

Periinterventionelles Management

Neue orale Antikoagulantien

Die neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) sind im Alltag etabliert. Schon längst haben sich in der Schweiz Rivaroxaban (Xarelto®), Dabigatran (Pradaxa®) und Apixaban (Eliquis®) in der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern bewährt, neu ist auch Edoxaban (Lixiana®) zugelassen.

Mit der zunehmenden Anwendung dieser Medikamente im Alltag und den damit einhergehenden ständig wachsenden Patientenzahlen werden Hausärzte mit Situationen konfrontiert, die in den grossen randomisiert kontrollierten Studien z.T. als Ausschlusskriterien galten resp. nun Schritt für Schritt in Subanalysen untersucht wurden. Eine dieser Herausforderungen stellt die periinterventionelle Handhabung der Antikoagulation dar. Hier bestehen nun zunehmend Guidelines und Erfahrungswerte mit den NOAKs. Generell wurde das Vorgehen mit der einzelnen Substanz einfacher als mit den VKA, jedoch haben die 4 NOAKs Eigenschaften, die es zu beachten gilt bei der individualisierten Risikoanalyse des Bridgings. Wir empfehlen, dabei systematisch 3 Punkte bei jedem einzelnen Patienten bei der Entscheidungsfindung zu beachten: Die Risiken der Blutung des Eingriffes per se, die Risiken der Thromboembolien und diejenigen der Blutung aufgrund der spezifischen Patienteneigenschaften (z.B. Nierenfunktion und Co-medikation). Dabei haben wir die Empfehlungen der Fachgesellschaften soweit wie möglich mitberücksichtigt.

Die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) haben mittlerweile nicht nur Einzug in die Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) gehalten, sondern können auch für die Therapie und Prophylaxe (in der Orthopädie, nicht beim medizinischen Patienten) thromboembolischer Erkrankungen (TVT/LE) eingesetzt werden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die aktuelle Zulassungslage in der Schweiz.

Trotz der breiten Anwendung der NOAKs und wegen der zunehmenden Produktediversität gibt es weiterhin viele Fragen im Zusammenhang mit diesen relativ neuen Substanzen. Wie eingangs

TAB. 1 Zulassungsstand NOAK Mai 2015			
	VHF	TVT-Prophylaxe**	TVT/LE Therapie
Apixaban (Eliquis®)	Ja	Ja	Ja
Dabigatran (Pradaxa®)	Ja	Nein	Ja *
Rivaroxaban (Xarelto®)	Ja	Ja	Ja
Edoxaban (Lixiana®)	Ja	Nein	Ja *

* nach initialer Behandlung mit Heparin
 ** nach grösseren orthopädischen Eingriffen



Prof. Dr. med.
Jürg H. Beer
Baden

Dr. med.
Eva S. Laube
Baden

Dr. med.
Nicole Bonetti
Baden

erwähnt, wurden Patienten mit geplanten Interventionen aus den grossen randomisierten Phase III Studien häufig ausgeschlossen. So war bei der ROCKET-Studie ein geplanter Eingriff mit möglicher unkontrollierbarer Blutung (z.B. ein grosser chirurgischer Eingriff) ein Ausschlusskriterium (1). Auch in die RE-LY Studie wurden keine Patienten mit Vorhofflimmern und geplanter Operation oder Intervention in den kommenden 3 Monaten eingeschlossen (2). Im Verlauf waren dann doch viele Unterbrüche zu verzeichnen, die inzwischen ausgewertet wurden. Anhand erster Real-Life-Data-Analysen sowie posthoc Analysen der grossen Phase III Studien wurde versucht, erste Guidelines zum Management der oralen Antikoagulation rund um eine Intervention zu erstellen. Folgende praktische Beispiele geben einen Überblick.

Herr M ist 70jährig und hat ein nicht valvuläres Vorhofflimmern (HAS-BLED 4 Punkte, CHA2DS2-VASC Score 5 Punkte) und braucht eine Zahnsanierung. Muss er die Antikoagulation mit Dabigatran 2 x 150 mg/d stoppen?

Bei Interventionen mit niedrigem und sehr niedrigem Blutungsrisiko wie zahnärztlichen Eingriffen (Zahnextraktion von 1–3 Zähnen, Abszessinzision, Implantatpositionierung und Parodontaloperationen), Katarakt- und Glaukomoperationen, Endoskopen ohne Intervention und kleineren oberflächlichen Operationen (Abszessinzision, dermatologische Exzisionen) kann die Therapie mit den NOAKs fortgeführt werden. Allerdings sollte die Intervention möglichst auf den Talspiegel des NOAKs (Nutzung der relativ kurzen Halbwertszeit) geplant werden, d.h. möglichst kurz vor der nächsten geplanten Dosis. Der Praktikabilität halber wird in der Regel am OP-Tag auf die NOAK-Gabe verzichtet. Die Therapie kann in der Regel 6 Stunden nach dem Eingriff wieder fortgesetzt werden (3). Solche Abmachungen werden mit Vorteil generell mit den betroffenen Spezialisten vereinbart; dies birgt einen bedeutenden Patientenvorteil.

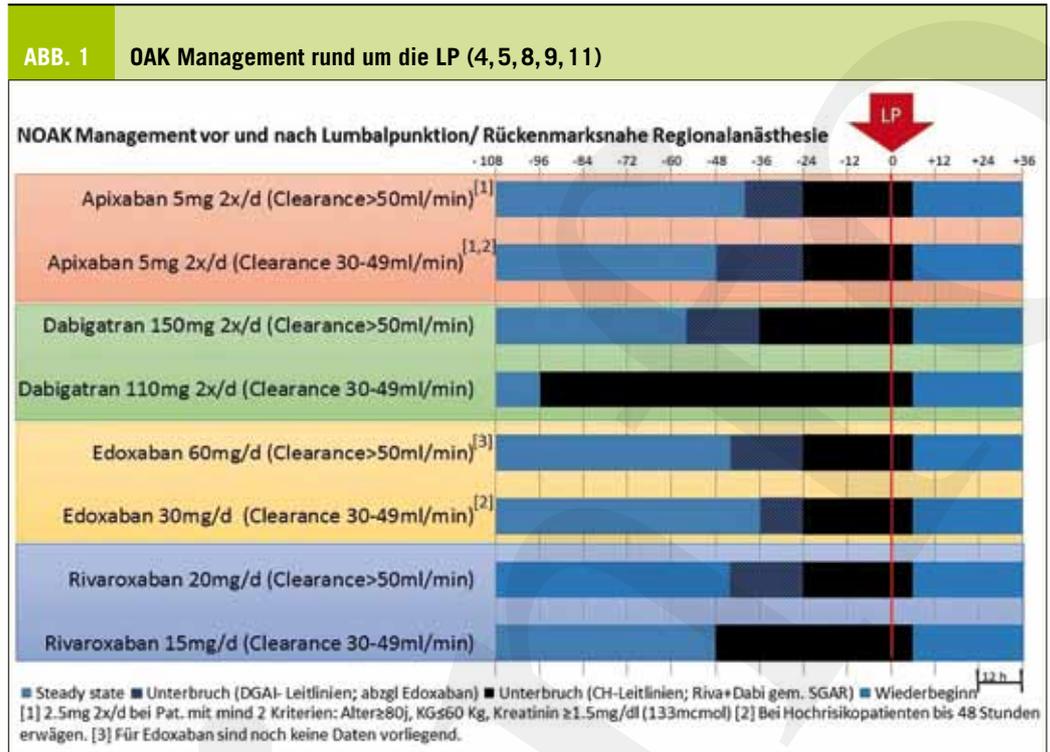
Frau W, unter Rivaroxaban bei Vorhofflimmern, braucht eine Knie-Prothese und wird hierfür nächste Woche zur OP angeboten. Sie hat eine normale Nierenfunktion mit einer Kreatininclearance ≥ 80 ml/min. Wann muss Rivaroxaban präoperativ pausiert werden?

Bei bevorstehenden operativen Eingriffen ist es wichtig, das Blutungsrisiko abzuschätzen. Tabelle 2 gibt einen Überblick über das Blutungsrisiko einzelner Eingriffe:

Bei Interventionen mit grossem Blutungsrisiko sollte die Antikoagulation mit einem NOAK mindestens 48 Stunden vor dem Eingriff pausiert werden. Bei Dabigatran und eingeschränkter Nierenfunktion sogar bis zu 96 Stunden vorher (4). Konkret bedeutet dies für Frau W, sowohl am Tag des Eingriffs sowie am Vortag auf Rivaroxaban zu verzichten. Bei längeren Pausen wie oben erwähnt von z.B. 96h und sehr hohem TE Risiko (und nur dann) kann ein traditionelles Bridging mit einer s.c. prophylaktischen LMWH Gabe erwogen werden.

Es bestehen wohl zu recht nicht scharfe Angaben resp Guidelines zum Wiederbeginn (individuelles Vorgehen wegen Pat und Eingriffsabhängiger Hämostase postoperativ). Im Compendium wird empfohlen, die NOAKs sobald als möglich wieder zu beginnen, wenn eine angemessene Hämostase gewährleistet ist. Die SGAR empfiehlt für Patienten unter Rivaroxaban, die Wiederaufnahme der Medikation am Folgetag der Intervention bei stabilen Verhältnissen (5). Zur Anwendung von Dabigatran verweist die SGAR auf individualisierte hausinterne Richtlinien (4). Es ist anzunehmen, dass bei stabilen Verhältnissen die Therapie mit NOAKs am Folgetag wiederbegonnen werden kann. In der Regel ist kein Bridging nötig.

Zur Evaluation ob bei einer Intervention ein Bridging mit Heparin indiziert ist, werden das individuelle Thromboembolierisiko eines Patienten, das periinterventionelle Blutungsrisiko sowie die Untersuchungsart berücksichtigt (6). Der CHA2DS2-VASC Score sowie der HAS-BLED Score können als Hilfestellung dazu-



TAB. 2 Blutungsrisiko in Anlehnung an die EHRA-Guidelines (3)

Klassifikation der Interventionen anhand des Blutungsrisikos	
Niedriges Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko
Endoskopie ohne Biopsie	Thoraxchirurgie
Biopsie der Prostata oder der Harnblase	Abdominalchirurgie
Elektrophysiologische Untersuchung oder Radiofrequenzkatheterablation bei supraventrikulären Tachykardien	Grosse orthopädische Eingriffe
	Leberbiopsie
	Transurethrale Prostataresektion
Angiographie	Nierenbiopsie
Schrittmacher oder ICD-Implantation	Diagnostische Lumbalpunktion
	Spinal- oder Epiduralanästhesie
	Pulmonalvenenisolation oder VT Ablation

gezogen werden, sollten aber nicht als alleinige perioperative Entscheidungsfindung gelten.

In der ORBIT-AF Studie wurde bei Patienten, die ein Bridging mit LMWH, UFH oder Fondaparinux erhielten, deutlich mehr Blutungskomplikationen nachgewiesen als bei Patienten ohne Bridging (5.0% versus 1.3%) ohne Benefit bezüglich thromboembolischer Ereignisse (7). Erstaunlich in dieser Studie ist zudem, dass ein Bridging häufig auch bei Interventionen mit geringem Blutungsrisiko (wie zahnärztliche Eingriffe) stattgefunden hat, wo eigentlich gar kein Unterbruch der oralen Antikoagulation indiziert gewesen wäre. Aufgrund des Studiendesigns der ORBIT-AF sind diese Resultate mit Vorsicht zu interpretieren, geben aber dennoch wich-

tige Hinweise. Eine Substudie der RE-LY mit Patienten unter Dabigatran bestätigte die Resultate der ORBIT-AF, indem auch in dieser Studienpopulation unter Bridging deutlich mehr Blutungskomplikationen bei gleichbleibendem Thromboembolierisiko beobachtet wurden (7). Weitere randomisierte und kontrollierte Studien auf diesem Gebiet sind in Planung (z.B. die BRIDGE Studie) (8). Zusammenfassend sollte ein Bridging nur zurückhaltend und in

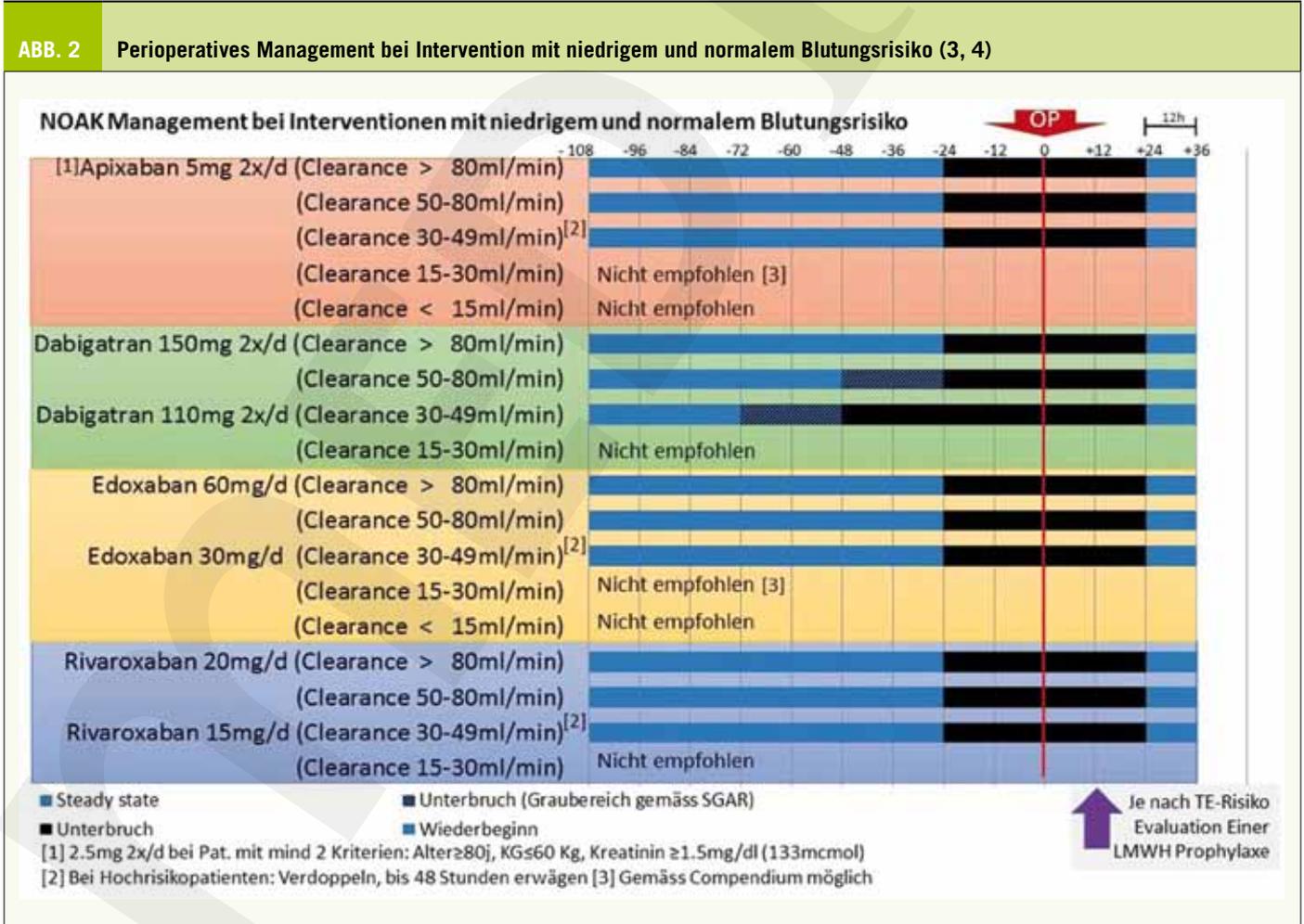
Ausnahmefällen mit hohem und sehr hohem TE Risiko durchgeführt werden:

Besteht ein hohes thromboembolisches Risiko und muss die orale Antikoagulation länger als 3 Tage unterbrochen werden, kann eine prophylaktische Antikoagulation postinterventionell erwogen werden. Bei erhöhtem postoperativem Blutungsrisiko kann die Therapie entweder mit 10mg Rivaroxaban/d für die Tage 1 und 2

TAB. 3 Letzte Medikamenteneinnahme vor operativen Eingriffen in Anlehnung an die Empfehlungen der EHRA (3)

	Dabigatran		Apixaban		Edoxaban		Rivaroxaban	
	niedrig	hoch	niedrig	hoch	niedrig	hoch	niedrig	hoch
K Clea ≥80 ml/min	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h	≥24h	FD	≥24h	≥48h
K Clea 50–80 ml/min	≥36h	≥72h	≥24h	≥48h	FD	FD	≥24h	≥48h
K Clea 30–50 ml/min	≥48h	≥96h	≥24h	≥48h	FD	FD	≥24h	≥48h
K Clea 15–30 ml/min	NE*	NE*	≥36h	≥48h	FD	FD	NE*	NE*
K Clea ≤15 ml/min	NE*							

*NE= nicht empfohlen, FD= fehlende Datenlage



postoperativ oder mit LMWH bis zum Tag 3, wo die therapeutische Antikoagulation wiederbegonnen werden kann, durchgeführt werden (5).

Eine diagnostische Lumbalpunktion bei Verdacht auf MS ist bei Herrn K indiziert. Aktuell steht er jedoch aufgrund eines Vorhofflimmerns unter einer Therapie mit Edoxaban 60 mg/d. CHA2DS2-VASC Score 3 Punkte und HAS-BLED 3 Punkte. Die Kreatininclearance beträgt 55 ml/min. Kann die Lumbalpunktion dennoch sofort durchgeführt werden?

Die diagnostische Lumbalpunktion (LP) gehört zusammen mit der Epidural- und Spinalanästhesie zu den Interventionen mit erhöhtem Blutungsrisiko. Epidurale Hämatome sind seltene, aber gefürchtete Komplikationen. Das absolute Risiko für spinale Hämatome unter Antikoagulation ist noch nicht bekannt. Aus einer deutschen multizentrischen Analyse ging eine Inzidenz von 1:6628 bei Patienten ohne Antikoagulation unter nichtgeburtshilflicher Epiduralanästhesie hervor (9). Nach Compendium muss Edoxaban mindestens 12 Stunden vor der Punktion gestoppt werden (10). Nach Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) gilt jedoch die vereinfachte Faustregel, dass zwei Halbwertszeiten zwischen letzter Applikation der Antikoagulation und dem neuroaxialen Verfahren einen ausreichenden Sicherheitsabstand darstellt, wobei aber zwingend eine verminderte Kreatininclearance und ein höheres Alter aufgrund Verlängerung der Halbwertszeit berücksichtigt werden müssen (9). Bei dieser Empfehlung gilt es zu bedenken, dass damit per definitionem noch 25% des Antikoagulanz zirkulieren und in Einzelfällen aufgrund klinischer Erfahrung eine bedeutende Streubreite besteht. Bei Dabigatran wurde in pharmakokinetischen Studien eine individuelle Variabilität mit einem Faktor 5.2–5.5 beobachtet (4). Dies bedeutet, dass Herr K. frühestens 20–28 Stunden (T1/2 von Edoxaban = 10–14 Stunden) nach der letzten Einnahme von Edoxaban punktiert werden sollte. Memotechnisch und mit Berücksichtigung auf die Streuung der Halbwertszeit empfehlen wir die letzte Einnahme spätestens 24h vorher. Ebenfalls erachten wir gemeinsam mit der schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR) und entgegen den Empfehlungen im Compendium einen Wiederbeginn der Medikation mit Edoxaban frühestens 6 Stunden nach Intervention als sinnvoll. Die Zeit zur Bildung eines stabilen Thrombus, der trotz zusätzlicher Antikoagulation intakt bleibt, beträgt ca. 8 Stunden. Davon kann die Zeitdauer bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (bei Edoxaban 1–2 Stunden gemäss Compendium) substrahiert werden (9). Folgende Graphik gibt einen Überblick über die Handhabung der NOAKS rund um die Lumbalpunktion/ Epidural- und Spinalanästhesie.

Frau S, ohne Vorhofflimmern, erhielt ebenfalls vor 2 Wochen eine Knie-Totalprothese. Welche NOAKs können als Thromboseprophylaxe angewendet werden?

Seit April 2015 ist nun auch Apixaban (Eliquis®) zur VTE-Prophylaxe nach Knie-TP sowie Hüft-TP zugelassen. Die tägliche Dosis beträgt 2.5 mg 2x/d. Rivaroxaban (Xarelto®) 1x 10mg/d als Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Eingriffen kann bis zu einer Kreatininclearance von 30ml/min gegeben werden. Es ist jedoch darauf zu achten, dass die erste Dosis erst 6–10 Stunden nach

Wundverschluss bei sichergestellter Hämostase verabreicht werden darf (5). Dabigatran und Edoxaban sind für diese Indikation in der Schweiz nicht zugelassen.

Prof. Dr. med. Jürg H. Beer

Chefarzt/Stv. CEO

Direktor Departement Innere Medizin und Chefarzt Allg. Innere Medizin

Kantonsspital Baden AG, 5404 Baden

Labor für Molekulare Kardiologie, Universität Zürich

hansjuerg.beer@ksb.ch

Dr. med. Eva S. Laube

Dr. med. Nicole R. Bonetti

Departement Innere Medizin, Kantonsspital Baden AG

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Patel MR et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;8:365(10):883-91
2. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51
3. Heidbuchel H et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013;15:625-51
4. Expertengruppe „Dabigatran und Anesthesiologie“ Spahn R, Borgeat A, Korte W, Kern C, Beer JH; Anwendung von Dabigatran in der Anesthesiologie; März 2015
5. Expertengruppe „Rivaroxaban und Anesthesiologie“, Spahn R, Borgeat A, Kern C, Ravussin P, Korte W, Chassot PG, Januar 2015
6. Shaikh AY, McManus DD. A bridge too far? Findings of Bridging Anticoagulation use and outcomes in the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). Circulation 2015;131:448-50
7. Steinberg BA et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation-Findings from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). Circulation 2015;131:488-94
8. Douketis JD et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients with an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY-trial. Thromb Haemost;2014;113
9. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin; S1-Leitlinie: Rückenmarksnähe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. Anästh Intensivmed 2014;4;55:464-92
10. CH Fachinformation Edoxaban, Stand Mai 2015, www.swissmedinfo.ch
11. CH Fachinformation Apixaban, Stand Mai 2015, www.swissmedinfo.ch

Take-Home Message

- ◆ Seit diesem Jahr ist neben Rivaroxaban (Xarelto®), Dabigatran (Pradaxa®) und Apixaban (Eliquis®) auch Edoxaban (Lixiana®) zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern zugelassen
- ◆ Steht eine Intervention bevor muss anhand des individuellen Blutungsrisikos und des Thromboserisikos des Patienten evaluiert werden, ob und wie die Antikoagulation angepasst werden muss. Dabei sind Patienteneigenschaften wie Kreatininclearance, Alter, Komedikation sowie Zeitpunkt der letzten Einnahme zu beachten
- ◆ Vorliegende Daten weisen auf ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit unterbrochener OAK mit VKA kombiniert mit Bridging mit Heparin hin. Hier ergibt sich eine wesentliche Vereinfachung mit den NOAKs, da nie eine duale Therapie indiziert ist