

Perioperatives Management bei NOAKs – Herausforderung für die operative Medizin



Dr. med. M. Addali,
St. Antonius-Hospital,
Gronau.

Vor chirurgischen Eingriffen werden zur antithrombotischen Prophylaxe und Therapie zunehmend die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) eingesetzt. Im klinischen Alltag stellt diese Entwicklung für das peri-operative Management eine große Herausforderung dar. Anders als bei der bislang etablierten Überbrückungstherapie bei Vitamin-K-Antagonisten bzw. Thrombozytenaggregationshemmern ist hier das optimale Vorgehen im Rahmen urologischer Operationen unklar. Sowohl in der Urologie als auch in den anderen chirurgischen Fächern ist die Datenlage sehr spärlich. Auch die aktuellen Empfehlungen zum perioperativen Umgang mit diesen Substanzen haben ein niedriges Evidenzlevel und sind teilweise uneinheitlich. Sie basieren vielfach auf Berichten und Expertenmeinungen und stammen fast ausschließlich aus nicht-operativen Disziplinen wie der Anästhesie (European Society of Anaesthesiology) oder Kardiologie (European Heart Rhythm Association). Aufgrund der fehlenden standardisierten Schemata zum perioperativen Bridging bei NOAKs ist ein sorgfältiger Umgang mit solchen Patienten erforderlich. Voraussetzungen dafür sind u.a. die Kenntnis der wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften der NOAKs, eine perioperative individuelle Risikostratifizierung (Blutungsrisiko HAS-BLED-Score/Thromboembolische

Risiko CHA₂DS₂-VASc-Score) sowie die interdisziplinäre Kooperation (**Tab. 1**).

Was ist anders bei NOAKs?

Die Ära der NOAKs begann 2008 mit der Zulassung der beiden Substanzen Dabigatranetexilat (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Im Jahr 2011 folgte das Antikoagulans Apixaban (Eliquis®). Für Edoxaban (Lixiana®) liegt bislang keine EMA (European Medicines Agency) Zulassung vor. Bei der Entwicklung dieser Substanzen war das Ziel die ungünstigen Eigenschaften der herkömmlichen Antikoagulanzen auszuschalten: u.a. unvorhersehbare Wirkung und Kinetik, Notwendigkeit der Dosisanpassung (Geschlecht, Gewicht, Alter), geringes therapeutisches Fenster, Interaktionen mit Ernährung/Medikamenten und fehlende orale Bioverfügbarkeit.

Die Wirkung der NOAKs basiert anders als bei Vitamin-K-Antagonisten auf der direkten Hemmung der aktiven Zentren der Gerinnungsenzyme, wie Thrombin (Dabigatran) oder Faktor Xa (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban). Dies verleiht diesen Substanzen eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, die eine fixe Dosierung ohne routinemäßige Gerinnungskontrollen möglich macht. Wegen der kurzen Plasma-Halbwertzeiten (8-15 h) und der reversiblen Hemmung haben

die NOAKs eine nur kurze Wirkdauer, so dass die Therapie gut steuerbar ist mit entsprechenden Vorteilen für das perioperative Management. Die Substanzen unterscheiden sich u.a.: in Bioverfügbarkeit, Eiweißbindung, Elimination (renal/hepatisch) und dem Interaktionspotenzial. Die wichtigsten Eigenschaften und Wechselwirkungen der NOAKs sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Bislang fehlende Gerinnungstests zur Überwachung und/oder Therapiekontrolle für diese Substanzen stellen einen wesentlichen Nachteil für die operative Medizin dar. Die gängigen Gerinnungstests können durch die NOAKs beeinflusst werden, bei Unkenntnis über ihre Einnahme kann dies zu Fehlinterpretationen und gegebenenfalls zu Fehlhandlungen führen. Weiterhin existieren für alle NOAKs keine spezifischen Antidota, so dass bei Blutungen infolge der Einnahme dieser Substanzen die Therapieempfehlungen neben allgemeinen, unspezifischen Maßnahmen, den Einsatz von den gerinnungshemmenden Substanzen wie Prothrombinkonzentrat (PPSB), aktiviertem Prothrombinkomplexbkonzentrat (FEIBA) und rekombinantem aktiviertem Faktor VII (FVIIa) beinhalten.

Bridging: ja oder nein? und nach welchem Schema?

Aufgrund der bereits erwähnten pharmakologischen Eigenschaften

ten der NOAKs stellt sich die Frage, ob das klassische Bridging, wie bei Vitamin-K-Antagonisten erforderlich, mit vorübergehend präoperativer Umstellung des Patienten auf Heparin (niedermolekular oder unfractioniert) überhaupt notwendig ist. Eine eindeutige Antwort kann derzeit nicht gegeben werden. Es existieren bislang keine Daten, die zeigen, dass eine Unterbrechung einer Antikoagulation mit einer der neuen Substanzen ohne Bridging aus-

reichend sicher ist. Von Experten wird empfohlen, bei Patienten mit geringem Risikoprofil für Thrombose und Blutung (z.B.: diagnostische endoskopische Eingriffe, Hernien-, Katarakt- und Dentalchirurgie) auf ein Bridging zu verzichten. Hierbei sollte je nach Substanz und Nierenfunktion zwei bis drei Tage vor dem geplanten operativen Eingriff das Antikoagulans abgesetzt werden. Nach dem Eingriff kann die Therapie mit den NOAKs wieder aufgenommen

oder alternativ ein niedermolekulares Heparin gegeben werden, allerdings nur in einer prophylaktischen Dosierung. Ab dem vierten postoperativen Tag können die Patienten dann wieder die volle therapeutische Dosis des oralen Antikoagulans erhalten (**Tab. 3**). Für Patienten mit moderatem Risiko für ein thromboembolisches Ereignis und Blutungsrisiko sollte individuell nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden werden. Dabei

Tab. 1: Risiko-adaptierte Stratifizierung der Patienten zum Bridging in Abhängigkeit von dem Thromboembolie- und Blutungsrisiko unter Nutzung des CHA2DS2-VASc-Score und des HAS-BLED-Score

Risikostratifizierung				
Geringes Thromboembolierisiko		Mittleres Thromboembolierisiko		Hohes Thromboembolierisiko
<ul style="list-style-type: none"> • Doppelflügel AKE ohne RF oder • CHADS2-Score 0-2 ohne Z.n. TIA/Schlaganfall oder • 12 Monate nach TVT/LE ohne RF 		<ul style="list-style-type: none"> • Doppelflügel AKE plus 1 RF oder • Z.n. TIA/Schlaganfall oder • CHADS2- Score 3-4 oder • 3-12 Monate nach TVT/LE oder • Heterozygot Fakt. V. Leiden oder • Fakt. II-Mangel oder • Aktive Karzinomerkkrankung 		<ul style="list-style-type: none"> • Künstliche Herzklappe oder • Biologischer AKE plus 3 RF oder • Biologischer Mitralklappenersatz plus 1 RF oder • Thrombose/Embolie <3 Monat • HRST mit anamnestisch thromboembolischem Geschehen
<small>AKE: Aortenklappenersatz. TIA: Transitorische ischämische Attacke. RF=Risikofaktoren: Strukturelle Herzerkrankung mit Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA, Alter ≥75 Jahre.</small>				
Thromboembolisches Risiko		Blutungsrisiko		
CHA2DS2-VASc-Score		HAS-BLED-Score		
C (congestive heart failure) Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion	1	Hypertonie (RR systolisch über 160 mmHg)	1	
Hypertonie	1	Abnormale Leber-/ Nierenfunktionstörung (je 1 Punkt)	1-2	
Alter ≥75 Jahre	2	Schlaganfall in der Vorgeschichte	1	
Diabetes mellitus	1	Stattgehabte Blutung oder Blutungsneigung	1	
Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2	Labile Einstellung (<60% der INR-Werte im Zielbereich)	2	
Vaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaques in der Vorgeschichte)	1	Alter über 65 Jahre	1	
Alter 65–74 Jahre	1	Drugs (Medikamente/Drogen) wie NSAR oder Alkoholmissbrauch(≥8 Getränke/Woche)(je 1 Punkt)	1-2	
Sex category: weibliches Geschlecht	1			

Tab. 2: Pharmakologische Eigenschaften der neuen oralen Antikoagulanzen

NOAK	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
Wirkmechanismus	Direkter Thrombininhibitor	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor		
Prodrug	Ja	Nein		
Maximaler Wirkspiegel	0,5–2 h	2–4 h	3–4 h	1–2 h
Bioverfügbarkeit	6%	80%	66%	45%
Halbwertszeit	12–14 h	7–10 h	8–15 h	9–10 h
Renale Elimination	≥80%	66% (33% als wirksame Substanz)	25%	33%
Routine-Monitoring	Nein			

muss bedacht werden, dass ein Gerinnungsmonitoring nur sehr eingeschränkt möglich sei und deshalb das Blutungsrisiko nur aufgrund der Pharmakokinetik eingeschätzt werden kann. Der Patient soll dementsprechend ausführlich aufgeklärt und über die Schwierigkeit des Managements potentieller Blutungen informiert werden. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen

Operateur, Kardiologen und Anästhesisten ist hier unerlässlich.

Bei Patienten mit einem mittleren oder hohen Thromboembolie-Risiko, die Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko bedürfen, sollte die gerinnungshemmende Therapie mit NOAKs rechtzeitig pausiert und ein Bridging mit Heparin (niedermolekular oder unfraktioniert) eingeleitet werden. Ein solches Vorgehen

ist in **Tabelle 4** beispielhaft dargestellt. Das Zeitfenster ist hier wiederum von Substanz und Patientenparametern abhängig.

Zusammenfassung

Anhand der aktuellen Datenlage bleiben viele Fragen zum Bridging bei NOAKs offen. In der perioperativen Phase ist eine individuelle Risikostratifizierung und genaue Kenntnis des Pharmaprofils der einzelnen NOAKs entscheidend. Auch mögliche haftungsrechtliche Aspekte sind nicht zu vernachlässigen. Um das Komplikationsrisiko zu reduzieren ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, besonders bei Patienten mit speziellen Risikoprofilen notwendig. Das Management von Blutungen unter NOAKs kann sich komplex gestalten. Validierte Strategien und Vorgehensweisen sind für die operativen Fächer unerlässlich und sollten kurzfristig erarbeitet werden.

Die Bedeutung der neuen oralen Antikoagulanzen wird weiter zunehmen, weitere Wirkstoffe sind zu erwarten. Anzunehmen ist, dass die NOAKs die bisherigen Substanzen langfristig ablösen. Aufgrund der noch unvollständigen Datenlage führt ein Patient mit Einnahme eines NOAK-Präparates bei ärztlichen und nicht ärztlichen Mitarbeitern derzeit häufig zur Unsicherheit im richtigen perioperativen Management. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften und dem zu erwartenden besseren Verständnis der Substanzen, gegebenenfalls kombiniert mit Möglichkeiten zum Therapiemonitoring, wird sich das perioperative Management solcher Patienten mittel- bis langfristig wahrscheinlich vereinfachen. ◀

Verfasser: Dr. med. M. Addali
 Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, Chefarzt: Dr. J.H. Witt, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, Möllenweg 22, 48599 Gronau
 Email: addali@st-antoni-us-gronau.de

Tab. 3: Beispiel zur Sicherstellung eines therapeutischen Fensters mit NOAKs ohne Bridging

Geplante OP ohne Bridging							
Letzte Gabe Dabigatran	Letzte Gabe Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Keine antithr. Therapie	OP prophyl. Dosis	Prophyl. Dosis	Prophyl. Dosis	Prophyl. Dosis	Therap. Dosis
NOAK	NOAK	–	NOAK oder NMH(UFH)*	NOAK oder NMH(UFH)	NOAK oder NMH(UFH)	NOAK oder NMH(UFH)	NOAK
-3	-2	-1	0	1	2	3	4

*Frühestens 6 Stunden postoperativ und nach Rücksprache mit dem Operateur.

Tab. 4: Beispiel zur Sicherstellung eines therapeutischen Fensters mit NOAKs mit Bridging

Geplante OP mit Bridging									
Letzte Gabe	Keine antithr. Therapie			bis 12/24 h** vor OP	OP				Kein NMH
NOAK	–	NMH (UFH)	NMH (UFH)	NMH (UFH)	NMH (UFH)*	NMH (UFH)	NMH (UFH)	NMH (UFH)	NOAK
-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4

* Frühestens 6 Stunden postoperativ und nach Rücksprache mit dem Operateur
 ** Je nach Risikoprofil