

# Perioperatives Gerinnungsmanagement bei oraler Antikoagulation

Bei Patienten mit oraler Langzeitantikoagulation erfordert das perioperative Vorgehen im Hinblick auf die Gerinnung besondere Aufmerksamkeit. Unter den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist häufig ein Pausieren und eine Überbrückung der oralen Antikoagulation mit kürzer wirkenden Heparinen („bridging“) notwendig. Durch die Zulassung direkter oraler Antikoagulantien (DOAK), die sich pharmakologisch und klinisch deutlich von VKA unterscheiden, bestehen Unsicherheiten im perioperativen Management. Eine pragmatische, mit klinischer Erfahrung unterlegte Zusammenfassung der Datenlage mit Entscheidungshilfen für den praktischen Chirurgen ist daher dringend erforderlich.

## Orale Antikoagulation

Eine orale Antikoagulation ist mit den seit über 50 Jahren zugelassenen VKA bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern, mechanischem Herzklappenersatz und zur Behandlung und Sekundärprophylaxe von venösen Thromboembolien gängige Praxis. Mit der Verfügbarkeit der DOAK stehen Präparate zur oralen Antikoagulation zur Verfügung, die hinsichtlich Pharmakokinetik, Nahrungs- und Arzneimittelinteraktionen und der fehlenden Notwendigkeit regelmäßiger Gerinnungskontrollen Vorteile gegenüber den etablierten VKA aufweisen. Zugelas-

sen sind diese bereits zur Primärprävention von venösen Thromboembolien nach chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz, zur Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und der Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie (letztere nur Rivaroxaban, [1, 5, 27]). Jährlich müssen sich etwa 10% der Patienten unter Langzeitantikoagulation einem elektiven oder Notfallchirurgischen Eingriff unterziehen [8]. In bestimmten Patientenkollektiven mit oraler Langzeitantikoagulation liegt dieser Anteil sogar bei bis zu 25% [18]. Deshalb ist die Frage nach dem perioperativen Management der Antikoagulation von erheblicher Bedeutung [13].

## Perioperative Risikoabschätzung

Die Entscheidung für das perioperative Vorgehen bei Patienten mit Langzeitantikoagulation erfordert eine individuelle Abschätzung des Blutungsrisikos sowie des Risikos für thromboembolische Komplikationen.

## Blutungsrisiko

Ist ein elektiver Eingriff bei Patienten mit oraler Antikoagulation notwendig, stellt sich primär die Frage, ob der Eingriff mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist und ein Pausieren der oralen Antikoa-

gulation erforderlich macht. Bei kleineren Eingriffen wie der Punktion eines Pleuraergusses, Aszites und einfachem Gelenkerguss sollte bei chronischer Antikoagulation mit VKA die Notwendigkeit zur Indikation kritisch diskutiert werden und bei gegebener Indikation eine Kontrolle der Gerinnungsparameter vor dem Eingriff erfolgen. Sind diese im therapeutischen Bereich, ist die Gefahr der Blutung so gering, dass auch unter den konventionellen VKA eine Fortführung der Therapie möglich ist [24]. Auch bei kleineren zahnmedizinischen und dermatologischen Eingriffen sowie Staroperationen empfiehlt das American College of Chest Physicians eine Fortsetzung der Therapie mit VKA [13]. Entsprechende Leitlinien für Deutschland fehlen bisher.

Dagegen besteht bei größeren Interventionen, wie z. B. Hüftgelenkersatz, Operationen an gut durchbluteten Organen wie z. B. Niere, Leber und Milz, als auch urologischen Eingriffen ein deutlich erhöhtes intra- und postoperatives Blutungsrisiko [7, 11]. Bei diesen Interventionen sowie bei Eingriffen nahe des Zentralnervensystems, bei denen selbst kleinere Blutungen schwere Komplikationen zur Folge haben, sollte die orale Antikoagulation präoperativ unterbrochen werden, um das Blutungsrisiko zu minimieren [11, 24].

Zusätzlich zu dem unmittelbar mit dem operativen Eingriff verbundenen

**Tab. 1** HAS-BLED-Score zur Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos

		Score
H	Hypertonie	1
A	Abnorme Nieren- oder Leberfunktion	1 oder 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutung	1
L	Labiler International Normalized Ratio	1
E	Alter (>65 Jahre)	1
D	Antithrombozytäre Medikamente, NSAR oder Alkohol	1 oder 2
Gesamt		9

Ein Score von  $\geq 3$  weist auf ein hohes intra- oder postoperatives Blutungsrisiko hin. *NSAR* nichtsteroidale Antirheumatika.

Blutungsrisiko muss das individuelle Blutungsrisiko berücksichtigt werden. Mit Hilfe des HAS-BLED-Scores (■ Tab. 1) können Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko identifiziert werden [20, 21]. Liegt ein Score von mindestens 3 vor, besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko [21].

### Thromboembolische Komplikationen

Das Risiko thromboembolischer Komplikationen ist abhängig von der Grunderkrankung, welche die Indikation für die Langzeitantikoagulation darstellt, und dem operativen Eingriff (■ Tab. 2, [24, 28]).

Zur Abschätzung des Embolierisikos bei Vorhofflimmern wird in den Leitlinien der CHADS<sub>2</sub>-Score empfohlen [14]. Fehlen beim Vorhofflimmern zusätzliche Risikofaktoren (CHADS<sub>2</sub>-Score von 0), beträgt das Risiko für embolische Ereignisse 1–2% jährlich. Patienten mit einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 6 unterliegen einer adjustierten Schlaganfallhäufigkeit von fast 20% [4, 14, 24]. Darüberhinaus gibt es noch den erweiterten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score, der das Risiko für thromboembolische Komplikationen präziser abschätzen soll, im klinischen Alltag bisher aber eher eine untergeordnete Rolle spielt [6].

Das Risiko thromboembolischer Komplikationen nach venöser Thromboembolie (VTE) ist innerhalb der ersten 3 Monate nach dem Ereignis oder bei Vorliegen von Thrombophiliedefekten hoch

**Tab. 2** Risikoabschätzung thromboembolischer Komplikationen

Risiko	Niedrig <5%	Mittel 5–10%	Hoch >10%
Vorhofflimmern	CHADS <sub>2</sub> -Score 0-2	CHADS <sub>2</sub> -Score 3-4	CHADS <sub>2</sub> -Score 5-6 Zerebrale Ischämie <3 Monate
VTE	Einmalige VTE >12 Monate Keine weiteren Risikofaktoren	VTE 3–12 Monate Rezidivierende TVT	Akute VTE <3 Monate Schwere Thrombophiliedefekte
Malignom			

VTE venöse Thromboembolie, CHADS<sub>2</sub>-Score klinisches Rating zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos, das bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns besteht, TVT tiefe Venenthrombose.

**Tab. 3** Übersicht über das Absetzungsintervall bei DOAK vor einem elektiven Eingriff

Direktes orales Antikoagulans	Geschätzte Halbwertszeit (h)	Absetzungsintervall vor dem elektiven Eingriff bei	
		Normalem Blutungsrisiko (Tage)	Hohem Blutungsrisiko, Eingriff nahe des Zentralnervensystems (Tage)
<b>Dabigatran</b>			
Nierenfunktion			
KrCl $\geq 80$ ml/min	etwa 13	1	2
KrCl $\geq 50$ bis <80 ml/min	etwa 15	1–2	2–3
KrCl $\geq 30$ bis <50 ml/min	etwa 18	2–3	4
KrCl <30 ml/min	etwa 27	5	>5
<b>Rivaroxaban</b>	5–13	1	1,5–2
<b>Apixaban</b>	etwa 12	1–2	2

KrCl Kreatinin-Clearance.

(>10% jährlich). Liegt das Ereignis dagegen länger zurück oder war der Auslöser der VTE ein operativer Eingriff, ist das Risiko für ein erneutes thromboembolisches Ereignis <5% jährlich [11, 24].

Zusätzlich zu den genannten Grunderkrankungen, die das thromboembolische Risiko erhöhen, muss das Risiko bedingt durch den operativen Eingriff berücksichtigt werden. Abhängig vom Ausmaß der Operation kann durch eine Aktivierung der Gerinnungskaskade das Risiko für ein embolisches Ereignis vor allem bei Hüftfrakturen und anderen großen Verletzungen auf das 10-Fache ansteigen [24].

### Spezifische Unterschiede von VKA und DOAK

Basierend auf den unterschiedlichen Wirkmechanismen von VKA und DOAK unterscheiden sich die oralen Antikoagulanzen in klinisch relevanten Eigenschaften. Die VKA führen indirekt – über die Inhibition der Vitamin-K-abhängigen  $\gamma$ -Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie der gerinnungshemmenden Proteine C und S – zu einer Verminderung von aktiven Gerin-

nungsfaktoren. Dagegen hemmen DOAK direkt und reversibel den Gerinnungsfaktor Xa (Rivaroxaban und Apixaban) bzw. Gerinnungsfaktor IIa (Thrombin und Dabigatran) [5, 19, 27].

### Wirkeintritt und Elimination

Der Wirkmechanismus erklärt sowohl den verzögerten Wirkungseintritt der VKA nach 48–72 h, während dieser unter DOAK bereits nach 1–4 h erfolgt, als auch die unterschiedlich langen Halbwertszeiten (HWZ) von 125–160 h unter Phenprocoumon vs. 5–18 h unter den DOAK. Unter dem direkten Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban, der zu zwei Dritteln hepatisch eliminiert wird, werden HWZ zwischen 5 und 9 h bei jüngeren Patienten und 9 bis 13 h bei Patienten >75 Jahren erreicht [2]. Apixaban, das ebenfalls zum überwiegenden Teil hepatisch metabolisiert wird, weist eine HWZ von etwa 12 h auf [5]. Dabigatran wird dagegen zu 85% unverändert renal ausgeschieden, sodass die HWZ bei einer Kreatinin-Clearance  $\geq 80$  ml/min 13 h beträgt und sich bei eingeschränkter Kreatinin-Clearance von  $\geq 30$  bis <50 ml/min auf 18 h verlängert

R. Eisele · N. Melzer · P. Bramlage

## Perioperatives Gerinnungsmanagement bei oraler Antikoagulation

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Das perioperative Gerinnungsmanagement bei Patienten mit oraler Antikoagulation hat die Reduktion möglicher Blutungskomplikationen eines chirurgischen Eingriffs zum Ziel.

**Fragestellung.** Ziel war die Zusammenfassung der aktuellen Datenlage mit Empfehlungen zum praktischen Vorgehen für chirurgische Kollegen.

**Material und Methoden.** Narrative Übersicht zur Datenlage mit 31 Quellen aus den Jahren 2000 bis 2013.

**Ergebnisse.** Jeder perioperativen Entscheidung über die Fortsetzung einer oralen Antikoagulation geht eine Einschätzung des Blutungs- und Thromboembolierisikos voraus. Dabei kann, bei niedrigem Blutungsrisiko, in der Regel die orale Antikoagulation fortgeführt werden. Dagegen ist bei größeren Interventionen mit moderatem bis hohem Blu-

tungsrisiko ein Pausieren von Phenprocoumon mit vorübergehender Überbrückung notwendig. Dabei ist das Absetzen von Phenprocoumon 7–9 Tage präoperativ und eine Heparin-gabe meist mit niedermolekularen Heparinen (NMH) in Abhängigkeit des „international normalized ratio“ gängige Praxis.

Im Gegensatz hierzu wird das perioperative Management unter den direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) konträr diskutiert. Basierend auf der Pharmakokinetik der DOAK wird einerseits eine Minimierung des antikoagulationsfreien Intervalls von 2–4 Halbwertszeiten (HWZ) präoperativ (1–5 Tage) mit einer frühzeitigen Wiederaufnahme postoperativ empfohlen, sodass sich eine Überbrückung erübrigt. Von chirurgischer Seite wird dagegen häufig ein deutlich längeres Intervall von 5 Tagen präoperativ bis minimal 2 Tage postoperativ favorisiert, um eine ausrei-

chende Hämostase zum Zeitpunkt der Operation sicherzustellen. Dabei sollte – abhängig vom Thromboembolierisiko – eine Überbrückung erfolgen. Begründet wird diese Empfehlung mit der zum jetzigen Zeitpunkt begrenzten Datenlage und der fehlenden Möglichkeit der Antagonisierung.

**Schlussfolgerung.** Das perioperative Gerinnungsmanagement ist auch heute noch eine Herausforderung. Während es zu Phenprocoumon konsolidierte Entscheidungshilfen gibt, wird das Vorgehen unter eine DOAK-Therapie aufgrund begrenzter Daten noch kontrovers diskutiert.

### Schlüsselwörter

Thromboembolie · Niedermolekulares Heparin · Antikoagulantien · International Normalized Ratio · Risikoabschätzung

## Perioperative management of anticoagulation

### Abstract

**Background.** The aim of the perioperative management of anticoagulation in patients with long-term oral anticoagulation is to minimize bleeding complications of surgical interventions.

**Objectives.** We aimed to give a summary of current data and to give practical recommendations for colleagues practicing surgery.

**Material and methods.** This article gives a narrative overview of available data from 31 publications between 2000 and 2013.

**Results.** Every perioperative decision on whether to continue oral anticoagulation is preceded by an assessment of the risk of bleeding and embolism. In cases with a low risk of bleeding, oral anticoagulation can usually be continued. In contrast, for larger interventions with a moderate to high risk of

bleeding, a discontinuation of phenprocoumon with temporary bridging is required. In this case it is common practice to discontinue phenprocoumon 7–9 days preoperatively and administer heparin mostly in the form of low molecular weight heparin (LMWH) depending on the international normalized ratio (INR).

In contrast perioperative management of direct oral anticoagulants (DOAC) is discussed controversially. Based on the pharmacokinetics of the DOAC, the recommendations are to minimize the anticoagulation-free interval to 2–4 half-lives (HWZ) preoperatively (1–5 days) and early postoperative restart. In this case no bridging is necessary. On the other hand, an early interruption of DOAC 5 days prior to surgery to a minimum of 2 days postopera-

tively is favored by some surgeons to assure an adequate perioperative hemostasis. Depending on the risk of thromboembolism, bridging is required. These recommendations are justified by limited clinical experience and the absence of antagonism.

**Conclusion.** The perioperative management of coagulation is still a challenge. While there are consolidated decision aids for phenprocoumon, the approach under DOAC treatment is still controversial due to limited data.

### Keywords

Thromboembolism · Low molecular weight heparin · Anticoagulants · International normalized ratio · Risk assessment

(**Tab. 3**). Bei einer schweren Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min sollte Dabigatran nicht angewendet werden [27], Rivaroxaban und Apixaban sind bei einer Kreatinin-Clearance <15 ml/min kontraindiziert.

### Monitoring

Im Gegensatz zu dem engen therapeutischen Fenster der VKA mit der Notwen-

digkeit häufiger Messungen des International Normalized Ratio (INR) und entsprechenden Dosisanpassungen zeichnen sich DOAK durch ihre vorhersagbare Dosis-Wirkungs-Beziehung aus. Engmaschige Kontrollen der Gerinnungsparameter sind deshalb nicht notwendig [1, 5, 27]. Ist klinisch eine Abschätzung der aktuellen Gerinnungssituation gewünscht, muss berücksichtigt werden, dass die Einnahme von DOAK – durch die sehr zentrale

Rolle des Thrombins in den routinemäßig erhobenen Gerinnungsparametern – zu einer Erhöhung von Quick, Prothrombinzeit (PT), INR und aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) führt. Für Dabigatran konnte gezeigt werden, dass die aPTT im unteren Bereich direkt abhängig von der Serumkonzentration ist, die Sensitivität aber bei hoher Konzentration abnimmt. Eine Erhöhung von aPTT auf das 2-Fache des oberen Grenzwerts

(Talspiegel) kann auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hinweisen, während bei einer aPTT im Referenzbereich kein relevanter gerinnungshemmender Effekt zu erwarten ist. Auch die Thrombinzeit (TZ) reagiert sehr sensitiv auf Dabigatran, während PT und INR zur Abschätzung der Gerinnungssituation ungeeignet sind [3, 27]. Im Gegensatz hierzu werden die Veränderungen von INR, PT und aPTT unter Rivaroxaban und Apixaban nicht zur Abschätzung der antikoagulatorischen Situation empfohlen [5, 19].

Soll die Wirksamkeit von Rivaroxaban und Apixaban gemessen werden, kann dies durch eine Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität erfolgen [1, 5]. Die Wirkung von Dabigatran kann über eine Messung der direkten Thrombininhibitoren mittels der Ecarin-Gerinnungszeit (ECT) bestimmt werden. Auch besteht mit dem kalibrierten Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test, einem sensitiven verdünnten TZ-Assay, die Möglichkeit der direkten Messung der Thrombinaktivität im Plasma, welche linear mit der Dabigatran-Plasmakonzentration korreliert [30].

Während die Wirkung der VKA durch die Gabe von Vitamin K antagonisiert werden kann, befinden sich Antidots für DOAK erst in der Entwicklung. Dabigatran kann über eine forcierte Diurese oder – aufgrund der geringen Plasma-Protein-Bindung – über Hämodialyse/Hämoperfusion eliminiert werden [27]. Rivaroxaban und Apixaban haben dagegen eine hohe Plasma-Protein-Bindung von etwa 90%, weshalb angenommen wird, dass sie nicht dialysierbar sind [1, 5, 30].

## Wechselwirkungen

Eine vielfach kritisierte Eigenschaft der VKA sind die zahlreichen Arzneimittelinteraktionen. Wenn auch in geringerer Anzahl, müssen unter den DOAK ebenfalls potenzielle Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln beachtet werden. Rivaroxaban und Apixaban werden über CYP3A4 und das P-Glykoprotein (P-gp) metabolisiert. Eine begleitende Medikation mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie den Azol-Antimykotika und HIV-Protease-Inhibitoren wird deshalb nicht empfohlen [5, 19]. Die gleichzeitige Gabe von P-gp-Induktoren, wie Rifampicin, Pheno-

barbital, Phenytoin, Carbamazepin und Johanniskraut, bewirkt eine Wirkungsabschwächung und sollte mit Vorsicht verabreicht werden. Dabigatran ist dagegen ein Substrat des Efflux-Transporters P-gp. Die Kombination mit starken P-gp-Inhibitoren wie z. B. Azol-Antimykotika, Ciclosporin und Tacrolimus oder starken P-gp-Induktoren wie z. B. Rifampicin und Phenytoin ist deshalb kontraindiziert bzw. unter engmaschiger klinischer Überwachung zu geben [3, 27].

## Datenlage zur Überbrückung mit Heparinen

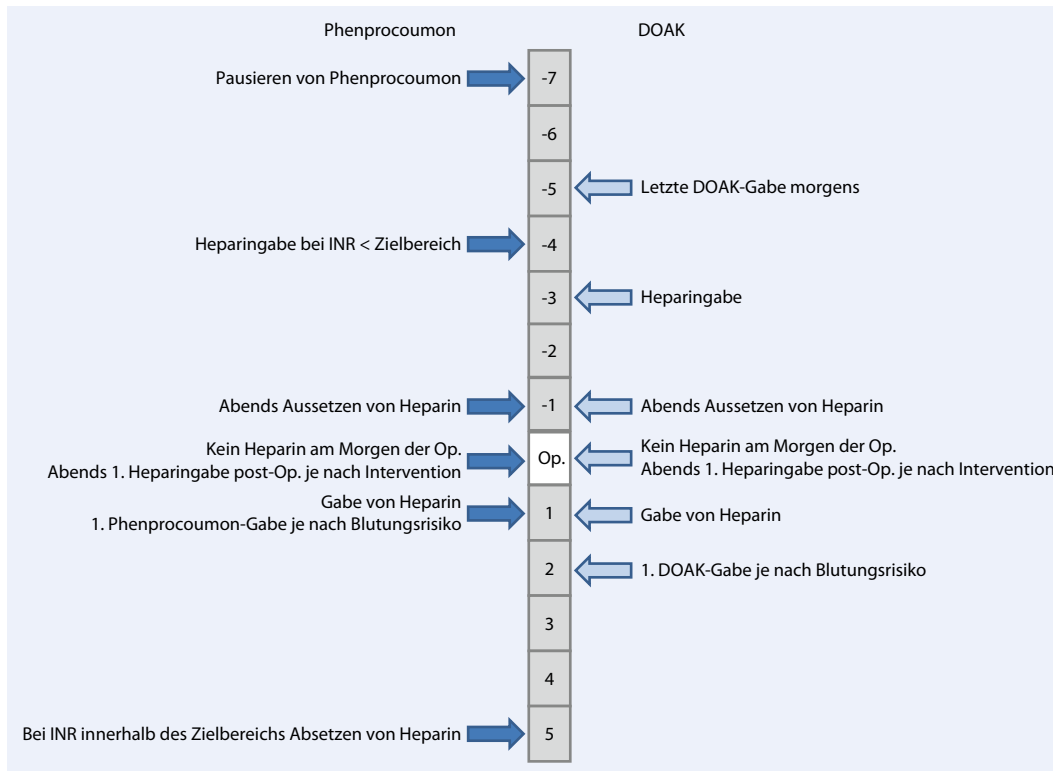
Aufgrund der langen HWZ von Phenprocoumon wird präoperativ ein Pausieren von 7–9 Tagen empfohlen, wodurch bei vielen Patienten eine Überbrückung mit kurzwirksamen Heparinen notwendig wird [24]. Die niedermolekularen Heparine (NMH) haben gegenüber den unfractionierten Heparinen (UFH) den Vorteil, dass sie ohne regelmäßige Kontrollen der Gerinnungsparameter eingesetzt werden können und damit die ambulante Umstellung erleichtern. Obwohl NMH für die spezielle Anwendung der Überbrückung keine Zulassung haben, rechtfertigen mittlerweile eine große Anzahl von Daten ihre perioperative Anwendung [13, 17, 21].

Unter dem in den USA weit verbreiteten Warfarin ist die Überbrückung mit UFH und NMH mittlerweile in zahlreichen Studien untersucht [9, 10, 12, 26, 29] und entsprechende Leitlinien erstellt worden [11]. Zur Überbrückung mit UFH oder NMH bei Unterbrechung der Phenprocoumon-Therapie wurden 2003 erste Studien veröffentlicht [22]. Mittlerweile liegen die Ergebnisse von 2 großen Registern vor. In dem 2009 veröffentlichten BRAVE-Register (*Bonn Registry Of Alternative Anticoagulation To Prevent Vascular Events*) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der perioperativen Überbrückung mit Enoxaparin an 703 Patienten mit überwiegend kleineren Eingriffen (95%) untersucht [17]. Das BORDER-Register (*BNK Online bRiDging REgistry*) schloss mit 66% der insgesamt 1000 Patienten vor allem Patienten ein, bei denen eine Herzkatheteruntersuchung oder Schrittmacher-Implantation notwendig

war [21]. Fast 95% der Patienten wurden mit verschiedenen NMH als vorübergehende Antikoagulation behandelt. Die retrospektive, nichtinterventionelle RE-MEMBER-Studie (*REtrospektive Studie zu Mono-EMbolex® bei Bridging in der ärztlichEn PRaxis*) zeigte an 259 Patienten, von denen sich 55% einem elektiven chirurgischen Eingriff unterziehen mussten, die Wirksamkeit und Sicherheit der Überbrückung mit Certoparin bei vorübergehender Unterbrechung der Phenprocoumon-Antikoagulation [13]. Bei insgesamt 11 Patienten kam es zu Blutungskomplikationen, von denen 4 als schwer eingestuft wurden (1,5%). Thromboembolische Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Auffällig ist, dass von klinischer Seite auch bei geringem bis mittlerem thromboembolischem Risiko die Tendenz zu einer vollen therapeutischen Dosierung von NMH besteht [16, 21], auch wenn Richtlinien hier – in Abhängigkeit von dem mit der Intervention verbundenen Blutungsrisiko – eine geringere Dosierung empfehlen. Dabei konnte in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen einer vollen therapeutischen Dosierung von NMH und dem Auftreten von Blutungskomplikationen gezeigt werden [17, 23, 26]. Dementsprechend wichtig ist die Dosierung der NMH, die sich individuell nach dem thromboembolischen Risiko sowie dem interventionsbedingten Blutungsrisiko richten muss.

Erste Daten zum perioperativen Management unter Dabigatran wurden in der RE-LY-Zulassungsstudie (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*) gesammelt, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin bei 18.000 Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern untersucht wurde. In dieser Studie mussten sich 25% der Patienten einem invasiven Eingriff unterziehen [18]. Die Daten dieser Patienten wurden 7 Tage präoperativ bis 30 Tage postoperativ bezüglich des primären Endpunkts (Schlaganfall und systemische Embolie) und des sekundären Endpunkts (Blutungsereignis) erhoben. Die Antikoagulation unter Dabigatran wurde im Mittel 49 h vor dem elektiven Eingriff abgesetzt respektive 114 h unter Warfarin. Die Inzidenz von Blu-



**Abb. 1** ◀ Übersicht über das perioperative Vorgehen unter Phenprocoumon vs. DOAK bei moderatem bis hohem Blutungsrisiko, Anpassung in Abhängigkeit der notwendigen Intervention, individuellem Blutungs- und Thromboembolierisiko. *DOAK* direkte orale Antikoagulanzen, *INR* International Normalized Ratio, *Op.* Operation

tungen und thromboembolischen Ereignissen war unter Dabigatran und Warfarin vergleichbar [18]. Insgesamt sind die Erfahrungen zum perioperativen Gerinnungsmanagement unter DOAK aber noch gering und erfordern weitere Studien [25].

### Praktisches Vorgehen

Besteht aufgrund eines elektiven Eingriffs die Notwendigkeit einer Unterbrechung der oralen Antikoagulation, sollte Phenprocoumon 7–9 Tage präoperativ abgesetzt werden und abhängig vom Thromboembolierisiko eine Überbrückung mit kurzwirksamen Heparinen erfolgen [24]. Die Gabe von Heparin erfolgt sobald der INR-Wert unterhalb des angestrebten Zielbereichs liegt. Am Morgen der Operation bzw. bei 2-mal täglicher Gabe am vorhergehenden Abend wird Heparin ausgesetzt und bei adäquater Hämostase frühestens 6 h postoperativ oder am ersten postoperativen Tag erneut begonnen. Auch kann am ersten postoperativen Tag die Wiederaufnahme der VKA-Therapie erfolgen, wenn das Blutungsrisiko dies zulässt [11, 24].

Bei den DOAK ist das präoperative antikoagulationsfreie Intervall unter anderem abhängig vom eingenommenen oralen Antikoagulant, von der Begleitmedikation, der Nierenfunktion des Patienten und dem mit dem Eingriff verbundenen Blutungsrisiko [1, 5, 27]. Dabei wird von Herstellerseite ein Pausieren der DOAK von 2–4 HWZ präoperativ (1–5 Tage) und die frühzeitige Wiederaufnahme postoperativ empfohlen. In Hinblick auf die begrenzte Datenlage und der fehlenden Möglichkeit der Antagonisierung gibt es von chirurgischer Seite dagegen Empfehlungen zu einem deutlich längeren Intervall prä- und postoperativ. So wird von der French Study Group on Thrombosis and Haemostasis bei chirurgischen Interventionen mit moderatem bis hohem Blutungsrisiko empfohlen, die letzte Gabe der DOAK am 5. Tag präoperativ zu verabreichen (letzte Gabe morgens) und eine Überbrückung mit Heparin ab dem 3. Tag präoperativ durchzuführen [25]. Die Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation mit DOAK sollte demnach erst dann erfolgen, wenn das Risiko für Blutungskomplikationen ausreichend gering ist (nach minimal 2 Tagen postoperativ). Aus Sicherheitsgründen wird damit – abhängig

vom Eingriff – auch gewartet bis die erste Phase der Wundheilung (etwa 7 Tage) abgeschlossen ist.

Eine Übersicht über das perioperative Vorgehen bei Patienten mit oraler Langzeit-Antikoagulation gibt die **Abb. 1**. Zu berücksichtigen sind dabei immer das Thromboembolierisiko und das interventionsbedingte sowie das individuelle Blutungsrisiko.

Für die notfallmäßige Intervention, welche entsprechend kritisch diskutiert werden muss, sollte der genaue Zeitpunkt der letzten Einnahme der DOAK bekannt sein. Dabei ist, falls möglich, ein Intervall von minimal 24 h zwischen der letzten Einnahme und der Intervention anzustreben [15, 25]. Zur Abschätzung des Gerinnungsstatus kann für Rivaroxaban und Apixaban die Anti-Faktor-Xa-Aktivität bestimmt werden. Bei fehlender Aktivität oder einer normalen TZ (bei einem entsprechend sensitiven Assay) kann von einem fehlenden Einfluss der DOAK auf die Gerinnung ausgegangen werden [15, 25]. Der Gerinnungsstatus unter Dabigatran kann mit Hilfe der aPT, der TZ, dem ECT oder dem Hemoclot-Test abgeschätzt werden [27]. Für Dabigatran sind in der Literatur einzelne Fälle einer

notfallbedingten Elimination über Dialyse beschrieben [31]. Ein prophylaktischer Einsatz von Gerinnungsfaktorenkonzentraten vor der notfallmäßigen Intervention wird nicht empfohlen [27]. Insgesamt sind die Erfahrungen für eine notfallmäßige Intervention unter DOAK noch sehr begrenzt und bedürfen weiterer klinischer Erfahrung.

### Fazit für die Praxis

- Bei Patienten mit oraler Antikoagulation muss das perioperative Gerinnungsmanagement abhängig vom Blutungs- und Thromboembolierisiko erfolgen.
- Unter den VKA ist perioperativ häufig eine Überbrückung mit kurzwirksamen Heparinen notwendig.
- Unter den DOAK gibt es aufgrund der begrenzten Studienlage bei moderatem bis hohem Blutungsrisiko Empfehlungen, die letzte Gabe an Tag 5 präoperativ zu verabreichen (morgens) und abhängig vom Thromboembolierisiko eine Überbrückung mit Heparinen durchzuführen.
- Bei postoperativ erhöhtem Blutungsrisiko sollte die erneute Wiederaufnahme der oralen Antikoagulation mit DOAK verzögert werden.
- Für eine perioperative Überbrückung werden NMH empfohlen. Auch wenn eine spezielle Zulassung für diese Indikation fehlt, liegen mittlerweile ausreichende Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von NMH vor.
- Eine Umstellung von NMH auf DOAK erfolgt zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Gabe von NMH. Bei intravenöser Heparinisierung erfolgt die erste Gabe DOAK zum Zeitpunkt des Absetzens des Heparins.
- Besteht die Indikation für eine Notfallintervention, so sollte diese – wenn möglich – herausgezögert werden, sodass die letzte Einnahme der DOAK >24 h zurückliegt. Der Gerinnungsstatus sollte mit entsprechenden Gerinnungstests abgeschätzt werden. Kein prophylaktischer Einsatz von Prothrombinkonzentraten, Blut oder anderen Faktoren.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. R. Eisele**

Abteilung Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Stiftungsklinik Weißenhorn, Kliniken der Kreisspitalstiftung Weißenhorn, Günzburger Str. 41, 89264 Weißenhorn  
ralf.eisele@t-online.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** R. Eisele hält für den Hersteller von Certoparin Vorträge. M. Melzer ist Mitarbeiter der Fa. Novartis Nürnberg. P. Bramlage erstellt nach dem Konzept des Autors R. Eisele Manuskripte für den Hersteller von Certoparin.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Bauersachs RM, Gogarten W, Hach-Wunderle V et al (2012) Perioperative management of anticoagulation with rivaroxaban – consensus statement of an interdisciplinary committee. *Kliniker* 41:424–431
2. Bayer Pharma (2012) Summary of product characteristics Xarelto® [Fachinformation Xarelto®]
3. Boehringer Ingelheim (2013) Summary of product characteristics Pradaxa® [Fachinformation Pradaxa®]
4. Bridge Study Investigators (2012) Bridging anticoagulation: is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? *Circulation* 125:e496–e498
5. Bristol-Myers Squibb (2012) Summary of product characteristics Eliquis® [Fachinformation Eliquis®]
6. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 33:2719–2747
7. Douketis JD (2011) Perioperative management of patients receiving anticoagulant or antiplatelet therapy: a clinician-oriented and practical approach. *Hosp Pract (Minneapolis)* 39:41–54
8. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS et al (2008) The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 133:2995–3395
9. Douketis JD, Crowther MA, Cheria SS (2000) Perioperative anticoagulation in patients with chronic atrial fibrillation who are undergoing elective surgery: results of a physician survey. *Can J Cardiol* 16:326–330
10. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG (2004) Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 164:1319–1326
11. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al (2012) Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141:e3265–3505

12. Dunn AS, Turpie AG (2003) Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 163:901–908
13. Eisele R, Melzer N, Englert C et al (2012) Bridging with the Low molecular weight heparin certoparin in patients requiring temporary discontinuation of oral anticoagulation – the non-interventional, retrospective REMEMBER study. *Thromb Res* 130:788–792
14. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ et al (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31:2369–2429
15. Ferrandis R, Castillo J, De Andres J et al (2013) The perioperative management of new direct oral anticoagulants: a question without answers. *Thromb Haemost* 110:515–522
16. Halbritter KM, Wawer A, Beyer J et al (2005) Bridging anticoagulation for patients on long-term vitamin-K-antagonists. A prospective 1 year registry of 311 episodes. *J Thromb Haemost* 3:2823–2825
17. Hammerstingl C, Schmitz A, Fimmers R et al (2009) Bridging of chronic oral anticoagulation with enoxaparin in patients with atrial fibrillation: results from the prospective BRAVE registry. *Cardiovasc Ther* 27:230–238
18. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J et al (2012) Peri-procedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 126:343–348
19. Kreutz R (2012) Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol* 26:27–32
20. Lip GY, Frison L, Halperin JL et al (2011) Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol* 57:173–180
21. Omran H, Bauersachs R, Rubenacker S et al (2012) The HAS-BLED score predicts bleedings during bridging of chronic oral anticoagulation. Results from the national multicentre BNK Online bRIDging REgistry (BORDER). *Thromb Haemost* 108:65–73
22. Omran H, Hammerstingl C, Schmidt H et al (2003) A prospective and randomized comparison of the safety and effects of therapeutic levels of enoxaparin versus unfractionated heparin in chronically anticoagulated patients undergoing elective cardiac catheterization. *Thromb Haemost* 90:267–271
23. Pengo V, Cucchini U, Denas G et al (2009) Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation* 119:2920–2927
24. Schellong SM, Haas S, Siebenlist S (2010) Bridging, interruption and switching of anticoagulants in trauma surgery. *Unfallchirurg* 113:901–907
25. Sie P, Samama CM, Godier A et al (2011) Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 104:669–676

26. Siegal D, Yudin J, Kaatz S et al (2012) Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 126:1630-1639
27. Spannagl M, Bauersachs R, Debus ES et al (2012) Dabigatran therapy – perioperative management and interpretation of coagulation tests. *Hamostaseologie* 32:294–305
28. Spyropoulos AC, Douketis JD, Gerotziafas G et al (2012) Periprocedural antithrombotic and bridging therapy: recommendations for standardized reporting in patients with arterial indications for chronic oral anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 10:692–694
29. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS et al (2006) Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost* 4:1246–1252
30. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al (2010) Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 103:1116–1127
31. Wanek MR, Horn ET, Elapavaluru S et al (2012) Safe use of hemodialysis for dabigatran removal before cardiac surgery. *Ann Pharmacother* 46:e21

Chirurg 2014 · 85:519  
 DOI 10.1007/s00104-014-2785-z  
 Online publiziert: 21. Mai 2014  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

**E. Kruse · L. Leifeld**  
 Medizinische Klinik III, St. Bernward Krankenhaus Hildesheim

## Erratum zu: Prophylaxe und konservative Therapie der Divertikelkrankheit

Versehentlich wurde in diesem Beitrag an zwei Stellen von einem rechtsseitigen, anstelle eines linksseitigen Bauchschmerzes berichtet.

Nachfolgend sind die Textpassagen korrekt wiedergegeben:

[...]In einer deutschen multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit von Mesalazin bei unkomplizierter Divertikelkrankheit untersucht. Insgesamt 117 Patienten mit *linksseitigen* Unterbauchschmerzen mit Nachweis von mindestens 4 Divertikeln im Kolon ohne Fieber oder Hinweis auf Komplikationen (Blutung, Fistel, Abszess, Stenose oder Peritonitis) oder auf eine bekannte CED wurden randomisiert. Die Patienten erhielten entweder 3-mal 1000 mg Mesalazin-Granulat (56 Patienten) oder Placebo (61 Patienten). Patienten in der Mesalazin-Gruppe hatten signifikant weni-

ger Schmerzen als in der Placebogruppe. [...]

[...] Bei der unkomplizierten Form der Divertikulitis (vormals Hansen und Stock I, nach der neuen Leitlinien Klassifikation Typ 1a: typische Klinik [mit *linksseitigen* Unterbauchschmerzen ohne Hinweis auf eine Abszedierung oder eine Perforation in einem bildgebenden Verfahren]) kann eine überwachende Behandlung mit Flüssigkeitsgabe ohne eine spezifische Therapie ausreichend sein. [...]

### Korrespondenzadresse

**Dr. E. Kruse**  
 Medizinische Klinik III,  
 St. Bernward Krankenhaus Hildesheim,  
 Treibestr. 9, 31134 Hildesheim  
 dr.e.kruse@bernward-khs.de



Komentieren Sie diesen Beitrag auf [springermedizin.de](http://springermedizin.de)

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.

Die Online-Version des Originalartikels können Sie unter <http://dx.doi.org/10.1007/s00104-013-2619-4> finden.