

6.2.8 Empfehlungen für Regionalanästhesien unter gerinnungshemmender Medikation

S. KIETAIBL

1 Hintergrund

1.1 Repetitorium – Gerinnungsphysiologie

Bei Regionalblockaden wird der Gerinnungsprozess eingeleitet, wenn Blut an einer durch die Nadel oder den Katheter gesetzten Gefäßläsion mit subendotheliale Kollagen und Gewebethromboplastin (tissue factor, TF) in Kontakt kommt. TF wird auf aktiviertem Endothel, Thrombozyten und Monozyten exprimiert und ist der Membranrezeptor für den Faktor VII der Blutgerinnung. Der Komplex aus Faktor VIIa und TF aktiviert Faktor X (Abb. 1), welcher mit Faktor Va den Faktor Va-Xa-Komplex bildet, welcher seinerseits dann eine kleine Menge Prothrombin zu Thrombin umwandelt. Über die Josso-Schleife erfolgt die Aktivierung von Faktor IX durch Faktor VIIa mit weiterer Aktivierung von Faktor X durch den Faktor VIIIa-IXa-Komplex. Durch die Selbstverstärkung im Sinne eines positiven Feedbacks kommt es an der Reaktionsmatrix von Phospholipiden an der Membran aktivierter Thrombozyten zur Verstärkung des Gerinnungsprozesses. Das Ergebnis der Gerinnungskaskade soll die Abdichtung der Gefäßläsion durch einen Gerinnungspfropf, bestehend aus quervernetztem Fibrin und Blutzellen, gewährleisten.

Natürliche Antikoagulanzen sind das Protein-C/Protein-S-System, Antithrombin

(AT) und Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor. Protein C ist ein Vitamin-K-abhängiges Protein. Seine Aktivierung erfolgt durch den endothelzellgebundenen Thrombin-Thrombomodulin-Komplex, wobei Endothelial Cell Protein C Receptor die Aktivierung beschleunigt. Zusammen mit seinem Kofaktor Protein S hemmt aktiviertes Protein C die Gerinnung durch Deaktivierung von Va und VIIIa. Neben der antithrombotischen Wirkung hat aktiviertes Protein C profibrinolytische Eigenschaften, indem es Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 hemmt und die Aktivierung von Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor verhindert. Aktiviertes Protein C hat auch anti-inflammatorische Effekte, indem es die Thrombin-vermittelte Entzündung hemmt sowie die Leukozytenadhäsion und die Bildung von Tumornekrosefaktor und eines Migrationsfaktors.

AT ist ein Serinproteasehemmer, der Thrombin und diverse andere aktivierte Gerinnungsfaktoren deaktiviert. Durch Bindung an Glykosaminoglykane auf Endothelzellen oder Heparin in pharmakologischer Dosierung wird die Aktivität von AT drastisch gesteigert. Neben der gerinnungshemmenden Wirkung ist AT auch anti-inflammatorisch wirksam.

Die Gerinnungsaktivität wird weiter durch das fibrinolytische System, das für die Gerinnungsauflösung verantwortlich ist, im

dikationen für die möglichen Medikamente und Verfahren zur Thromboseprophylaxe können internationalen Leitlinien entnommen werden (Afshari et al. 2018, Geerts et al. 2004, Samama u. Afshari 2018). Hierbei werden Risikofaktoren für TVT berücksichtigt: Einerseits spielt die Prädisposition des Patienten zur Thrombose durch hereditäre Thrombophilie (wie Faktor V-Mutation, Prothrombin-Mutation, Protein C, S-Mangel, AT-Mangel), positive Eigen- und Familienanamnese und exogene Faktoren (wie Alter > 60 (75) Jahre, Immobilisation, Nikotinabusus, erworbene Gerinnungsstörung, Adipositas, Varicositas) eine bedeutende Rolle. Zum anderen wird das Thromboserisiko auch von krankheitsbezogenen Faktoren bei Rückenmarksverletzung, Schlaganfall, akuter Myokardinfarkt, akutes Herzversagen, akutes Lungenversagen, Malignom, Chemotherapie und Hormontherapie beeinflusst. Des Weiteren kommen in der Klinik auch noch interventionsbezogene Faktoren bei Beeinflussung der Trias aus Gefäßverletzung, Hypozirkulation (Stase) und Hyperkoagulabilität zum Tragen, sei es durch chirurgische Eingriffe, die Durchführung eines extrakorporalen Kreislaufes, das Einführen eines zentralvenösen Katheters, Volumenrestriktion oder durch Nebenwirkungen von anästhesierelevanten Medikamenten auf die Blutgerinnung (Analgesiedierung, Relaxierung, kolloidaler Volumenersatz) (Delis et al. 2004, Kozek-Langenecker 2002, 2003, 2005).

Antithrombotische Medikamente verzögern die Blutgerinnung über die Hemmung von humoralen Gerinnungsfaktoren (Antikoagulanzen) oder über die Hemmung der Thrombozyten (Antiplättchentherapie, Thrombozytenfunktionshemmer). Pharmakologie, Wirkmechanismen

und potenzielle Nebenwirkungen der anti-koagulatorischen und antithrombozytären Substanzen müssen im anästhesiologischen Management dieser Patienten berücksichtigt werden (Gogarten et al. 2010, Kietaihl et al. 2022).

Es ist zu beobachten, dass die Möglichkeiten der medikamentösen Antikoagulation zusehends vielfältiger werden. Heparine (niedermolekulare Heparine LMWH, unfraktioniertes Heparin UFH), Heparinoide und das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux hemmen die Gerinnung indirekt über die Vermittlung von AT am Thrombin und/oder am Faktor X, wobei das Verhältnis zwischen Faktor-X- und Thrombinhemmung spezifisch für das jeweilige Antikoagulans ist. Thrombin wird spezifisch von den parenteralen direkten Thrombininhibitoren (DTI) Hirudin, Bivalirudin und Argatroban gehemmt sowie dem oralen DTI Dabigatran, welches gelöstes und fibringebundenes Thrombin hemmt. Faktor Xa wird spezifisch von den direkten Xa-Inhibitoren (DXA) Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban gehemmt. Orale DXA und DTI werden zusammen als NOAK (Nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen; NOAC im Englischen) bzw. DOAK (direkte orale Antikoagulanzen; DOAC im Englischen) bezeichnet. Orale Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind die in den 1950er Jahren entwickelten Gerinnungshemmer: Kumarine hemmen die hepatale Y-Carboxylierung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (Thrombin, Faktoren VII, IX, X; Protein C).

Orale DXA und DTI fanden Eingang in die klinische Praxis über das Indikationsgebiet der postoperativen Thromboseprophylaxe nach Knie- und Hüftprothesenimplantation, werden aber derzeit überwiegend in

Tab. 1: NOAK-Dosierungen (Angaben entsprechend Summary of Product Characteristics (SmPC))

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Venöse Thromboembolieprophylaxe nach Hüft- oder Kniegelenkersatz → <i>NIEDRIGE DOSIS</i>				
Dosis	10 mg täglich	2,5 mg BID	NA	220 mg täglich
Dosisanpassung	nein	nein		150 mg täglich wenn CrCl 30–50 ml/min; Alter ≥ 75; Komedikation mit Verapamil, Amiodarone oder Quinidine
Insultprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern → <i>HOHE DOSIS</i>				
Dosis	20 mg täglich	5 mg BID	60 mg täglich	150 mg BID
Dosisanpassung	15 mg täglich wenn CrCl 15–50 ml/min	2,5 mg BID wenn 2 oder 3 Kriterien erfüllt: Alter ≥ 80; Körpergewicht ≤ 60 kg; Creatinine ≥ 133 µmol/l 2,5 mg BID wenn CrCl 15–29 ml/min	30 mg täglich wenn CrCl 15–50 ml/min; oder Körpergewicht ≤ 60 kg; oder Komedikation mit Cyclosporin, Dronedarone, Erythromycin oder Ketoconazole	110 mg BID wenn Alter ≥ 80 oder Komedikation mit Verapamil 110 oder 150 BID wenn CrCl 30–50 ml/min oder Alter 75–80
Akute venöse Thromboembolie (Therapie) → <i>HOHE DOSIS</i>				
Dosis	15 mg BID × 21 Tage, dann 20 mg täglich	10 mg BID × 7 Tage, dann 5 mg BID	60 mg täglich	150 mg BID
Dosisanpassung	15 mg BID × 21 Tage dann 15 mg täglich wenn CrCl 15–50 ml/min	keine Anpassung	30 mg täglich wenn CrCl 15–50 ml/min; oder Körpergewicht ≤ 60 kg; oder Komedikation mit Cyclosporin, Dronedarone, Erythromycin, oder Ketoconazole	110 mg BID wenn Alter ≥ 80 oder Komedikation mit Verapamil 110 oder 150 BID wenn CrCl 30–50 ml/min oder Alter 75–80

Tab. 1: NOAK-Dosierungen (Angaben entsprechend Summary of Product Characteristics (SmPC)) (Forts.)

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Verlängerte Prävention von TVT und PE → <i>NIEDRIGE DOSIS</i>				
Dosis	10 mg täglich oder 20 mg täglich	2,5 mg BID		
Dosisanpassung	wenn CrCl 15–50 ml/min: 10 mg ohne Dosisanpassung zu erwägen: 15 mg anstatt 20 mg täglich	keine Anpassung		
Akutes Koronarsyndrom → <i>NIEDRIGE DOSIS</i>				
Dosis	2,5 mg BID	NA	NA	NA
Prävention bei symptomatischer peripherer Gefäßkrankheit → <i>NIEDRIGE DOSIS</i>				
Dosis	2,5 mg BID	NA	NA	NA

BID = zweimal täglich; CrCl = creatinine clearance; TVT = tiefe Venenthrombose; PE = Pulmonalembolie; NA = nicht anwendbar

der oralen Langzeitantikoagulation bei Vorhofflimmern sowie nach Thrombose und Ischämie eingesetzt. Die Dosierungen hängen von der Indikation und Patientenfaktoren ab. Da die Dosierung für das Management rund um Regionalanästhesien relevant ist, sind gängige Beispiele für Dosierungen der NOAK in *Tabelle 1* zusammengefasst.

Als hohe Dosis werden LMWH > 50 IU anti-Xa/kg/Tag, UFH > 200 IU/kg/Tag, Fondaparinux > 2,5 mg/Tag, Aspirin ≥ 200 mg/Tag bewertet (Kietaibl et al. 2022).

Zur Thrombosetherapie sowie zur Primär- und Sekundärprophylaxe bei thromboembolischen und ischämischen Ereignissen werden sowohl Antikoagulanzen als auch Antiplättchentherapie eingesetzt (Steffel et al. 2018). Die Aktivierbarkeit von Thrombozyten wird durch folgende Substanzen

gehemmt (*Abb. 2*): Cyclooxygenase (COX)-I-Hemmer greifen an der Thromboxangeneration der Thrombozyten an. Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor-Antagonisten (P2Y₁₂-Inhibitoren) wie Clopidogrel und Prasugrel blockieren irreversibel eine Untergruppe des membranständigen ADP-Rezeptors an Thrombozyten, wodurch u. a. die thrombozytäre Sekretion, Adhäsion und Aggregation gehemmt wird. Ticagrelor blockiert diesen P2Y₁₂-Rezeptor reversibel. Prostaglandine wie Prostaglandin E₁, I₂ (Prostacyclin) hemmen die Aktivierbarkeit durch Beeinflussung der intrazellulären Signaltransduktion über cAMP und Calcium. Die Aggregationsfähigkeit von Thrombozyten wird von Glycoprotein (GP)-IIb/IIIa-Inhibitoren durch Besetzung der Fibrinogenrezeptoren gehemmt.

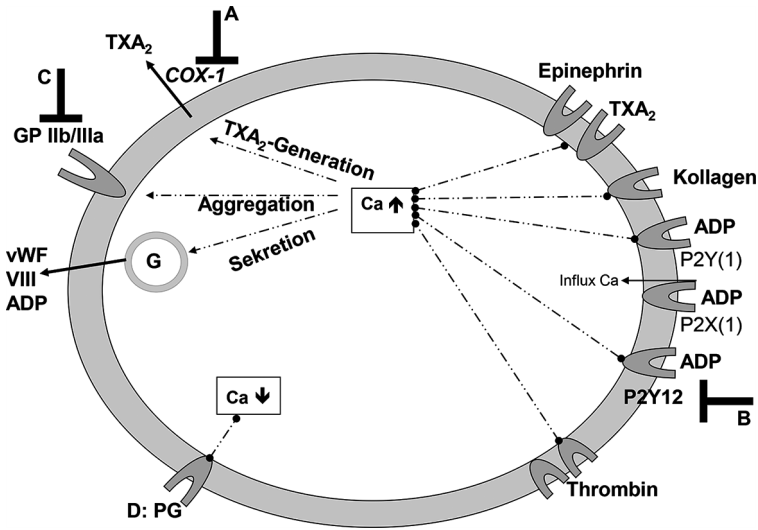


Abb. 2: Veränderung der Thrombozytenfunktion unter Thrombozytenfunktionshemmern. Agonisten (Thrombin, Kollagen, Adenosindiphosphat (ADP), Epinephrin) führen bei Bindung an entsprechende membranständige Rezeptoren über unterschiedliche Wege der intrazellulären Signaltransduktion zum Anstieg von Calcium (Ca). Dadurch kommt es zur Thrombozytenaktivierung mit Thromboxangeneration (TXA₂) aus Phospholipiden mittels Cyclooxygenase 1 (COX-1), zur Aggregation durch Aktivierung der Fibrinogenrezeptoren (GP IIb/IIIa) zur Sekretion mit Freisetzung von z. B. von-Willebrand-Faktor (vWF), Gerinnungsfaktor VIII und Adenosindiphosphat (ADP) aus den Granula (G) sowie zur Expression prokoagulanter Oberflächen, an welchen die Gerinnungskaskade abläuft (Abb. 1). Ansatzpunkte (A-D) der gängigen Thrombozytenfunktionshemmer sind dargestellt (A = COX-1-Hemmer; B = ADP-Rezeptor-Antagonisten; C = GP-IIb/IIIa-Inhibitoren; D = Prostaglandine, PG). Zum Nachweis einer medikamentösen Thrombozytenfunktionshemmung sind Agonisten mit überlappendem Signaltransduktionsweg zu wählen.

2 Präanästhesiologische Vorbereitung vor Regionalanästhesie

2.1 Gerinnungsanamnese vor Regionalanästhesie

Merke: Eine genaue Blutungs- und Medikamentenanamnese im Rahmen des Präanästhesiegesprächs ist unumgänglich, um das geeignete anästhesiologische Management ableiten zu können.

Eine Empfehlung von geeigneten, standardisierten Ja/Nein-Fragen mit eigen- und fa-

milienanamnestischen Fragen und einer umfassenden Medikamentenanamnese von verordneten, aber auch frei verkäuflichen, pflanzlichen und homöopathischen Substanzen wurde von der Arbeitsgruppe perioperative Gerinnung der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ÖGARI) ausgearbeitet (www.oegari.at). Es sei darauf hingewiesen, dass auch diätetische Faktoren (z. B. roher Knoblauch, Zwiebel, Ingwer, Broccoli) einen hemmenden Einfluss auf die Blutgerinnung haben, dessen Ausmaß und klinische Relevanz eher gering ist (Farah et al. 2000, Rose et al. 1990), aber gegebenen-

6 Anästhesieverfahren