

# Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation\*

## 2. überarbeitete Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

### Regional anaesthesia and thromboembolism prophylaxis/anticoagulation – Revised recommendations of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine

W. Gogarten<sup>1</sup>, H. Van Aken<sup>1</sup>, J. Büttner<sup>2</sup>, H. Riess<sup>3</sup>, H. Wulf<sup>4</sup> und H. Bürkle<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

<sup>2</sup> Abteilung für Anästhesie, Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau (Chefarzt: Dr. J. Büttner)

<sup>3</sup> Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Humboldt-Universität Berlin (Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Dörken)

<sup>4</sup> Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Marburg (Direktor: Prof. Dr. H. Wulf)

<sup>5</sup> Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Memmingen (Leiter: Prof. Dr. H. Bürkle)

► **Zusammenfassung:** Die Durchführung von rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern erhöht potentiell das Risiko eines spinalen epiduralen Hämatoms. Im internationalen Vergleich haben die Erfahrungen der vergangenen Jahre gezeigt, dass das Risiko schwerwiegender Blutungen durch das Einhalten von entsprechenden Zeitintervallen zwischen der Gabe von Antikoagulantien zur perioperativen Thromboembolieprophylaxe und der rückenmarksnahen Punktion sowie durch die Etablierung von Leitlinien reduziert werden kann. Die neu verfügbaren antithrombotischen Substanzen sowie die aktuellen Daten zu akuten kardiovaskulären Ereignissen bei pausierter plättchenfunktionshemmender Medikation haben eine Überarbeitung der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin von 2003 erforderlich gemacht.

Um das Risiko von spinalen epiduralen Hämatomen zu reduzieren, sollte eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie so atraumatisch wie möglich durchgeführt werden. Kann eine blutige Punktion dennoch nicht verhindert werden, so sollte bei einer geplanten therapeutischen intraoperativen Heparinisierung (z.B. in der Kardiochirurgie) die Verschiebung des operativen Eingriffes erwogen werden. Eine Alternative stellt die Platzierung von Epiduralkathetern bereits am Abend vor der Operation dar.

Bei Patienten mit einer therapeutischen Antikoagulation bleibt eine spinale oder epidurale Punktion auch weiterhin kontraindiziert. Da schwerwiegende spinale epidurale Blutungen genauso häufig beim

Entfernen eines Epiduralkatheters auftreten können, gelten hierbei die gleichen strikten Kriterien und Zeitintervalle wie bei der Katheteranlage. Eine engmaschige neurologische Überwachung ist bei allen Patienten mit einem rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren erforderlich. Erhalten Patienten die Hämostase beeinflussende Substanzen, so sollte die Entscheidung für oder gegen ein rückenmarksnahes Regionalanästhesieverfahren nach eingehender Nutzen-Risiko-Evaluierung grundsätzlich individuell gefällt werden.

► **Schlüsselwörter:** Regionalanästhesie – Spinales epidurales Hämatom – Acetylsalicylsäure – Heparine – Thrombininhibitoren – Clopidogrel – Fondaparinux.

► **Summary:** Performing neuroaxial regional anaesthesia in patients receiving antithrombotic drugs is discussed controversially due to the inherent risk of spinal epidural haematoma. It is generally perceived that the establishment of recommendations and strict adherence to appropriate time intervals between the administration of drugs for thromboembolism prophylaxis and neuroaxial blockade or removal of catheters has improved patient safety and reduced the risk of haematoma formation. The introduction of new anticoagulants and recent reports on acute cardiovascular events and perioperative cessation of antiplatelet drugs necessitate a revision and update of previous recommendations by the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care

\* Rechte vorbehalten

- ▶ **Medicine and its joint Committee on Regional Anaesthesiology.**

In order to minimize bleeding complications during regional anaesthetic techniques, care should be taken to avoid a traumatic puncture and to consider postponing surgery, if a bloody tap occurred when intraoperative anticoagulation is planned. Alternatively, catheters can be placed the night before surgery.

Regional anaesthesia in patients with full anticoagulation remains contraindicated. It is emphasized that removal of catheters should follow the same criteria as inserting a catheter, the risk of complications due to bleeding increases considerably in association with antithrombotic drugs, and adequate neurological monitoring is essential during postoperative recovery. Overall, the final decision to perform regional anaesthesia in patients receiving drugs that alter haemostasis must be made on an individual basis after assessment of individual risks and benefits.

▶ **Keywords:** Regional Anaesthesia – Epidural Spinal Haematoma – Acetylsalicyl Acid – Heparin – Low Molecular Weight Heparin – Hirudin – Clopidogrel – Fondaparinux.

## Einleitung

Seit der ersten und zweiten Veröffentlichung der Empfehlungen zur Durchführung von rückenmarksnahen Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe / antithrombotische Medikation der DGAI von 1997 und 2003 [1] sind neue Substanzen zur Gerinnungshemmung eingeführt worden und weitere Erkenntnisse über das Risiko rückenmarksnaher Regionalanästhesien bei gleichzeitiger Thromboembolieprophylaxe gewonnen worden. Gleichzeitig erhöht das perioperative Absetzen von Thrombozytenaggregationshemmern das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, insbesondere wenn ein akutes Koronarsyndrom oder eine Stentimplantation vorangegangen sind.

Hierbei ist hervorzuheben, dass Empfehlungen zu rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei gleichzeitiger antithrombotischer Medikation, insbesondere auch medikamentöser Thromboembolieprophylaxe, aufgrund der Seltenheit von spinalen epiduralen Hämatomen nicht auf wissenschaftlicher Evidenz beruhen, sondern auf Fallberichten von Hämatomen und Expertenmeinungen. Dementsprechend basieren die Empfehlungen nicht auf prospektiven randomisierten Studien, sondern sind überwiegend aus der Pharmakokinetik sowie den empfohlenen

Dosierungsintervallen der einzelnen Substanzen abgeleitet.

Möglicherweise haben diese nationalen Empfehlungen jedoch dazu beigetragen, eine ähnliche Häufung von Komplikationen wie in den USA und in Schweden zu verhindern.

## Risiko spinaler epiduraler Hämatome

Spinale epidurale Hämatome treten häufig spontan, d.h. ohne zeitlichen Zusammenhang mit einer rückenmarksnahen Regionalanästhesie auf. Das absolute Risiko für eine spinale Blutung bei gleichzeitiger Thromboembolieprophylaxe ist nicht bekannt. Nach zentralen Nervenblockaden stellen sie ein so seltenes, wenn auch schwerwiegendes Ereignis dar, dass ihre Inzidenz nicht anhand von prospektiven, randomisierten Studien untersucht werden kann. Fallserien aus den letzten Jahren zeigen jedoch, dass das Risiko von spinalen epiduralen Blutungen möglicherweise deutlich häufiger ist, als früher angenommen wurde.

Nachdem niedermolekulare Heparine höher dosiert (Enoxaparin 2 x 30 mg/die) in den USA zur Thromboembolieprophylaxe eingeführt wurden, häuften sich dort Berichte über spinale epidurale Hämatome, welche fast ausnahmslos zu einer bleibenden Querschnittslähmung führten und eine Warnung der American Food and Drug Administration nach sich zogen. Nach dieser Häufung wurde das Risiko von spinalen epiduralen Hämatomen bei gleichzeitiger Gabe von niedermolekularen Heparinen in den USA 1998 für Spinalanästhesien mit 1:40.800, für Single-shot-Epiduralanästhesien mit 1:6.600 und für Katheter-Epiduralanästhesien mit 1:3.100 errechnet [2]. Die Unterschiede in der Inzidenz von Blutungskomplikationen wurden vor allem auf die unterschiedlichen Dosierungen von Enoxaparin (Europa 1 x 40 mg/die; USA 2 x 30 mg/die) sowie auf die bis dahin in den USA fehlenden Empfehlungen für das Einhalten von Zeitintervallen zwischen rückenmarksnaher Punktion/Katheterentfernung und Thromboembolieprophylaxe zurückgeführt. Die mittlerweile in den USA eingeführten und im Vergleich mit Europa verschärften Empfehlungen sehen vor, auf eine Thromboembolieprophylaxe mit in den USA üblichen Dosierungen von niedermolekularen Heparinen während der gesamten Verweildauer von Epidural-kathetern zu verzichten, ohne das erhöhte Thromboserisiko ausreichend zu berücksichtigen [3]. Eine retrospektive Analyse aus Schweden kommt trotz niedrigerer Dosierung von Enoxaparin (1 x 40 mg) zu ähnlichen Ergebnissen wie in den USA. In dieser Erhebung ergab sich ein Risiko von 1:18.000 nach ▶

▶ Epiduralanästhesien und 1:156.000 nach Spinalanästhesien, wobei Blutungskomplikationen nach Epiduralanästhesien deutlich seltener in der Geburtshilfe (1:200.000) als bei weiblichen orthopädischen Patienten (1:3.600) auftraten [4]. Als Risikofaktoren für ein spinales Hämatom nach rückenmarksnahen Regionalanästhesien wurden das Fehlen von Leitlinien, die Gabe von Antithrombotika, weibliches Geschlecht sowie schwierige Punktionsverhältnisse identifiziert.

Ein erhöhtes Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Gabe von Antithrombotika ist jedoch nicht neu. Vandermeulen berichtete bereits 1994 [5], dass 68% aller Patienten mit spinalen epiduralen Hämatomen gerinnungshemmende Substanzen erhalten hatten. Bei 20% aller Patienten konnten Thrombozytopenien oder medikamentös induzierte Thrombozytenfunktionsstörungen nachgewiesen werden. Wulf berichtete 1996 eine Fallanalyse mit ähnlichen Ergebnissen [6]. Während Aspirin in Relation zur Anwendungshäufigkeit selten als Risikofaktor genannt wurde, waren Fibrinolytika oder ein M. Bechterew häufig. In einer neueren Analyse von 99 Fällen konnten Gerinnungsstörungen als Risikofaktor bei 78% aller Patienten nachgewiesen werden [7]. Als weitere Risikofaktoren gelten blutige oder traumatische Punktionsstellen sowie anatomische Veränderungen (z.B. Spina bifida, Morbus Bechterew). Das Blutungsrisiko ist aufgrund der geringeren Nadelstärke am geringsten bei Spinalanästhesien, am höchsten bei Katheterepiduralanästhesien. Annähernd die Hälfte aller Blutungen ereignen sich beim Entfernen eines Epiduralkatheters [5], so dass diese Phase als genauso kritisch wie die Katheteranlage zu betrachten ist.

Diese Fallberichte zeigen, dass vermehrte spinale epidurale Blutungskomplikationen nicht auf die zeitnahe Medikation mit niedermolekularen Heparinen begrenzt sind, sondern generell bei jeder hämostasehemmenden Substanz auftreten können. Zur Beurteilung eines Blutungsrisikos bei einer Thromboembolieprophylaxe sind herkömmliche Gerinnungsparameter nicht hilfreich, da diese in der Regel unverändert bleiben. Das Einhalten von empfohlenen Dosierungen und Zeitintervallen hilft, die Punktion möglichst zum Zeitpunkt von Talspiegeln durchzuführen, wobei allgemein gesagt werden kann, dass das Blutungsrisiko umso geringer ist, je größer der zeitliche Abstand zwischen der Punktion und der Gabe der Antithrombotika (bzw. dem Vorliegen wirksamer Medikamentenspiegel) gewählt wird und je niedriger die Dosis des Antikoagulanz ist. Dementsprechend richten sich Empfehlungen von Zeitinter-

vallen nach der Pharmakokinetik und -dynamik der einzelnen Substanzen. Des weiteren gilt, dass das Blutungsrisiko um so weniger eingeschätzt werden kann, je mehr verschiedene Antithrombotika (z.B. niedermolekulare Heparine plus Acetylsalicylsäure) eingesetzt werden, so dass bei einer Kombination mehrerer Substanzen oder bei zusätzlichen Risikofaktoren besondere Aufmerksamkeit geboten ist. Aber auch mit Einhalten der Zeitintervalle kam es in den letzten Jahren zu mehreren Fallberichten spinaler epiduraler Hämatome bei älteren Patienten, wobei als wesentlicher Risikofaktor eine Niereninsuffizienz, die im Alltag oft unentdeckt bleibt, identifiziert werden konnte [8,9]. Zusätzlich zu einer bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz beobachteten Thrombozytenfunktionsstörung akkumulieren bei einer Niereninsuffizienz alle zur Thromboembolieprophylaxe verwendeten Substanzen mit Ausnahme von Argatroban. Empfohlene Zeitintervalle gelten deshalb nur für Patienten mit einer normalen Nierenfunktion, bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung der verwendeten Antithrombotika sowie eine Laborkontrolle erforderlich, um das Risiko besser eingrenzen zu können. Hierbei kann das Errechnen der Kreatinin-clearance zur Risikoevaluierung hilfreich sein [10].

## 1. Unfraktionierte Heparine

Eine niedrig dosierte Thromboembolieprophylaxe führt nicht zu einem erhöhten Blutungsrisiko bei Regionalanästhesien, vorausgesetzt, dass ein gewisser zeitlicher Abstand zwischen Heparin-gabe und Punktion eingehalten wird. So sollte bei niedrig dosierter Applikation von unfraktionierten Heparinen ein Intervall von 4 Stunden zwischen Heparin-gabe (meist 5.000 i.E. s.c.) und epiduraler Punktion bzw. Entfernen des Katheters eingehalten werden, um eine Blutungskomplikation zu vermeiden. Eine erneute niedrig dosierte Heparin-gabe sollte anschließend frühestens nach 1 Stunde erfolgen. Gerinnungsanalysen sind nicht erforderlich – mit Ausnahme der Thrombozytenzählung zum Ausschluss einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie bei einer Thromboseprophylaxe mit unfraktionierten Heparinen (> 5 Tage).

Im Gegensatz zur Heparinisierung in prophylaktischer Dosierung kommt es bei therapeutischen Dosierungen zu einem erhöhten Blutungsrisiko, so dass während der Therapie grundsätzlich weder eine Punktion noch ein Entfernen eines Katheters erfolgen darf. Sollte dennoch nach sorgfältigem Abwägen ein Regionalanästhesieverfahren bzw. das Entfernen eines Epidural- oder Spinalkatheters durchgeführt ▶

Tab. 1: Empfohlene Zeitintervalle vor und nach rückenmarksnaher Punktion bzw. Katheterentfernung.

	Vor Punktion / Katheterentfernung*	nach Punktion / Katheterentfernung*	Laborkontrolle
Unfraktionierte Heparine (Prophylaxe, $\leq 15\ 000\text{IE/d}$ )	4 h	1 h	Thrombozyten bei Therapie > 5 Tagen
Unfraktionierte Heparine (Therapie)	4-6 h	1 h (keine i.v. Bolusgabe)	aPTT, (ACT), Thrombozyten
Niedermolekulare Heparine (Prophylaxe**)	12 h	2-4 h	Thrombozyten bei Therapie > 5 Tage
Niedermolekulare Heparine (Therapie)	24 h	2-4 h	Thrombozyten, (anti-Xa)
Fondaparinux (Prophylaxe, $\leq 2,5\text{mg/d}$ )	36-42 h	6-12 h	(anti-Xa)
Vitamin-K-Antagonisten	INR < 1,4	nach Katheterentfernung	INR
Hirudine (Lepirudin, Desirudin)	8-10 h	2-4 h	aPTT, ECT
Argatroban***	4 h	2 h	aPTT, ECT, ACT
Acetylsalicylsäure (100 mg)****	keine	keine	
Clopidogrel	7 Tage	nach Katheterentfernung	
Ticlopidin	10 Tage	nach Katheterentfernung	
NSAR	keine	keine	

\* alle Zeitangaben beziehen sich auf Patienten mit einer normalen Nierenfunktion

\*\* prophylaktische Dosierungen für NMH bei Hochrisikopatienten sind in Tabelle 2 aufgeführt

\*\*\* verlängertes Zeitintervall bei Leberinsuffizienz

\*\*\*\* NMH einmalig pausieren, kein NMH 36-42 h vor der Punktion oder der geplanten Katheterentfernung.

► werden, so müssen die intravenöse Heparinzufuhr mindestens 4 Stunden vorher unterbrochen und die Gerinnungsparameter (aPTT und/oder ACT (activated clotting time)) normalisiert sein. Auch hier sind die Thrombozyten zum Ausschluss einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie regelhaft zu überprüfen. Empfohlene Zeitintervalle sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

### 1.1 Regionalanästhesieverfahren und intraoperative Heparinisierung

Eine geplante intraoperative Heparinisierung stellt nicht zwingend eine Kontraindikation für ein Regionalanästhesieverfahren dar. Rao & El-Etr [11] berichteten bereits 1981, dass das Blutungsrisiko nach Epiduralanästhesie und anschließender Heparinisierung bei gefäßchirurgischen Patienten nicht erhöht ist, wenn die Heparinisierung frühestens 1h nach spinaler/epiduraler Punktion erfolgt und engmaschig kontrolliert wird. Andererseits kam es im Rahmen von diagnostischen Lumbalpunktionen zu einer mit 2% sehr hohen Rate an Querschnittslähmungen, wenn die Patienten weniger als 1 Stunde nach der Punktion eine intravenöse Heparinisierung mit gleichzeitiger Gabe von Acetylsalicylsäure erhielten [12].

Eine Entfernung des epiduralen Katheters sollte frühestens 4 Stunden nach Beenden der Heparin-gabe und nach Normalisierung der Gerinnung erfolgen.

Kommt es bei Patienten mit beabsichtigter intraoperativer Heparinisierung zu einer blutigen Punktion, so

ist es empfehlenswert, von einer niedrig dosierten Antikoagulation (z.B. 5.000 i.E. Heparin) für 1-2 Stunden, von einer intraoperativen Vollheparinisierung (z.B. für Herz-Lungen-Maschine) für 6-12 Stunden Abstand zu nehmen und ggf. die Operation um mindestens 12 h zu verschieben. Um Verzögerungen zu vermeiden, kann eine epidurale Punktion alternativ bereits am Vorabend durchgeführt werden. Dies wird insbesondere bei kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der extrakorporalen Zirkulation empfohlen [13,14].

### 1.2 Niedermolekulare Heparine

Niedermolekulare Heparine werden sowohl zur perioperativen Thromboembolieprophylaxe als auch zur Therapie von Thromboembolien eingesetzt. Gerinnungsparameter wie ACT und aPTT bleiben weitestgehend unbeeinflusst, so dass sie nicht zur Kontrolle herangezogen werden können. Der antikoagulatorische Effekt der niedermolekularen Heparine kann aber durch die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität im Plasma mittels funktioneller Tests (Anti-Xa-Aktivität, Hep-Test) einfach erfasst werden; ein regelhaftes Monitoring ist nicht erforderlich. Vorteile bestehen in der hohen Bioverfügbarkeit (ca. 100%) nach subkutaner Applikation sowie der langen Halbwertszeit von 4-7 Stunden, so dass sie nur einmal täglich verabreicht werden müssen. Sie sind in der Thromboembolieprophylaxe den unfraktionierten Heparinen bei Patienten mit hohem Risiko (Hüften- ►

► doprothesen, Polytraumatisierte) überlegen, ohne zu erhöhten Blutungskomplikationen zu führen [15], und gelten als Goldstandard in der Thromboembolieprophylaxe bei Hochrisikopatienten. Obwohl die einzelnen niedermolekularen Heparine sich in ihrem Molekulargewicht sowie in der Pharmakokinetik unterscheiden und ein unterschiedliches Zulassungsspektrum besitzen, konnte bisher kein Unterschied in der klinischen Effektivität zwischen den einzelnen Präparaten nachgewiesen werden. Eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie wird durch niedermolekulare Heparine wesentlich seltener hervorgerufen als durch unfraktionierte Heparine [16]. Dennoch sollten sie nicht bei Patienten mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie verabreicht werden, da eine hohe Kreuzreaktivität von 90% besteht.

Nach subkutaner Gabe von niedermolekularen Heparinen werden nach ca. 4 h maximale Wirkspiegel erreicht, die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt bei Nierengesunden 6 h [17]. Bei einer schweren Niereninsuffizienz kommt es sowohl zu einer höheren maximalen anti-Xa-Aktivität als auch zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit auf bis zu 16 h im Steady state [17]. Niedermolekulare Heparine weisen im Gegensatz zu unfraktionierten Heparinen eine deutlichere Förderung der fibrinolytischen Aktivität sowie eine geringere Thrombozyteninteraktion auf [18]. Dies spiegelt sich in einer größeren Thrombusregression bei der Therapie der tiefen Venenthrombosen wider [19]. Zwischen der subkutanen Gabe von niedermolekularen Heparinen in Prophylaxedosis und der Anlage bzw. dem Entfernen eines Epiduralkatheters sollte ein Zeitintervall von 12 h bei Nierengesunden nicht unterschritten werden, um Blutungskomplikationen zu vermeiden [5,20]. Dies bedeutet, dass niedermolekulare Heparine zur Thromboseprophylaxe am Abend vor der Operation verabreicht werden können, ohne mit einer geplanten Regionalanästhesie zu interferieren.

Werden niedermolekulare Heparine hingegen in therapeutischer Dosierung 1 oder 2 mal täglich verabreicht, so sollten mindestens 24 Stunden nach der letzten therapeutischen Applikation abgewartet werden. Ob ein 24stündiges Zeitintervall bezogen auf das Thromboembolierisiko vertretbar ist, muss im Einzelfall abgewogen und ggfs. bei hohem Thromboembolierisiko auf ein rückenmarksnahes Regionalanästhesieverfahren verzichtet werden.

Nach spinaler/epiduraler Punktion bzw. nach Entfernen eines spinalen/epiduralen Katheters sollte eine erneute Gabe von niedermolekularen Heparinen frühestens nach 2-4 Stunden erfolgen.

### 1.3 Thromboembolieprophylaxe bei nichtelektiven Eingriffen

Unfallchirurgische Patienten unterliegen einem erhöhten Thromboembolierisiko, so dass mit einer Prophylaxe in der Regel direkt nach Aufnahme präoperativ begonnen wird. Andererseits unterliegen diese Patienten einem erhöhten Aspirationsrisiko, so dass Regionalanästhesien gerade bei traumatologischen Patienten bevorzugt eingesetzt werden. Entsprechend den Leitlinien zur stationären und ambulanten Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie sollten diese Patienten deshalb möglichst frühzeitig nach stationärer Aufnahme 5.000 I.E. unfraktioniertes Heparin erhalten, um ein größtmögliches Zeitintervall zwischen der Gabe von Heparinen und einer rückenmarksnahen Punktion zu erzielen [21]. Die Gabe von niedermolekularen Heparinen erfolgt erst postoperativ und frühestens 7-9 Stunden nach der Gabe von unfraktionierten Heparinen. Das Einhalten des bei elektiven Eingriffen geforderten 4-Stundenintervalls zwischen Gabe von unfraktionierten Heparinen und rückenmarksnaher Punktion kann in dieser besonderen Situation nach sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Analyse umgangen werden, erfordert jedoch eine engmaschige neurologische Kontrolle. Es wird empfohlen, ggf. bevorzugt eine Spinalanästhesie durchzuführen und auf die Durchführung einer Katheterepiduralanästhesie zu verzichten.

## 2. Fondaparinux (Arixtra®)

Fondaparinux ist ein vollsynthetisch hergestelltes Pentasaccharid. Es führt zu einer durch Antithrombin vermittelten selektiven Inhibierung von Faktor Xa ohne Inhibierung von Thrombin (Faktor IIa). Sie kann durch Anti-Faktor-Xa-Teste überprüft werden. Die Thrombozytenaggregation wird nicht beeinträchtigt. Eine Kreuzreaktivität mit Heparin-induzierten Antikörpern besteht nicht. Einzelstudien und eine Metaanalyse zeigen eine Überlegenheit von Fondaparinux in der Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit Knie-, Hüftendoprothesen oder Hüftfrakturen im Vergleich mit niedermolekularen Heparinen [22]. Fondaparinux wird auch in Europa im Gegensatz zur oft geübten Praxis bei niedermolekularen Heparinen postoperativ verabreicht. Um chirurgische Blutungskomplikationen zu vermeiden, wird hierbei ein Zeitintervall von mehr als 6 Stunden nach Operationsende empfohlen. Die Dosierungsempfehlung beträgt 2,5 mg, höhere Dosierungen erhöhen die Rate an Blutungskomplikationen, ohne die Thromboembolierate zu senken, und sind nur zur therapeutischen Antikoagulation zugelassen. Aufgrund der mit 18 Stunden langen Halbwertszeit ►

► ist die Gabe von Fondaparinux nur 1 x täglich erforderlich. Die Plasmaspiegel erreichen auch bei Nierengesunden erst 2-3 Tage nach Beginn der Gabe von Fondaparinux ein stabiles Plateau [23]. Trotz einer weitestgehend renalen Elimination wird eine Dosisanpassung oberhalb einer Kreatininclearance von 30-50 ml/h vom Hersteller nicht empfohlen, unterhalb einer Kreatininclearance von 30 ml/h kommt es bei mehrtägiger Gabe zu einer erheblichen Akkumulation mit Verdopplung der Plasmaspiegel, welche unerwünscht hoch wie bei einer therapeutischen Antikoagulation sein können [24]. Fondaparinux ist deshalb bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert.

Aufgrund des postoperativen Ansatzes bietet die Substanz Vorteile bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien, da die Gerinnung zum Zeitpunkt der Punktion nicht beeinträchtigt wird. Die ansteigenden Plasmaspiegel über die ersten Therapietage sowie die Akkumulation bei Niereninsuffizienz sind insbesondere bei der Entfernung eines Epiduralkatheters zu berücksichtigen. Es liegen mittlerweile Erfahrungen mit Fondaparinux bei Patienten mit kontinuierlichen Regionalanästhesietechniken nach orthopädischen Eingriffen in der EXPERT-Studie vor [25]. In diese Studie mit insgesamt 5.387 Patienten wurden 1.428 Patienten mit Regionalanästhesieverfahren eingeschlossen, wobei die Gabe von Fondaparinux am Vorabend vor der geplanten Katheterentfernung einmalig ausgelassen wurde. Hiermit wurde ein Zeitintervall von 36-42 h vor der Katheterentfernung ermöglicht, ohne dass durch das Auslassen einer Dosis von Fondaparinux eine erhöhte Rate an Thrombosen beobachtet wurde. Spinale epidurale Hämatome traten nicht auf.

Bei einer therapeutischen Antikoagulation mit Fondaparinux mit 5-10 mg subkutan sollte aufgrund der langen Halbwertszeit und des erheblichen Akkumulationspotentials auf eine rückenmarksnahen Regionalanästhesie verzichtet werden.

### 3. Danaparoid (Orgaran®)

Danaparoid ist ein Glykosaminoglykangemisch bestehend aus 84% Heparansulfat, 12% Dermatan-sulfat und 4% Chondroitinsulfat. Die Wirkung erfolgt überwiegend durch eine Antithrombin III-vermittelte Inhibierung von Faktor Xa. Danaparoid wird zur Thromboseprophylaxe und Therapie bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie angewendet, obwohl es bei 10-20% aller Patienten zu einer Kreuzreaktivität mit Heparin-induzierten Antikörpern kommen kann. Die Wirksamkeit in der perioperativen Thromboembolieprophylaxe und das Blutungsrisiko

ist mit niedermolekularen Heparinen vergleichbar [26] und damit den unfraktionierten Heparinen überlegen. Da die terminale Halbwertszeit von Danaparoid bei Niereninsuffizienz ausgehend von 24 h bei Gesunden deutlich verlängert ist, ist eine Dosisanpassung erforderlich. Unter Danaparoid wurden schwere Blutungen beobachtet, ein Antidot existiert nicht, und die Substanz ist nicht hämofiltrierbar, aber durch Plasmapherese zu entfernen [27]. Eine Überwachung der Gerinnung ist ausschließlich anhand der Anti-Xa-Aktivität möglich. Trotz der sehr langen Halbwertszeit wird die Substanz zur Thromboembolieprophylaxe 2mal täglich verabreicht, so dass echte Talspiegel vermutlich nicht erreicht werden. Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe sehen vor, Danaparoid erstmalig 2 Stunden präoperativ zu verabreichen. Obwohl rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei einer sehr geringen Anzahl von Patienten 1 Stunde nach der Gabe von Danaparoid durchgeführt wurden, kann diese Vorgehensweise nicht empfohlen werden, da zu diesem Zeitpunkt bereits eine hohe Anti-Xa-Aktivität erreicht ist [28]. Vielmehr bietet es sich an, die präoperative Danaparoidgabe bei einem geplanten rückenmarksnahen Regionalanästhesieverfahren auszusetzen. Aufgrund der sehr langen Halbwertszeit und der Akkumulation bei Niereninsuffizienz sollten bevorzugt Single-shot-Regionalanästhesien durchgeführt und auf einen Katheter verzichtet werden.

### 4. Direkte Thrombininhibitoren

Weitere Substanzen zur perioperativen Thromboembolieprophylaxe 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, insbesondere die aPTT, die meist zur Laborkontrolle herangezogen wird. Spezifischer ist die Ecarin-Clotting-Time (ECT), die bei therapeutischer Dosierung von Thrombininhibitoren verwendet werden sollte. Die wichtigste Nebenwirkung von direkten Thrombininhibitoren in höherer Dosierung besteht, insbesondere in Kombination mit anderen Antithrombotika oder Thrombozytenaggregationshemmern, in einer erhöhten Blutungsneigung [29]. Ein spezifisches Antidot existiert nicht, Hirudine und Argatroban können durch Dialyse eliminiert werden. ►

#### ► 4.1 Desirudin (Revasc®), Lepirudin (Refludan®)

Die rekombinanten Hirudine Desirudin (Revasc®) und Lepirudin (Refludan®) sind parenteral applizierbare direkte Thrombininhibitoren, ihre Indikation besteht in der Thromboseprophylaxe (Desirudin) bzw. Therapie (Lepirudin) bei Patienten mit einer HIT II.

Nach einer einmaligen intravenösen oder subkutanen Gabe wird die aPTT auch in niedrigen Dosierungen verlängert. Eine verlängerte aPTT scheint im Gegensatz zu Heparinen für die Wirksamkeit der Thromboembolieprophylaxe erforderlich zu sein. Nach einer subkutanen Injektion von Desirudin kommt es zu einem schnellen Anstieg der aPTT, der innerhalb von 30 Minuten messbar ist und sein Maximum nach 2 Stunden erreicht [30]. 8 Stunden nach der subkutanen Gabe von 15 mg Hirudin (Prophylaxedosis 2 x 15 mg/die) ist noch eine verlängerte aPTT nachweisbar [31]. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 2-3 h und ist aufgrund der überwiegenden renalen Ausscheidung bereits bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion deutlich verlängert.

Generell erscheint es empfehlenswert, bei Gabe von rekombinanten Hirudinen einen möglichst großen Abstand (mindestens 8-10 Stunden) zwischen der Gabe der Substanzen und der rückenmarksnahen Punktion entsprechend dem Dosierungsintervall (Hirudin 12 stündlich, Dosierung 2 x 15 mg) einzuhalten sowie die Kombination mit anderen Antithrombotika zu vermeiden.

Hirudine akkumulieren bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz, für Desirudin wird empfohlen, die Prophylaxe bei Patienten mit einer Kreatininclearance zwischen 30 und 90 ml/min mittels aPTT zu überwachen, bei einer Kreatininclearance unter 30 ml/min ist Desirudin kontraindiziert. Die zugelassene Dosierung von Lepirudin sollte nach unten korrigiert werden; so wird mittlerweile auf eine Bolusgabe verzichtet und die initiale Therapie beim Nierengesunden mit 0,1 mg/kg/h begonnen. Für Lepirudin wird in der Fachinformation eine Dosisreduktion um bis zu 85% empfohlen, wenn eine schwere Niereninsuffizienz vorliegt. Die Therapie sollte mittels aPTT oder ECT überwacht werden. Bei etwa 40% aller Patienten kann es bei mehrtägiger Gabe von Hirudin zu einer Antikörperbildung kommen, welche die Elimination verzögert und zu einer erheblichen und unkalkulierbaren Verlängerung der Wirkdauer führt [32] und für die beobachteten Blutungskomplikationen mit verantwortlich gemacht wird.

Obwohl Desirudin (Revasc®) bei einer geringen Anzahl von Patienten direkt nach rückenmarksnaher

Punktion verabreicht wurde, ohne dass es zu spinalen epiduralen Hämatomen kam, ist eine solche Vorgehensweise aufgrund der Pharmakokinetik der Substanz nicht empfehlenswert. Es sollte ein Abstand von mindestens 2-4 Stunden nach Durchführung der rückenmarksnahen Regionalanästhesie eingehalten werden. Zeitintervalle von 8-10 h vor der Punktion gelten nur bei normaler Nierenfunktion und fehlender Antikörperbildung, so dass die Kontrolle der aPTT vor Punktion empfohlen wird. Ein erstes spontanes epidurales Hämatom unter Lepirudin wurde beschrieben [33].

#### 4.2 Argatroban (Argatra®)

Argatroban ist ebenfalls ein 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 0,5 – 2 µg/kg/min i.v., die Therapie kann mittels aPTT überwacht werden, wobei eine 1,5-3fache Verlängerung der aPTT angestrebt wird. Eine Dosisreduktion ist bei einer eingeschränkten Leberfunktion erforderlich. Bei Patienten ohne beeinträchtigte Leberfunktion wird eine Normalisierung der aPTT aufgrund der mit 35-45 min kurzen Halbwertszeit 2-4 h nach Beenden einer Argatrobaninfusion erreicht [34].

Bei der Entscheidung, ob eine rückenmarksnaher Regionalanästhesie durchgeführt wird, ist zu unterscheiden, ob es sich um Patienten mit einer HIT-Anamnese handelt, die lediglich eine Thromboembolieprophylaxe benötigen (meist niedrig dosiertes Danaparoid oder Hirudin), oder ob es sich um eine akute HIT II handelt, bei der eine therapeutische Antikoagulation erforderlich ist. Bei letzteren Patienten besteht zum einen durch das periinterventionelle Aussetzen der Antikoagulation ein hohes Thromboembolierisiko, zum anderen handelt es sich oft um intensivmedizinische Patienten mit einer Reihe von Organversagen und Gerinnungsstörungen, so dass in der Regel Kontraindikationen gegen eine rückenmarksnaher Regionalanästhesie bestehen.

#### 5. Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon, Warfarin)

Eine therapeutische Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten stellt eine absolute Kontraindikation für Regionalanästhesieverfahren dar. Da die Normalisierung der Gerinnungsparameter auch nach Absetzen dieser Substanzen mehrere Tage in Anspruch neh-

► men kann, muss die Normalisierung entsprechend abgewartet und die Gerinnung laborchemisch überprüft werden. Eine schnellere Normalisierung kann durch Gabe von Vitamin K, Frischplasmen, insbesondere aber durch die Substitution der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (PPSB) erreicht werden. Dies sollte jedoch nur bei entsprechender Indikation und unter einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen. Eine Normalisierung der Gerinnung mit Gerinnungsfaktoren allein mit dem Ziel, eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie durchzuführen, ist nicht indiziert.

Im Gegensatz zu Europa ist der postoperative Einsatz von Vitamin-K-Antagonisten zur Thromboseprophylaxe in den USA weit verbreitet. Verglichen mit unfractionierten oder niedermolekularen Heparinen ist die perioperative Thromboseprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten weniger effektiv. Horlocker et al. [35] berichteten über 188 Patienten, die nach einer Epiduralanalgesie postoperativ eine niedrig dosierte Thromboseprophylaxe mit Warfarin erhielten. Die Epiduralkatheter wurden unter fortgeführter Warfaringabe entfernt, ohne dass es zu einem epiduralen Hämatom kam. Dies lässt sich vor allem durch die geringe Anzahl untersuchter Patienten sowie durch das sehr frühzeitige Entfernen des Epiduralkatheters vor Eintreten einer effektiven Antikoagulation (INR < 1,4) erklären. Von dem Ziehen eines Epiduralkatheters bei bereits voll eingetretener Wirkung muss dringend abgeraten werden, dementsprechend sollte die Gabe von Vitamin-K-Antagonisten grundsätzlich erst nach Katheterentfernung erfolgen.

Eine weitere Analyse von 950 Patienten mit einer Epiduralanalgesie und präoperativem Beginn von Vitamin-K-Antagonisten konnte ebenfalls keine Blutungskomplikationen nachweisen. Es wurden jedoch keine genaueren Angaben über den Gerinnungsstatus der Patienten gemacht [36]. Außerhalb dieser beiden Studien wurden mehrere Fallberichte über spinale epidurale Hämatome nach rückenmarksnaher Regionalanästhesie bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten beschrieben [7]. Dies ist in Anbetracht der hohen Rate an Blutungskomplikationen unter therapeutisch dosierten Vitamin-K-Antagonisten nicht überraschend. Wie in Europa wird die therapeutische orale Antikoagulation auch in den USA als eine Kontraindikation für ein rückenmarksnahe Regionalanästhesieverfahren betrachtet, im Gegensatz zu Europa wird jedoch eine perioperative Thromboseprophylaxe mit Warfarin trotz der Problematik der Katheterentfernung für möglich erachtet [3].

## 6. Acetylsalicylsäure

### 6.1 Acetylsalicylsäure und das Risiko von Blutungen

Acetylsalicylsäure führt bereits nach einmaliger Gabe dosisunabhängig zu einer irreversiblen Hemmung der Thrombozytenfunktion über eine Inhibierung der Cyclooxygenase. Aufgrund des fehlenden Nukleus sind Thrombozyten nicht in der Lage, die Cyclooxygenase neu zu synthetisieren, so dass der Effekt auch nach Absetzen von Acetylsalicylsäure für die Lebensdauer der Thrombozyten, in der Regel 7-10 Tage, anhält. Bei gesundem Knochenmark werden jedoch innerhalb von 3 Tagen mehr als 30% der irreversibel gestörten Thrombozyten ersetzt. Bei normaler Thrombozytenzahl genügt dies, um die Hämostase weitgehend zu normalisieren. Analysen von internistischen Patienten zeigen, dass das Risiko für spontane Blutungskomplikationen unter der Einnahme von Acetylsalicylsäure etwa 2fach erhöht ist, allerdings ist das Risiko insgesamt sehr gering. So müssen 800 Patienten für ein Jahr behandelt werden, um ein zusätzliches Blutungsereignis zu beobachten [37]. Bei operativen Patienten wird unter Acetylsalicylsäure ebenfalls eine leichte Zunahme von Blutungskomplikationen beobachtet, die meist nicht transfusionspflichtig sind. Bei kardiochirurgischen Eingriffen wird das Risiko relevanter Blutungen um den Faktor 1,4 erhöht und liegt damit unter dem Einfluss der Dauer der extrakorporalen Zirkulation oder der Beeinflussung durch eine Niereninsuffizienz [38]. In einer Metaanalyse nicht kardiochirurgischer Operationen wurden 1,5fach erhöhte Blutungsraten unter niedrigdosierter Acetylsalicylsäure berichtet, wobei mit Ausnahme von intrakraniellen Eingriffen, Prostataresektionen und Tonsillektomien keine schwerwiegenden Blutungen beobachtet wurden [39].

Die Sicherheit von rückenmarksnahen Regionalanästhesien bei Patienten mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure stützt sich vor allem auf 3 Studien [40,41,42]. Obwohl die CLASP-Studie (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) insgesamt 9.364 schwangere Frauen umfasste, erhielten hiervon nur 2.783 Frauen eine Epiduralanalgesie, von diesen hatten nur 1.422 Frauen Acetylsalicylsäure während der Schwangerschaft eingenommen und nur die Hälfte bis zur Entbindung fortgesetzt, so dass ca. 700 Frauen zur Beurteilung der Sicherheit verbleiben. Berücksichtigt werden muss hierbei das im Vergleich mit anderen Patientengruppen deutlich geringere Risiko von Schwangeren, ein epidurales Hämatom zu erleiden [4], welches vermutlich auf die Aktivierung des Gerinnungssystems während der ►



► Schwangerschaft sowie auf das Fehlen einer zusätzlichen antithrombotischen Medikation zurückzuführen ist. In die Studie von Horlocker et al. [41] wurden insgesamt 924 orthopädische Patienten eingeschlossen, von denen 193 präoperativ Acetylsalicylsäure eingenommen hatten. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure wurde dabei als Einnahme innerhalb der letzten Woche definiert, obwohl das Ausmaß der Thrombozytenaggregationshemmung bereits 3 Tage nach Absetzen von Acetylsalicylsäure deutlich messbar nachlässt [43]. Die Anzahl von rückenmarksnahen Punktionen unter Acetylsalicylsäure war dementsprechend sehr gering, nur 22 von 1.000 Patienten erhielten gleichzeitig eine Thromboembolieprophylaxe mit Heparinen, epidurale Hämatome wurden nicht beobachtet. In einer weiteren Untersuchung mit 1.035 Patienten ohne begleitende Thromboembolieprophylaxe wurde bei 158 Patienten mit einer Acetylsalicylsäureeinnahme innerhalb der letzten Woche ebenfalls kein epidurales Hämatom beobachtet [42].

Während die Gabe von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure allein vermutlich nicht zu vermehrten Blutungen führt, wurden sowohl bei chirurgischen als auch bei internistischen Patienten vermehrte Komplikationen bei gleichzeitiger Gabe von Heparinen beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe von Heparinen zur Thromboseprophylaxe kalkulierte eine kanadische Arbeitsgruppe [44] das Risiko von spinalen epiduralen Hämatomen unter Acetylsalicylsäure mit 1:8.500 nach Epiduralanästhesien und 1:12.000 nach Spinalanästhesien.

Nichtsteroidale Antiphlogistika hemmen ebenfalls die Cyclooxygenase und somit die Thrombozytenaggregation. Dieser Effekt ist reversibel und hält entsprechend der Halbwertszeit der verwendeten Substanz an. Damit normalisiert sich die Thrombozytenfunktion mit Ausnahme von Tenoxicam und Piroxicam innerhalb von 12-24 Stunden nach Absetzen der Substanzen [45]. Soll eine Interaktion zwischen nichtsteroidalen Antiphlogistika und der Thrombozytenfunktion unter der Punktion sicher ausgeschlossen werden, so reicht das Pausieren der Substanzen ab dem Vorabend der geplanten Punktion bzw. Katheterentfernung. Für selektive COX2-Inhibitoren liegen keine Hinweise für eine relevante Beeinflussung der Thrombozytenaggregationsfähigkeit oder eine erhöhte Blutungsneigung vor [46]. Die Nichtopioidanalgetika Paracetamol und Metamizol wurden bisher nicht mit spinalen epiduralen Hämatomen in Verbindung gebracht.

Anhand der vorliegenden Daten kann davon ausgegangen werden, dass nichtsteroidale Antiphlogistika

einschließlich der Acetylsalicylsäure ohne begleitende Thromboembolieprophylaxe mit Antikoagulantien vermutlich nicht zu einem erhöhten Risiko von spinalen epiduralen Hämatomen nach rückenmarksnahen Regionalanästhesien führen.

## 6.2 Aspirin und das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse

Acetylsalicylsäure senkt das Risiko erneuter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einem vorangegangenen akuten Koronarsyndrom, Schlaganfall oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Die Mortalität wird durch Acetylsalicylsäure um ca. 15%, die Rate an erneuten kardiovaskulären Ereignissen um ca. 30% gesenkt [47]. Fallserien aus den letzten Jahren lassen vermuten, dass die Morbidität und Mortalität – insbesondere bei Patienten mit kürzlich implantierten Koronarstents bzw. instabilen Koronarsyndromen – deutlich erhöht wird, wenn Acetylsalicylsäure vor einem operativen Eingriff kurzfristig pausiert wird [39,48,49]. Dies wird zum einen mit einer erhöhten Gerinnungsaktivität bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung erklärt, zum anderen wird ein Rebound-Phänomen diskutiert [50,51]. Die Gefahr von späten Stentthrombosen ist insbesondere bei Patienten mit medikamentenbeschichteten Stents erhöht [52]. Zusammenfassend ist das präoperative Absetzen von Acetylsalicylsäure bei vielen Operationen unnötig und für den Patienten mit einem erhöhten Risiko verbunden. Es wird mittlerweile empfohlen, bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom oder einer Stentimplantation die Gabe von Acetylsalicylsäure lebenslanglich beizubehalten [53]. Insbesondere bei Patienten mit einem medikamentenbeschichteten Stent sollte Acetylsalicylsäure vor einer geplanten Operation nur im Ausnahmefall – d.h. bei lebensgefährlichem Blutungsrisiko – abgesetzt werden [54]. Zu beachten ist, dass die gleichzeitige Einnahme von Ibuprofen zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit von Acetylsalicylsäure führen kann [46]. Ob dies auch für andere NSAR gilt, ist bisher nicht bekannt.

Die Entscheidung für oder gegen eine Regionalanästhesie unter der Einnahme von Acetylsalicylsäure erfordert eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse unter Zuhilfenahme von Blutungsanamnese und körperlicher Untersuchung (Zeichen von Petechien, Hämatomen), eventuell unterstützt durch Laborkontrollen (Thrombozyten, evtl. PFA-100 Test), und sollte individuell gefällt werden.

Da die Kombination mit einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe das Blutungsrisiko erhöhen kann, wird empfohlen, bei geplanter ►

► Punction unter Acetylsalicylsäure die perioperative Thromboembolieprophylaxe mit länger wirksamen Antikoagulanzen (z.B. NMH) am Vortag der Punction auszulassen bzw. erst postoperativ zu beginnen; analoges gilt für den Zeitpunkt der Katheterentfernung, um so die Kombination beider antithrombotischer Substanzgruppen zu vermeiden. Das hieraus resultierende Zeitfenster zwischen der Gabe von niedermolekularen Heparinen oder Fondaparinux und rückenmarksnaher Punction/Katheterentfernung würde 36-42 h betragen (Abb. 1).

## 7. Thienopyridine

Ticlopidin (Tyklyd®) und Clopidogrel (Iscover®, Plavix®) sind Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der Thienopyridine. Sie wirken über einen ADP-Antagonismus zu ADP an Purinorezeptoren der Thrombozyten. Die ADP-induzierte Aggregation wird nicht kompetitiv und irreversibel gehemmt, während der Arachidonsäurestoffwechsel nicht beeinflusst wird. Der allmähliche, dosisabhängig innerhalb von Tagen erfolgende volle Wirkungseintritt wird dadurch erklärt, dass beide Substanzen erst in vivo in aktive Metabolite umgewandelt werden müssen, um ihre Wirkung zu entfalten. Die Metabolisierung zur aktiven Wirksubstanz erfolgt dabei in der Leber, die aktiven Metabolite werden renal eliminiert [55]. Letztlich erfolgt eine Abnahme der ADP-abhängigen Aktivierung des Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptors und damit eine Verminderung der Fibrinogenbindung und Plättchenquervernetzung.

### Ticlopidin

Nach oraler Gabe von 500 mg Ticlopidin täglich ist ein maximaler aggregationshemmender Effekt erst nach 8-11 Tagen zu erwarten. Aufgrund der irreversiblen Plättchenfunktionshemmung ist bei einer Eliminationshalbwertszeit von 24-32 Stunden auch mehr als 72 Stunden nach Absetzen von Ticlopidin ein Einfluss auf die Thrombozyten nachweisbar [56]. Die Eliminationshalbwertszeit steigt nach Langzeiteinnahme auf über 90 Stunden an, mit einer Normalisierung ist erst 10-14 Tage nach Absetzen der Substanz zu rechnen [57]. Im Gegensatz zu Clopidogrel kann Ticlopidin bei bis zu 1% aller Patienten zur Neutropenie führen, die den breiten Einsatz der Substanz limitiert und während der ersten Wochen regelmäßige Blutbildkontrollen erforderlich macht.

Rückenmarksnaher Regionalanästhesien sollten bei Patienten, welche Ticlopidin erhalten haben, nur durchgeführt werden, wenn ein Zeitfenster von 10 Tagen zwischen der letzten Einnahme von Ticlopidin

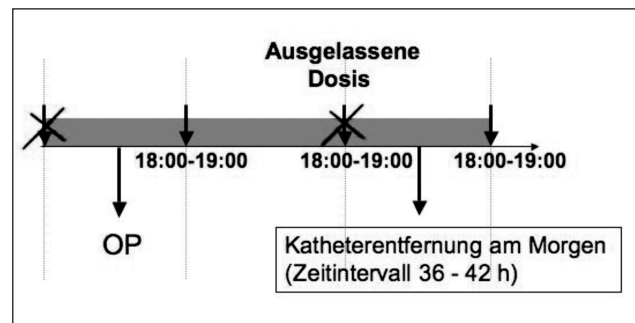


Abb. 1: Vorgehen bei Patienten mit Fondaparinux oder welche gleichzeitig Acetylsalicylsäure und niedermolekulare Heparine erhalten.

und der Punction eingehalten werden kann.

### Clopidogrel

Nach oraler Gabe von 75 mg Clopidogrel wird der maximale thrombozytenfunktionshemmende Effekt nach 3-7 Tagen, bei initialer Bolusgabe von 300-600 mg nach etwa 12-24 Stunden beobachtet. Eine Erholung der Thrombozytenfunktion tritt erst 6-7 Tage nach Beenden der Clopidogrelgabe ein [58], so dass rückenmarksnaher Regionalanästhesien nur durchgeführt werden sollten, wenn ein Zeitintervall von 7 Tagen zwischen der letzten Einnahme von Clopidogrel und der Punction möglich ist.

### 7.1 Thienopyridine und das Risiko von Blutungen

Studien bei herzchirurgischen Operationen unter Clopidogrel zeigen, dass es zu schweren chirurgischen Blutungen mit einem erhöhten Transfusionsbedarf, einem 5-10fach erhöhten Risiko von Reoperationen sowie einem verlängerten Intensivtherapieverlauf kommen kann [59,60,61]. Damit treten schwerwiegende perioperative Blutungskomplikationen unter Clopidogrel deutlich häufiger als unter Acetylsalicylsäure auf. Die Inzidenz von schwerwiegenden Blutungen wird durch eine gleichzeitige Therapie mit Kumارين, Dextranen oder Heparinen erhöht [55]. Das Ausmaß von Blutungskomplikationen bei anderen operativen Eingriffen ohne intraoperative Vollheparinisierung ist nicht hinreichend untersucht. Eine umgehende Verbesserung der Hämostase ist nur durch Gabe von Thrombozytenkonzentraten möglich.

Da bereits erste Fallberichte über spinale epidurale Hämatome bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien unter Clopidogrel existieren [7], muss von einer Durchführung zentraler Nervenblockaden bei gleichzeitiger Einnahme von Thienopyridinen dringend abgeraten werden.

Tab. 2: Generische und Handelsnamen zur Zeit verwendeter Antithrombotika/Thrombozytenaggregationshemmer.

	Generikum (max. Prophylaxedosierung/Tag)	Handelsname (Auswahl)
Acetylsalicylsäure	Acetylsalicylsäure	Aspisol® Aspirin® ASS® Togal® Thomapyrin®
Unfraktioniertes Heparin	Heparin (3 x 5.000 IE oder aPTT im Referenzbereich)	Calciparin® Heparin® Liquemin® Thrombophob®
Niedermolekulares Heparin	Certoparin (1 x 3.000 aXaE s.c.) Dalteparin (1 x 5.000 aXaE s.c.) Enoxaparin (1 x 40 mg s.c.) Nadroparin (2.850 aXaE (0,3 ml), oder gewichtsadaptiert, max. 5.700 iE s.c. (0,6 ml) Reviparin (1 x 1.750 iE s.c.) Tinzaparin (1 x 4.500 iE s.c.)	Mono-Embolex Fragmin® Clexane® Fraxiparin® Clivarin® Innohep®
Synthetisches Pentasaccharid	Fondaparinux (1 x 2,5 mg s.c.)	Arixtra®
Danaparoid	Orgaran (2 x 750 iE s.c.)	Orgaran®
Thrombininhibitoren	Desirudin (2 x 15 mg s.c.) Lepirudin (Therapie) Argatroban (Therapie)	Revasc® Refludan® Argatra®
Vitamin-K-Antagonisten	Phenprocoumon (Therapie) Warfarin	Faltithrom® Marcumar® Coumadin®
Thienopyridine (ADP-Antagonisten)	Ticlopidin Clopidogrel	Tiklyd® Iscover® Plavix®
GIIb/IIIa-Antagonisten	Abciximab Eptifibatid Tirofiban	Reopro® Integrilin® Aggrastat®

## ▶ 7.2 Thienopyridine und das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse

Im Vergleich mit Acetylsalicylsäure sollen Clopidogrel und Ticlopidin bei der Prävention ischämischer Hirninfarkte, Myokardinfarkte oder gefäßbedingter Todesfälle überlegen sein [62]. Patienten nach instabilen Koronarsyndromen, perkutanen koronaren Interventionen oder Stentimplantationen profitieren von einer längerfristigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel [63]. Wird eine duale Thrombozytenaggregationshemmung nach koronaren Interventionen vorzeitig abgesetzt, erhöht sich das Risiko von akuten Stentthrombosen und Myokardinfarkten und konsekutiver Mortalität erheblich [64]. Dies ist möglicherweise auch der Fall, wenn eine perioperative Überbrückung mit Heparinen durchgeführt und die Thrombozytenaggregationshemmer nur sehr kurzfristig abgesetzt werden [65]. Patienten mit einem medikamentenbeschichteten Stent sind aufgrund der späten und unvollständigen Endothelialisierung besonders lange gefährdet [52], so dass die

American Heart Association aktuell empfiehlt, medikamentenfreisetzende Stents nur einzusetzen, wenn innerhalb der nächsten 12 Monate keine geplanten Operationen stattfinden und die Patienten eine hohe Compliance für die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern aufweisen [54]. Vor jeder Unterbrechung der Thrombozytenaggregationshemmung sollte ein Kardiologe konsultiert werden, elektive Operationen sollten für wenigstens 12 Monate verschoben werden und Clopidogrel plus Acetylsalicylsäure für diesen Zeitraum verabreicht werden. Bei Metall-Stents sollte eine duale Thrombozytenaggregationshemmung für wenigstens 4 Wochen durchgeführt werden, bei beiden Stent-Typen sollte die Gabe von Acetylsalicylsäure anschließend lebenslang fortgeführt und möglichst auch perioperativ nicht unterbrochen werden [54].

## 8. Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren

Die Hemmung der gemeinsamen Endstrecke der Thrombozytenaggregation mittels Inhibierung des ▶

► Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptors stellt die maximale Form der Thrombozytenaggregationsinhibition dar. Die Aggregationshemmung ist reversibel. Nach intravenöser Gabe führt Abciximab (Reopro® in Standarddosis) zu einer über 80%igen Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation sowie zu einer Abnahme der Thrombingeneration. Daneben besitzt Abciximab zusätzliche antithrombotische Eigenschaften, die es von anderen Substanzen dieser Gruppe unterscheidet. Die Substanz wird schnell an Thrombozyten gebunden und kann dort noch 2 Wochen nach der letzten Gabe nachgewiesen werden, eine signifikante renale Elimination findet nicht statt. Muss nach Koronarinterventionen eine Bypass-Operation durchgeführt werden, so sollte die Zufuhr von Abciximab so früh wie möglich, die Gabe von niedermolekularen GIIb/IIIa-Antagonisten wie Eptifibatid (Integrilin®) und Tirofiban (Aggrastat®) wenigstens 4 Stunden präoperativ beendet werden [66]. Bei schweren Blutungskomplikationen bleibt nur die Gabe von Thrombozytenkonzentraten, wobei eine Umverteilung von Abciximab auf die frisch infundierten Thrombozyten auch diese partiell hemmen kann. Bei Eptifibatid und Tirofiban ist 4 Stunden nach Beenden der intravenösen Gabe von einer 50 bzw. 80%igen Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten auszugehen [67].

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Blutungen und Thrombozytopenien [68]. Die Inzidenz von Thrombozytopenien beträgt bei Abciximab 0,3-1% [67], ist am ehesten immunologisch bedingt und tritt innerhalb der ersten 24 Stunden mit einem Maximum nach 1 Stunde auf, so dass eine Kontrolle der Thrombozyten zu diesem Zeitpunkt erforderlich ist [66]. GP-IIb/IIIa Inhibitoren senken bei akuten koronaren Interventionen die Rate an Myokardinfarkten sowie die Mortalität. Hierbei ist Abciximab effektiver als Tirofiban oder Eptifibatid [69]. Im Gegensatz zu den Akuteffekten der intravenösen GP-IIa/IIIb-Inhibitoren scheinen zur Zeit nicht verfügbare orale Präparate bei Langzeitapplikation kardiovaskuläre Komplikationen nicht zu senken, vielmehr wurde eine erhöhte Blutungsneigung sowie eine erhöhte Mortalität beobachtet [67].

Da die GP-IIb/IIIa-Inhibitoren bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom in Kombination mit Antikoagulantien und Acetylsalicylsäure eingesetzt werden und kardiochirurgische Eingriffe meist unter fortgesetzter Antikoagulation als Notfall durchgeführt werden, ist eine zentrale Nervenblockade kontraindiziert.

Sollte ein Katheter nach der Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten eingeführt oder entfernt werden müssen, so empfehlen die meisten Leitlinien nach Abciximab wenigstens 48 h zu warten, nach Tirofiban oder Eptifibatid 8-10 h [70].

## 9. Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und Thrombolyse

Bei der Durchführung einer Thrombolyse werden auch ohne vorangegangene rückenmarksnahe Punktion vereinzelt spinale epidurale Hämatome beobachtet. Um Blutungskomplikationen zu vermeiden, gelten deshalb rückenmarksnahe Regionalanästhesien innerhalb der vergangenen 2 Wochen als relative Kontraindikation für eine Thrombolyse [71].

Da eine Thrombolyse z.B. bei schwerer Lungenembolie oder Myokardinfarkt in der Regel eine nicht aufschiebbare Notfallindikation darstellt, können Zeitintervalle bei bereits liegendem Epiduralkatheter nicht eingehalten werden. Unter Berücksichtigung der Risiken von spinalen epiduralen Hämatomen mit einem bevorzugten Auftreten zum Zeitpunkt der Anlage oder des Entfernens eines Katheters erscheint es sicherer, den Katheter auch unter der Thrombolyse in situ zu belassen. Bei 3 Fallberichten von spinalen epiduralen Hämatomen nach thrombolytischer Therapie wurde die Gabe von Urokinase bereits kurz nach der rückenmarksnahen Punktion intraoperativ begonnen [72,73,74]. Die Katheterentfernung sollte erst nach sicherem Abklingen der thrombolytischen Wirkung und Normalisierung der Gerinnung erfolgen. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Wirkung auf die Gerinnung deutlich länger als die Halbwertszeit der einzelnen Thrombolytika anhalten kann, zusätzliche Analysen, wie die Bestimmung des Fibrinogenspiegels oder Durchführung einer Thrombelastographie können hilfreich sein.

## 10. Alternative Heilmittel

Bis zu 50% aller Patienten nehmen präoperativ alternative Heilmittel ein, die Angabe erfolgt in der Regel erst nach dezidierte Anamnese und bleibt somit häufig unentdeckt [75]. Führende Substanzen sind Echinacea, Ginkgo biloba, Knoblauch, Ginseng, Ephedra, Aloe und Zwergpalme. Dabei wird insbesondere Ginkgo, Knoblauch und Ginseng Thrombozytopenien, eine Thrombozytenaggregationshemmung oder eine Interaktion mit Vitamin-K-Antagonisten als ursächlich für die Entstehung von spinalen epiduralen Hämatomen angelastet. Die Beurteilung von alternativen Heilmitteln wird dadurch erschwert, dass ihre Herstellung nur in Deutschland reglementiert ist, in anderen Ländern hergestellte Präparate weisen hingegen oftmals einen Zusatz von anderen Wirkstoffen einschließlich nichtsteroidaler Antiphlogistika und Acetylsalicylsäure auf, die die gerinnungswirksame Aktivität in einzelnen Untersu- ►

► chungen erklären kann [76]. Fallserien über Nebenwirkungen von alternativen Heilmitteln weisen als führende Komplikationen Schwermetallvergiftungen, Leberversagen und allergische Reaktionen auf, während Blutungskomplikationen kaum berichtet wurden [77]. So findet sich in der Literatur nur ein einzelnes spinales epidurales Hämatom bei gleichzeitiger Einnahme von Knoblauch [78] trotz der weiten Verbreitung dieser Substanz und lässt ein erhöhtes Risiko als äußerst unwahrscheinlich erscheinen. Für Knoblauch und für Ginkgo konnte eine wesentliche Beeinträchtigung der Gerinnung ausgeschlossen werden [79,80]. Warnungen vor einer rückenmarksnahen Punktion bei gleichzeitiger Einnahme von alternativen Heilmitteln oder Empfehlungen, diese Substanzen präoperativ abzusetzen, sind insbesondere bei in Deutschland hergestellten Präparaten zum jetzigen Zeitpunkt unbegründet.

### **Vermeiden von Komplikationen/Patientenüberwachung**

Rückenmarksnaher Regionalanästhesien erfordern eine sorgfältige entsprechende Aufklärung sowie einen in der Technik erfahrenen Anästhesisten. Nach ihrer Anwendung sollten die Patienten zumindest solange nachbeobachtet werden, bis die Wirkung der Regionalanästhesie deutlich rückläufig ist, z.B. Abnahme der sensiblen Analgesieausdehnung um 2 Segmente oder Rückkehr der motorischen Funktion. Hierbei ist auf persistierende sensorische oder motorische Ausfälle, radikuläre Rückenschmerzen, Druckdolenz im Punktionsbereich und eine Blasenentleerungsstörung zu achten. Bei klinischem Verdacht auf ein rückenmarksnahes Hämatom sind unverzüglich geeignete diagnostische oder therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

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, inklusive des Patienten selbst, geboten. Die postoperative Epiduralanalgesie sollte möglichst mit einem niedrig konzentrierten 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. Die Anlage einer thorakalen Epiduralanalgesie kann aufgrund der fehlenden motorischen Blockade der unteren Extremitäten von Vorteil sein.

Die diagnostische Methode der Wahl bei klinischem Verdacht auf eine spinale Blutung ist die Kern-

spintomographie, da die Blutung hiermit genau lokalisierbar und in ihrer Ausdehnung bestimmbar ist. Die fehlende Möglichkeit zur Durchführung einer Kernspintomographie darf jedoch keinesfalls zur Verzögerung der Diagnostik und damit der Therapie führen. In diesem Fall sollte alternativ sofort eine Myelographie durchgeführt werden. Dies hilft auch, unnötige Patiententransporte und damit Zeitverluste für den Patienten zu vermeiden. Die einzig wirksame Therapie besteht bei neurologischen Ausfällen in einer schnellstmöglichen entlastenden Laminektomie. Nur hierdurch kann bei frühzeitigem Eingriff die Prognose des Patienten verbessert werden. Dabei sollten weniger als 6 bis maximal 12 Stunden zwischen dem Auftreten von Symptomen und der operativen Entlastung vergehen [81]. Idealerweise sollten entsprechende Algorithmen mit den operativen Kollegen sowie den Radiologen bereits vorher abgesprochen werden.

### **Zusammenfassung**

Die Durchführung von zentralen Nervenblockaden bei Patienten, bei denen eine Antikoagulation durchgeführt oder geplant ist, bleibt kontrovers. Das Risiko von spinalen Hämatomen ist zwar äußerst gering, kann jedoch insbesondere bei beeinträchtigter Gerinnung dramatische neurologische Folgen für den Patienten haben.

Dennoch ist eine Durchführung solcher Nervenblockaden unter Beachtung der genannten Vorsichtsmaßnahmen, atraumatischer Vorgehensweise und einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse auch bei Patienten möglich, die perioperativ Antithrombotika erhalten werden oder bereits haben. Acetylsalicylsäure in kardioprotektiver Dosierung erhöht allein vermutlich das Risiko für ein spinales epidurales Hämatom nach rückenmarksnahen Regionalanästhesien nicht wesentlich, wenn entsprechend verlängerte Zeitintervalle bei der gleichzeitigen Gabe von Antikoagulantien zur Thromboembolieprophylaxe eingehalten werden. Das Absetzen von Plättchenfunktionshemmern wie ASS oder Clopidogrel bei Patienten mit einer KHK oder pAVK sowie zurückliegenden Stentimplantationen erhöht das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse. Dies sollte mit der gebotenen Zurückhaltung in die individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung einbezogen werden. Umgekehrt wurden unter ASS bei Patienten mit neurochirurgischen Eingriffen, Tonsillektomien und Prostataresektionen vermehrte Blutungen beobachtet, das Risiko von Blutungen ist unabhängig von der Eingriffsart bei Clopidogrel deutlich erhöht.

►

► Sowohl bei unfraktionierten als auch bei niedermolekularen Heparinen ist das Risiko eines spinalen epiduralen Hämatoms erhöht, wenn diese Substanzen in höheren Dosierungen oder in einem zu geringen zeitlichen Abstand zur Punktion bzw. zum Entfernen eines epiduralen Katheters verabreicht werden. Bei bestehender therapeutischer Antikoagulation mit Heparinen oder Vitamin-K-Antagonisten bleiben die Punktion und das Entfernen eines Epiduralkatheters auch weiterhin kontraindiziert.

Bisher fehlende Fallberichte über spinale epidurale Hämatome bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien und neueren Substanzen zur Thromboembolieprophylaxe erlauben nicht den Rückschluss, dass diese Substanzen zu weniger schwerwiegenden Blutungskomplikationen führen, da die untersuchten Patientenzahlen teils zu gering sind (z.B. Hirudine). Die Beachtung der in prospektiven und entsprechend vorsichtig geplanten Studien geprüften Zeitintervalle (z.B. Fondaparinux) müssen im klinischen Alltag berücksichtigt werden.

## Danksagung

Die Autoren danken allen Kolleginnen und Kollegen, die mit ihren Diskussionsbeiträgen zur Entstehung dieser revidierten Empfehlungen beigetragen haben, die dadurch einen möglichst umfassenden Wissensstand widerspiegeln bei gleichzeitigem Bezug zur aktuellen anästhesiologischen Praxis. Besonderer Dank gilt den Mitgliedern des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Regionalanästhesie der DGAI.

## Literatur

- Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Buerkle H.** Rückenmarksnah Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/Antithrombotische Medikation. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anästh Intensivmed* 2003; 44: 218-230 (ersetzt die Empfehlung der DGAI: Rückenmarksnah Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/Antikoagulation, *Anästh Intensivmed* 1997; 38: 623-628).
- Schroeder DR.** Statistics: Detecting a Rare Adverse Drug Reaction Using Spontaneous Reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998; 23: 183-189.
- Horlocker TT et al.** Regional Anesthesia in the Anticoagulated Patient: Defining the Risks (the Second Asra Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172-197.
- Moen V, Dahlgren N, Irestedt L.** Severe Neurological Complications After Central Neuraxial Blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004; 101: 950-959.
- Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J.** Anticoagulants and Spinal-Epidural Anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165-1177.
- Wulf H.** Epidural Anaesthesia and Spinal Haematoma. *Can J Anaesth* 1996; 43: 1260-1271.
- Vandermeulen E.** Is Anticoagulation and Central Neural Blockade a Safe Combination? *Curr Opin Anaesthesiol* 1999; 12: 539-543.
- 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.
- 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.
- Cockcroft DW, Gault M H.** Prediction of Creatinine Clearance From Serum Creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
- Rao TK, EL-Etr AA.** Anticoagulation Following Placement of Epidural and Subarachnoid Catheters: An Evaluation of Neurologic Sequelae. *Anesthesiology* 1981; 55: 618-620.
- Ruff RR, Dougherty J.** Complications of Lumbar Puncture Followed By Anticoagulation. *Stroke* 1981; 12: 879-881.
- Chaney MA.** Intrathecal and Epidural Anesthesia and Analgesia for Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 1211-1221.
- Kratz C, Eberhart L, Wulf H, Geldner G, Schirmer U.** Einsatz der hochthorakalen Epiduralanästhesie in der Kardiochirurgie an deutschen Kliniken. *Anaesth Intensivmed* 2006; 47: 768-774.
- Geerts WH, et al.** 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.
- Warkentin TE, et al.** Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Treated With Low-Molecular-Weight Heparin Or Unfractionated Heparin. *New Engl J Med* 1995; 332: 1331-1335.
- Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, 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: 225-231.
- Bacher P, et al.** The Thrombolytic Potency of Lmw-Heparin Compared to Urokinase in a Rabbit Jugular Vein Clot Lysis Model. *Thromb Res* 1992; 66: 151-158.
- Harenberg J, Huisman MV, Tolle AR, Breddin HK, Kirchmaier CM.** Reduction in Thrombus Extension and Clinical End Points in Patients After Initial Treatment for Deep Vein Thrombosis With the Fixed-Dose Body Weight-Independent Low Molecular Weight Heparin Certoparin. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 513-518.
- Bergquist D, Lindblad B, Mätzsch T.** Risk of Combining Low Molecular Weight Heparin for Thromboprophylaxis and Epidural Or Spinal Anesthesia. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19: 147-151.
- Encke A.** Leitlinien Zur stationären und ambulanten Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie. Expertengespräche zur Thromboembolie-Prophylaxe 1997 und 2000. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie 2000; 3: G91.
- 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.
- Boneu B, et al.** Pharmacokinetics and Tolerance of the Natural Pentasaccharide (Sr90107/Org31540) With High Affinity to Antithrombin III in Man. *Thromb Haemost* 1995; 74\*\*Pentasaccharid: 1468-1473.
- Gogarten W, Van Aken H.** Zum Neuartigen Antithrombotikum Fondaparinux. *Anaesth Intensivmed* 2003; 44: 324-325.
- Singelyn F, et al.** Extended Thromboprophylaxis With Fondaparinux (Arixtra®) After Major Orthopedic Lower Limb Surgery: The Expert Study. *Anesth Analg* 2007 (im Druck).
- TIFDED Study Group.** Thromboprophylaxis in Hip Fracture Surgery: A Pilot Study Comparing Danaparoid, Enoxaparin and Dalteparin. *Haemostasis* 1999; 29: 310-317.
- Januzzi JL, Jang IK.** Heparin Induced Thrombocytopenia: Diagnosis and Contemporary Antithrombin Management. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 7: 259-264.
- Danhof M, de Boer A, Magnani HN, Stiekema JCJ.** Pharmacokinetic Considerations on Orgaran (Org 10172) Therapy. *Haemostasis* 1992; 22: 73-84.
- Schrör K.** Antiplatelet Drugs. A Comparative Review. *Drugs* 1995; 50: 7-28.
- Verstraete M, et al.** Biologic Effects of Recombinant Hirudin (Cgp 39393) in Human Volunteers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1080-1088. ►

- **31. Eriksson BI, Ekman S, Kälebo P, Zachrisson B, Bach D, Close P.** Prevention of Deep-Vein Thrombosis After Total Hip Replacement: Direct Thrombin Inhibition With Recombinant Hirudin, Cgp 39393. *Lancet* 1996; 347: 635-639.
- 32. Eichler P, Friesen HJ, Lubenow N, Jaeger B, Greinacher A.** Antihirudin Antibodies in Patients With Heparin-Induced Thrombocytopenia Treated With Lepirudin: Incidence, Effects on aPTT, and Clinical Relevance. *Blood* 2000; 96: 2373-2378.
- 33. Poidevin P, Salome V, Riegel B, Verdin MF, Bernard A, Krivosic-Horber R.** [Recombinant Hirudin in Neurosurgery]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001; 20: 570-572.
- 34. Yeh RW, Jang IK.** Argatroban: Update. *Am Heart J* 2006; 151: 1131-1138.
- 35. Horlocker TT, Wedel DJ, Schlichting JL.** Postoperative Epidural Analgesia and Oral Anticoagulant Therapy. *Anesth Analg* 1994; 79: 89-93.
- 36. Odoom JA, Sih IL.** Epidural Analgesia and Anticoagulant Therapy. Experience With One Thousand Cases of Continuous Epidurals. *Anaesthesia* 1983; 38: 254-259.
- 37. 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.
- 38. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, Wehner P, Mentzer RM, Jr.** Aspirin and Postoperative Bleeding After Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Surg* 2002; 235: 820-827.
- 39. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rucker 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.
- 40. CLASP.** A Randomized Trial of Low Dose Aspirin for the Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia Among 9364 Pregnant Women. *Lancet* 1994; 343: 619-629.
- 41. Horlocker TT, et al.** Preoperative Antiplatelet Therapy Does Not Increase the Risk of Spinal Hematoma Associated With Regional Anesthesia. *Anesth-Analg* 1995; 80: 303-309.
- 42. Horlocker TT, et al.** Risk Assessment of Hemorrhagic Complications Associated With Nonsteroidal Antiinflammatory Medications in Ambulatory Pain Clinic Patients Undergoing Epidural Steroid Injection. *Anesth Analg* 2002; 95: 1691-1697.
- 43. Gibbs NM, Weightman WM, Thrackray NM, Michaelopoulos N, Weidmann C.** The Effects of Recent Aspirin Ingestion on Platelet Function in Cardiac Surgical Patients. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 15: 55-59.
- 44. Stafford-Smith M.** Impaired Haemostasis and Regional Anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: R129-R135.
- 45. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I.** Effect on Platelet Aggregation of Oral Administration of 10 Non-Steroidal Analgesics to Humans. *Scand J Haematol* 1984; 33: 155-159.
- 46. Catella-Lawson F, et al.** Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-1817.
- 47. Patrono C, Collier B, FitzGerald G A, Hirsh J, Roth G.** Platelet-Active Drugs: The Relationships Among Dose, Effectiveness, and Side Effects. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 234S-264S.
- 48. Ferrari E, Benhamou M, Carboni P, Marcel B.** Coronary Syndromes Following Aspirin Withdrawal: a Special Risk for Late Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 456-459.
- 49. Collet JP, et al.** Impact of Prior Use Or Recent Withdrawal of Oral Antiplatelet Agents on Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361-2367.
- 50. Herren T, Stricker H, Haerberli A, Do DD, Straub PW.** Fibrin Formation and Degradation in Patients With Arteriosclerotic Disease. *Circulation* 1994; 90: 2679-2686.
- 51. Beving H, Zhao C, Albåge A, Ivert T.** Abnormally High Platelet Activity After Discontinuation of Acetylsalicylic Acid Treatment. *Blood Coag Fibrinolysis* 1996; 7: 80-84.
- 52. Lagerqvist B, James KS, Stenestrand U, Lindbäck J, Nilsson T, Wallentin L.** Long-Term Outcomes With Drug-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in Sweden. *N Engl J Med* 2007; 356: 1009-1019.
- 53. Chen MS, Bhatt DL.** Highlights of the 2002 Update to the 2000 American College of Cardiology/American Heart Association Acute Coronary Syndrome Guidelines. *Cardiol Rev* 2003; 11: 113-121.
- 54. Grines CL, et al.** Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents. A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813-818.
- 55. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J.** The Antiplatelet Effects of Ticlopidine and Clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998; 129: 394-405.
- 56. Weber AA, Schrör K.** Pharmakologie von Ticlopidin und Clopidogrel im Vergleich zu Acetylsalicylsäure. *Internist* 1997; 38: 1115-1120.
- 57. Buur T, Larsson R, Berglund U, Donat F, Tronquet C.** Pharmacokinetics and Effect of Ticlopidine on Platelet Aggregation in Subjects With Normal and Impaired Renal Function. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 108-115.
- 58. Denninger MH, Necciari J, Serre-Lacroix E, Sissmann J.** Clopidogrel Antiplatelet Activity is Independent of Age and Presence of Atherosclerosis. *Sem Thromb Hemost* 1999; 25: 41-45.
- 59. Englberger L, Faeh B, Berdat PA, Eberli F, Meier B, Carrel T.** Impact of Clopidogrel in Coronary Artery Bypass Grafting. *Eur J Card Thorac Surg* 2004; 26: 96-101.
- 60. Kapetanakis EI, et al.** Effect of Clopidogrel Premedication in Off-Pump Cardiac Surgery. *Circulation* 2006; 113: 1667-1674.
- 61. Purkayastha S, et al.** Does Clopidogrel Affect Outcome After Coronary Artery Bypass Grafting? A Meta-Analysis. *Heart* 2006; 92: 531-532.
- 62. Caprie Steering Committee:** A Randomised, Blinded, Trial of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients At Risk of Ischaemic Events (Caprie). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- 63. Mehta JL, Chen L, Nichols WW, Mattsson C, Gustafsson D, Saldeen TGP.** Melagatran, an Oral Active-Site Inhibitor of Thrombin, Prevents Or Delays Formation of Electrically Induced Occlusive Thrombus in the Canine Coronary Artery. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 345-351.
- 64. Wilson SH et al.** Clinical Outcome of Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery in the Two Months Following Coronary Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 234-240.
- 65. Vicenzi MN, Meislitzer T, Heitzinger B, Halaj M, Fleisher L A, Metzler H.** Coronary Artery Stenting and Non-Cardiac Surgery - a Prospective Outcome Study. *Br J Anaesth* 2006; 96: 686-693.
- 66. Bhatt DL, Topol EJ.** Current Role of Platelet Glycoprotein IIB/IIIa Inhibitors in Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2000; 284: 1549-1558.
- 67. Collier BS.** Anti-GpIIb/IIIa Drugs: Current Strategies and Future Directions. *Thromb Haemost* 2001; 86: 427-443.
- 68. Harrington RA, 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: 728-735.
- 69. Brown DL, Fann CSJ, Chang CJ.** Meta-Analysis of Effectiveness and Safety of Abciximab Versus Eptifibatide Or Tirofiban in Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2001; 87: 537-541.
- 70. Gogarten W.** The Influence of New Antithrombotic Drugs on Regional Anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 545-550.
- 71. Smith RE, Bodin CJ, Kogutt MS.** Recent Epidural Anesthesia: A Relative Contraindication to Thrombolysis. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Aug; 169: 445-446.
- 72. Dickman CA, Shedd SA, Spetzler RF, Shetter AG, Sonntag VK.** Spinal Epidural Hematoma Associated With Epidural Anesthesia: Complications of Systemic Heparinization in Patients Receiving Peripheral Vascular Thrombolytic Therapy. *Anesthesiology* 1990 May; 72: 947-950.
- 73. Onishchuk JL, Carlsson C.** Epidural Hematoma Associated With Epidural Anesthesia: Complications of Anticoagulant Therapy. *Anesthesiology* 1992 Dec; 77: 1221-1223.
- 74. Rabito SF, Ahmed S, Feinstein L, Winnie AP.** Intrathecal Bleeding After the Intraoperative Use of Heparin and Urokinase ►

► During Continuous Spinal Anesthesia. *Anesth Analg* 1996; 82: 409-411.

**75. 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.

**76. Fugh-Berman A.** Herb-Drug Interactions. *Lancet* 2000; 355: 134-138.

**77. Farah MH, Edwards R, Lindquist M, Leon C, Shaw D.** International Monitoring of Adverse Health Effects Associated With Herbal Medicines. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2000; 9: 105-112.

**78. Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MP.** Spontaneous Spinal Epidural Hematoma With Associated Platelet Dysfunction From Excessive Garlic Ingestion: A Case Report. *Neurosurgery* 1990; 26: 880-882.

**79. Rahman K, Billington D, Rahman K, Billington D.** Dietary Supplementation With Aged Garlic Extract Inhibits APP-Induced Platelet Aggregation in Humans. *J Nutr* 2000; 130: 2662-2665.

**80. 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.

**81. Lawton MT, Porter RW, Heiserman JE, Jacobowitz R, Sonntag VKH, Dickman CA.** Surgical Management of Spinal Epidural Hematoma: Relationship Between Surgical Timing and Neurological Outcome. *J Neurosurg* 1995; 83: 1-7.

### Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Wiebke Gogarten  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und  
operative Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Münster  
Albert-Schweitzer-Straße 33  
48129 Münster  
Deutschland  
Tel. 0251 83-47255  
Fax 0251 8348667  
E-Mail: [gogarten@anit.uni-muenster.de](mailto:gogarten@anit.uni-muenster.de)