

Regionalanästhesie unter gerinnungshemmender Medikation

Empfehlungen der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung der ÖGARI

Update 2016

1. Nationale und europäische Empfehlungen

Die Ausarbeitung von Empfehlungen zu Therapiepauseszeiten vor zentralen und peripheren Blockaden wurden von der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung (AGPG) der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ÖGARI) 2005 erarbeitet (1). Die Markteinführung von neuen Substanzen der Gerinnungshemmung und die wachsende Erfahrung mit der speziellen Problemsituation bei Patienten unter dualer Antiplättchentherapie nach koronarer Stentimplantation machen eine Aktualisierung unserer nationalen Empfehlungen erforderlich. In diesem Beitrag soll die aktuelle nationale Empfehlung dargestellt werden, welche auch die derzeitige internationale Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Anästhesie (ESA) zur rückenmarksnahen Anästhesie unter Antikoagulation berücksichtigt (2).

Die aktuellen Änderungen im Vergleich zur letzten Version (2015) der ÖGARI Empfehlung sind kursiv und fett hervorgehoben.

2. Hintergrund

2.1 Risiko des spinalen Hämatoms

Fallberichte dokumentieren das Auftreten von punktions-bedingten Hämatomen bei antikoagulierten Patienten, wobei einzelne Fälle zeigen, dass die Konsequenzen von Blutungen bei Lokoregionalanästhesien für den Patienten katastrophal sein können, etwa im Falle eines spinalen Hämatoms. Die Häufigkeit eines spinalen Hämatoms ist bei gerinnungskompetenten Patienten sehr gering. Eine europäische retrospektive Analyse ergab eine Inzidenz von 1:18.000 nach epiduraler Punktion, 1:156.000 nach spinaler Punktion. Das Blutungsrisiko ist in der Geburtshilfe niedriger (1:200.000) als in der Orthopädie (1:3.600) (3). Die Größenordnung des Risikos wurde in einem aktuellen Register bestätigt (4). Risikofaktoren für ein spinales Hämatom sind blutige Aspiration, traumatische Punktion, anatomische Veränderungen (z.B. Spina bifida, Mb. Bechterew) und gerinnungshemmende Medikation (5). Aufgrund der Seltenheit von spinalen Hämatomen gibt es aus statistischen Gründen keine prospektiven, interventionellen Studien. Das Blutungsrisiko kann reduziert werden, wenn die blutungsrisikante Intervention (Punktion, Katheterentfernung) im pharmakokinetischen Talspiegel des

antithrombotischen Medikamentes durchgeführt wird.

Bei rückenmarksnahen Blockaden ist das Blutungsrisiko bei single shot-Spinalanästhesien am geringsten, gefolgt von single shot-Epiduralanästhesien und am höchsten bei Katheterverfahren. Das Anlegen eines Epiduralkatheters scheint ebenso kritisch für das Entstehen eines Hämatoms zu sein, wie das Entfernen, denn auch hierbei wird das Gewebe traumatisiert. Entsprechend sind vor der Katheterentfernung die in Tab. 1 empfohlenen Zeitintervalle einzuhalten. Eine Voraussetzung dafür ist die gewissenhafte Fixierung des Katheters mit Klebefolien und ev. subkutaner Untertunnelung.

2.2 Kategorisierung des Blutungsrisikos bei peripheren Blockaden

2005 hat die AGPG eine Kategorisierung der Blockaden in blutungsrisikante und nicht-blutungsrisikante eingeführt (1). In der Überarbeitung 2007 erfolgte eine Änderung der Kategorisierung der Blockade des N. ischiadicus in die Gruppe der nicht-blutungsrisikanten Blockaden: Bei ungünstiger Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich einer Allgemeinanästhesie erscheint nämlich die Kombination der Blockade des N. ischiadicus und des N. femoralis sicherer und weniger blutungsrisikant, als eine neuroaxiale Blockade. Zwischenzeitlich wird die Ultraschall-gezielte Blockadetechnik bereits in vielen Krankenanstalten Österreichs eingesetzt. Damit ist ein Sicherheitsgewinn assoziiert.

Weiterhin wird empfohlen, vor blutungsrisikanten peripheren Blockaden und vor nicht-blutungsrisikanten peripheren Blockaden mit auffälliger Blutungsanamnese die Therapiepauseszeiten wie vor rückenmarksnaher Punktion einzuhalten. Vor nicht-blutungsrisikanten peripheren Blockaden mit unauffälliger Blutungsanamnese sind diese Therapiepauseszeiten nicht zwingend einzuhalten. Da aber die Möglichkeit von Sekundärschäden an den Weichteilen infolge von Kompression durch das Hämatom oder von Infektion des Hämatoms besteht, ist in diesen Fällen zwingend a) eine kritische individuelle strenge Nutzen-Risiko-Abwägung vor der Blockade durchzuführen, b) die Möglichkeit von nicht invasiven Behandlungsalternativen auszuschöpfen, c) eine atraumatische Blockadetechnik und d) eine engmaschige postinterventionelle Nachbeobachtung durch

einen Arzt erforderlich, der die möglichen Komplikationen erkennen und behandeln kann. Letzteres setzt eine funktionierende Kooperation mit den bettenführenden (chirurgischen) Abteilungen voraus.

3. Allgemeine Grundlagen

3.1 Aufklärung über das Blutungsrisiko und postoperative Nachsorge

Die Aufklärung des Patienten über das Risiko einer Blutung bei Lokoregionalanästhesien ist stets erforderlich und muss nachweislich dokumentiert werden.

Nach Durchführung einer Lokoregionalanästhesie sollte ein antikoagulierter Patient zumindest solange engmaschig beobachtet werden, bis die Wirkung der Anästhesie deutlich nachläßt. Um unter kontinuierlicher Applikation von Lokalanästhetika frühzeitig beginnende Paresen erkennen zu können, sollte die niedrigstmögliche wirksame Lokalanästhetikakonzentration verwendet werden. Bei der Nachsorge ist im Besonderen auf persistierende sensorische oder motorische Ausfälle, radikuläre Rückenschmerzen und Blasenfunktionsstörungen zu achten. Bei derartigen Auffälligkeiten ist unverzüglich der Anästhesist zu verständigen.

3.2 Gerinnungsdiagnostik vor der Regionalanästhesie

Am Beginn jeglicher Indikationsstellung für eine Regionalanästhesie muss eine sorgfältige Erhebung der Blutungsanamnese stehen (6,7). Bei auffälliger Blutungsanamnese muss eine weiterführende Gerinnungsdiagnostik angeschlossen werden (einschließlich Abklärung der primären Hämostasekapazität). Es ist zu beachten, dass die häufigste angeborene Gerinnungsstörung, das von Willebrand Syndrom, erst durch die Einnahme von gerinnungshemmenden Substanzen klinisch symptomatisch werden kann. Eine Vorhersage einer erhöhten Blutungsneigung ist mit den alleinigen konventionellen Tests der Blutgerinnung (aPTT, PTZ, Fibrinogenspiegel, Thrombozytenzahlen) nicht möglich.

Die inter-individuelle Variabilität der Pharmakokinetik und -dynamik von Gerinnungshemmern ist ohne adäquates Drug-Monitoring unbekannt. Bei eingeschränkter Elimination eines Medikamentes ist die in Tab. 1 dargestellte Therapiepause ungenügend. In dieser Situation ist ein Drug-Monitoring oder die Umstellung auf einen Gerinnungshemmer mit anderem Eliminationsweg zu erwägen.

Möglichkeiten der notfallmäßigen Reversierung gerinnungshemmender

Medikamentenwirkungen sind an anderer Stelle zusammengefasst (8).

3.3 Management der manifesten Blutungskomplikation

Eine Schulung und Weiterbildung der mit der Betreuung von Patienten mit Lokoregionalanästhesien betrauten Fachdisziplinen und Berufsgruppen ist obligatorisch durchzuführen. Bei klinischem Verdacht auf ein Hämatom nach Lokoregionalanästhesie sind unverzüglich diagnostische und therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Die Kernspintomographie ist die Methode der Wahl zur Diagnostik und zur Lokalisation einer rückenmarksnahen Blutung; alternative Verfahren sind die Myelographie oder Computertomographie. Eine neurochirurgische Entlastung soll innerhalb von 8 h erfolgen um eine günstige Prognose des Patienten mit rückenmarksnaher Blutung zu gewährleisten. Bei Katheterverfahren (z.B. Patienten-kontrollierte Analgesie) sind entsprechend regelmäßige Visiten (mindestens einmal täglich) durch das Stationspersonal, sowie eine hohe Aufmerksamkeit aller an der Betreuung des Patienten beteiligten Berufsgruppen gefordert, um die Prognose des Patienten mit rückenmarksnaher Blutung zu verbessern.

3.4 Alternative zur Lokoregionalanästhesie

Eine Allgemeinanästhesie soll im Rahmen der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung als Alternative zur perioperativen Lokoregionalanästhesie in Betracht gezogen werden.

4. Key Messages zu den einzelnen Gerinnungshemmern

Übersichtsarbeiten zur Pharmakologie, Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Substanzen sind an anderer Stelle angeführt (1,9,10).

Die vorliegende Empfehlung der Therapiepausezeiten vor der Intervention (Punktion bzw. Katheterentfernung) orientiert sich streng an der Einhaltung der zweifachen Halbwertszeit der jeweiligen Substanz bei Patienten. Zu diesem Zeitpunkt ist weniger als 25% der pharmakodynamischen Wirkung zu erwarten (11). Daher sind die in Tab. 1 angegebenen Therapiepausezeiten kürzer, als die in den früheren Empfehlungen unserer Arbeitsgruppe und anderer nationaler Fachgesellschaften festgesetzten Zeiten. Da die Halbwertszeit aber inter-individuell unterschiedlich und zum Teil unvorhersehbar sein kann, insbesondere bei Patienten mit Organdysfunktionen und verminderter Elimination (z.B. Niereninsuffizienz), kann ein

geeignetes Drug-Monitoring als zusätzliche Entscheidungshilfe die Terminisierung der Intervention unterstützen (Tab. 1).

Die Angabe der Therapiepausezeiten bis zur nächsten Dosis des Gerinnungshemmers ist in der bisherigen Literatur überwiegend willkürlich festgesetzt. Es wurde noch nicht untersucht, ab welchem Zeitpunkt eine abgedichtete Gefäßläsion im Punktionsbereich nicht mehr durch vorhandene Gerinnungshemmer leckt. Dies wäre insbesondere für die direkten Thrombininhibitoren interessant, da diese auch eine Thrombusregression bewirken können. Die Dosis und Wirksamkeit des weiter zu applizierenden Gerinnungshemmers wird vermutlich auch einen Einfluß auf die Gerinnelstabilität haben. Langsam wirksame Substanzen können früher verabreicht werden als rasch wirksame. Bestimmte rasch wirksame Substanzen, z.B. Prostaglandine, werden üblicherweise in einer niedrigen Dosis verabreicht, die zu einer geringen Thrombozytenfunktionshemmung führt; daher erscheint der unmittelbare Start nach Intervention als sicher. In Tab. 1. wurden die pharmakokinetischen Kennzahlen bis zum maximalen Wirkeffekt herangezogen. Da der Wirkeintritt aber auch inter-individuell unterschiedlich und zum Teil unvorhersehbar sein kann, ist der Empfehlungsgrad diese Angabe der Therapiepause nach Intervention als niedrig anzusehen. Bei traumatischer, blutiger Punktion verlängert sich dieses Zeitintervall. Die klinisch neurologische Nachsorge zur frühzeitigen Diagnose etwaiger Blutungen hat auch hier einen hohen Empfehlungsgrad.

Unfraktioniertes Heparin: Bei prophylaktischer Dosierung ist bei elektiven Eingriffen die Therapiepausezeit von 3 h (Tab. 1) einzuhalten (von der ESA wird eine Pausezeit von 4-6 h empfohlen). Wenn in der Traumatologie zur Thromboseprophylaxe initial unfraktioniertes Heparin (z.B. 5000 IE bei Aufnahme) verabreicht wird und eine dringende Indikation zur Regionalanästhesie gegeben ist (z.B. bei Aspirationsgefahr), dann erscheinen periphere Blockaden oder eine single shot-Spinalanästhesie in dieser Akutsituation auch vor Ablauf der empfohlenen Therapiepausezeit vertretbar. Eine sorgfältige neurologischer Nachsorge ist wie immer zu gewährleisten. 1 h nach Punktion/Katheterentfernung kann die nächste prophylaktische Heparindosis folgen (1-2 h nach blutiger Punktion).

Bei therapeutischer Dosierung ist der laborchemische Nachweis der Normalisierung von aPTT oder ACT vor der Intervention

empfohlen. Eine Vollheparinisierung z.B. in der Herzchirurgie soll erst nach 6-12 h erfolgen (z.B. Katheteranlage am Vortag der OP).

Aus der Gefäßchirurgie kommt die klinische Beobachtung, dass eine intraoperative Heparinisierung ca. 2h nach Punktion bzw. Katheteranlage sicher sei. Da es aber wenige Studiendaten gibt, kann die Arbeitsgruppe hierzu keine Empfehlung formulieren. Bei blander standardisierter Blutungsanamnese und Heparin-Monotherapie könnte dieses Vorgehen sicher sein, eine sorgfältige neurologische Nachsorge ist jedoch zu gewährleisten. Alternative Empfehlung: Katheteranlage am Vortag der OP.

Niedermolekulare Heparine: Bei prophylaktischer Dosierung ist die Therapiepausezeit von **12 h** (Tab. 1) einzuhalten (von der ESA wird eine Pausezeit von 12 h empfohlen). Aufgrund der langen Pausezeit von 24 h bei therapeutischer Dosierung (Tab. 1) wird empfohlen, die Indikation zur Regionalanästhesie nur nach einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung zu stellen. Der Anti-Xa Spiegel sollte unter der Grenze der Nachweisbarkeit **für das jeweilige Labor** liegen.

2 h nach Punktion/Katheterentfernung kann die nächste prophylaktische Dosis von niedermolekularem Heparin folgen (von der ESA wird eine Pausezeit von 4 h empfohlen).

Pentasaccharid: Die Thromboseprophylaxe wird üblicherweise erst 6 h postoperativ begonnen. Daher ergibt sich nicht bei der Anlage eines Regionalverfahrens kein Blutungsrisiko, sondern gegebenenfalls erst bei der Entfernung eines Katheters. Die lange Halbwertszeit bedingt lange Therapiepausezeiten (Tab. 1), welche aber nicht mit einem Effektivitätsverlust der Thromboseprophylaxe einhergehen (12). Die Antithrombin-vermittelte selektive Hemmung von Faktor Xa kann weder durch aPTT, PTZ/INR noch Blutungszeit quantifiziert werden. Zur Testung einer Restwirkung kann die auf Fondaparinux kalibrierte Anti-Xa Aktivität herangezogen werden.

Direkte Thrombininhibitoren: Bei der Indikation dieser Substanzen in der Therapie einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) II mit oder ohne manifeste Thrombosen ist im Allgemeinen eine Therapieunterbrechung aufgrund des hohen Thromboserisikos kontraindiziert. Die Indikation für Regionalanästhesien wird also bei Patienten mit HIT selten gegeben sein. Beim Einsatz der Substanzen (z.B. bei Patienten mit HIT in der

Anamnese) ist folgendes zu beachten: Unter Hirudinen werden häufig Blutungen beobachtet. Zusätzlich zur Therapiepausezeit von 4,5 h wird der laborchemische Nachweis der Normalisierung von aPTT oder ECT empfohlen (von der ESA wird eine Pausezeit von 8-10 h empfohlen). Cave: Niereninsuffizienz! Aufgrund der kurzen Halbwertszeiten von Bivalirudin sind geringe Therapiepausezeiten empfohlen. Cave: Niereninsuffizienz! Für Argatroban ist eine Therapiepausezeit von 2 h vor Intervention empfohlen (von der ESA wird eine Pausezeit von 4 h empfohlen) und von 4 h nach Intervention empfohlen (von der ESA wird eine Pausezeit von 2 h empfohlen). Cave: Leberinsuffizienz! Zur Testung einer Restwirkung kann die aPTT herangezogen werden.

Dabigatran (Pradaxa®) Der Hersteller beschreibt Blockadekatheterverfahren als kontraindiziert; es gibt hierzu keine Studiendaten. Abgeleitet von den pharmakologischen Kennzahlen kann bei prophylaktischer Dosierung eine Therapiepause von 24-48 h vor Intervention und von 4 h nach Intervention (von der ESA wird eine Pausezeit von 6 h empfohlen) abgeleitet werden. Cave: Verlängerung der Therapiepause vor der Intervention bei Niereninsuffizienz: bei Creatininclearance 30-50 ml/min \geq 96 h, bei 50-80 ml/min 48-72 h, bei $>$ 80 ml/min 24-48 h. Bei therapeutischer Dosierung wird eine Verlängerung der präinterventionellen Therapiepause von \geq 48 Stunden empfohlen unter Berücksichtigung der Creatininclearance (von der ESA wurde 2010 kein Unterschied zwischen prophylaktischer und therapeutischer Dosis gemacht).

Rivaroxaban (Xarelto®): Der Hersteller empfiehlt bei prophylaktischer Dosierung ein Intervall von mindestens 18 h z.B. vor Epiduralkatheterentfernung und ein Intervall von 6 h vor der nächsten Einnahme, wobei dazu keine Studiendaten vorliegen. Abgeleitet von den pharmakologischen Kennzahlen kann bei prophylaktischer Dosierung eine Therapiepause von 24 h vor Intervention angenommen werden (von der ESA wird eine Pausezeit von 22-26 h empfohlen) und von 3 h nach Intervention empfohlen (von der ESA wird eine Pausezeit von 4-6 h empfohlen). Bei therapeutischer Dosierung wird eine Verlängerung der präinterventionellen Therapiepause von \geq 48 h empfohlen (von der ESA wurde 2010 kein Unterschied zwischen prophylaktischer und therapeutischer Dosis gemacht).

Apixaban (Eliquis®): Es wird bei prophylaktischer Dosierung eine Therapiepause von 24 h vor Intervention und von **3 h** nach

Intervention empfohlen. Bei therapeutischer Dosierung wird eine Verlängerung der präinterventionellen Therapiepause von \geq 48 h empfohlen (von der ESA wurde 2010 kein Unterschied zwischen prophylaktischer und therapeutischer Dosis gemacht). Ähnlich wird laut Fachinformation ein Pauseintervall von \geq 2 Tagen vor blutungsrisikanten Eingriffen empfohlen.

Heparinoide: Aufgrund der alternativen Antikoagulation bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II und der Lieferschwierigkeiten ist zu erwarten, dass Danaparoid nur noch selten im klinischen Alltag eingesetzt werden wird. Bei geplanter Regionalanästhesie sollte eine präoperative Thromboseprophylaxe nicht mit Heparinoid (Danaparoid) durchgeführt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit sollte auf Katheterverfahren verzichtet werden. Cave: Niereninsuffizienz!

Orale Antikoagulanzen (Vitamin K-Antagonisten, Kumarine): Aufgrund der langen, inter-individuell unterschiedlichen Halbwertszeit ist eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie ohne Therapiepause kontraindiziert. Bei Pausierung wird ein Bridging mit niedermolekularen Heparinen empfohlen. Die Reversierung mit Vitamin K und die Gerinnungskorrektur mit einem 4-Faktoren-PPSB-Konzentrat allein zur Durchführung einer Regionalanästhesie ist im Allgemeinen nicht indiziert. Postoperativ sollen Katheter vor einer therapeutisch wirksamen oralen Antikoagulation entfernt werden.

Acetylsalizylsäure (Aspirin): Aspirin steigert zwar das spontane und perioperative Blutungsrisiko 1,4-2-fach, aber das Ausmaß der Blutung ist selten transfusionspflichtig (13). Vor intrakraniellen Eingriffen wird aufgrund des blutungsrisikanten Eingriffes aber eine Therapiepause empfohlen (14). Die Sicherheit von Aspirin (als Monotherapie) stützt sich 1.) auf 3 Studien mit etwa 1.050 Patienten mit rückenmarksnaher Anästhesie unter Aspirin und 2.) vor allem auf die klinische Erfahrung, dass trotz der häufigen Verordnung von Aspirin keine spinalen Hämatoeme beobachtet wurden. Bei Schwangeren dürfte das Blutungsrisiko unter Aspirin aufgrund des physiologischen prothrombotischen Gerinnungsstatus geringer sein, als bei Nichtschwangeren (4).

In Anlehnung an die Empfehlungen der ESA wird daher (im Unterschied zu den Österreichischen Empfehlungen aus 2005) die Einhaltung von Therapiepausen bei Aspirin vor

rückenmarksnaher Regionalanästhesie (PDK inkludiert!) nicht mehr zwingend empfohlen. Diese Empfehlung gilt für die Aspiringabe ohne Kombination mit anderen gerinnungshemmenden Substanzen und bei Vorliegen einer unauffälligen Blutungsanamnese (6). Bei auffälliger Blutungsanamnese oder Kombinationstherapie erscheint eine Aspirin-Pause von 48 h vor single shot-Spinalanästhesie mit atraumatischer Nadel bzw. von 72 h vor allen anderen neuroaxialen Verfahren sinnvoll. Bei jenen Patienten aber, die Aspirin zur Sekundärprophylaxe (z.B. nach Koronarstentimplantation) perioperativ weiterhin erhalten sollen, erscheint es praktikabler und sicherer, vor der geplanten Punktion unter Aspirin nur die Thromboseprophylaxe zu pausieren. Dies kann erreicht werden durch *Verabreichung der letzten* Gabe des niedermolekularen Heparins am Vorabend der OP bzw. 12 h vor Punktion oder Prophylaxebeginn erst postoperativ (bzw. nach Blockade). In Analogie sollte das Zeitfenster 12 h zwischen der Gabe des niedermolekularen Heparins und der Entfernung eines Periduralkatheters unter Aspirin betragen, um die Kombination beider Substanzgruppen zum Interventionszeitpunkt zu vermeiden.

Problematisch kann die Situation in der Traumatologie sein, wenn der verunfallte Patient Aspirin eingenommen und bei Aufnahme sofort unfractioniertes Heparin erhalten hat. Hier wird eine individuelle Nutzen-Risiko-Stratifizierung empfohlen unter der Berücksichtigung des erhöhten Blutungsrisikos durch die Kombination beider Substanzgruppen zum Interventionszeitpunkt. Ob der Beginn der Heparinisierung 1 h nach single-shot Spinalanästhesie (und nicht gleich bei Aufnahme) bezogen auf das Thromboembolierisiko vertretbar ist, muss im Einzelfall abgewogen werden. Bei hohem Thromboembolierisiko sollte die Heparinisierung erfolgen und auf eine blutungsrisikante Blockade verzichtet werden.

Duale Antiplättchentherapie:

Bei Patienten unter dualer Antiplättchentherapie (zumeist Clopidogrel und Aspirin) ist das Behandlungsziel nicht die monodisziplinäre Maximierung der Sicherheit hinsichtlich der Blutungskomplikation, sondern die interdisziplinäre Optimierung der Sicherheit hinsichtlich des (Stent)Thrombose- und Blutungsrisikos. Das Risiko für Stentthrombose und Myokardinfarkt ist bei Patienten mit koronaren Stents abhängig von dem individuellen Thromboserisiko und der Beschaffenheit des Stents (Lokalisation, Länge,

Beschichtung, Implantationszeitpunkt). Es gibt eine Empfehlung der ÖGARI zum Management von Patienten mit Koronarstents (www.oegari.at).

Unter laufender Clopidogrelwirkung soll keine rückenmarksnaher und blutungsrisikante periphere Regionalanästhesie durchgeführt werden, da Clopidogrel spontane und perioperative transfusionspflichtige Blutungen verursachen kann. Wenn Clopidogrel 7 Tage pausiert wird, kann die Regionalanästhesie unter der Monotherapie mit Aspirin erfolgen. Ein Bridging mit kurzwirksamen Thrombozytenhemmern wird derzeit untersucht. Die Abschwächung der Clopidogrel-induzierten Thrombozyten-funktionshemmung mit z.B. Desmopressin, Antifibrinolytikum, Thrombozytenkonzentraten allein zur Durchführung einer Regionalanästhesie ist im Allgemeinen kontraindiziert. Ein Monitoring der Thrombozytenfunktionshemmung (z.B. mit Aggregometrie) ist diagnostisch sinnvoll, aber von internationalen interdisziplinären Expertenrunden noch nicht empfohlen. Es ist darauf zu achten, dass die Thromboseprophylaxe (niedermolekulare Heparine) erst nach der Punktion begonnen wird bzw. adäquate Therapiepausezeiten vor der Katheterentfernung eingehalten werden. Ein rascher postoperativer Wiederbeginn der Clopidogreltherapie ist zur Reduktion des perioperativen Stentthromboserisikos empfohlen. Katheter sollen vor dem Wiederbeginn der Clopidogreltherapie entfernt werden (v.a. bei hoher initialer Loadingdosis).

Prasugrel (Efient®): ist ein Thienopyridin mit rascherem Wirkeintritt und (10x) stärkerer, irreversibler Thrombozytenfunktionshemmung im Vergleich zu Clopidogrel. In der Phase III Studie war das Blutungsrisiko unter Prasugrel erhöht. Obwohl keine klinische Erfahrung vorliegt, sollte Prasugrel mindestens 7-10 Tage vor einer Blockade pausiert werden. Nach Intervention wird ein Intervall von 6 h empfohlen (von der ESA wird keine Pausezeit empfohlen).

Ticagrelor (Brilique®): ist kein Thienopyridin und bindet (ohne Biotransformation) direkt an den P2Y12 Rezeptor. Auch Ticagrelor hat einen rascheren Wirkeintritt (<2h) und eine stärkere und vorhersehbarere Thrombozytenfunktionshemmung im Vergleich zu Clopidogrel. Die Wirkungsdauer des reversiblen Thrombozytenhemmers beträgt 48-72h. Obwohl keine klinische Erfahrung vorliegt, sollte Ticagrelor mindestens 7 Tage vor einer rückenmarksnahen Blockade pausiert werden. Nach Intervention wird ein Intervall von 6 h empfohlen (von der ESA wird keine Pausezeit empfohlen).

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): In Analogie zu Aspirin ist bei Monotherapie und unauffälliger Blutungsanamnese die Einhaltung von Therapiepausen vor rückenmarksnaher oder blutungsrisikanter peripherer Regionalanästhesie nicht mehr zwingend empfohlen. Wenn ein gerinnungshemmender Effekt von NSAR mit Sicherheit ausgeschlossen werden soll, wird das Abwarten von 2 Halbwertszeiten empfohlen. Die Schmerztherapie sollte in dieser Phase mit Analgetika ohne COX 1-Hemmung erfolgen.

Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren: Da diese Substanzen beim akuten Koronarsyndrom in Kombination mit Aspirin und Antikoagulanzen eingesetzt werden und da folgende herzchirurgische Eingriffe Notfalloperationen darstellen, ist die Durchführung von rückenmarksnahen Regionalanästhesie im Allgemeinen kontraindiziert. Bei der möglichen neuen Indikation von Tirofiban zum Bridging während Clopidogrel-Pause sind aufgrund der kurzen Halbwertszeit (1,5 h) geringe Therapiepauses empfohlen (Tab. 1).

Referenzen

1. Kozek-Langenecker SA, Fries D, Gütl M, Hofmann N, Innerhofer P, Kneifl W, Neuner L, Perger P, Pernerstorfer T, Pfanner G, Schöchl H. Empfehlungen der Lokoregionalanästhesien unter gerinnungshemmender Medikation. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung (AGPG) der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ÖGARI). *Anaesthesist* 2005;54:476-84.
2. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau J, Samama M. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesth* 2010;27:999-1015.
3. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe Neurological Complications After Central Neuraxial Blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004; 101: 950-959
4. Vandermeulen E P, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and Spinal-Epidural Anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165-1177.
5. Volk T, Wolf A, Van Aken H, Bürkle H, Wiebalck A, Steinfeldt T. Incidence of spinal haematoma after epidural puncture: analysis of the German network for safety in regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2012;29:170-176
6. Pfanner G, Koscielny J, Pernerstorfer T, Gütl M, Perger P, Fries D, Hofmann N, Innerhofer P, Kneifl W, Neuner L, Schöchl H.,Kozek-Langenecker SA. Präoperative Blutungsanamnese. Empfehlungen der Arbeitsgruppe Perioperative Gerinnung (AGPG) der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ÖGARI). *Anaesthesist* 2007;56:604-611.
7. Bundesqualitätsleitlinie zur integrierten Versorgung von erwachsenen Patientinnen und Patienten zur präoperativen Diagnostik bei elektiven Eingriffen (aktuelle Version auf der Homepage des Bundesgesundheitsministeriums)
8. Kozek-Langenecker S, Duris M, Rottmann B. Antikoagulanzen und deren Reversierung. *A&I* 2007; 48: S153-158.
9. Gogarten W, VanAken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Buerkle H. Rückenmarksnaher Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe / antithrombotische Medikation. *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 2003; 44: 218-230.

10. Kozek-Langenecker S. Lokoregionalanästhesie und Blutgerinnung: Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern. *Anaesthesist* 2003; 52: 549-566.
11. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia. *Anaesthesia* 2007; 62:1154-60.
12. Singelyn F et al. Extended Thromboprophylaxis With Fondaparinux (Arixtra®) After Major Orthopedic Lower Limb Surgery: The Expert Study. *Anesth Analg* 2007; 105:1540-1547.
13. Burger W, Chemnitz J M, Kneissl G D, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399-414.
14. Metzler H, Huber K, Kozek-Langenecker S, Vincenzi MN, Münch A. Koronare Stents, duale Antiplättchentherapie und die perioperative Problematik. *Anaesthesist* 2007;56:401-412.
Weitere Literatur über die AGPG-Leitung

Anmerkung: Die Formulierungen wie „der Patient“ bzw. „der Anästhesist“ implizieren in diesem Text die geschlechtsneutrale Bezeichnung für „die Patientin / der Patient“ bzw. „die Anästhesistin / der Anästhesist“.

Tabelle 1. Empfohlene Therapiepausen von gerinnungshemmenden Medikamenten bei Lokoregionalanästhesie (bei Patienten mit normaler Elimination und Organfunktion) – Update 2015 (www.oegari.at)

Substanzen	Therapieende + Labortestwert vor Punktion / Katheterentfernung	Therapiebeginn frühestens nach Punktion / Katheterentfernung
MEDIKAMENTE MIT ANGRIFFPUNKT IN DER PLASMATISCHEN GERINNUNG:		
Unfraktionierte Heparine		
s.c. oder kontinuierlich i.v. (aPTT<1,5 Norm)	3 h	1 h
therapeutische Dosis	aPTT oder ACT im Referenzbereich (> 3 h)	6-12 h (i.v.)
Niedermolekulare Heparine		
prophylaktische Dosis	12 h	2 h
therapeutische Dosis	24 h + anti-Xa-Aktivität <i>unter Nachweisgrenze</i>	2 h
Direkte Thrombininhibitoren		
Argatroban	2 h + aPTT im Referenzbereich	4 h
Bivalirudin	1 h + aPTT im Referenzbereich	4 h
Dabigatran – prophylaktische Dosis	≥ 24 h ^a	4 h
Dabigatran – therapeutische Dosis	≥ 48 h ^a	4 h
Synthetisches Pentasaccharid		
Fondaparinux (≤ 2,5 mg/die)	36 h	6 h
Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren		
Rivaroxaban – prophylaktische Dosis	24 h	3 h
Rivaroxaban – therapeutische Dosis	≥ 48 h	3 h
Apixaban – prophylaktische Dosis	24 h	3 h
Apixaban – therapeutische Dosis	≥ 48 h	3 h
Heparinoide (s.c.)	anti-Xa-Aktivität im Referenzbereich (ca. 48 h)	2 h
Vitamin K-Antagonisten	INR < 1,5 (ca. 48 h)	sofort
MEDIKAMENTE MIT ANGRIFFPUNKT IN DER ZELLULÄREN GERINNUNG:		
Adenosin Diphosphat (ADP) Rezeptor-Antagonisten		
Clopidogrel	7 Tage ^b	sofort ^c
Ticlopidin	10 Tage ^b	sofort ^c
Prasugrel	7-10 Tage	6 h
Ticagrelor	7 Tage	6 h
Cyclooxygenasehemmer		
Acetylsalizylsäure - Monotherapie	nicht erforderlich	sofort
Nichtsteroidale Antirheumatika	nicht erforderlich	sofort
selektive Cyclooxygenase II-Hemmer	nicht erforderlich	sofort
Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren		
Abciximab	48 h	6 h
Tirofiban	8 h	6 h
Eptifibatid	4 h	6 h
Antiaggregatorische Prostaglandine		
Iloprost	1 h	6 h
Prostacyclin (Epoprostenol)	10 min	sofort
Prostaglandin E ₁	10 min	sofort

aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, INR = international normalized ratio

a: siehe Text (je nach Creatininclearance)

b: laut Herstellerangaben; jedenfalls nach Thrombozytenregeneration > 72 h

c: bei erhöhter Loadingdosis längeres Intervall empfohlen