer diffusen, koagulopathisch ausgelösten Blutung zu differenzieren und adäquat therapieren zu können. Die klassischen Gerinnungstests wie Quick/INR, aPTT oder Thrombozytenzahl haben präoperativ oft wenig Vorhersagewert für die Wahrscheinlichkeit einer Blutung. Intraoperativ ist die Bestimmung der klassischen Gerinnungstests ebenfalls oft nicht zielführend, da nur die Entstehungszeit eines Gerinnsels und

nicht seine Qualität betrachtet wird. Hinzu kommt die Latenz von der Blutentnahme bis zum endgültigen Ergebnis. Die POC-Methoden liefern bettseitig zügige Ergebnisse; des Weiteren können durch die Rotationsthrombelastometrie sehr viel mehr Informationen über Ursache und mögliche Therapie einer Gerinnungsstörung gewonnen werden.

Frage 5: Wie kann man bei akuten intra- und perioperativen Blutungen vorgehen?

Johanning: Bei relevanten Blutungen: Logistik/(Wo)Manpower sicherstellen, interdisziplinäres, klinisches Abschätzen der Blutungsursache und -dynamik, Gerinnungsanalytik (möglichst POC, z.B. ROTEM® oder TEG®), zielgerichtete Therapie nach Diagnostik, Rahmenbedingungen (Hb, Temperatur, Säure-Basen-Haushalt, Calcium) optimal halten. So könnte man das in kurzer Form machen. Letztlich ist bei massiven Blutungen häufig die Logistik der entscheidende Faktor, wenn pro Zeiteinheit mehr Blut verloren geht, als dem Patienten transfundiert werden kann (zu wenige und/oder insuffiziente Zugänge, lange Bestell- und Transportvorgänge der Blutprodukte, zu langer Aufwärm-/Transfusionsprozess). Kommt es offensichtlich nicht wegen eines chirurgischen Problems zu einer relevanten Blutung, so ist dann eine zeitnahe (!) adäquate Diagnostik am wichtigsten, um Fehltherapien zu vermeiden. Bezüglich der Therapieoptionen: Am schnellsten und effektivsten sind Faktorenkonzentrate; FFPs stehen häufig erst nach einer Stunde oder länger zur Transfusion bereit und können nur in größeren Mengen das Gerinnungspotenzial signifikant erhöhen.

Koscielny: Ein Algorithmus zum Management von Blutungen unter neuen oralen Antikoagulanzen muss die Schwere der Blutung, die Blutungsursache und -lokalisation sowie die Möglichkeit der chirurgischen Hämostase berücksichtigen. Bei aus klinischer Sicht leichten Blutungen ist die Verzögerung der nächsten Einnahme oder das passagere Absetzen der Antikoagulation anzuraten, wobei das Risiko der Thromboembolie bei der Festlegung einer Pausierungsdauer zu berücksichtigen ist. Nicht zu empfehlen sind in dieser Situation die Gabe von Faktorenkonzentraten oder eine extensive Laboranalytik.

Generell gilt, dass das Risiko klinisch relevanter oder schwerer Blutungen unter den direkten Antikoagulanzen geringer als unter VKAs ist. Somit ist zu erwarten, dass die Patienten nicht aufgrund der Antikoagulation bluten, sondern eine bereits bestehende oder traumatisch induzierte Blutung durch das Antikoagulanz verstärkt wird. Folglich richten sich bei mittelschweren bis schweren Blutungen die therapeutischen Maßnahmen nach der Ursache und Quelle der Blutung. Sofern möglich, sind mechanische Kompression oder eine begrenzte chirurgische bzw. interventionelle Versorgung (z.B. Gefäßverödung, Gefäßumstechung, Gastroskopie, Kolosko-

pie, Coiling, Chemoembolisation usw.) anzustreben. Weiterhin können unterstützende Maßnahmen wie Bluttransfusionen und je nach Ausmaß der Blutung die Gabe von FFP und Thrombozytenkonzentraten oder die i.v.-Gabe von Antifibrinolytika, z.B. Tranexamsäure mit 1000–2000 mg im Bolus, indiziert sein, da bei schwerem Blutverlust neben der hämostatischen Wirkung auch eine hämodynamische Stabilisierung zur Vermeidung der Folgen des hämorrhagischen Schocks erzielt werden muss. Erst nach erfolgreicher Versorgung der Blutung kann anhand des Rezidivblutungsrisikos und des Thromboembolierisikos entschieden werden, ob und wie die Antikoagulation weitergeführt wird.

Vital bedrohliche Blutungen erfordern in aller Regel ein spezielles Hämostasemanagement. Da kein Laborwert die Blutungswahrscheinlichkeit oder eine Blutstillung (exakt) vorhersagen kann, ist ein vorwiegend klinisch orientiertes Vorgehen angezeigt.

In einem ersten Schritt ist die vital bedrohliche Blutung klinisch zu definieren und zu verifizieren: Die vital bedrohliche Blutung ist durch einen persistierenden Transfusionsbedarf (z.B. mehr als 6 Erythrozytenkonzentrate in 12 h) und/oder eine hämodynamische Instabilität (Abfall des systolischen Blutdrucks um 20% im Vergleich zum Ausgangsblutdruck oder Katecholaminpflichtigkeit) sowie die folgenden Blutungslokalisationen definiert:

- Intrazerebrale Blutung;
- schwere Blutung in präformierte Körperhöhlen (z.B. Pleura, Abdomen);
- schwere Organblutung mit drohendem Organausfall;
- schwere Kompartimentblutung, insbesondere im Bereich der Extremitäten;
- schwere Blutung in die Halsweichteile mit drohender Erstickung.

Beim Persistieren derartiger Blutungen ist von irreversiblen, schweren Schädigungen des Patienten auszugehen. Somit ist ein abwartendes Vorgehen bis zum Abklingen der Wirkung von Antikoagulanzen nicht möglich. Eine Hämodialyse kommt nur für Dabigatran infrage.

Parallel sollte der potenzielle Einfluss der Antikoagulation («Letzte Einnahme der Antikoagulanz? Nierenfunktion? Intraoperatives Blutungsrisiko?») sowie das gegebenenfalls gleichzeitige Vorliegen weiterer Blutungsursachen (unter anderem Hyperfibrinolyse, primäre Hämostasestörungen, Dilutionskoagulopathie, Hypothermie, Azidose) ausgeschlossen bzw. berücksichtigt werden.

Spätestens jetzt ist der Einsatz von potenziell blutstillenden Faktorenkonzentraten (Prokoagulatoren) durchzuführen.

Sassenscheidt/Zöllner: Zunächst muss in enger Kooperation mit dem Operateur eine chirurgisch behebbare Ursache für die Blutung ausgeschlossen werden. Im nächsten Schritt ist es wichtig, die Rahmenbedingungen der Hämostase zu prüfen und gegebenenfalls zu optimieren. Dies beinhaltet das Herstellen von Normokalziämie und Normothermie sowie ge-

gebenenfalls die Korrektur einer Azidose. Wenn alle Bedingungen erfüllt sind und eine bestehende Antikoagulation als Ursache ausgeschlossen ist, sollte diagnostiziert werden, welcher Bestandteil des Gerinnungssystems beeinträchtigt ist. Als zeitnah verfügbares und aussagekräftiges Werkzeug steht hier die Rotationsthrombelastometrie zur Verfügung. Die Therapie erfolgt idealerweise durch das Ersetzen der fehlenden oder beeinträchtigten Komponenten. In sehr vielen Fällen ist ein Fibrinogenmangel die Ursache einer reduzierten Gerinnungsaktivität, der durch Substitution von Fibrinogenkonzentrat sehr viel effizienter und risikoärmer behandelt werden kann als durch die Substitution von FFP.

Frage 6: Welche Antidote, Eliminationsmechanismen und Antagonisierungsmöglichkeiten stehen für antikoagulanzeninduzierte Blutungen zur Verfügung?

Johanning: Bei den klassischen VKAs stehen bekannterweise Vitamin K für die langsame oder PPSB-Konzentrate für die sofortige Antagonisierung zur Verfügung. Für die neuen direkten Antikoagulanzen gibt es noch keine Antidote, sind aber in Entwicklung. Das Dabigatran kann allerdings wegen der geringen Proteinbindung dialysiert werden.

Koscielny: Da dies eine komplexe Antwort verlangt, möchte ich zur besseren Übersicht mit einer Tabelle darauf antworten:

Substanz	Antidot/Elimination	Hämostyptika
VKA	Vitamin K1	PPSB
UFH	Protamin	DDAVP
NMH	Protamin	DDAVP, rFVIIa
Fondaparinux	Hämodialyse	rFVIIa + TXA, FFP
Apixaban, Rivaroxaban		PPSB, rFVIIa, aPPSB
Hirudine	Hämodialyse («high-flux»)	DDAVP, rFVIIa
Dabigatran	Hämodialyse	PPSB, aPPSB, rFVIIa

Sassenscheidt/Zöllner: VKAs können durch Vitamin K (langsamer Wirkeintritt), PPSB (sofortige Reversierung) oder FFP in ihrer Wirkung antagonisiert werden. 1 IE PPSB pro kg KG bzw. 1 ml FFP pro kg KG heben den Quick um 1%. UFH

lässt sich in seiner Wirkung durch Protamin antagonisieren, wobei 1 mg Protamin die Wirkung von 100 IE Heparin neutralisiert. Die Reversierung von NMH mittels Protamin ist möglich, allerdings weniger effizient als bei UFH. Für den Faktor-Xa-Inhibitor existiert kein Antidot. Ein Therapieversuch mit rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa) ist möglich, aber nicht evidenzbasiert. Die Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern kann meist nur durch die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten aufgehoben werden; zusätzlich steht Minirin (Desmopressin) zur Verfügung. Für die neuen oralen Antikoagulanzen existieren keine spezifischen Antidote oder Antagonisten; Dabigatran kann jedoch per Dialyse eliminiert werden. Im Blutungsfall kann eine Therapie mit PPSB oder rFVIIa versucht werden, allerdings existiert nur für Rivaroxaban eine Studie, die an gesunden Probanden die Wirksamkeit von PPSB zeigt.

Teilnehmer

Dr. Kai Johanning
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland
johanning.kai@mh-hannover.de

PD Dr. med. Jürgen Koscielny
Gerinnungsambulanz (CCM), Institut für Transfusionsmedizin
Universitätsmedizin Berlin, Universitätsklinikum Charité,
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
juergen.koscielny@charite.de

Dr. Julian Sassenscheidt
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland
j.sassenscheidt@uke.de

Prof. Dr. Christian Zöllner
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland
c.zoellner@uke.de