

3. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

S1-Leitlinie

Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation*

K. Waurick¹ · H. Riess² · H. Van Aken¹ · P. Kessler³ · W. Gogarten⁴ · T. Volk⁵

Einleitung

Seit der letzten Überarbeitung der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin zu „Rückenmarksnahen Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation“ 2007 sind neue orale Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen und in den Markt eingeführt worden.

Zugelassen sind die neuen direkten oralen Antikoagulantien (NOAK oder DOAK) Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban zur Prävention von Schlaganfällen bei nicht valvulärem Vorhofflimmern, zur Thromboembolieprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz sowie zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie (z.Z. nur Rivaroxaban und Dabigatran in Deutschland zugelassen) und zur Sekundärprophylaxe des akuten Koronarsyndroms (z.Z. nur Rivaroxaban in Deutschland zugelassen). Aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles, insbesondere geringerer Blutungskomplikationen, und der besseren Steuerbarkeit der neuen oralen Antikoagulantien werden die Vitamin-K-Antagonisten in diesen Indikationen zunehmend vom Markt verdrängt. Im Gegensatz zu einer Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten ist bei den neuen oralen Antikoagulantien nach derzeitigem Kenntnisstand keine routinemäßige Kontrolle der antikoagulatorischen Aktivität erforderlich.

Thrombozytenaggregationshemmer 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 neuen ADP-Rezeptor-Antagonisten, Ticagrelor und Prasugrel, dem Clopidogrel trotz erhöhter Blutungsraten überlegen. Daher empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie die Einnahme von Prasugrel oder Ticagrelor statt Clopidogrel zusammen mit ASS zur dualen Plättchenaggregationshemmung bei akuten Koronarsyndromen und Z.n. PCI [1,2].

Der Wissenschaftliche Arbeitskreis Regionalanästhesie und geburtshilfliche Anästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin berücksichtigt in dieser überarbeiteten Leitlinie das Risiko spinaler epiduraler Hämatom infolge rückenmarksnaher Regionalanästhesien unter Antikoagulation einerseits und das Risiko thromboembolischer und ischämischer Komplikationen nach Absetzen der Antikoagulation und Plättchenaggregationshemmung andererseits.

Der Seltenheit von spinalen epiduralen Hämatomen geschuldet, beruhen die

- 1 Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Universitätsklinikum Münster (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)
- 2 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin (Direktor: Prof. Dr. H. Riess)
- 3 Abteilung für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerzmedizin Orthopädische Universitätsklinik Friedrichsheim gGmbH (Direktor: Prof. Dr. P. Kessler)
- 4 Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Bielefeld (Direktorin: Prof. Dr. W. Gogarten)
- 5 Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum des Saarlandes (Direktor: Prof. Dr. T. Volk)

* Beschluss des Präsidiums der DGAi vom 21.07.2014.

Schlüsselwörter

Regionalanästhesie – Spinales epidurales Hämatom – Antithrombotische Medikation – Heparine – Neue orale Antikoagulantien

Keywords

Regional Anaesthesia – Spinal Epidural Haematoma – Anticoagulant Drugs – Heparins – New Oral Anticoagulants

Tabelle 0

Empfehlungs- und Evidenzgrad.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Eindeutige Datenlage oder generelle Übereinstimmung, dass eine bestimmte Therapie oder Prozedur vorteilhaft ist	Soll/soll nicht
B	Widersprüchliche Datenlage und/oder divergierende Meinungen über den Nutzen/ Wirksamkeit einer Therapie oder Prozedur	Sollte/sollte nicht
C	Vermehrte Evidenz/Meinungen zugunsten des Nutzens/der Wirksamkeit	Kann erwogen werden/ kann verzichtet werden
Evidenzstärke		
I (hoch)	Daten von mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie oder Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien	
II (mäßig)	Daten mindestens einer quasi experimentellen Studie oder von nicht randomisierten Studien	
III (schwach)	Expertenmeinungen und/oder deskriptive Studien	

Empfehlungen zu rückenmarksnahen Regionalanästhesien unter Antikoagulation nicht auf prospektiv randomisierten Studien, sondern auf Fallbeschreibungen oder Expertenmeinungen. Abgeleitet werden diese Empfehlungen vorwiegend aus pharmakokinetischen Daten der einzelnen Substanzen.

Mit Hilfe dieser Empfehlung sollen die Entscheidungen für oder wider ein neuroaxiales Verfahren im klinischen Alltag erleichtert werden. Empfehlungsgrad und Evidenzstärke werden in folgender Skalierung ausgedrückt (Tabelle 0). Dennoch bleibt die Entscheidung eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse unter Beachtung weiterer klinischer Symptome wie Petechien, Hämatome und Blutungen auf der einen und dem individuellen Risiko thrombembolischer und ischämischer Komplikationen infolge des Unterbrechens der Antikoagulation auf der anderen Seite [3].

Risiko spinaler epiduraler Hämatome

Die Inzidenz spontaner spinaler epiduraler Hämatome (SSEH) wird auf 1:1.000.000 Patienten pro Jahr geschätzt [4]. Das absolute Risiko für spinale Hämatome unter Antikoagulation ist nicht bekannt.

Nach neuroaxialen Blockaden sind spinale epidurale Hämatome eine seltene, aber gefürchtete Komplikation. Während die Inzidenz in den 1990er Jahren mit 1:150.000 bis 1:200.000 angegeben wurde [5,6,7], legen aktuellere Studien eine deutlich höhere Inzidenz spinaler epiduraler Hämatome nach neuroaxialen Blockaden nahe [5,8,9,10].

Nach Einführung niedermolekularer Heparine zur Thromboseprophylaxe (Enoxaparin 2x30 mg/d) in den USA häuften sich die Berichte über spinale epidurale Hämatome, welche fast ausnahmslos zu einer persistierenden Querschnittslähmung führten und eine Warnung der American Food and Drug Administration (FDA) nach sich zogen [11]. Aus den vorliegenden Berichten wurde in den USA 1998 die Inzidenz von spinalen epiduralen Hämatomen für Spinalanästhesien mit 1:40.800, für Single-shot-Epiduralanästhesien mit 1:6.600 und für Epiduralkatheterverfahren mit 1:3.100 errechnet [11]. Eine retrospektive Analyse aus Schweden kam trotz niedriger prophylaktischer Dosierung von Enoxaparin (1x40 mg) 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)

[5]. Den Ergebnissen des 3. nationalen englischen Audits zufolge wurden in den Jahren 2006/2007 insgesamt 707.455 zentrale neuroaxiale Blockaden durchgeführt mit 52 schwerwiegenden Komplikationen, darunter spinale Abszesse/Hämatome, Meningitiden, Nervenverletzungen, Rückenmarkschämien, kardiovaskulären Komplikationen, Fehllagen und andere. 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 [9]. 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 [10].

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 in der Entstehung von spinalen epiduralen Hämatomen [12].

Bereits 1994 und 1996 konnten Vandermeulen et al. und Wulf et al. die Einnahme von Antikoagulantien, eine Thrombozytopenie oder eine medikamentöse Thrombozytenaggregationshemmung als Risikofaktoren für spinale epidurale Hämatome identifizieren [6,7]. Ungeachtet seiner häufigen Anwendung wurde Aspirin 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, Mehr-

fach- und blutige Punktionen, schwierige Katheterplatzierungen und das Fehlen von Leitlinien konnten als Risikofaktoren ausgemacht werden [6,7,13,14]. Trotz der Etablierung von Leitlinien im Umgang mit Antikoagulantien wurden auch in den letzten Jahren mehrere Fallberichte zu spinalen epiduralen Hämatomen veröffentlicht, wobei ein wesentlicher Risikofaktor eine im Alltag häufig inapparente Niereninsuffizienz in Kombination mit Antikoagulantien zu sein scheint [15,16]. Aufgrund der Akkumulationsgefahr zahlreicher Antikoagulantien bei Niereninsuffizienz unterscheiden sich die empfohlenen Zeitintervalle bei diesem Patientenkollektiv deutlich von denen mit einer normalen Nierenfunktion. Zur Beurteilung der Nierenfunktion und Risikoevaluierung soll die Kreatininclearance herangezogen werden [17].

Allgemeine Aspekte im Umgang mit antithrombotischer Medikation bei geplanten neuroaxialen Blockaden

Bei allen Patienten unter Antikoagulation ist eine Evaluation des Blutungs- und Thrombembolierisikos vor geplanten neuroaxialen Blockaden obligat. Insbesondere Patienten mit Vorhofflimmern und einem erhöhten CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 (Tab. 1) [18] haben ein deutlich erhöhtes Thromboembolierisiko. Anamnestische Hinweise auf chirurgisch

Tabelle 2
HAS-BLED-Score.

	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

oder traumatisch bedingte Blutungsergebnisse, Leber- und Nierenerkrankungen, Mangelernährung und duale antithrombotische Therapie auf der anderen Seite sind mit erhöhten Blutungsneigungen assoziiert. Bei der Entscheidung zur Unterbrechung des Antikoagulans muss daher das akute Blutungsrisiko gegen das Thromboserisiko abgewogen werden. Zur genaueren Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos hat sich der HAS-BLED-Score (Tab. 2) etabliert, wobei die jährliche Blutungsrate in Abhängigkeit von der Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren ansteigt [19]. 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 [19].

Tabelle 1

CHA₂DS₂-VASc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern (max. 9 Punkte).

Score	Parameter	Punkt
CHA₂DS₂-VASc-Score		
C	Herzinsuffizienz (congestive heart failure)	1
H	Hypertonie	1
A₂	Alter ≥ 75	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Vorangegangener Schlaganfall/TIA/Embolie	2
V	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1
A	Alter 65-74 Jahre	1
Sc („sex category“)	Weibliches Geschlecht	1

Elektive Operationen, bei denen ein neuroaxiales Verfahren geboten ist, sollten auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden, wenn bei Patienten innerhalb der letzten 3 Monate relevante Blutungskomplikationen oder ein akutes thrombembolisches Ereignis aufgetreten ist [20]. Die duale Plättchenaggregationshemmung nach akutem Koronarsyndrom, systemischer Lysetherapie und PCI – unabhängig vom implantierten Stent (BMS oder DES) – sollte den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie entsprechend über 12 Monate fortgesetzt werden. Ist nach Koronarintervention eine dringliche nicht-herzchirurgische Operation geplant, so sollte nach Implantation eines BMS die duale Plättchenaggregationshemmung über mindestens 4 Wochen [21], nach Implantation eines DES über mindestens 6 Monate fortgesetzt werden [22,23].

Für die NOAKs gilt, dass die Durchführung herkömmlicher Tests der plasmatischen Gerinnung, wie PTT, Quick/INR, unter den neueren Antikoagulantien häufig nicht sinnvoll ist, da diese Parameter zum Teil unbeeinflusst bleiben oder pathologisch verändert sind. Bei der Interpretation ist aufgrund der spezifischen Pharmakokinetik der NOAK mit kurzer Halbwertszeit (um 10 h) der Abstand zwischen letzter Medikamenteneinnahme und Blutentnahme zu berücksichtigen. In Abhängigkeit von der verwendeten Substanz können bei besonderen Fragestellungen spezielle, NOAK-sensitive Gerinnungstests (für Dabigatran: Thrombinzeit (TT), diluted TT; für Apixaban oder Rivaroxaban: Anti-Xa-Spiegel mit spezifischen Kalibratoren) veranlasst werden [24].

Die Durchführung spezieller Gerinnungstests – die gegenwärtig nicht flächendeckend vorgehalten werden – wird jedoch nicht routinemäßig gefordert, vielmehr beruhen die allgemeinen Empfehlungen zu neuroaxialen Blockaden unter Antikoagulation auf den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften der einzelnen Substanzen.

In Abhängigkeit von der substanzspezifischen Halbwertszeit, der renalen Funk-

Tabelle 3

Empfohlene Zeitintervalle vor und nach rückenmarksnaher Punktion bzw. Katheterentfernung.

Substanz	Halbwertszeit	Vor Punktion/ Katheterentfernung	Nach Punktion/ Katheterentfernung	Laborkontrolle
Unfraktionierte Heparine (Prophylaxe)	1,5-2 h	4 h	1 h	Thrombozyten bei Anwendung >5 d
Unfraktionierte Heparine (Therapie)	2-3 h	i.v. 4-6 h s.c. 8-12 h	1 h	aPTT, (ACT), Thrombozyten
Niedermolekulare Heparine (Prophylaxe)	4-6 h; \$	12 h	4 h	Thrombozyten bei Anwendung >5 d
Niedermolekulare Heparine (Therapie)		24 h	4 h	Thrombozyten, Anti-Xa-Spiegel
Fondaparinux (1x2,5 mg/d)	15-20 h; \$	36-42 h	6-12 h	Anti-Xa-Spiegel
Danaparoid (2x750 I.E./d)	22-24 h; \$	48 h	3-4 h	Anti-Xa-Spiegel
Natriumpentosanpolysulfat (max. 2x50 mg)	24 h	48 h	8 h	Thrombozyten
Hirudine Desirudin Bivalirudin*	120 min; \$\$ 25 min; \$\$	8-10 h 4 h	6 h 8 h	aPTT, ECT ACT
Argatroban (Prophylaxe) §	35-45 min	4 h	5-7 h	aPTT, ECT, ACT
Dabigatran (max. 1x150-220 mg/d)	14-17 h; \$	28-34 h	6 h	aPTT ⁺ , ECT, TT ⁺⁺
Dabigatran (max. 2x150 mg/d)#	14-17 h; \$	56-85 h	6 h	aPTT ⁺ , ECT, TT ⁺⁺
Rivaroxaban (1x10 mg/d)	11-13 h; (\$)	22-26 h	4-5,5 h	PT ⁺ ; kalibrierte Anti-Xa-Spiegel
Rivaroxaban (2x15 mg/d, 1x20 mg/d)#	11-13 h; (\$)	44-52 h	4-5,5 h	PT ⁺ ; kalibrierte Anti-Xa-Spiegel
Apixaban (2x2,5 mg/d)	10-15 h; (\$)	26-30 h	5-7 h	PT ⁺ , kalibrierte Anti-Xa-Spiegel
Apixaban (2x5 mg/d)#	10-15 h; (\$)	40-75 h	5-7 h	PT ⁺ , kalibrierte Anti-Xa-Spiegel
Vitamin-K-Antagonisten	Tag	INR <1,4	Nach Entfernung	INR
Acetylsalicylsäure (100 mg/d)**	(biolog.) Lebensdauer der Thrombozyten	Keine	Keine	
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	6 h nach Entfernung	
Ticagrelor	7-8,5 h (CAVE: aktiver Metabolit 5 d)	5 Tage	6 h nach Entfernung	
Abciximab	12-24 h (biologische HWZ)	Kontraindikation für Katheteranlage/48 h vor Katheterentfernung	8 h nach Entfernung	Thrombozyten
Eptifibatid/Tirofiban	2-2,5 h; \$	Kontraindikation für Katheteranlage/8-10 h	8 h nach Entfernung	Thrombozyten
Dipyridamol	2-10 Tage?	Kontraindikation	5-6 h nach Entfernung	
Cilostazol	21 h	42 h	5 h	
Iloprost	30 min	2 h	8 h	Thrombozyten
Epoprostenol	2-6 min	mindestens 10 min	8 h	Thrombozyten

\$ CAVE: Halbwertszeit wesentlich von der Nierenfunktion abhängig (\$) = mäßig, \$ = deutlich; \$\$ = stark,

* nur bei Monotherapie, nicht bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern,

** **unter Aspirin-Gabe sollten zusätzliche Antikoagulanzen 4-5 HWZ vor Punktion/Katheterentfernung pausiert werden, während Aspirin weitergegeben werden kann,**

§ verlängertes Zeitintervall bei eingeschränkter Leberfunktion,

individuelle Risiko-Nutzenabwägung (s. Text),

+ stark abhängig vom eingesetzten Reagenz,

++ normale TT schließt Dabigatran-Effekt aus, nicht geeignet für quantitative Bestimmungen.

tion und der geplanten Operation sowie dem geplanten Anästhesieverfahren werden die Substanzen periprozedural pausiert [25,26]. Dabei gelten für die neuroaxiale Katheterplatzierung und -entfernung (Kathetermanipulation) die gleichen empfohlenen Zeitintervalle, da die Inzidenz spinaler epiduraler Blutungen für beide Prozeduren gleich hoch ist.

Das Einhalten von empfohlenen Dosierungen und Zeitintervallen soll helfen, die Punktionen/Katheterentfernungen zum Zeitpunkt der Talspiegel durchzuführen. Generell gilt ein Sicherheitsabstand von zwei Halbwertszeiten zuzüglich der Zeit, die die Substanz braucht, um maximale Spiegel zu erreichen (Tmax) als ein adäquater Kompromiss zwischen Blutungsrisiko und Thromboserisiko [27]. **Aufgrund der häufig geringen Zeitdauer zum Erreichen der maximalen Wirkspiegel ist die Tmax in der Regel vernachlässigbar, so dass vereinfachend als Faustregel zwei Halbwertszeiten zwischen letzter Applikation und neuroaxialem Verfahren als ausreichender Sicherheitsabstand angesehen werden können.**

Nach zwei Halbwertszeiten beträgt die Restaktivität des Antikoagulans 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%.

Insbesondere bei niereninsuffizienten, meist älteren Patienten, akkumulieren renal eliminierte Antikoagulantien mit der Folge deutlich verlängerter Halbwertszeiten. In Anlehnung an die Zeitintervalle der präoperativen Pausierung der neuen oralen Antikoagulantien bei niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-clearance 30-50 ml/min) vor Operationen mit hohem Blutungsrisiko kann auch vor neuroaxialen Blockaden neben einer Dosisanpassung die Verlängerung des Zeitintervalls auf 4-5 Halbwertszeiten gefordert werden [28,29,30]. Die Durchführung substanzspezifischer Gerinnungstests kann bei dieser Patientengruppe erwogen werden [31,3].

Kombinationstherapien aus Thrombozytenaggregationshemmern und Antiko-

agulantien haben einen additiven Effekt auf die Gerinnungshemmung und erzwingen daher längere Zeitintervalle zwischen letzter Medikamentenapplikation und neuroaxialen Verfahren.

Insbesondere der postoperative Beginn der Thromboseprophylaxe und damit der Verzicht auf eine präoperative Gabe führen zu einer weiteren 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 gesteigertem Thromboembolierisiko und einer längeren präoperativen Liegezeit hingegen wird ein präoperativer Beginn der Thromboseprophylaxe empfohlen [32].

Die Bildung eines stabilen Thrombus, der trotz zusätzlicher Antikoagulation intakt bleibt, dauert ungefähr 8 Stunden. Somit liegt das geforderte Zeitintervall für die erste Gabe nach Punktion oder Katheterentfernung bei 8 h minus der Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration der verwendeten gerinnungshemmenden Substanz (Tmax). Das bedeutet, je länger die Tmax, desto früher nach Punktion/Katheterentfernung kann die erste Dosis appliziert werden [27,33].

Insbesondere bei „älteren“ Antikoagulantien wird aufgrund langjähriger Erfahrung oder einer ausreichenden Datenlage häufig von dieser Faustregel abgewichen.

Die empfohlenen Zeitintervalle der Einzelsubstanzen vor bzw. nach neuroaxialen Verfahren sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Unfraktionierte Heparine (UFH)

Unfraktionierte Heparine 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.

Heparin 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 (RES); ein anderer Teil wird nach Spaltung durch hepatische Heparinasen renal eliminiert. 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 RES [34].**

Zur Thrombembolieprophylaxe wird Heparin niedrigdosiert subkutan (≤ 15.000 I.E./d) verabreicht. Wird Heparin in therapeutischer Dosierung angewandt, so erfolgt meist eine Aufsättigung mit einem Bolus von (50)-100 I.E./kgKG, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 400 I.E./kgKG/24 h. Unter therapeutischer Heparinisierung sollte die Ziel-PTT auf das 1,5-2,5fache des oberen Normwertes verlängert sein. Zur effektiven Steuerung der Heparinzufuhr sind daher regelmäßige Gerinnungskontrollen und ggf. eine Dosisanpassung erforderlich. Die prophylaktische UFH-Dosierung hingegen erfordert keine laborchemische Überwachung.

Empfehlung: Ein Zeitintervall von 4 h zwischen prophylaktischer UFH-Gabe (max. 5.000 I.E. s.c.) und spinaler/epi-

duraler Punktion sollte eingehalten werden. Die erste postpunktionelle Gabe sollte frühestens nach 1 Stunde verabreicht werden (Grad A, Level II).

Gerinnungsanalysen in Form der Thrombozytenzahl sind lediglich bei einer über 5 Tage bestehenden Thromboseprophylaxe zum Ausschluss einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT-II) erforderlich [3,12].

Die **therapeutische** Heparinisierung (i.v., s.c.) hingegen ist mit einem 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 therapeutischer Heparinisierung gestellt, so soll die intravenöse Heparinzufuhr 4-6 h und die subkutane Heparinzufuhr 8-12 h vorher unterbrochen und eine Gerinnungskontrolle (aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aPTT) inklusive Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Bei normwertigen Gerinnungsparametern kann sodann die Punktion/Katheterentfernung erfolgen (Grad A, Level II).

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 heparinisiert wurden, kein erhöhtes Blutungsrisiko nachweisen [35]. Im Gegensatz dazu entwickelten Patienten unter Aspirintherapie, die weniger als 1 h nach diagnostischer Lumbalpunktion die erste Heparin-gabe erhielten, mit einer Inzidenz von 4% Querschnittslähmungen [36]; daher sollte bei diesem Patientenkontingent die erste Heparin-gabe später erfolgen.

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 (Grad B, Level II).

Eine **Vollheparinisierung** sollte frühestens nach 6-12 h erfolgen, so dass Operationen unter Vollheparinierung gegebenenfalls verschoben werden müssen [3]. Bei kardiochirurgischen Eingriffen unter extrakorporaler Zirkulation kann es daher sinnvoll sein, das Regionalanästhesieverfahren bereits am Vorabend zu etablieren [37,38].

Empfehlung: Frühestens 1 Stunde nach Punktion können die Patienten intraoperativ niedrigdosiert heparinisiert werden, wobei die Ziel-ACT (activated clotting time) das 2fache des Normwertes nicht überschreiten sollte (Grad B, Level III).

Bei Blutungskomplikationen kann die intravasale Heparinwirkung sofort durch die Gabe des spezifischen Antidots Protamin aufgehoben werden.

Niedermolekulare Heparine (NMH)

Niedermolekulare Heparine werden durch physikalische, chemische oder enzymatische Verfahren aus UFH hergestellt. Mit einer mittleren Molekülgröße von <6 kDa sind sie deutlich kleiner als unfractioniertes Heparin (mittlere Molekülgröße 15kDa). In Abhängigkeit vom Hersteller unterscheiden sich die Molekülgrößen und damit auch das Verhältnis der Anti-Xa/Anti-IIa-Hemmung (je größer das Molekül, desto höher die Anti-IIa-Wirkung.) [39].

Die antikoagulatorische Wirkung der NMH beruht hauptsächlich auf einer Antithrombin-III-abhängigen Faktor-Xa-Inhibition; in einem Verhältnis von 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 Throm-

bozyteninteraktion werden NMH zur Thromboseprophylaxe bei Hochrisikopatienten, wie Patienten zu Hüft- oder Kniegelenkersatz sowie Traumapatienten, bevorzugt eingesetzt [40]. 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 [3].

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 Maximalspiegel bei Folgeapplikationen erreicht und die Eliminationshalbwertszeit auf bis zu 16 Stunden verlängert, so dass eine Dosisreduktion unter Berücksichtigung der präparate-spezifischen Fachinformationsempfehlungen bei schwerer Niereninsuffizienz erfolgen soll [41]. Zusätzlich sollen bei schwerer Niereninsuffizienz die Anti-Xa-Spiegel kontrolliert werden.

In Abhängigkeit von Indikation und Präparat werden zur Thrombembolieprophylaxe Dosierungen zwischen 2.000 und 5.000 anti-FXa-Einheiten einmal täglich subkutan injiziert (Tab. 4). Werden NMH in therapeutischer Dosis verabreicht, so erfolgt meist eine kör-pergewichtsadaptierte Applikation in Abhängigkeit vom Präparat ein- oder zweimal täglich. Informationen zu therapeutischen Dosierungen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

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 (Grad B, Level III).

Demnach darf bei Nierengesunden noch am Vorabend der Operation eine Throm-

Tabelle 4

Zugelassene Dosierungen zur venösen Thrombembolieprophylaxe (Risikokategorisierung der Indikation beachten!).

Präparat	Maximale prophylaktische Tagesdosis
Unfraktioniertes Heparin	3x5.000 I.E. oder PTT im Referenzbereich
Certoparin (Mono Embolax®)	1x3.000 aXaE s.c.
Dalteparin (Fragmin®)	1x5.000 aXaE s.c.
Enoxaparin (Clexane®)	1x40mg s.c.
Nadroparin (Fraxiparin®)	1x2.850 aXaE s.c. (0,3 ml) oder gewichtsadaptiert max. 1x5.700 aXaE s.c.
Reviparin (Clivarin®)	1x1.750 aXaE s.c.
Tinzaparin (Innohep®)	1x4.500 aXaE s.c.
Fondaparinux (Arixtra®)	1x2,5 mg s.c.
Danaparoid (Orgaran®)	2x750 IU s.c.
Desirudin (Revasc®)	2x15 mg s.c.
Rivaroxaban (Xarelto®)	1x10 mg p.o.
Apixaban (Eliquis®)	2x2,5 mg p.o.
Dabigatran (Pradaxa®)	1x150-220 mg p.o. bei Niereninsuffizienz 1x75-150 mg p.o.

boseprophylaxe mit NMH verabreicht werden. Die erste postpunktionelle Gabe sollte frühestens nach 4 h erfolgen (8 h - T_{max}) [3].

Empfehlung: Wird bei 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 (4-5 x 6 h) zwischen letzter Gabe und Punktion/Katheterentfernung eingehalten werden (Grad B, Level III).

Dieses Zeitintervall (4-5 x 6 h) entspricht der 2fachen Halbwertszeit bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (16 h). Im Zweifel sollte bei Patienten mit Niereninsuffizienz der Anti-FXa-Spiegel bestimmt werden; bei Werten $<0,1$ E/ml ist eine Punktion/Katheterentfernung unbedenklich.

Empfehlung: Unter therapeutischer Dosierung sollte das Zeitintervall zwischen der letztmaligen Applika-

tion und neuroaxialen Blockaden mindestens 24 h (4-5 Halbwertszeiten) betragen (Grad B, Level III).

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 periinterventionelle Gabe der NMH fortgesetzt werden (Grad B, Level III) [3].

Bei Patienten unter Acetylsalicylsäure-Komedikation sollte die Gabe von niedermolekularen Heparinen pausiert werden.

Empfehlung: Wenn Patienten Acetylsalicylsäure einnehmen, sollte 36-42 h vor geplanter Punktion oder Katheterentfernung kein prophylaktisch dosiertes NMH verabreicht werden; bei therapeutischer NMH-Gabe sollte mindestens 48 h pausiert und darüber hinaus der Anti-FXa-Spiegel bestimmt werden (Grad C, Level III) [12].

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

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%). Die Ursache für die partielle Antagonisierung ist unklar, scheint aber mit der Stärke der Anti-FXa-Aktivität in Zusammenhang zu stehen [39].

Fondaparinux (Arixtra®)

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 niedermolekularen Heparinen, konnte in Einzelstudien sowie einer Metaanalyse die Überlegenheit von Fondaparinux bei Patienten zur Knie-/Hüftgelenkendoprothetik sowie bei Hüftfrakturen nachgewiesen werden [42].

Nach s.c.-Injektion wird Fondaparinux schnell und vollständig resorbiert. Plasmaspiegeln werden nach 60 min erreicht. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit von 15-20 Stunden ist eine einmal tägliche Applikation ausreichend. Stabile Plasmaspiegel werden erst 2-3 Tage nach Beginn der Gabe erreicht. Infolge der renalen Elimination muss insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Akkumulation und deutlich verlängerten Halbwertszeiten gerechnet werden [32, 34,39].

Zur Thromboseprophylaxe werden 1x tgl. 2,5 mg s.c. injiziert. Den Herstellerempfehlungen entsprechend sollte bei einer Kreatininclearance von 20-50 ml/min die prophylaktische Dosis auf 1x tgl. 1,5 mg reduziert werden [43]. Bei einer Kreatininclearance <20 ml/min ist Fondaparinux kontraindiziert. Die therapeutische Dosierung ist abhängig vom Körpergewicht: Patienten unter 50 kg

erhalten 1x tgl. 5 mg s.c., Patienten zwischen 50 und 100 kg erhalten 1x tgl. 7,5 mg s.c., Patienten mit einem Körpergewicht von über 100 kg erhalten 1x tgl. 10 mg s.c..

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 Hämatome auf [44].

Aufgrund der geringen Inzidenz spinaler epiduraler Hämatome 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 h zwischen der letztmaligen Gabe und der Punktion/Entfernung eingehalten werden (Grad A, Level II).

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 bei der Punktion die Anti-Xa-Aktivität <0,1 E/ml betragen (Grad B, Level III).

Heparinoid Danaparoid (Orgaran®)

Danaparoid ist ein Glykosaminoglykan-gemisch bestehend aus 84% Heparansulfat, 12% Dermatan-sulfat 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 2mal 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 2x tgl. 750 I.E. verabreicht. Die therapeutische Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert: Patienten unter 55 kg erhalten 1.500 I.E., Patienten zwischen 55 und 90 kg erhalten 2.250 I.E. und Patienten >90 kg 3.750 I.E. als Bolus, gefolgt von 400 I.E./h über 4 h, 300 I.E./h über weitere 4 h und einer anschließenden Er-

haltungsdosis von 150-200 I.E./h über 5-7 Tage.

Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe sehen vor, Danaparoid erstmalig 2 Stunden präoperativ zu verabreichen. Obwohl rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei wenigen Patienten 1 Stunde nach Danaparoid-Gabe durchgeführt wurden, kann diese Vorgehensweise nicht empfohlen werden, da zu diesem Zeitpunkt bereits hohe Plasmaspiegel erreicht sein können [45].

In Anbetracht der langen Halbwertszeiten sowie der Akkumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz sollten bevorzugt Single-Shot-Regionalanästhesien durchgeführt und auf eine Katheteranlage verzichtet werden [3,45].

Empfehlung: Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einer neuroaxialen Katheteranlage gestellt, so sollte Danaparoid in prophylaktischer Dosierung 48 h präoperativ pausiert und zusätzlich eine Anti-Xa-Aktivitätsmessung durchgeführt werden. Bei Werten <0,1 E/ml ist eine Punktion/Katheterentfernung unbedenklich (Grad A, Level III).

Bei Patienten unter therapeutischer Danaparoid-Gabe sollte auf alle rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren verzichtet werden.

Unter Danaparoid wurden schwere Blutungen, insbesondere während und nach Herzoperationen, beobachtet [39]. Ein spezifisches Antidot existiert nicht; die Substanz ist nicht hämofiltrierbar, aber durch Plasmapherese eliminierbar [46].

Heparinoid Natriumpentosanpolysulfat (Fibrezym®)

Das halbsynthetische Pentosanpolysulfat-Natrium hemmt 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) zugelassen. In einigen Ländern ist es darüber hinaus

auch zur Behandlung der interstitiellen Zystitis zugelassen.

Nutzen und Risiken von Pentosanpolysulfat sind schlechter dokumentiert als bei anderen Heparinoiden. Ebenso wie Danaparoid kann Pentosanpolysulfat eine HIT induzieren.

Nach s.c.-Injektion erfolgt die Resorption rasch und vollständig, die terminale Halbwertszeit liegt bei 24 h. Zur Prophylaxe wird Pentosanpolysulfat mit 50 mg 1-2 h präoperativ s.c. und mit 2x50 mg beginnend ab 6h postoperativ s.c. verabreicht. Zur Therapie der Claudicatio werden 4x50 mg s.c. verabreicht. Im Zusammenhang mit rückenmarksnaher Regionalanästhesie wurde bisher ein epidurales Hämatom beschrieben [47]. Es ist nicht bekannt, welche Pausenzeiten unter der Verwendung von Pentosanpolysulfat sicher sind [48].

Empfehlung: Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung die Indikation zu einer neuroaxialen Katheteranlage gestellt, so sollte Pentosanpolysulfat in prophylaktischer Dosierung mindestens 48 h präoperativ pausiert und die Antikoagulation ggf. mit anderen Substanzen fortgeführt werden (Grad C, Level III).

Direkte Thrombininhibitoren

Weitere Substanzen zur perioperativen Thrombembolieprophylaxe sowie zur therapeutischen Antikoagulation sind direkte Thrombininhibitoren, welche im Gegensatz zu Heparinen auch bereits an Fibrin-gebundenes Thrombin inaktivieren und somit ein weiteres Thrombuswachstum inhibieren können. Die Bindung an Thrombin resultiert in einer Inhibierung der proteolytischen Eigenschaften, ohne dass hierfür Antithrombin oder andere Kofaktoren erforderlich wären. Thrombininhibitoren beeinflussen in unterschiedlichem Ausmaß alle auf der Fibrinbildung beruhenden funktionellen Hämostasetests, auch die aPTT, den Quick (INR) oder die Ecarin-Clotting-Time (ECT). Die wichtigste Nebenwirkung von direkten

Thrombininhibitoren in höherer Dosierung ist, insbesondere in Kombination mit anderen Antithrombotika oder Thrombozytenaggregationshemmern, eine erhöhte Blutungsneigung [49]. Ein spezifisches Antidot existiert nicht; Hirudine, Argatroban und auch Dabigatran sind prinzipiell hämodialysierbar.

Hirudine Desirudin (Revasc®), Bivalirudin (Angiox®)

Die rekombinanten Hirudine Desirudin und Bivalirudin sind parenteral applizierbare direkte Thrombininhibitoren.

Desirudin ist für die Thromboseprophylaxe bei Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen.

Nach einer einmaligen subkutanen Gabe wird die aPTT auch in niedrigen Dosierungen verlängert. Eine verlängerte aPTT scheint im Gegensatz zu Heparinen für die Wirksamkeit der Thrombembolieprophylaxe erforderlich.

Bereits 30 min nach subkutaner Injektion von Desirudin wird ein messbarer Anstieg der aPTT beobachtet, dessen Maximum nach 2 Stunden erreicht wird [50]. Trotz der kurzen Plasmahalbwertszeit von 120 min, ist noch 8 h nach subkutaner Gabe in Prophylaxedosis eine verlängerte aPTT nachweisbar. Desirudin ist bei einer Kreatininclearance <30 ml/min und schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Bei leichten bis mäßigen Nieren- und Leberfunktionsstörungen ist laut Herstellerinformation die aPTT zu überwachen.

Zur Thromboseprophylaxe werden 2x tgl. 15 mg Desirudin s.c. verabreicht. Den Herstellerinformationen folgend sollte die erste Gabe von Desirudin bereits 5-15 Minuten vor der Operation gegeben werden, im Falle eines Regionalanästhesieverfahrens jedoch erst nach der Einleitung. Die Gesamtbehandlung sollte auf 12 Tage beschränkt bleiben.

Empfehlung: Wird ein neuroaxiales Verfahren unter Desirudin angestrebt, so sollte ein Zeitintervall von mindestens 8-10 h zwischen letzter Applikation und Punktion/Katheterentfernung eingehalten werden (Grad B, Level III).

Darüber hinaus sollten keine anderen Antikoagulantien/Thrombozytenaggregationshemmer verabreicht werden. Dieses Zeitintervall von 8-10 h gilt nur für Patienten mit normaler Nierenfunktion, deshalb sollte vor der Punktion die aPTT geprüft werden [3].

Obwohl Desirudin bei einer geringen Anzahl von Patienten direkt nach rückenmarksnaher Punktion verabreicht wurde, ohne dass spinale epidurale Hämatome beobachtet wurden, ist eine solche Vorgehensweise aufgrund der Pharmakokinetik der Substanz nicht empfehlenswert.

Empfehlung: Nach der Punktion/Entfernung des Katheters sollte ein Abstand von mindestens 6 h eingehalten werden (Grad B, Level III).

Bivalirudin ist als Antikoagulans für Erwachsene im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention, insbesondere auch bei Patienten mit STEMI zur primären PCI zugelassen. Darüber hinaus besteht die Zulassung bei Patienten mit instabiler Angina pectoris/NSTEMI bei einem Notfalleingriff oder bei einer frühzeitigen Intervention. Bivalirudin soll gemeinsam mit Aspirin und Clopidogrel angewandt werden. In der HORIZONS-AMI-Studie war die Bivalirudin Monotherapie verglichen mit der Kombinationstherapie aus unfractioniertem Heparin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren bei Patienten mit NSTEMI zur PCI hinsichtlich reduzierter Re-Infarktraten, reduzierter Raten an schweren Blutungen und reduzierter Mortalitätsraten überlegen [51,52].

Unmittelbar nach intravenöser Bolusapplikation (0,75 mg/kgKG) werden Plasmaspiegels (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 muss. Die dosis- und konzentrationsabhängige antikoagulatorische Wirkung kann mittels ACT bestimmt werden [53]. Trotz der

kurzen Halbwertszeit normalisiert sich die ACT erst 4 h nach Beendigung der kontinuierlichen Bivalirudin-Infusion auf Baseline-Niveau [54].

Aufgrund der renalen Elimination der Hirudine werden bei niereninsuffizienten Patienten deutlich verlängerte Eliminationshalbwertszeiten beobachtet. Bei Bivalirudin kann diese bis auf 3,5 h verlängert sein, daher muss bereits bei einer Kreatininclearance von <60 ml/min eine Dosisanpassung vorgenommen werden (1,4 mg/kgKG/h). Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <30 ml/min) und Dialysepflicht ist Bivalirudin kontraindiziert [52].

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 häufig in Kombination mit Thrombozytenaggregationshemmern (ASS und Clopidogrel) in Aufsattdosis appliziert, so dass neuroaxiale Blockaden unter diesen Bedingungen kontraindiziert sind.

Ein spezifisches Antidot bei Überdosierungen ist weder für Desirudin noch für Bivalirudin erhältlich.

Argatroban (Argatra®)

Argatroban ist ein reversibler direkter Thrombininhibitor, welcher 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 Niereninsuffizienz eingesetzt wird. Die empfohlene therapeutische Dosierung beträgt 1-2 µg/kg/min i.v. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisreduktion auf 0,5 µg/kg/min erforderlich. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden 1-3 h nach Beginn der Infusion erreicht. Die Therapie wird mittels aPTT überwacht, wobei eine 1,5-3fache Verlängerung der aPTT angestrebt wird. Aufgrund der geringen Plasmahalbwertszeit von 35-45 min wird bei uneingeschränkter Leber-

funktion bereits 2-4 h nach Beendigung der Infusion eine aPTT im Normbereich erwartet [55].

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

Empfehlung: Wird Argatroban zur Prophylaxe einer tiefen Venenthrombose verabreicht, so sollte ein Zeitintervall von 4 h vor Punktion/Katheterentfernung bei Patienten mit uneingeschränkter Leberfunktion eingehalten sowie eine Kontrolle der aPTT durchgeführt werden. Die nächste Gabe nach Punktion/Katheterentfernung darf nach einem zeitlichen Abstand von 5-7 h erfolgen (Grad B, Level III).

Bei Patienten mit akuter HIT-Typ-II besteht einerseits durch das periinterventionelle Aussetzen der Antikoagulation ein hohes Thrombembolierisiko, andererseits handelt es sich oft um schwersterkrankte Intensivpatienten mit zusätzlichen Organversagen und Gerinnungsstörungen, so dass in der Regel weitere Kontraindikationen gegen ein zentrales Regionalanästhesieverfahren bestehen [12].

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

Die neuen direkten oralen Antikoagulantien

Die neuen direkten oralen Antikoagulantien (NOAK/DOAK) – verfügbar und zugelassen zurzeit sind Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban, weitere in klinischer Prüfung) – hemmen nach oraler Einnahme direkt und hochspezifisch einzelne aktivierte Gerinnungsfaktoren, ohne die Notwendigkeit von Kofaktoren. Sie haben gegenüber den oral verfügbaren Vitamin-K-Antagonisten viele prak-

tische Vorteile. Dies betrifft u.a. den raschen Wirkeintritt (1-4 h), die kurze Halbwertszeit (8-17 h), die fehlende Notwendigkeit des Monitorings und die deutlich geringere Anzahl – aber nicht das Fehlen – von Medikamenteninteraktionen (s. Fachinformationen).

Aus der Pharmakokinetik ergibt sich ein Medikamentenplasmaspiegelverlauf nach oraler Einnahme, der an den der indirekt – über Antithrombin – wirkenden und parenteral zu applizierenden Antikoagulantien NMH und Fondaparinux erinnert. Dementsprechend können Plasmaspiegelbestimmungen und Gerinnungstestergebnisse nur klinisch sinnvoll interpretiert werden, wenn Einnahme- und Blutentnahmezeitpunkte bekannt sind.

Dabigatran (Pradaxa®)

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

Zugelassen ist Dabigatran in zwei niedrigen Dosierungen (1x150 bzw. 220 mg tgl. mit jeweils halbierten Erstdosis 1-4 h postoperativ) nach Hüft- und Kniegelenkersatz.

Zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern sind zwei höhere Dosierungen (2x110 bzw. 150 mg tgl.) sowie zur Sekundärprophylaxe von venösen Thromboembolien 2x150 mg tgl. zugelassen. Die Effektivität und Sicherheit der Prävention venöser thrombembolischer Ereignisse unter Dabigatran ist vergleichbar zur Standardtherapie, jedoch zeigt sich bei Patienten mit Vorhofflimmern ein klar überlegenes Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin), insbesondere eine hochsignifikant geringere Inzidenz intrakranieller Blutungen [56,57].

Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 7,2% [58] die Plasma-Eiweißbindung (PEB) bei 35%. Spitzenplasmakonzen-

trationen (Tmax) werden nach 1,5 bis 3 h erreicht [59,60], die Halbwertszeit beträgt 14-17 h bei gesunden Patienten [59,61,62]. Infolge der hohen renalen Clearance (80%) verlängern sich die Halbwertszeiten bei moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance 30-50 ml/min) auf 16-18 h, bei terminaler Niereninsuffizienz verdoppelt sich die Halbwertszeit auf 28 h mit entsprechender Kumulationsgefahr [63,64,65]. Bei einer schweren Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-clearance <30 ml/min ist Dabigatran kontraindiziert.

Zur venösen Thrombembolie-Prophylaxe wird Dabigatran bei Nierengesunden nach halbierten Erstdosis (75 bzw. 110 mg) in einer Dosis von 1x150 bzw. 220 mg p.o. tgl. verabreicht. Bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance von 30-50 ml/min sollte die Dosis von 1x110 mg tgl. angewendet werden [60].

Zur Schlaganfallprävention werden bei nierengesunden Patienten 2x110 bzw. 150 mg/d verabreicht. Bei hohem Blutungs- und niedrigem Thrombembolierisiko wird die Dosis von 2x110 mg/d empfohlen [66].

In mehreren Studien konnte für Dabigatran in niedriger Dosierung, sogar unter zusätzlicher niedrigdosierter Aspirin-gabe, kein erhöhtes Risiko für postpunktionelle spinale epidurale Hämato-me nachgewiesen werden [67,68,69,70,71]. In Hinblick auf die geringe Inzidenz spinaler Hämato-me dürfen jedoch keine voreiligen Rückschlüsse auf die generelle Sicherheit von Dabigatran bei neuroaxialen Blockaden gezogen werden.

Empfehlung: Wird im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung ein neuroaxiales Verfahren unter Dabigatran (1x150-220 mg/d) durchgeführt, so sollte bei Nierengesunden ein Zeitintervall von 34 h zwischen der letzten Gabe und Punktion/Katheterentfernung eingehalten werden (Grad C, Level III).

Bei erhöhtem Blutungsrisiko wird ein Pausieren für 4-5 Halbwertszeiten empfohlen [28,30]. Auch bei Nieren-

insuffizienz (Kreatinin-clearance <50 ml/min) sollte das Zeitintervall auf 4-5 Halbwertszeiten (CAVE: mit Nierenfunktionseinschränkung zunehmende Halbwertszeit!) erhöht werden.

Bei höherer Dosierung (max 2x150 mg/d) wird ebenfalls ein Zeitintervall von 56-85 h (4-5 HWZ) zwischen letztmaliger Applikation und Katheteranlage/-manipulation empfohlen.

Im Zweifel sollte vor neuroaxialen Blockaden zum Ausschluss einer antikoagulatorischen Wirkung die TT (s.u.) bestimmt werden.

Rein rechnerisch sollte zwischen Punktion/Katheterentfernung und der nächsten Dosis ein Zeitintervall von 6 h (8 h-Tmax) liegen. Am Operationstag sollte die erste postpunktionelle Gabe bei Patienten in reduzierter Dosis (75 bzw. 110 mg) frühestens 6 h postoperativ erfolgen. Am 1. postoperativen Tag wird sodann die Erhaltungsdosis von 150-220 mg/d verabreicht.

Dabigatran in therapeutischer Dosierung verlängert die aktivierte partielle Thromboplastin Zeit (aPTT) und die Prothrombin Zeit (PT) bei höheren Plasmaspiegeln und die Thrombin Zeit (TT) auch bei Talwerten. 4-8 h nach letzter Gabe werden aPTT Verlängerungen auf 45-80 s beobachtet. Eine normwertige aPTT schließt eine klinisch relevante Antikoagulation weitgehend aus [72]. Die Thrombinzeit (TT) gilt als sensitives Verfahren zum Nachweis eines antikoagulatorischen Effekts von Dabigatran. Eine normwertige TT bestätigt das Fehlen einer antikoagulatorischen Wirkung. Während diese Messmethoden auch die „Ausgangshämostase“ miteinfassen, lassen sich mit der „diluted TT“ (Hemoclot Thrombin Inhibitory Essay) quantitative Dabigatranspiegel bestimmen [24].

Gegenwärtig steht kein Antidot zur Neutralisierung der Dabigatran-Wirkung zur Verfügung, ein Antikörper befindet sich in der Entwicklung. Aufgrund seiner geringen Plasmaeiweißbindung ist Dabigatran dialysierbar. Reichen Be-

handlungsmöglichkeiten der Blutungsquelle und supportive Maßnahmen bis zum Plasmaspiegelabfall bei schweren Blutungskomplikationen nicht aus, stehen PPSB und aktivierte Faktorenkonzentrate (z.B. Faktor VIIa) als Ultima Ratio zur Verfügung.

Rivaroxaban (Xarelto®)

Rivaroxaban als direkter Faktor-Xa-Inhibitor wird oral appliziert.

Rivaroxaban ist in niedriger Dosierung (1x10 mg) zur Thrombembolieprophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkersatz, in höherer Dosierung bei Vorhofflimmern (1x20 mg) sowie zur Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie bei Erwachsenen (2x15 mg über 21 d, danach 1x20 mg) zugelassen. Seit 2013 ist Rivaroxaban darüber hinaus in einer Dosierung von 2x2,5 mg zur Sekundärprophylaxe des akuten Koronarsyndroms zugelassen [73].

Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 80-100%, die Plasmaeiweißbindung bei über 90% [74]. 2,5-4 Stunden nach oraler Aufnahme werden Plasmaspitzenpiegel erreicht. Bei gesunden Patienten 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 [75,76].

Zur Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Patienten werden beginnend 6-8 h postoperativ 1x tgl. 10 mg verabreicht [77]. Wird Rivaroxaban zur initialen Therapie tiefer Venenthrombosen oder einer Lungenembolie eingesetzt, so erhalten nierengesunde Patienten 2x15 mg/d über 21 d und im Anschluss 1x20 mg/d. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance >50 ml/min) wird die initiale Dosis beibehalten und bei Kreatinin-clearance zwischen 30 und 50 ml/min ggf. die weiterführende Dosis auf 1x15 mg/d reduziert. Zur Thrombembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern erhalten die Patienten 1x20 mg/d, bei einer Kreatinin-clearance von 30-50 ml/min 15 mg/d. Bei mit Warfarin vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit war das intrazerebrale

Blutungsrisiko unter Rivaroxaban signifikant und klinisch relevant reduziert. Bei einer schweren Niereninsuffizienz ($GFR < 15 \text{ ml/min}$) oder einer schweren Leberfunktionsstörung ist Rivaroxaban kontraindiziert [78].

Die zusätzliche Applikation von Aspirin führte zu einer deutlich erhöhten Blutungsrate [79]. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit einer Kombination aus Thrombozytenaggregationshemmung und niedrig dosiertem Rivaroxaban (2,5 oder 5 mg/d) antikoaguliert wurden, konnten zwar das kardiovaskuläre und thrombembolische Mortalitätsrisiko gesenkt werden, allerdings auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos inklusive intrakranieller Blutungen [80].

In den RECORD-Studien war Rivaroxaban (10 mg/d) verglichen mit Enoxaparin (2x30 mg/d, 1x40 mg/d) in der Prävention von tiefen Venenthrombosen nach Hüft- und Kniegelenkersatz – bei vergleichbarem Blutungsrisiko – überlegen [81,82,83,84,85]. Keiner der 4.622 Patienten mit neuroaxialen Blockaden unter niedrig 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 [86]. Die Sicherheit neuroaxialer Blockaden unter oraler Antikoagulation mit Rivaroxaban kann jedoch aufgrund der geringen Erfahrung bisher nicht abschließend beurteilt werden. Bisher wurde ein spontanes epidurales Hämatom unter der Verwendung von Rivaroxaban beschrieben [87].

Empfehlung: Wird unter Rivaroxaban eine neuroaxiale Blockade durchgeführt, so sollte bei niedriger 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 (Grad B, Level II).

Bei höherer Dosierung (2x15 mg/d, 1x20 mg/d) sollten das Zeitintervall ebenfalls auf 44-65 h (4-5 HWZ) verlängert werden.

Empfehlung: Nach Punktion/Katheterentfernung sollten 4-5,5 h bis zur nächsten Gabe vergehen (Grad B, Level II).

Bei zusätzlicher Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos auf neuroaxiale Verfahren verzichtet werden (Grad B, Level II).

Das Verfahren der Wahl zur quantitativen Beurteilung der Rivaroxaban-Spiegel ist die Bestimmung der für Rivaroxaban-kalibrierten Anti-Xa-Aktivität [24,25,88]. Für Rivaroxaban steht zum jetzigen Zeitpunkt kein Antidot zur Verfügung. Aufgrund seiner hohen Plasmaeiweißbindung ist Rivaroxaban nicht dialysierbar [89]. In-vitro-Untersuchungen an freiwilligen Probanden legen jedoch eine Aufhebung der Gerinnungshemmung unter Gabe von PPSB nahe. Aufgrund seiner hohen Thrombogenität wird aktivierter Faktor VII allenfalls als „Ultima Ratio“ bei lebensbedrohlicher Blutung aufgeführt [90].

Apixaban (Eliquis®)

Apixaban ist ein oraler, reversibler, hoch spezifischer 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 2x5 mg/d (Patienten mit zwei der folgenden drei Kriterien erhalten eine Dosis von 2x2,5 mg: >80 Jahre, Körpergewicht $\leq 60 \text{ Kg}$ oder Serum Kreatininwert $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$) sowie zur Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen in einer Dosierung von 2x2,5 mg/d zugelassen.

Die orale Bioverfügbarkeit variiert zwischen 51 und 85%, die Plasmaei-

weißbindung liegt bei 87% [74]. Die maximalen Plasmaspiegel werden 1-3 h nach Applikation erreicht. Bei gesunden Patienten beträgt die Halbwertszeit 10-15 h [91,74]. Die Elimination erfolgt zu 25% renal, 75% werden hepatisch oder biliär metabolisiert oder intestinal ausgeschieden [74,91]. Eine Dosisanpassung bei milder oder moderater Niereninsuffizienz (Kreatininclearance 50-80 ml/min oder 30-50 ml/min) ist infolge der hohen Rate der unveränderten Elimination (>50%) nicht erforderlich. Kontraindiziert ist Apixaban bei schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatininclearance $< 15 \text{ ml/min}$ [92].

Zur postoperativen Thromboseprophylaxe werden 2x2,5 mg/d Apixaban, beginnend 12-24 h postoperativ, verabreicht. Während bei einer leicht oder mittelgradig eingeschränkten Nierenfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist, sollte Apixaban zur postoperativen Thromboseprophylaxe bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance $< 30 \text{ ml/min}$) aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos nur mit Vorsicht verabreicht werden; bei einer Kreatininclearance von $< 15 \text{ ml/min}$ sollte gänzlich darauf verzichtet werden [92].

Zur Schlaganfallprophylaxe erhalten die Patienten eine Dosis von 2x5 mg/d. Bei Patienten mit zwei der folgenden Kriterien – Serum-Kreatinin $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$, älter als 80 Jahre oder Körpergewicht $\leq 60 \text{ kg}$ – wird die Dosis auf 2x2,5 mg/d angepasst [92]. Bei schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kreatininclearance von 15-29 ml/min erlaubt die Zulassung auch diese reduzierte Dosierung, in Leitlinien wird bei einer derart reduzierten Nierenleistung von dem Einsatz aller NOAC abgeraten.

Die APPRAISE-II-Studie zur Kombinationstherapie von Apixaban mit Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurde aufgrund einer erhöhten Inzidenz signifikanter Blutungskomplikationen bei unveränderter Inzidenz ischämischer Ereignisse vorzeitig abgebrochen [93].

In einer randomisierten Doppelblind Studie an 5.395 Patienten mit akuter

venöser Thrombembolie wurde darüber hinaus ein günstigeres Nutzen-Risiko-Verhältnis von Apixaban in einer Dosierung von 2x10 mg/d über 7 Tage und anschließender Dosisreduktion auf 2x5 mg/d über 6 Monate verglichen mit der konventionellen Therapie, bestehend aus einer körpertgewichtsadaptierten Gabe von Enoxaparin (1 mg/kg Körpergewicht 2x tgl.) über 5 Tage und anschließender Warfarin-Therapie (Ziel-INR 2,0-3,0) über 6 Monate, bei vergleichbarer Effektivität bestätigt. Die Gabe von Apixaban führte zu einer 69%igen Reduktion klinisch relevanter Blutungen [94]. In Deutschland ist Apixaban zum jetzigen Zeitpunkt für diese Indikation nicht zugelassen.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern erwies sich Apixaban als wirksamer und sicherer als Warfarin. Im Vergleich zu Aspirin fand sich eine überlegene Wirksamkeit bei vergleichbarer Sicherheit [95,96]. In der perioperativen Thromboseprophylaxe bei Patienten mit Hüftgelenkersatz (ADVANCE 3) war die Gabe von Apixaban (2x2,5 mg/d) effektiver als die Gabe von Enoxaparin in der Prävention von tiefen Venenthrombosen bei vergleichbarer Blutungsrate [97]. Bei Patienten nach Kniegelenkersatz erwies sich Apixaban in der ADVANCE-2-Studie effektiver als 1x40 mg Enoxaparin bei gleicher Blutungsrate [98]. In der ADVANCE-1-Studie gelang es nicht bei Patienten nach Knie-TEP die Nichtunterlegenheit von Apixaban (2x2,5 mg/d) im Vergleich zu 2x30 mg/d Enoxaparin zweifelsfrei nachzuweisen. In den Zulassungsstudien ADVANCE 1-3 traten keine epiduralen Hämatome auf [97,98,99].

Die Erfahrung im Umgang mit Apixaban und neuroaxialen Blockaden ist wie bei den anderen neuen oralen Antikoagulantien (Rivaroxaban, Dabigatran) begrenzt, eine abschließende Beurteilung der Sicherheit bei neuroaxialen Blockaden ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Die Empfehlungen im Umgang mit neuroaxialen Blockaden beruhen einzig auf den pharmakokinetischen Eigenschaften der Substanz.

Empfehlung: Wird im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung eine neuroaxiale Blockade unter Apixaban durchgeführt, so sollten die folgenden Zeitintervalle eingehalten werden: unter niedriger/prophylaktischer Dosierung (2x2,5 mg/d) sollten vor Punktion/Katheterentfernung 26-30 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.

Bei höherer therapeutischer Dosierung (2x5 mg/d oder 2x2,5 mg/d bei Patienten mit Serum-Kreatinin $\geq 1,5$ mg/dl und/oder Alter ≥ 80 Jahre) sollte ebenfalls ein Zeitintervall von 40-75 h (4-5 HWZ) eingehalten werden.

Nach Punktion/Katheterentfernung sollten mindestens 5-7 h vor der nächsten Gabe von Apixaban vergehen (jeweils Grad C, Level III).

Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos sollte bei zusätzlicher Thrombozytenaggregationshemmung auf ein neuroaxiales Verfahren verzichtet werden.

Wird eine quantitative Aussage zum Plasmaspiegel von Apixaban erforderlich, so ist die Bestimmung des Apixaban-kalibrierten Anti-Xa-Spiegels das Verfahren der Wahl [24,25,88].

Für die Therapie der akuten Blutung unter Apixaban steht zum jetzigen Zeitpunkt kein Antidot zur Verfügung. Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung ist Apixaban nicht dialysierbar. PPSB und Faktor VII können als Ultima Ratio verabreicht werden.

Edoxaban (Lixiana®)

Edoxaban ist ein oraler, reversibler, direkter, selektiver Faktor-Xa-Inhibitor, der aktuell auf seine Zulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde wartet.

Die orale Bioverfügbarkeit von Edoxaban beträgt 62%, die Plasmaeiweißbindung liegt bei 40-60%. Bereits 1-2 h nach

Applikation werden Plasmaspitzenpiegel erreicht. Die Halbwertszeit bei nierengesunden Patienten beträgt 10-14 h. Nach Metabolisierung über Cytochrom P3A4 wird Edoxaban zu 35-40% renal eliminiert, der Rest via Fäzes [100,101,102,103,104].

Edoxaban (1x30mg/d) wurde erfolgreich zur Thrombembolieprophylaxe bei japanischen Patienten mit totalem Hüft-/Kniegelenkersatz sowie bei Femurfrakturen eingesetzt. Verglichen mit Enoxaparin 2x20 mg/d (Zulassungsdosierung in Japan) erwies sich Edoxaban (1x tgl. 30 mg) in den STARS-Untersuchungen in der Prävention TVT als mindestens gleichwertig, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen [105]. Bei Patienten mit tiefer Venenthrombose war Edoxaban in höherer Dosierung (1x60 mg/d) der Warfarin-Therapie in der Sekundärprävention tiefer Venenthrombosen bei reduziertem Blutungsrisiko nicht unterlegen („Hokusai-VTE study“) [106]. In der ENGAGE AF-TIMI 48 an Patienten mit Vorhofflimmern war Edoxaban in „patientencharakteristikaabhängigen“ Dosierungen von 1x30 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 [103].

Bisher existieren keine Erkenntnisse zur Sicherheit neuroaxialer Blockaden unter Edoxaban-Gabe.

Wird Edoxaban zur Prävention und Therapie von Thrombembolien zugelassen, so basieren die nachfolgenden Empfehlungen im Umgang mit neuroaxialen Blockaden ausschließlich auf den pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanz.

Nach heutigem Kenntnisstand dürften nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse bei nierengesunden Patienten neuroaxiale Blockaden/Katheterentfernungen 20-28 h nach letzter Gabe von Edoxaban in niedriger Dosierung (1x30mg/d) durchgeführt werden. In höherer Dosierung (1x60 mg) sollte zwischen der letztmaligen Applikation und Punktion/Katheterentfernung ein Zeitintervall

von 40-60 h eingehalten werden. 6-7 h nach Punktion/Katheterentfernung könnte die nächste Dosis Edoxaban appliziert werden.

Nach Zulassung des Medikamentes durch die europäische Arzneimittelkommission sind die Hinweise der Fachinformation zu beachten.

Vitamin-K-Antagonisten

Cumarine: Acenocoumarol, Phenprocoumon, Warfarin

Eine therapeutische Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten 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 protrahiert durch die Gabe von Vitamin K, rasch jedoch durch die Substitution von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (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 Vitamin-K-Antagonisten zur Thromboseprophylaxe in den USA weit verbreitet. Verglichen mit unfractionierten und niedermolekularen Heparinen sind Vitamin-K-Antagonisten zur perioperativen Thromboseprophylaxe jedoch weniger effektiv. In einer Untersuchung von Horlocker [107] 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 einer effektiven Antikoagulation (INR <1,4) erklären. Von der Entfernung eines Epiduralkatheters unter therapeutischer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten muss dringend abgeraten werden.

Empfehlung: Die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten sollte erst nach Katheterentfernung erfolgen (Grad B, Level III).

In einer weiteren Studie an 950 Patienten mit Epiduralanalgesie und präoperativem Beginn von Vitamin-K-Antagonisten konnten ebenfalls keine Blutungskomplikationen nachgewiesen werden. Allerdings wurden auch keine genaueren Aussagen über den Gerinnungsstatus der Patienten gemacht [108].

Außerhalb dieser beiden Studien wurden mehrere Fallberichte über spinale epidurale Hämatoome nach rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten beschrieben [14]. Dies ist in Anbetracht der hohen Rate an 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 [8,109].

Thrombozytenaggregationshemmer

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt die grundsätzliche Fortführung der Aspirin-Einnahme zur Sekundärprävention eines Myokardinfarkts [110]. Lediglich bei intrakraniellen Operationen, bei Operationen an der Prostata und bei Tonsillektomien erscheint aufgrund der erhöhten Morbidität infolge von Blutungen ein Absetzen gerechtfertigt [111].

Während Aspirin in niedriger Dosierung (100 mg/d) bei neuroaxialen Anästhesieverfahren nicht abgesetzt werden sollte/muss, müssen bei allen anderen Thrombozytenaggregationshemmern substanzspezifische Zeitintervalle zwischen der letzten Applikation und der Durchführung zentraler Nervenblockaden eingehalten werden.

Wird die Indikation zum Pausieren eines Thrombozytenaggregationshemmers zur Durchführung eines neuroaxialen Verfahrens gestellt, so muss das individuelle patientenspezifische Risiko, insbesondere das von In-Stent-Stenosen bei koronaren Stents und Carotis-Stents im Rahmen der Risiko-Nutzen-Abwägung berücksichtigt werden [112].

Neben den pharmakokinetischen Eigenschaften des jeweiligen Thrombozytenaggregationshemmers 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 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 [113,114].

Acetylsalicylsäure (Aspirin®)

Als irreversibler Cyclooxygenase-Inhibitor bewirkt Acetylsalicylsäure (ASS) eine verminderte Thromboxan-A₂-Synthese und somit eine Thrombozytenaggregationshemmung.

Nach oraler Gabe wird ASS schnell absorbiert, bereits 30-40 Minuten später werden Plasmaspitzenpiegel (T_{max}) erreicht [115]. Infolge der irreversiblen 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. Aspirin reduziert das Risiko kardiovaskulärer Ereig-

nisse um 30% und die Mortalitätsraten um 15% [116]. In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass insbesondere bei Patienten mit Z.n. Stent-implantation (koronar, Carotis-Stent) oder instabilen Koronarsyndromen, das perioperative Absetzen von ASS mit erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten assoziiert ist [111,117,118]. In den meisten Fällen ist das perioperative Absetzen von Aspirin unnötig (s.o.) und mit einem erhöhten Risiko akuter thrombotischer Ereignisse vergesellschaftet [3]. Die postoperative Schmerztherapie mit Cyclooxygenaseinhibitoren, wie Ibuprofen, kann die Effektivität von Aspirin durch Verdrängung am COX-1-Rezeptor beeinträchtigen und sollte deshalb bei Patienten, die die ASS-Behandlung benötigen, unterbleiben [119, 120,121,122,123].

Blutungen unter Aspirin scheinen dosisabhängig zu sein, insbesondere Dosierungen über 100 mg/d sind mit einer erhöhten Blutungsrate assoziiert [124]. In einer Metaanalyse internistischer Patienten war das Risiko spontaner Blutungen unter Acetylsalicylsäure etwa 2fach erhöht bei einem geringen Gesamtrisiko [125]. **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 Aspirin nachgewiesen werden. Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation, Niereninsuffizienz, Alter und weibliches Geschlecht sind jedoch stärkere unabhängige Risikofaktoren für transfusionspflichtige Blutungen [126]. In einer Metaanalyse nicht-kardiochirurgischer Operationen wurde ein 1,5fach erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten unter niedrigdosierter Aspirin-Einnahme nachgewiesen, wobei schwere Blutungskomplikationen nur bei intrakraniellen Operationen, Prostataresektionen und Tonsillektomien beschrieben wurden [111]. In der 2014 publizierten Studie von Devereaux et al. an 10.010 nicht-kardiochirurgischen Patienten wurde bei Patienten unter Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 200 mg am Ope-

rationstag gefolgt von 100 mg/d in den folgenden Tagen ein signifikant erhöhtes Risiko schwerwiegender Blutungen nachgewiesen (4,6% vs. 3,8%) [127].

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

Die Sicherheit von rückenmarksnahen Regionalanästhesien unter niedrigdosierter Acetylsalicylsäure stützt sich vor allem auf drei Studien [128,129,130]. Obwohl die CLASP-Studie (Collaborative Low-dose Aspirin 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 verblieben. Darüber hinaus ist die Inzidenz spinaler epiduraler Hämatoeme in der Gruppe der Schwangeren nachweislich geringer als bei anderen Patientenkollektiven [5]. Diese geringere Inzidenz ist vermutlich auf die Aktivierung des Gerinnungssystems während der Schwangerschaft sowie auf das Fehlen einer zusätzlichen antithrombotischen Medikation zurückzuführen [5]. In der Studie von Horlocker et al. [129] wurden 924 orthopädische Patienten eingeschlossen, von denen 193 präoperativ Aspirin eingenommen hatten. Die Acetylsalicylsäure-Einnahme wurde dabei als Einnahme innerhalb der letzten Woche definiert, obschon das Ausmaß der Thrombozytenaggregationshemmung bereits drei Tage nach Absetzen deutlich messbar nachlässt. Die Anzahl rückenmarksnaher Punktionen unter Aspirin war dementsprechend sehr gering. 22 von 924 Patienten erhielten gleichzeitig eine Thromboembolieprophylaxe mit Heparinen. Epidurale Hämatoeme wurden in der Studie nicht beobachtet. In einer weiteren Untersuchung mit 1.035 Patienten zur epiduralen Steroidinjektion

ohne begleitende Thromboembolieprophylaxe wurde bei 158 Patienten mit Acetylsalicylsäureeinnahme innerhalb der letzten Woche ebenfalls kein epidurales Hämatom nachgewiesen [130].

Aufgrund der hohen Fallzahl neuroaxialer Blockaden unter niedrigdosierter Acetylsalicylsäuretherapie und des fehlenden Hinweises auf ein vermehrtes Auftreten spinaler epiduraler Hämatoeme in Deutschland seit 2007, gilt die neuroaxiale Punktion bei diesem Patientenkollektiel trotz der aktuell publizierten Studie von Devereaux weiterhin als unbedenklich (Grad B, Level II).

So wiesen auch Volk et al. in ihrer 2012 publizierten Analyse zur Sicherheit von epiduralen Regionalanästhesien in Deutschland bei 34.265 nicht-geburtshilflichen zwar eine Inzidenz spinaler Hämatoeme von 1:6.628 nach, allerdings stand nur eines der insgesamt fünf thorakalen epiduralen Hämatoeme in Zusammenhang mit der Einnahme von Aspirin in Kombination mit der Gabe von niedermolekularem Heparin [10].

Während die alleinige niedrigdosierte Gabe von Acetylsalicylsäure vermutlich nicht zu vermehrten spinalen epiduralen Hämatoemen führt, wurde bei gleichzeitiger Gabe von Heparinen jedoch sowohl bei chirurgischen als auch bei internistischen Patienten ein erhöhtes Komplikationsrisiko bei neuroaxialen Prozeduren nachgewiesen [36,131]. **Da die präoperative Thromboseprophylaxe verglichen mit der postoperativen Thromboseprophylaxe keinen Vorteil zu haben scheint, sollte insbesondere bei Patienten unter Aspirin-Dauermedikation die Thromboseprophylaxe postoperativ begonnen werden [32].**

Werden zusätzlich zu einer niedrigdosierten Aspirin-Therapie weitere antithrombotische Medikamente, z.B. Heparin, NMH, Hirudine, NOAK, verabreicht, so sollten diese 4-5 HWZ vor Punktion/Kathetermanipulation pausiert werden.

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 absetzen. Um negative Effekte der NSAIDs auf die Plättchenfunktion auszuschließen, sollte die Dosis am Abend vor der Punktion/Katheterentfernung ausgelassen werden [119].

P2Y₁₂-Hemmer

Zur Gruppe der P2Y₁₂-Hemmer gehören die irreversiblen Thienopyridine Clopidogrel, Ticlopidin und Prasugrel einerseits sowie aus der Gruppe der Cyclopentyltriazolpyrimidine das reversible Ticagrelor. Allen Substanzen gemeinsam ist die Hemmung der ADP-vermittelten Thrombozytenaggregation über die Bindung an den thrombozytären P2Y₁₂-Rezeptor [132,133].

Clopidogrel (Plavix®)

Das Thienopyridin Clopidogrel ist ein irreversibler P2Y₁₂-Inhibitor.

In der Sekundärprävention vaskulärer Ereignisse erwies sich Clopidogrel verglichen mit Aspirin als marginal effektiver, in Kombination mit Aspirin aber als signifikant und klinisch relevant wirksamer als eine Aspirin-Monotherapie, so dass es lange Zeit fester Bestandteil der dualen Plättchenaggregationshemmung bei Patienten mit Z.n. akutem Koronarsyndrom war [134]. In den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird Clopidogrel aufgrund seiner – verglichen mit neueren verfügbaren Medikamenten – geringeren Effektivität nur dann empfohlen, wenn Kontraindikationen gegen die neueren, potenteren P2Y₁₂-Inhibitoren, Prasugrel und Ticagrelor, vorliegen [2].

Die orale Bioverfügbarkeit von Clopidogrel beträgt 50%. Nach Absorption wird der Großteil (85%) durch Esterasen in ein inaktives Metabolit gespalten. Die restlichen 15% werden Cytochrom-P-abhängig in der Leber in zwei Schritten zu dem kurzwirksamen aktiven Metaboliten verstoffwechselt [135,136,137,138].

Der komplexe Stoffwechselprozess sowie das mögliche Vorliegen einer Genmutation mit reduzierter Cytochrom-P-Aktivität (CYP2C19*2 Allel) führen zu einer interindividuell variablen Thrombozytenaggregationshemmung [139]. Zahlreiche Medikamenteninteraktionen durch Cytochrom-Induktion und Inhibition, z.B. bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, sind beschrieben. Zur Überwachung der Thrombozytenfunktion unter Clopidogrel fehlen standardisierte Methoden weitgehend. Plasmaspitzenkonzentrationen des Prodrug, der aktiven und inaktiven Metabolite werden 1-2 Stunden nach Applikation erreicht [136,138]. Das maximale Ausmaß der Plättchenaggregationshemmung beträgt 40-60% und wird 3-7 Tage nach Gabe der Erhaltungsdosis (1x75 mg/d) erreicht. Wird eine Aufsattdosis (1x300-600 mg) verabreicht, so verkürzt sich die Zeit bis zur maximalen Inhibition auf 12-24 h [140]. 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.

Empfehlung: Wird ein neuroaxiales Verfahren unter Clopidogrel-Therapie geplant, so sollten zwischen der letzten Einnahme und Punktion ein Zeitintervall von 7-10 Tagen eingehalten werden (Grad B, Level III).

Empfehlung: Infolge der langen Zeitspanne bis zur maximalen Thrombozytenaggregationshemmung darf die nächste Clopidogrel-Gabe, sofern keine Loading-Dose erfolgt, sofort nach Katheterentfernung erfolgen (Grad B, Level III).

Die Bedeutung von Thrombozytenfunktionstests in der Vorhersagekraft von Blutungsrisiken [141].

Zur Therapie von Blutungskomplikationen können Thrombozytenkonzentrate verabreicht werden.

Ticlopidin (Ticlid®)

Als Thienopyridin bewirkt Ticlopidin eine ADP-abhängige irreversible Thrombozytenaggregationshemmung.

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 [142].

Nach Metabolisierung über das Cytochrom-P-450-System der Leber entsteht ein aktiver Metabolit [143].

Die maximale Thrombozyteninhibition nach oraler Einnahme von 2x täglich 250 mg 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 [144,145].

Empfehlung: Zentrale Nervenblockaden sollten frühestens 7-10 Tage nach Pausieren des Ticlopidin durchgeführt werden (Grad B, Level III).

Empfehlung: Sofort nach Punktion/Katheterentfernung kann die nächste Dosis verabreicht werden (Grad B, Level III).

Die Bedeutung von Thrombozytenfunktionstests bezüglich der Beurteilung des Blutungsrisikos ist unklar. Zur Therapie der akuten Blutung können Thrombozytentransfusionen verabreicht werden.

Prasugrel (Effient®)

Prasugrel ist ein neues orales Thienopyridin, das über eine irreversible Bindung am P2Y₁₂-Rezeptor die Thrombozytenaggregation hemmt [146,147].

Prasugrel ist zur dualen Plättchenaggregationshemmung in Kombination mit ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und/oder PCI zugelassen [1].

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 Plasmaspitzenkon-

zentrationen (Tmax) des Metaboliten gemessen. Die maximale thrombozytenaggregationshemmende Wirkung liegt bei 75-85% und wird bereits 2-4 h nach Gabe der Loading-Dose erreicht [148]. Die Exkretion der Metaboliten erfolgt zu 68% via Urin, der Rest über die Fäzes [149,150,151]. 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 [3].

Zur Aufsättigung werden 1x60 mg, als Erhaltungsdosis 1x10 mg/d verabreicht. Prasugrel wirkt schneller und effektiver als Clopidogrel.

In mehreren randomisierten klinischen Studien wurde die höhere Effektivität der Thrombozytenaggregationshemmung durch Prasugrel nachgewiesen. Verglichen mit einer dualen Plättchenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel erwies sich die duale Plättchenaggregationshemmung mit 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 zur aortokoronaren Bypassoperation (ACVB-OP) [152,153,154,155].

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 (Grad B, Level III).

Empfehlung: 7 Stunden nach Punktion/Katheterentfernung darf die nächste Dosis (keine Loading-Dose!) verabreicht werden (Grad B, Level III).

Die Durchführung einer Plättchenfunktionsanalytik ermöglicht eine Aussage zur Thrombozytenaggregationsfähigkeit [156].

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

Ticagrelor (Brilique®)

Ticagrelor, zur Gruppe der Cyclopentyltriazolopyrimidine gehörend, ist ein oraler reversibler P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist und hemmt gemeinsam mit mindestens einem aktiven Metaboliten (1/3) die ADP-vermittelte Thrombozytenaggregation [146,157]. Darüber hinaus erhöht Ticagrelor den Adenosin-induzierten koronaren Blutfluss und hemmt die ADP-induzierte Vasokonstriktion [158,159,160].

Im Rahmen einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS ist Ticagrelor indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei medikamentös-, interventionell (PCI)- oder chirurgisch (aortokoronare Bypassoperation)-therapierten Patienten mit akutem Koronarsyndrom [161].

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 [162,133]. 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 1x180 mg, zur Erhaltung 2x90 mg/d verabreicht. Mit einer maximalen Plättchenaggregationshemmung von 70-80% ist Ticagrelor effizienter als Clopidogrel (40-60%) [163].

In der PLATO-Studie wurde die Überlegenheit von Ticagrelor gegenüber Clopidogrel in der Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom nachgewiesen [164]. 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 zur ACVB-OP, konnte ein erhöhtes Blutungsrisiko nachgewiesen werden [164,165].

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 (Grad B, Level III).

Empfehlung: Frühestens 6 h nach Punktion/Katheterentfernung sollte die nächste Gabe erfolgen (Grad B, Level III).

Die Bedeutung von Thrombozytenfunktionstests in der Beurteilung des Blutungsrisikos ist ungewiss.

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

Cangrelor (AR-C69931)

Cangrelor ist ein intravenöser, kurzwirkender, direkter, reversibler P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist. Seine Wirksamkeit wird zurzeit in klinischen Studien erprobt.

Bereits 30 Minuten nach kontinuierlicher intravenöser Applikation von 2-4 µg/kg/min wird ein Steady state mit einer maximalen Thrombozytenaggregationshemmung von 80% erreicht. Infolge der kurzen Halbwertszeit 2,6-9 Minuten ist wenige Minuten nach Beendigung der Infusion die normale Thrombozytenfunktionen wiederhergestellt [166].

Aufgrund der schnellen Erholung der Thrombozytenfunktion erhoffte man, mit Cangrelor den in der perioperativen Phase – z.B. zum „Bridging“ – optimalen

Thrombozytenaggregationshemmer gefunden zu haben. Allerdings konnte in zwei Phase-III-Untersuchungen (CHAMPION PLATFORM Study, CHAMPION PCI Trial) keine Überlegenheit der Cangrelor-Gabe – verglichen mit der Standardtherapie mit Clopidogrel – bei Patienten zur PCI nachgewiesen werden [167,168], so dass beide Studien vorzeitig abgebrochen wurden. In Hinsicht auf Blutungskomplikationen konnte bei vergleichbaren Transfusionsraten in der mit Cangrelor therapierten Gruppe eine erhöhte Inzidenz von Leistenhämatomen nachgewiesen werden. Neuere Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass die frühen ischämischen Ereignisse (48 h–30 d) bei Patienten mit NSTEMI nach PCI unter Cangrelor – verglichen mit Clopidogrel – signifikant reduziert werden können [169]. Diese Ergebnisse wurden in der CHAMPION-Phoenix-Studie an 10.939 Patienten bestätigt. Die Inzidenz intraprozeduraler Stent-Thrombosen als Prädiktor für anschließende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse konnte durch die Gabe von Cangrelor – verglichen mit Clopidogrel – signifikant reduziert werden.

Cangrelor ist bis heute nicht in den Markt eingeführt. Anhand der pharmakologischen Datenlage dürften neuroaxiale Blockaden bereits wenige Stunden nach Beendigung der Infusion sicher durchgeführt werden können.

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

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren, wie Abciximab (ReoPro®), Eptifibatid (Integrilin®), Tirofiban (Aggrastat®), die die gemeinsame Endstrecke der Thrombozytenaggregation inhibieren, stellen die potenteste Form der verfügbaren Thrombozytenaggregationshemmung dar.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten sind reversible Thrombozytenaggregationshemmer, die nur parenteral im Rahmen koronarangiographischer Interventionen eingesetzt werden.

Eptifibatid und Tirofiban werden auch „small molecule GPIs“ genannt; Abciximab hingegen ist als chimärer monoklonaler muriner Antikörper deut-

lich 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 [170].

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten haben durch die verglichen mit Clopidogrel effektiveren P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten Prasugrel und Ticagrelor an Bedeutung verloren. Den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie folgend, sollen GIIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren insbesondere bei Hochrisikopatienten mit angiographischem Nachweis einer hohen Thrombuslast, bei „slow-“ oder „no-reflow“ oder bei thrombotischen Komplikationen erwogen werden. Bei primärer perkutaner Koronarintervention (PCI) können Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten in Kombination mit Heparin bei Patienten ohne Kontraindikationen erwogen werden. Darüber hinaus kann eine Upstream-Therapie (Beginn vor einer PCI) bei Hochrisikopatienten beim Transport zur PCI erwogen werden [2].

Insbesondere bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine operative Myokardrevaskularisation sind GPI aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit eine Alternative zu P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, 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, da zu den häufigsten Nebenwirkungen Blutungen und Thrombozytopenien zählen [171]. Die Inzidenz

der Thrombozytopenie unter Abciximab beträgt 0,3–1% [172] 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 [173].

Da Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren ausschließlich bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen häufig in Kombination mit weiteren Antikoagulantien und Aspirin eingesetzt werden und Bypass-Operationen häufig als Notfalloperation unter Fortsetzung der Antikoagulation erfolgen, sind neuroaxiale Blockaden kontraindiziert [174].

Empfehlung: Wird bei liegendem Epiduralkatheter eine akute Koronarintervention notwendig, kann unter individueller Nutzen-Risiko-Abwägung der Katheter zuvor entfernt oder aber belassen werden (Grad C, Level III).

Empfehlung: 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 jeder Katheterentfernung sollte eine Thrombozytopenie ausgeschlossen werden (Grad B, Level III).

Phosphodiesterase Inhibitoren

Dipyridamol

Dipyridamol (200 mg in Kombination mit ASS 25 mg genannt Aggrenox®) ist ein Pyrimidopyrimidine-Derivat mit vasodilatatorischen und thrombozytenaggregationshemmenden Eigenschaften [175].

Die Kombination aus Dipyridamol und Aspirin wird zur Sekundärprävention des ischämischen Infarkts und transitorisch ischämischer Attacken eingesetzt. Verglichen mit Placebo konnte das Schlaganfallrisiko unter Aspirin- bzw. Dipyridamol-Monotherapie um 18% respektive 16% reduziert werden,

unter einer Kombinationstherapie bei der Präparate sogar um 37% [176]. Aufgrund der signifikant häufigeren Nebenwirkungen Kopfschmerz und gastrointestinale Beschwerden in der Kombinationstherapie bewerten die S3-Leitlinien zur Sekundärprophylaxe des ischämischen Insults (AWMF) die Gabe von Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 100 mg mit dem Empfehlungsgrad A und die Kombinationstherapie mit dem Empfehlungsgrad B [177,178,179,180]. In der PROFESS-Studie sind schwerwiegende Blutungskomplikationen unter Kombinationstherapie mit ASS und Dipyridamol – verglichen mit Clopidogrel-Monotherapie – etwas häufiger [181].

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Applikation beträgt ca. 70%; bei Verabreichung von Retardkapseln wird eine nahezu vollständige Resorption angenommen [182,183,184]. Plasmaspitzenpiegel werden 2-3 h nach Einnahme erreicht. Die Substanz wird glukuronidiert und primär biliär ausgeschieden. Aufgrund der enterohepatischen Rezirkulation beträgt die terminale Halbwertszeit 19 h [176]. Die exakte Zeitdauer bis zur vollständigen Erholung der Thrombozytenfunktion nach Gabe von Dipyridamol ist ungewiss, vermutet werden 2-10 Tage [185]. **Aufgrund der hohen Plasmaeiweißbindung an Albumin und α 1-saures Glykoprotein kann der klinische Effekt reduziert sein [186,187]. Insbesondere in der perioperativen Phase mit hohem Plasmaspiegel von Akut-Phase-Proteinen, wie α 1-saures Glykoprotein, kann die Wirksamkeit deutlich eingeschränkt sein [188].**

Dipyridamol ist assoziiert mit einer erhöhten Blutungsrate insbesondere in Kombination mit Aspirin [189]. 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) [190]. Dem Kopfschmerz als

häufigste Nebenwirkung bei chronischer Anwendung wird die erhöhte Abbruchrate im Rahmen der Sekundärprävention von Schlaganfällen angelastet [191].

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 (Grad B, Level III).

Empfehlung: 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 (Grad B, Level III).

Cilostazol (Pletal®)

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 [192,193,194,195].

Die Zulassung von Cilostazol (2x100 mg/d) wurde 2013 von der European Medicines Agency auf die Anwendung bei Patienten mit Claudicatio intermittens, bei denen eine Lebensstilumstellung (Rauchentwöhnung, gesunde Ernährung) nicht zu einer Symptomverbesserung geführt hat, beschränkt. 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 nicht angewandt werden [196].

Weder in der CASTLE-Studie unter Cilostazol-Monotherapie noch unter Kombinationstherapie mit anderen Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien [197] noch in der 2014 publizierten 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, Aspirin und Clopidogrel ein reduziertes Risiko unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse ohne erhöhtes Blutungsrisiko nachweisen [198].

2,7 h nach oraler Applikation werden Plasmaspitzenpiegel (Tmax) erreicht, ein Steady state wird nach 96 h 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 4-7fach 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 [199]. Die Elimination erfolgt zum überwiegenden Teil renal (74%), 26% werden via Fäzes ausgeschieden. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance <25 ml/min und mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung ist Cilostazol kontraindiziert.

In der Literatur wurde bisher ein spinale epidurales Hämatom nach Katheterentfernung unter Cilostazol-Therapie beschrieben. Das Zeitintervall zwischen Katheterentfernung und letztmaliger Gabe von Cilostazol wurde in diesem Fallbericht nicht genannt [200].

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, ob-

schon der Hersteller elektive Operationen erst nach fünftägiger Pause von Cilostazol empfiehlt. 5 h nach Punktion/Katheterentfernung darf die nächste Dosis eingenommen werden (Grad B, Level III).

Antianggregatorische Prostaglandine

Prostacyclin (PGI₂, z.B. Epoprostenol®, Flolan®) und Prostaglandin E₁ (z.B. Prostavasin®) gehören zu den stärksten endogenen Vasodilatoren und Thrombozytenfunktionshemmern.

Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit von 2-3 Minuten infolge von Hydrolyse wirkt das endogene PGI₂ überwiegend auf benachbarte Zellen (parakrin) [39]. Die Plasmahalbwertszeit des synthetischen Prostacyclin-Analogon Iloprost (Ilomedin®, Ventavis®) hingegen beträgt etwa 30 Minuten [39]. Bereits 2 h nach Infusionsende werden nur noch 10% der Gleichgewichtskonzentration nachgewiesen [201], allerdings konnten sowohl bei Patienten mit pAVK als auch bei Patienten mit Raynaud-Syndrom noch Wochen nach Therapieende klinische Verbesserungen nachgewiesen werden [202,203]. 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 [201,204]. Darüber hinaus wird es im klinischen Alltag zur Therapie des Rechtsherzversagens und zum Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli eingesetzt [39].

Insbesondere bei Patienten unter Kombinationstherapien mit anderen Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern traten Blutungskomplikationen, wie Epistaxis und Hämoptysis, sehr häufig ($\geq 1/10$) auf. Auch lebensbedrohliche und fatal verlaufende Blutungen unter Iloprost wurden beschrieben [204].

Empfehlung: Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, so sollten mindestens 2 h zwischen der Beendigung der Iloprost-Gabe und Punktion/Katheterentfernung verstreichen. Aufgrund der hohen Rate an Thrombozytopenien sollte die Thrombozytenzahl obligat bestimmt werden. Nach der Punktion/Entfernung kann mit der Infusion nach 8 h wieder begonnen werden (Grad B, Level III).

Prostaglandin/Prostazyklin/Epoprostenol (z.B. Flolan®) 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.

Empfehlung: Wird nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse die Indikation zur neuroaxialen Blockade gestellt, so sollten mindestens 10 Minuten zwischen der Beendigung der Epoprostenol/PGE₁-Infusion und Punktion/Katheterentfernung verstreichen. Aufgrund der hohen Rate an Thrombozytopenien sollte die Thrombozytenzahl obligat bestimmt werden. Nach der Punktion/Entfernung kann mit der Infusion nach 8h wieder begonnen werden (Grad B, Level III).

Alternative Heilmittel

Bis zu 50% der Patienten nehmen präoperativ alternative Heilmittel ein, die Angabe erfolgt häufig erst nach dezidiertem Anamnese und bleibt somit oftmals unentdeckt [205]. Führende Substanzen sind Echinacea, Ginkgo biloba,

Knoblauch, Ginseng, Ephedra, Aloe und Zwergepalme. Dabei werden insbesondere Ginkgo, Knoblauch und Ginseng Thrombozytopenien, eine Thrombozytenaggregationshemmung oder eine Interaktion mit Vitamin-K-Antagonisten 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 nicht-steroidaler Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure, die die gerinnungshemmende Wirkung in einigen Untersuchungen erklären können [206]. Fallserien aus Nebenwirkungen von alternativen Heilmitteln weisen als führende Komplikationen Schwermetallvergiftungen, Leberversagen und allergischer Reaktionen auf, während Blutungskomplikationen kaum berichtet werden [207]. 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 [208]. Sowohl für Knoblauch als auch für Ginkgo konnte eine wesentliche Beeinträchtigung der Gerinnung ausgeschlossen werden [209, 210]. Warnungen vor rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei gleichzeitiger Einnahme von alternativen Heilmitteln erscheinen insbesondere bei in Deutschland hergestellten Präparaten unbegründet [174].

Empfehlung: Für die genannten alternativen Heilmittel sind keine Wartezeiten einzuhalten (Grad B, Level III).

Vermeidung von Komplikationen/Patientenüberwachung

Rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren erfordern eine sorgfältige umfangreiche Aufklärung des Patienten und einen in der Punktionstechnik erfahrenen Anästhesisten. Nach Durchführung des neuroaxialen Verfahrens sollen die Pati-

enten solange nachbeobachtet werden, bis die Wirkung der Regionalanästhesie deutlich rückläufig ist. Erkennbar an einer Abnahme der sensorischen Blockade um mindestens zwei Segmente oder einer Rückkehr der motorischen Funktion.

Persistierende/neu aufgetretene 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 selber, 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 spinale epidurales Hämatom ist die Magnetresonanztomographie, da die Blutung hier genau lokalisiert werden kann und in ihrer Ausdehnung sichtbar wird. Wenn keine MRT 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 Myelonkompression und dem Zeitintervall nach Symptombeginn wird entschieden, ob eine schnellstmögliche Laminektomie oder ein primär konservatives Vorgehen präferiert wird. Ein Zeitintervall von mehr als 6–8 h nach Symptombeginn ist prognostisch hinsicht-

lich einer persistierenden neurologischen Symptomatik ungünstig. Idealerweise sollten entsprechende Algorithmen in allen Kliniken, die neuroaxiale Blockaden durchführen, in Form von interdisziplinär gültigen Standard Operating Procedures (SOPs) vorliegen.

Zusammenfassung

Die Durchführung rückenmarksnaher Anästhesien bei Patienten unter geplanter oder fortlaufender Antikoagulation bleibt eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung. Bei Einhaltung des substanzspezifisch erforderlichen Zeitintervalls zwischen letztmaliger Gabe und neuroaxialer Punktion ist das Risiko von spinalen Hämatomen auch bei diesem Patientenkollektivel vertretbar, hat jedoch für den individuellen Patienten bei persistierenden neurologischen Schäden weitreichende Folgen.

In Kombination mit einer Allgemeinanästhesie gilt die thorakale Epiduralanästhesie als Goldstandard für große abdominal- und thoraxchirurgische Eingriffe. Neben der ausgezeichneten perioperativen Analgesie zählen insbesondere die Reduktion pulmonaler Komplikationen, die verkürzte Beatmungsdauer, die verbesserte Magen-Darm-Motilität und ein verminderter Proteinkatabolismus zu den Vorteilen der Epiduralanästhesie.

Vor allem bei abdominal- und thoraxchirurgischen Eingriffen sollten daher auch Patienten unter bestehender Antikoagulation die Vorteile der Epiduralanästhesie nicht grundsätzlich vorenthalten werden.

Das Einhalten von entsprechenden Zeitintervallen zwischen der Gabe von Antikoagulantien und rückenmarksnaher Punktion sowie die Etablierung von Empfehlungen soll dazu beitragen, das Risiko schwerwiegender Blutungen zu reduzieren. Ein atraumatisches Vorgehen und der Verzicht auf Mehrfachpunktionen sind bei Patienten unter Antikoagulation obligat.

Aspirin in kardioprotektiver Dosierung erhöht das Risiko spinaler epiduraler Hämatome nach neuroaxialen Blockaden

nicht. Werden jedoch zeitgleich zusätzliche Antikoagulantien verabreicht, so steigt die Inzidenz von spinalen epiduralen Blutungen. Die Durchführung neuroaxialer Blockaden unter Acetylsalicylsäure und niedermolekularen Heparinen oder Fondaparinux erscheint nach Verlängerung des Zeitintervalls zwischen letzter NMH/Fondaparinux-Gabe und Punktion/Katheterentfernung auf 36–42 h sicher. Bei allen anderen Antikoagulantien, ausgenommen unfractioniertem Heparin, muss zum jetzigen Zeitpunkt von einer neuroaxialen Blockade unter gleichzeitiger Aspirineinnahme abgeraten werden.

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

Trotz fehlender Berichte über spinale epidurale Hämatome unter neueren Antikoagulantien wie Hirudin, Fondaparinux, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban darf nicht der Schluss gezogen werden, dass diese Substanzen bei neuroaxialen Blockaden sicher eingesetzt werden können. Vielmehr ist die geringe Inzidenz spinaler epiduraler Hämatome bei den neueren Substanzen auf zu kleine Studienpopulationen zurückzuführen. Zur abschließenden Beurteilung der Sicherheit der neueren Antikoagulantien bei neuroaxialen Blockaden wären große, prospektive, multizentrische Studien wünschenswert.

Literatur

1. Achenbach S, Szardien S, Zeymer U, Gielen S, HC: Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. Kardiologie 2012;6:283–301. doi:10.1007/s12181-012-0436-5
2. Steg PG, James SK, Atar D, et al: ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.

- Eur Heart J 2012;33(20):2569-619. doi:10.1093/eurheartj/ehs215
3. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llaou JV, Samama CM: Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015
 4. Holtås S, Heiling M, Lönnroth M: Spontaneous spinal epidural haematoma: findings at MR imaging and clinical correlation. *Radiology* 1996;199(2):409-13
 5. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L: Severe Neurological Complications After Central Neuroaxial Blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950-959
 6. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J: Anticoagulants and Spinal-Epidural Anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-1177
 7. Wulf H: Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996;43(12):1260-71. doi:10.1007/BF03013437
 8. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Rowlingson J, Tryba M, Yuan CS: 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
 9. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JAW: 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):179-90
 10. Volk T, Wolf A, Van Aken H, Bürkle H, Wieblack A, Steinfeldt A: Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis from the German network for safety in regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:170-176
 11. Schroeder DR: Statistics: Detecting a Rare Adverse Drug Reaction Using Spontaneous Reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:183-189
 12. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Bürkle J: Rückenmarksnähe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. *Anästh Intensivmed* 2007;48:109-124
 13. Pöpping DM, Wenk M, Van Aken H: Nervenschäden bei Regionalanästhesie – Neurologische Komplikationen durch die Epiduralanalgesie. *AINS* 2012;47(5):336-43
 14. Vandermeulen E: Is anitcoagulation and central neural blockade a safe combination? *Curr Opin Anaesthesiol* 1999;12:539-543
 15. Litz RJ, Gottschlich B, Stehr SN: Spinal Epidural Hematoma After Spinal Anesthesia in a Patient Treated With Clopidogrel and Enoxaparin. *Anesthesiology* 2004;101:1467-1470
 16. Tam NLK, Pac-Soo C, Pretorius PM: Epidural Haematoma After a Combined Spinal-Epidural Anaesthetic in a Patient Treated With Clopidogrel and Dalteparin. *Br J Anaesth* 2006;96:262-265
 17. Cockcroft DW, Gault M: Prediction of Creatinine Clearance From Serum Creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41
 18. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72. doi:10.1378/chest.09-1584
 19. Pisters R, Lane DA, 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):1093-100. doi:10.1378/chest.10-0134
 20. 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):326-50
 21. Fleisher L, Beckman J, Brown K, et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guideline. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(17):e159-241. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.003
 22. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, Itani KMF, Henderson WG, Maddox TM: Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *JAMA* 2013;310(14):1462-72. doi:10.1001/jama.2013.278787
 23. Zeymer U, Kastrati A, Rassaf T, Scholz K-H, Thiele H, Nienaber CA: Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Therapie des akuten Herzinfarkts bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI). *Der Kardiolog* 2013;7(6):410-422. doi:10.1007/s12181-013-0530-3
 24. Baglin T: The role of the laboratory in treatment with new oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013;11 Suppl 1:122-8. doi:10.1111/jth.12227
 25. Douketis JD: Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinical-oriented review with a focus on perioperative management. *Curr Pharm Des* 2010;16(31):3436-3441
 26. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M CA: 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
 27. Rosenthaler N, Bonnet MP, Sessler DI: Selected new antithrombotic agents and neuroaxial anaesthesia for major orthopedic surgery: management strategies. *Anaesthesia* 2007;62:1154-60
 28. Connolly G, Spyropoulos AC: Practical issues, limitations, and periprocedural management of the NOAC's. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36(2):212-22. doi:10.1007/s12399-013-0911-2
 29. Baron TH, Kamath PS, McBane RD: Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24
 30. Liew A, Douketis J: Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant. *Intern Emerg Med* 2013;8(4):77-84
 31. Spyropoulos AC, Douketis J: How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012;120(15):2954-2962
 32. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2010;(003):1-158
 33. Bouma BN, Monsier LO: Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) - how does thrombin regulate fibrinolysis?
 34. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2009
 35. Rao TK, El-Etr A: Anticoagulation Following Placement of Epidural and Subarachnoid Catheters: An Evaluation of Neurologic Sequelae. *Anesthesiology* 1981;55:618-620
 36. Ruff RR, Dougherty J: Complications of Lumbar Puncture Followed by Anticoagulation. *Stroke* 1981;12:879-881
 37. Chaney MA: Intrathecal and Epidural Anesthesia and Analgesia for Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1211-1221

38. Kratz C, Eberhart L, Wulf H, Geldner G, Schirmer U: Einsatz der hochthorakalen Epiduralanästhesie in der Kardiochirurgie an deutschen Kliniken. *Anästh Intensivmed* 2006;47:768-774
39. Thiel H, Roewer N: Anästhesiologische Pharmakotherapie – Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. Stuttgart: Thieme; 2009
40. Geerts WH, Jay RM, Code KI, Chen E, Szalai JP, Saibil EA, Hamilton PA: A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996;335:701-707
41. Sanderink G-J, Guimart CG, Ozoux M-L, Jariwala NU, Shukla UA, 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):225-31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927128>
42. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen M: Fondaparinux Vs Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Major Orthopedic Surgery. A Meta-Analysis of 4 Randomized Double-Blind Studies. *Arch Intern Med* 2002;162:1833-1840
43. http://www.uniklinik-ulm.de/fileadmin/Zentrale_Einrichtungen/Klinische_Chemie/Dokumente/FI_arixtra.pdf
44. 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
45. Danhof M, de Boer A, Magnani HN, Stiekema JC: Pharmacokinetic Considerations on Orgaran (Org 10172). *Haemostasis* 1992;22:73-84
46. Januzzi JL, Jang IK: Heparin Induced Thrombocytopenia: Diagnosis and Contemporary Antithrombin Management. *J Thromb Thrombolysis* 1999;7:259-264
47. Siddiqui MN, Ranasinghe JS, Siddiqui SM: Epidural Hematoma after Epidural Steroid Injection: A Possible Association with Use of Pentosan Polysulfate Sodium. *Anesthesiology* 2001;95(5):1307
48. Cambic CR, Higgins N: Spinal anesthesia in a patient receiving pentosan polysulfate sodium. *Int J Obstet Anesth* 2009;18(4):425-6. doi:10.1016/j.ijoa.2009.05.003
49. Schrör K: Antiplatelet Drugs. A Comparative Review. *Drugs* 1995;50:7-28
50. Verstraete M, Nurmohamed M, Kienast J, Siebeck M, Silling-Engelhardt G, Büller H, Hoet B, Bichler J, Close P: Biologic Effects of Recombinant Hirudin (Cp 39393) in Human Volunteers. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1080-1088
51. Shah A, Feldmann DN: Outcome of the HORIZON-AMI trial: bivalirudin enhances long-term survival in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing angioplasty. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:115-123
52. http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische_klinik/Abteilung_3/pdf/ivandic/Fachinformation_Angiox.pdf
53. http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medizinische_klinik/Abteilung_3/pdf/ivandic/Fachinformation_Angiox.pdf
54. 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
55. Yeh RW, Jang IK: Argatroban: Update. *Am Heart J* 2006;151:1131-1138
56. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52
57. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ: RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52
58. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E, Stangier J, Roth W: The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008;36:386-99
59. Stangier J: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:285-295
60. Stangier J, Clemens A: Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15(1):9-16
61. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Fuhr R: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:47-59
62. 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)
63. 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
64. 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;49:259-68
65. 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;100:1419-26
66. http://www.internist-bad-kreuznach.de/fileadmin/Dokumente/PDF-Dokumente/Pradaxa_Fachinformation.pdf
67. Fuji T, Fujita S, Ujihira T, Sato T: Dabigatran etexilate prevents venous thromboembolism after total knee arthroplasty in Japanese patients with safety profile comparable to placebo. *J Arthroplast* 2010;25:1267-1274
68. 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;3:103-11
69. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, van Dijk CN, Frostick SP, Prins MH, Hettiarachchi R, Hantel S, Schnee J, Büller HR: Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007;370:949-56
70. RE-MOBILIZE Writing Committee, 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 JA: 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
71. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al: 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):2178-85. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02748.x
 72. Helin TA, Pakkanen A, Lassila R, Joutsik-Korhonen L: Laboratory assessment of novel oral anticoagulants: method suitability and variability between coagulation laboratories. *Clin Chem* 2013;59(5):807-14
 73. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000944/WC500057109.pdf
 74. Eriksson BI, Quinlan DJ, WJ: Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:1-22
 75. Laux V, Perzborn E, Kubitz D MF: Preclinical and clinical characteristics of rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:515-23
 76. Weitz JJ, Eikelboom JW SM: New anti-thrombotic drugs. *Chest* 2012;141:120-51
 77. Dürschmied D, Ahrens I BC: Akutes Koronarsyndrom Zukünftiger Stellenwert der Thrombozytenhemmung und der DOAKs. *Kliniker* 2014;43(S1):12-18
 78. http://www.antithrombose.de/datafiles/images/Xarelto_20_mg_Filmdabletten.pdf
 79. Titusville NJP: Rivaroxaban Package Insert
 80. Bassand JP, Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen M, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Murphy SA, Cook-Bruns N, Fox KAA, Verheugt FWA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Gibson CM: ATLAS ACS 2 - TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19
 81. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, Bandel TJ, Beckmann H, Muehlhofer E, Misselwitz F, Geerts W: RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2765-75
 82. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, Sogliani AG, Pap AF, 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;372:31-9
 83. Lassen MR, Agno W, Borris LC, Liebermann JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F Turpie AG. RECORD-3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008;358:2776-86
 84. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD: RECORD4 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009;373:1673-80
 85. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, Gent M, Bandel TJ, 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;91:636-44
 86. Rosencher N, Liau JV, Mueck W, Loewe A, Berkowitz SD, Homering M: Incidence of neuroaxial haematoma after total hip or knee surgery: RECORD programme (rivaroxaban vs enoxaparin). *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:565-72
 87. Jaeger M, Jeanneret B, Schaeren S: Spontaneous spinal epidural haematoma during Factor Xa inhibitor treatment (Rivaroxaban). *Eur Spine J* 2012;21(4):433-5
 88. 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
 89. Siegal DM, Cuker A: Reversal of novel anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb Thrombolysis* 2013;35:391-8
 90. Kaatz, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, Chan AK, James A, Moll S, Ortel TL, Van Cott EM, Ansell J: Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87(1):141-5
 91. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC, Zhang D: Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009;37:74-81
 92. [https://www.eliquis.de/Images/8196_Fachinformation_ELIIQUIS-2_5mg-Filmdabletten\[1\].pdf](https://www.eliquis.de/Images/8196_Fachinformation_ELIIQUIS-2_5mg-Filmdabletten[1].pdf)
 93. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilari R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Wallentin L: APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with antiplatelet therapy after coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699-708
 94. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al: Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thrombembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799-808. doi:10.1056/NEJMoa1302507
 95. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerdal M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, et al: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365(981-92)
 96. Mega JL: A new era for anticoagulation in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:1052-3
 97. Lassen MR, Gallus A, Raskkob GE, Pineo G, et al: ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010;363:2487-98
 98. Lassen MR, Raskkob GE, Gallus A, Pineo G, et al: ADVANCE-2 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *Lancet* 2010;375:807-15
 99. 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):807-15. doi:10.1016/S0140-6736(09)62125-5
 100. Zafar MU, Vorchheimer DA, Gaztanaga J, Velez M, Yadegar D, Moreno PR, Kunitada S, Pagan J, Fuster V, Badimon JJ: 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
101. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, et al: Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010;50(7): 743-753
 102. Matsushima N, Lee F, Sato T, Weiss D, et al: 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
 103. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, Hanyok J, Patel I, Shi M, Salazar D, McCabe CH, et al: 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 infarct. *Am Heart J* 2010;160(4):635-641
 104. Plitt A, Giugliano RP: Edoxaban: Review of Pharmacology and Key Phase I to III Clinical Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;1-8
 105. Fujita S, Fujii T, et al: Safety and efficacy of edoxaban in patients undergoing hip fracture surgery. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2010;37:A95
 106. Büller HR, Décosus H, Grosso MA, et al: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406-15. doi:10.1056/NEJMoa1306638
 107. Horlocker TT, Wedel DJ, Schlichting JL: Postoperative Epidural Analgesia and Oral Anticoagulant Therapy. *Anesth Analg* 1994;97:89-93
 108. Odoom JA, Sih IL: Epidural Analgesia and Anticoagulant Therapy. Experience with One Thousand Cases of Continuous Epidurals. *Anaesthesia* 1983;38:254-259
 109. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al: 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
 110. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, Gorenk B, Hennerici MG, Iung B, Kelm M, Kjeldsen KP, Kristensen SD, Lopez-Sendon J, Pelosi P, Philippe F, Pierard L, Ponikowski P, Schmid JP, Sellevold OF, Sicari R, Van den Berghe G, Verm TM: Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769-812
 111. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al: 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
 112. Newsome LT, Weller RS, Gerancher JC, Kutcher MA, et al: Coronary stents II. Perioperative considerations and management. *Anesth Analg* 2008;107:570-590
 113. Benzon HT, McCarthy RJ, Benzon HA, Kendall MC, Robak S, Lindholm PF, Kallas PG, Katz JA: Determination of residual antiplatelet activity of clopidogrel before neuraxial injections. *Br J Anaesth* 2011;107(6):966-71. doi:10.1093/bja/aer298
 114. George JN: Platelets. *Lancet* 2000; 355:1531-9
 115. Benedek IH, Joshi AS, Pieniaszek HJ, King Sy, et al: Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1995;35:1181-6
 116. 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
 117. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, et al: Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):456-9. doi:10.1016/j.jacc.2004.11.041
 118. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al: Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110(16):2361-7. doi:10.1161/01.CIR.0000145171.89690.B4
 119. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, et al: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809-17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12017164>
 120. Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, et al: 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
 121. 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
 122. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al: Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003;108(10):1191-5. doi:10.1161/01.CIR.0000087593.07533.9B
 123. Gladding PA, Webster MW, Farrell HB, Zeng IS, Park R, et al: The Antiplatelet Effect of Six Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Their Pharmacodynamic Interaction with Aspirin in Healthy Volunteers. *Am J Cardiol* 2008;101:1060-3
 124. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, et al: 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
 125. McQuaid KR, Laine L: 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
 126. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, Wehner P: Aspirin and Postoperative Bleeding After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Surg* 2002;235(6):820-827
 127. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al: Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2014;370(16):1494-503. doi:10.1056/NEJMoa1401105
 128. 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
 129. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, et al:

- Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 1995;80:303-309
130. Horlocker TT, Bajwa ZH, Ashraf Z, Khan S, Wilson JL, Sami N, Peeters-Asdourian C, Powers CA, Schroeder DR, Decker PA, et al: Risk assessment of hemorrhagic complications associated with non-steroidal antiinflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg* 2002;95:1691-97
 131. Stafford-Smith M: Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996;43:129-141
 132. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, et al: Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360(354-62)
 133. Teng R, Butler K: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66:487-96
 134. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348:1329-1339
 135. Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, Gorchakova O, Lazar A, von Beckerath N, Schömig A, et al: Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemost* 2004;92:311-6
 136. Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, et al: Pharmacokinetic profile of ¹⁴C-labeled clopidogrel. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:29-33
 137. Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvalle C, Aiach M, Lechat P GP: Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006;108:2244-7
 138. Farid NA, Payne CD, Small DS, Winters KJ, Ernest CS II, Brandt JT, Darstein C, Jakubowski JA, et al: Cytochrome P 450 3A inhibition by ketoconazole affects prasugrel and clopidogrel pharmacokinetics and pharmacodynamics differently. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:735-41
 139. Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, Gandhi A, Ryan K, Horenstein RB, Damcott CM, Pakyz R, Tantry US, Gibson Q, Pollin TI, Post W, Parsa A, Mitchell BD, Faraday N, Herzog W, et al: Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy. *JAMA* 2009;302:849-57
 140. Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, Bestehorn HP, Büttner HJ NF: 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;111:2560-4
 141. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al: Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141 (2 Suppl):e326S-50S. doi:10.1378/chest.11-2298
 142. Quinn MJ, Fitzgerald DJ: Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100:1667-1672
 143. Farid NA, Kurihara A, Wrighton SA: Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:126-142
 144. Weber AA, Schrör K: Pharmacology of ticlopidine and clopidogrel in comparison with acetylsalicylic acid. *Internist* 1997; 38:1115-1120
 145. Bur T, Larsson R, Berglund U, Donat F, et al: Pharmacokinetics and effect of ticlopidine on platelet aggregation in subjects with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1997; 37(108-115)
 146. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, et al: Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol* 2009;103:40-51
 147. Niitsu Y, Jakubowski JA, Sugidachi A, et al: Pharmacology of CS-747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent with in vivo P2Y₁₂ receptor antagonist activity. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:184-194
 148. Bhatt DL: Prasugrel in clinical practice. *N Engl J Med* 2009;361:940-942
 149. Rehmel JL, Eckstein JA, Farid NA, Heim JB, Kasper SC, Kurihara A, Wrighton SA, et al: Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos* 2006;34:600-7
 150. Farid NA, Smith RL, Gillespie TA, Rash TJ, Blair PE, Kurihara A, et al: The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos* 2007;35:1096-1104
 151. Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, Farid NA, Payne CD, Zhu J, Warner MR, Naganuma H, et al: 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
 152. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, et al: Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent – a review of pre-clinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev* 2007;25:357-74
 153. Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, et al: Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in Percutaneous Coronary Intervention Results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally. *Circulation* 2005;111:3366-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502815
 154. 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, et al: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357(2001-15)
 155. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann FJ, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM: PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. 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 Infarction. *Circulation* 2007; 116:2923-32
 156. Kaur J, Jones N, Mallet S: Thromb-elastography platelet mapping is a useful preoperative tool in surgical patients taking antiplatelet medication. *Br J Anaesth* 2009;103:304
 157. Springthorpe B, Bailey A, Barton P, Birkinshaw TN, Bonnert RV, Brown RC, Chapman D, Dixon J, Guile SD,

- Humphries RG, Hunt SF, Ince F, Ingall AH, Kirk IP, Leeson PD, Leff P, Lewis RJ, Martin BP, McGinnity DF, Mortimore MP, Paine SW, Pairedeau G, Patel A, et al: From ATP to AZD6140: the discovery of an orally active reversible P2Y₁₂ receptor antagonist for the prevention of thrombosis. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:6013-8
158. Nawarskas JJ, Clark SM: A novel reversible oral antiplatelet agent. *Cardiol Rev* 2011;19:95-100
159. Trumel C, Payastre B, Plantavid M, Hechler B, Viala C, Presek P, Martinson EA, Caznave JP, Chap H, et al: 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
160. Wihlborg A, Wang L, Braun OÖ, et al: ADP receptor P2Y₁₂ 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
161. Arzneimittelkommission, (AkdÄ) der deutschen Ä. BriliqueTM (Ticagrelor) 2011:2-3
162. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, et al: Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038-47
163. Storey RF, Husted S, Harrington RA, Heptinstall S, Wilcox RG, Peters G, Wickens M, Emanuelsson H, Gurbel P, Grande P, et al: Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852-1856
164. 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, et al: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57
165. Schomig A: Ticagrelor: is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field. *N Engl J Med* 2009;361:1108-11
166. Norgard NB: Cangrelor: A novel P2Y₁₂ receptor antagonist. *Expert Opin Invest Drugs* 2009;18:1219-1230
167. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al: Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361(24):2330-41. doi:10.1056/NEJMoa0908629
168. Harrington R a, Stone GW, McNulty S, et al: Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361(24):2318-29. doi:10.1056/NEJMoa0908628
169. White HD, Chew DP, Dauerman HL, Mahaffey KW, Gibson CM, Stone GW, Gruberg L, Harrington RA, et al: Reduced immediate ischemic events with cangrelor in PCI: a pooled analysis of the CHAMPION trials using the universal definition of myocardial infarction. *Am Heart J* 2012;163:182-190
170. Muniz-Lozano A, Rollini F, Franchi F, et al: Update on platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: recommendations for clinical practice. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2013;7(4):197-213
171. Harrington RA, Armstrong PW, Graffagnino C, et al: 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
172. Collier BS: Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost* 2001;86:427-443
173. Bhatt DL, Topol EJ: Current role of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2000;284:1549-1558
174. Gogarten W, Vandermeeulen 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
175. Gamboa A, Abraham R, Diedrich A, Shibao C, Paranjape SY, Farley G, et al: Role of adenosine and nitric oxide on the mechanisms of action of dipyridamole. *Stroke* 2005;36:2170-5
176. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, et al: European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13
177. http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/LL_23_2012_sekundaerprophylaxe_des_ischaemischen_insults.pdf
178. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, et al: Executive summary: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:71-109
179. Albers GW, Amarencu P, Easton JD, Sacco RL, et al: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:630-9
180. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Sacco RL, et al: Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39:1647-52
181. Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al: Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359(12):1238-51. doi:10.1056/NEJMoa0805002
182. Lehmann CR, Locke K, Pierson WP, Shaffer PJ, et al: Persantine bioavailability problems. *Clin Pharm* 1984;3:14-5
183. Fitzgerald GA: Dipyridamole. *N Engl J Med* 1987;316:1247-57
184. Derendorf H, Vandermaelen CP, Brickl RS, MacGregor TR, et al: Dipyridamole bioavailability in subjects with reduced gastric acidity. *J Clin Pharmacol* 2005;45:845-50
185. Hall R, Mazer DC: Antiplatelet Drugs: A Review of Their Pharmacology. *Anesth Analg* 2011;112(2):292-318. doi:10.1213/ANE.0b013e318203f38d
186. Mahony C, Wolfram KM, Cocchetto DM, et al: Dipyridamol kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31:330-8
187. Yokogawa K, Shimomura S, Yamamoto K, et al: Involvement of alpha1-acid glykoprotein in inter-individual variation of disposition kinetics of ropivacaine following epidural infusion in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Pharm Pharmacol* 2007;59:67-73
188. Holley FO, Ponganis KV, Stanski DR: Effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:234-51
189. Serebruany VL, Malinin AI, Eisert RM, et al: Risk of bleeding complications with antiplatelet agents: meta-analysis of 338,191 patients enrolled in 50 randomized controlled trials. *Am J Hematol* 2004;75:40-47

190. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, Stanton EB, Bom HS, Leppo J, et al: Safety of dipyridamol testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. *J Nucl Cardiol* 1995;2:3-17
191. Weinberger J: Adverse effects and drug interactions of antithrombotic agents used in prevention of ischaemic stroke. *Drugs* 2005;65:461-71
192. Chapman TM, Goa KL. Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3(2):117-38
193. Takahashi S, Oida K, Fujiwara R, Maeda H, Hayashi S, Takai H, Tamai T, Nakai T, et al: 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):900-6
194. Hayashi S, Morishita R, Matsushita H, Nakagami H, Taniyama Y, Nakamura T, Aoki M, Yamamoto K, Higaki J, et al: Cyclic AMP inhibited proliferation of human aortic vascular smooth muscle cells, accompanied by induction of p53 and p21. *Hypertension* 2000;35:237-43
195. Lee TM, Su SF, Hwang JJ, et al: Differential lipogenic effects of cilostazol and pentoxifylline in patients with intermittent claudication: potential role for interleukin-6. *Atherosclerosis* 2001;158(2):471-6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583728>
196. Agency EM: European Medicines Agency recommends restricting use of cilostazol-containing medicines. 2013;44(March):4-7
197. 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
198. Chen Y, Zhang Y, Tang Y, Huang X, et al: 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
199. Woo SK, Kang WK, Kwon K-I: Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:246-252
200. Kaneda T, Urimoto G, Suzuki T: Spinal epidural hematoma following epidural catheter removal during antiplatelet therapy with cilostazol. *J Anesth* 2008;22:290-293
201. <http://www.pharmazie.com/graphic/A/60/1-22460.pdf>
202. Szczeklik A, Nizankowski R, Slawinski S, Szczeklik G, Gluzsko P, et al: Successful therapy of advanced arteriosclerosis obliterans with prostacyclin. *Lancet* 1979;1111-1114
203. Dowd PM, Martin MFR, Cooke ED, Bowcock SA, Jones R, Dieppe PA, et al: Treatment of Raynaud's phenomenon by intravenous infusion of prostacyclin (PGI₂). *Br J Dermatol* 1982;106:81-89
204. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000474/WC500048691.pdf
205. Wang SM, Caldwell-Andrews AA, Kain ZN: The Use of Complementary and Alternative Medicines by Surgical Patients: A Follow-Up Survey Study. *Anesth Analg* 2003;97:1010-1015
206. Fugh-Berman A: Herb-Drug Interactions. *Lancet* 2000;355:134-138
207. Farah MH, Edwards R, Lindquist M, Leon C, et al: International Monitoring of Adverse Health Effects Associated with Herbal Medicines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9:105-112
208. Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, et al: Spontaneous Spinal Epidural Hematoma with Associated Platelet Dysfunction from Excessive Garlic Ingestion: A Case Report. *Neurosurgery* 1990;26:880-882
209. Rahman K, Billington D: Dietary Supplementation with Aged Garlic Extract Inhibits ADP-Induced Platelet Aggregation in Humans. *J Nutr* 2000;130:2662-2665
210. 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.

Korrespondenz- adresse

**Dr. med.
Katrin Waurick**



Klinik für Anästhesiologie,
operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
Gebäude A 1
48149 Münster, Deutschland
E-Mail: k.broeking@gmx.com