

Aus der
Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen

**Perioperatives Bridgingmanagement von
Antikoagulation und
Thrombozytenaggregationshemmung bei
neurochirurgischen Eingriffen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Mönch, Lisa Cornelia

2020

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| Dekan: | Professor Dr. B. Pichler |
| 1.Berichterstatter: | Privatdozent Dr. M. Skardelly |
| 2.Berichterstatter: | Professor Dr. R. Wagner |
| Tag der Disputation: | 16.06.2020 |

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Abbildungsverzeichnis | 7 |
| Tabellenverzeichnis | 7 |
| Abkürzungsverzeichnis | 10 |
| 1. Einleitung..... | 11 |
| 1.1. <i>Hämostase (Blutstillung)</i> | 13 |
| 1.1.1 Primäre und Sekundäre Hämostase | 13 |
| 1.2 <i>Krankheitsbild Thrombose</i> | 13 |
| 1.2.1 Arterielle Thrombose | 14 |
| 1.2.2 Venöse Thrombose | 14 |
| 1.3 <i>Medikamentöse Beeinflussung der Hämostase</i> | 15 |
| 1.3.1 Antikoagulanzen..... | 15 |
| 1.3.2 Thrombozytenaggregationshemmer..... | 22 |
| 1.4 <i>Perioperative Risikoeinschätzung bei einer Therapie mit VKA/ TAH</i> | 24 |
| 1.5 <i>Bridging</i> | 26 |
| 1.6 <i>Standardprotokoll für das perioperatives Management</i> | 28 |
| 1.7 <i>Ziel der Doktorarbeit – Overview</i> | 29 |
| 2. Material und Methoden | 30 |
| 2.1 <i>Entwicklung und Entstehung des Online Surveys</i> | 30 |
| 2.2 <i>Survey Designe</i> | 31 |
| 2.3 <i>Aufbau der 10 Fragen zum Thema „Management von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei neurochirurgischen Eingriffen“</i> | 32 |
| 2.4 <i>Risikogruppen</i> | 38 |
| 2.5 <i>Teilnehmerbedingungen des Online Surveys</i> | 39 |
| 2.6 <i>Statistische Daten</i> | 39 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.7 Ethikkommission..... | 40 |
| 2.8 Online Survey Umfragemethode der Zukunft..... | 40 |
| 3 Ergebnisse..... | 41 |
| 3.1 Teilnehmerquote..... | 41 |
| 3.2. Ergebnisse der Einzelfragen..... | 41 |
| 3.2.1 Frage 1: Standardprotokoll..... | 41 |
| 3.2.2 Frage 2: Perioperatives Management einer Antikoagulation..... | 42 |
| 3.2.3 Frage 3: Perioperatives Management einer Thrombozyten- aggregationshemmung..... | 44 |
| 3.2.4 Frage 4: Medikamente zum Einsatz einer Bridgingtherapie..... | 46 |
| 3.2.5 Frage 5: Präoperatives Management einer Bridgingtherapie..... | 47 |
| 3.2.6 Frage 6: Postoperativer Wiederbeginn der Bridgingtherapie..... | 48 |
| 3.2.7 Frage 7: Postoperative Dauer der Bridgingtherapie..... | 49 |
| 3.2.8 Frage 8: Präoperatives Management beim Absetzen der Vormedikation ohne Bridging..... | 50 |
| 3.2.9 Frage 9: Postoperatives Management beim Absetzen der Vormedikation ohne Bridging..... | 51 |
| 3.2.10 Frage 10: Perioperatives Management in Abhängigkeit des Eingriffs | 52 |
| 4 Diskussion..... | 55 |
| 4.1 Limitationen der Arbeit..... | 55 |
| 4.2 Standardprotokoll..... | 56 |
| 4.3 Perioperatives Management der VKA´s..... | 59 |
| 4.4 Perioperatives Management der NOAK´s..... | 62 |
| 4.5 Perioperatives Management der TAH und DPH..... | 64 |
| 4.6 Medikamente zum Einsatz einer Bridgingtherapie..... | 68 |
| 4.7 Präoperatives Zeitmanagement der Bridgingtherapie beim Absetzen der Vormedikation..... | 69 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.8 Präoperatives Zeitmanagement beim Absetzen der Vormedikation ohne Bridging..... | 71 |
| 4.9 Postoperative Bridgingtherapie..... | 71 |
| 4.10 Dauer der Bridgingtherapie..... | 72 |
| 4.11 Perioperatives Management bei verschiedenen neurochirurgischen Eingriffen..... | 73 |
| 4.12 Schlussfolgerung | 75 |
| 5 Zusammenfassung..... | 77 |
| 6 Literaturverzeichnis | 79 |
| 7 Anhang..... | 86 |
| 7.1. Original Fragen des Online Surveys | 86 |
| 8 Erklärungen zum Eigenanteil | 92 |
| 9 Veröffentlichungen..... | 94 |
| Danksagung..... | 95 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Einteilung der Antikoagulanzen. Adaptiert nach (De Caterina et al. 2013) | 16 |
| Abbildung 2: Periprozedurale Antikoagulation und Bridging Protokoll in Anlehnung an (Spyropoulos and Douketis 2012) | 27 |
| Abbildung 3: Vorschläge für eine periprozedurale Bridgingtherapie bei Patienten mit einer VKA-Therapie, basierend auf das Patientenspezifische Risiko für Blutungen und thromboembolische Ereignisse. Adaptiert nach (Spyropoulos and Douketis 2012). | 28 |
| Abbildung 4: Anzahl der Kliniken die ein Standardprotokoll zum perioperativen Management besitzen | 41 |
| Abbildung 5: Perioperatives Management in Abhängigkeit des zugrunde liegenden thromboembolischen Risikos (niedriges <5%, mittleres 5-10% und hohes > 10% Risiko (Douketis et al. 2012)..... | 42 |
| Abbildung 6: Perioperatives Management einer TAH mit ASS oder einer DPH bei einem neurochirurgischen Eingriff, in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Behandlungsindikation der TAH (bzw. des kardiovaskulären Risikos), grafisch dargestellt..... | 44 |
| Abbildung 7: Medikamente die für eine Bridgingtherapie verwendet werden in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Vormedikation (VKA, NOAK's, ASS, DPH) | 46 |
| Abbildung 8: Präoperatives Management bei einer Bridgingtherapie, Absetzen der Vormedikation in Abhängigkeit von der präoperativen Zeit. | 47 |
| Abbildung 9: Postoperatives Management einer Bridgingtherapie, Wiederbeginn der Bridgingtherapie in Abhängigkeit von der Vormedikation und der postoperativen Zeit..... | 48 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 10: Postoperatives Management einer Bridgingtherapie, Dauer der Bridgingtherapie in Abhängigkeit von der Vormedikation (VKA, NOAK's, ASS, DPH) | 49 |
| Abbildung 11: grafische Darstellung der Dauer der postoperativen Bridgingtherapie der verschiedenen neurochirurgischen Kliniken in Abhängigkeit zur Vormedikation (VKA, NOAK's, ASS, DPH) | 49 |
| Abbildung 12: Präoperatives Management, Absetzen der Vormedikation ohne Bridgingtherapie, in Abhängigkeit von der präoperativen Zeit. | 50 |
| Abbildung 13: Postoperatives Management, Wiederbeginn der Vormedikation ohne Bridgingtherapie, in Abhängigkeit von der postoperativen Zeit und der Vormedikation | 51 |
| Abbildung 14: Perioperatives Management bei intrakraniellen Eingriffen, Abhängigkeit zwischen Art des intrakraniellen Eingriffs und der Vormedikation. | 53 |
| Abbildung 15: Perioperatives Management bei intraspinalen Eingriffen, Abhängigkeit zwischen Art des intraspinalen Eingriffs und der Vormedikation. | 54 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Eigenschaften der drei bekanntesten Cumarin-Derivate. Adaptiert nach (Langer and Ziemer 2009) | 17 |
| Tabelle 2: Gesamtdaten der Frage 2 (Angaben der beantworteten Frage in %) | 43 |
| Tabelle 3: Gesamtdaten der Frage 3 (Angaben der beantworteten Frage in %) | 45 |

Abkürzungsverzeichnis

ACCP (American College of Chest Physicians)

ASS (Acetylsalicylsäure)

bzw. (beziehungsweise)

ca. (circa)

DPH (duale Plättchenhemmung)

etc. (et cetera)

ggfs. (gegebenenfalls)

INR (International Normalized Ratio)

J (Jahre)

Mo (Monate)

NMH (niedermolekulare Heparine)

NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika)

OP (Operation)

TAH (Thrombozytenaggregationshemmer)

TE (Thromboembolien)

TIA (transitorische ischämische Attacke)

u.a. (unter anderem)

UFH (unfraktioniertes Heparin)

u.g. (unten genannt)

v.a. (vor allem)

VKA (Vitamin-K-Antagonisten)

VTE (Venöse Thromboembolie)

z.B. (zum Beispiel)

Z.n (Zustand nach)

1. Einleitung

Durch den Fortschritt der Medizin haben die Menschen eine deutlich höhere Lebenserwartung erlangt. Durch die Verschiebung der Alterspyramide ist demzufolge jeder dritte Deutsche ab dem Jahr 2020 älter als 60 Jahre. Mit steigendem Alter verändert sich der Gesundheitszustand, chronisch degenerative Erkrankungen sowie Mehrfacherkrankungen sind zunehmend. Dies führt dazu, dass ältere Menschen durchschnittlich 3-6 verschiedene Medikamente täglich einnehmen (Prückner and Madler 2009). Wie Hoffmeister im Positionspaper der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung bestätigt, gibt es durch diesen Wandel auch immer mehr Patienten, die eine Antikoagulationstherapie erhalten oder mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH) behandelt werden (Hoffmeister et al. 2010). Vorhofflimmern, Z.n. Thrombose und Herzklappenersatz sind die Hauptindikationen für eine therapeutische Antikoagulationstherapie. Prophylaktisch kann eine perioperative Antikoagulation zur Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen erfolgen (Kämmerer and Al-Nawas 2017). Die primäre und sekundäre kardiovaskuläre Prophylaxe mit TAH als auch die Stenttherapie tragen im Wesentlichen zur Verbesserung des kardiovaskulären Risikos bei (Cannegieter et al. 1994, Gage et al. 2001, Baron et al. 2013, Douketis et al. 2012, Kearon et al. 2012). Aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)“ geht hervor, dass in der Altersgruppe der 45-75-jährigen mehr als einer von zehn Deutschen ASS als Langzeittherapie einnimmt (Knopf and Grams 2013, Plumer et al. 2017). Die Anzahl an operativen Eingriffen und interventionellen Prozeduren ist bei antikoagulierten Patienten zunehmend und stellt ein weitläufiges Problem der Chirurgie dar (Hoffmeister et al. 2010, Skardelly et al. 2018). Laut der aktuellen Leitlinie des *American College of Chest Physicians (ACCP Guidelines)*, betrifft dies allein in Nordamerika ca. 250.000 Patienten jährlich (Douketis et al. 2012). In einem Bericht der *American Heart Association* von 2012, geht man von mehr als 6 Millionen Patienten in den Vereinigten Staaten aus, die eine Langzeittherapie mit Antikoagulanzen erhalten (Roger et al. 2012). Krabbe bestätigt diesen Trend ebenfalls auch für Deutschland, ein von ihm veröffentlichter Bericht in der *Deutschen medizinischen*

Wochenschrift berichtet von ca. 700.000 Patienten die eine Langzeitantikoagulation benötigen. Es wird geschätzt, dass 1/3 dieser Patienten in den kommenden zwei Jahren einen operativen Eingriff benötigen wird (Krabbe and Bauersachs 2016). Diese Entwicklung stellt das gesamte Klinikpersonal, v.a. Chirurgen, Internisten und Anästhesisten, vor ein großes Entscheidungsproblem. Wird die Medikation präoperativ abgesetzt, steigt das thromboembolische Risiko, wird hingegen die Therapie perioperativ fortgeführt, erhöht sich das Blutungsrisiko (Douketis et al. 2012). Die vorliegende Studie bezieht sich speziell auf das perioperative Management bei neurochirurgischen Eingriffen. Diese Eingriffe sind zusätzlich mit einem generell hohen Blutungsrisiko verbunden (Hoffmeister et al. 2010). Patientenspezifische Risiko-Nutzen-Verhältnisse müssen abgewogen werden, um die bestmögliche perioperative Behandlungsstrategie trotz der antithrombotischen Therapie zu entwickeln. Nur so kann die Gradwanderung zwischen dem Blutungs- und dem thromboembolischen Risiko gelingen (Spyropoulos and Douketis 2012). Generell gibt es drei Optionen für das perioperative Management der Antikoagulanzen und der TAH, die für die vorliegende Arbeit wie folgt differenziert wurden:

1. Die Antikoagulation wird präoperativ unterbrochen, es erfolgt ein perioperatives Bridging mit einem kurzwirksamen Antikoagulans
2. Die Antikoagulation wird perioperativ unterbrochen, es erfolgt kein Bridging
3. Die Antikoagulation wird perioperativ fortgeführt

Für die individuelle Entscheidungsfindung über das perioperative Vorgehen, braucht man Leit- und Richtlinien, um die Patienten in Risikogruppen zu distribuieren. Die aktuellen *ACCP Guidelines* unterteilen Patienten nach ihrem thromboembolischen Risiko in drei Gruppen: niedriges <5%, moderates 5-10% sowie hohes >10% Risiko. Das Blutungsrisiko während eines Eingriffs bei perioperativer Antikoagulation kann in hohes Blutungsrisiko (2 day risk of major bleed 2-4%) und niedriges Blutungsrisiko (2 day risk of major bleed 0-2%) eingeteilt werden. Eingriffe der Neurochirurgie werden der Gruppe mit hohem Blutungsrisiko zugeteilt (Spyropoulos and Douketis 2012, Douketis et al. 2012). Diese beiden Einteilungen geben eine Hilfestellung für das perioperative Management.

1.1. Hämostase (Blutstillung)

Die Hämostase ist eine lebenswichtige Funktion des Körpers, die das Ausdringen von Blut außerhalb von Gefäßen unterbindet (De Caterina et al. 2013). Dieser Vorgang ist sehr komplex und besteht aus einem Zusammenspiel der Blutgefäße und dem Endothelium sowie der Blutplättchen und den aktivierten Gerinnungsfaktoren. Die Hämostase wird in zwei Phasen unterteilt, die primäre (zelluläre) und die sekundäre (plasmatische) Hämostase (Loftus 2016).

1.1.1 Primäre und Sekundäre Hämostase

Die primäre (zelluläre) Hämostase dient der schnellen Abdichtung der Blutungsquelle. Es kommt hierbei zu einer reaktiven Vasokonstriktion durch die Verletzung der Endothelzellen des Gefäßes. Die im Blutstrom zirkulierenden Thrombozyten kommen in Kontakt mit der subendothelialen Matrix und werden durch das geschädigte Kollagen aktiviert und können so an das Endothel mittels spezieller Rezeptoren binden (Thrombozytenadhäsion). Danach erfolgt die Thrombozytenaktivierung, durch die es zur Thrombozytenaggregation kommt. Die Thrombozyten binden Fibrinogen aus dem Blutplasma und bilden ein Netzwerk, wodurch ein instabiler Thrombozytenthrombus entsteht (Loftus 2016, Luxembourg et al. 2007). Die sekundäre (plasmatische) Hämostase sichert die primäre Abdichtung durch die Ausbildung eines festen Fibrinthrombus ab. Diese plasmatische Gerinnung wird über zwei verschiedene Wege gesteuert, dem extrinsischen und dem intrinsischen Weg, beide enden in einer gleichen Endstrecke mit der Aktivierung von Thrombin. Dabei werden die verschiedenen Gerinnungsfaktoren (inaktive im Blut zirkulierende Plasmaproteine) kaskadenartig durch Spaltung aktiviert. Durch das in der Endstrecke gebildete Thrombin wird das Fibrinogen aus der primären Hämostase in Fibrin gespalten. Es entsteht ein fester stabiler Thrombus (Luxembourg et al. 2007, Loftus 2016).

1.2 Krankheitsbild Thrombose

Bei der Thrombose handelt es sich um einen Verschluss eines Gefäßes durch eine intravasale Blutgerinnung, die zur Ausbildung eines Blutkoagulums führt

(Pschyrembel 2017). Arterielle als auch venöse Thromboembolien sind häufig verbunden mit Morbidität als auch Mortalität. Grundsätzlich müssen diese beiden Krankheitsbilder jedoch unterschieden werden, da die Entstehungsursachen unterschiedlich sind. Gemeinsam hingegen ist das Ausschwemmen eines Thrombus ins Gefäßsystem (Embolie) und der dadurch entstehende Verschluss von Gefäßen. Die Zusammensetzung der venösen und der arteriellen Thromben ist jedoch unterschiedlich, weswegen sie auch unterschiedlich therapiert werden (Hoffman et al. 2013).

1.2.1 Arterielle Thrombose

Eine arterielle Thrombose ist die häufigste Ursache eines akuten Myokardinfarkts, sowie eines Schlaganfalls. Anders als bei einer venösen Thrombose entsteht die arterielle Thrombose durch atherosklerotische Veränderungen der Gefäßinnenwand. Wenn diese Plaque abreißt und in Kontakt mit Blutbestandteilen kommt, führt dies zu einer Aktivierung der Hämostase. Thrombozyten werden aktiviert und bilden mit Fibrin einen plättchenreichen Thrombus, der ins arterielle Gefäßsystem ausgeschwemmt wird. Dort führt ein solcher Thrombus zur Ischämie. Da arterielle Thromben überwiegend aus Thrombozyten bestehen, muss der prophylaktische Therapieansatz primär Thrombozytenaggregationshemmer beinhalten. Bei einer akuten arteriellen Thromboembolie, wie dem Herzinfarkt oder einem Schlaganfall, werden zusätzlich Antikoagulanzen eingesetzt (De Caterina et al. 2013, Hoffmann 2013).

1.2.2 Venöse Thrombose

Bei einer erhöhten Reaktionsbereitschaft des Gerinnungssystems kann es zur Bildung von Thromben an Gefäßwänden oder Gefäßscheiden kommen, einhergehend mit einer Störung des normalen Blutflusses (Hach-Wunderle et al. 2015). Laut dem „Virchow Trias“ der bis heute Gültigkeit hat, entstehen Thromben im Wesentlichen durch folgende drei Faktoren: 1. durch die Veränderung der Blutzusammensetzung, 2. durch die Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und 3. durch die Veränderung der inneren

Gefäßwände (Diehm et al. 1997). Löst sich ein Thrombus von der Gefäßwand ab und gelangt mit dem Blutstrom ins Gefäßsystem kann es zu lebensgefährlichen Erkrankungen kommen. Dabei ist die Lungenembolie die wichtigste Komplikation. Die Lungenembolie ist trotz Fortschritte in der Prophylaxe und der Therapie immer noch eine der häufigsten vermeidbaren Todesursachen in Krankenhäusern, allein in den Vereinigten Staaten war sie zwischen 1979 und 1998 für mehr als 194.400 Todesfälle verantwortlich (Horlander et al. 2003). Die Inzidenz von Beinvenenthrombosen liegt bei neurochirurgischen Patienten bei ca. 15-45% und ist abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. Das Auftreten von Lungenembolien liegt bei ca. 1,4-5% mit einer Letalität zwischen 9-50% (Salmaggi et al. 2013). Bei einer positiven Anamnese ist das Risiko eine Thrombose erneut zu bekommen, vor allem in den ersten 6-12 Monaten nach dem Vorfall, deutlich erhöht. Die venöse Thromboembolie stellt einen chronischen Krankheitsverlauf dar, mit einer 30% Rezidivrate innerhalb von 10 Jahren nach der Erstmanifestation (Roger et al. 2012).

1.3 Medikamentöse Beeinflussung der Hämostase

Ist es notwendig bei Patienten die Hämostase zu hemmen, kann man entweder in die plasmatische Gerinnung eingreifen oder man hemmt die Funktion der Thrombozyten, die Medikation ist individuell abhängig von der Grunderkrankung. Das Grundprinzip der Antikoagulation besteht in der Hemmung der plasmatischen Gerinnung und unterbindet somit die Thrombenbildung und deren Ausschwemmung (Embolie) ins Gefäßsystem. Medikamente, welche die Thrombozyten direkt hemmen, werden Thrombozytenaggregationshemmer genannt, sie werden vor allem bei der Prävention von arteriellen Thrombosen eingesetzt (Loftus 2016).

1.3.1 Antikoagulanzen

Innerhalb der Gerinnungskaskaden gibt es verschiedene Medikamente, welche bestimmte Faktoren hemmen oder inaktivieren, um die Bildung von Thromben zu verhindern. Bei den Antikoagulanzen wird zwischen direkten und indirekten

Medikamenten sowie unter oraler und parenteraler Verabreichung unterschieden. Die indirekten oralen Antikoagulanzen hemmen die Vitamin-K-abhängige Produktion der vier Gerinnungsfaktoren II; VII; IX; X, sie wirken somit nicht direkt auf die im Blut zirkulierenden Faktoren ein, hingegen besitzen die direkten Antikoagulanzen diese Fähigkeit. Hierdurch entstehen unter anderem sehr unterschiedliche Halbwertszeiten der verschiedenen Antikoagulanzen (Gerlach and Lapp 2014).

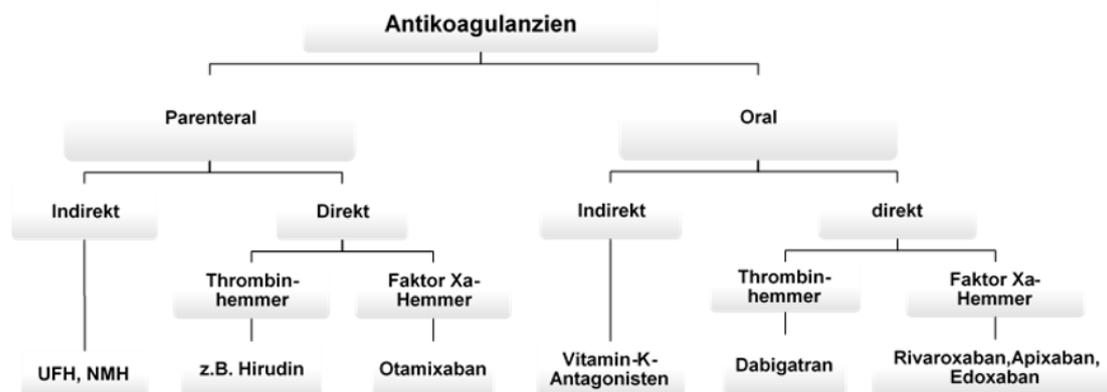


Abbildung 1: Einteilung der Antikoagulanzen. Adaptiert nach (De Caterina et al. 2013)

1.3.1.1 Indirekte Antikoagulanzen

- **Vitamin-K-Antagonisten (VKA's)**

Die Vitamin-K-Antagonisten werden seit über 60 Jahren als orale Antikoagulanzen verwendet. Durch viele klinische Studien wurde ihre Wirksamkeit in der primären und sekundären Prävention von venösen Thromboembolien und tiefen Beinvenenthrombosen sowie zur Vermeidung von Embolien bei Herzklappenersatz und bei Vorhofflimmern bestätigt (Ansell et al. 2008, Dunn et al. 2007, Hoffmeister et al. 2010, Sucker and Litmathe 2017). Aktuell dafür zugelassene Cumarin-Derivate sind Phenprocoumon, Warfarin und Acenocumarol (Hoffmeister et al. 2010). Davon ist Warfarin der am häufigsten eingesetzte VKA weltweit (Kristiansen et al. 2000). Hingegen wird in Deutschland fast nur Phenprocoumon verwendet, welches auch unter dem Handelsnamen Marcumar® oder Falithrom® bekannt ist. Klinisch unterscheiden sich die drei zugelassenen Cumarin-Derivate beträchtlich, vor allem die Halbwertszeit und die

damit verbundene Wirkungsdauer ist sehr unterschiedlich. Phenprocoumon besitzt mit 144h die längste Halbwertszeit (Langer and Ziemer 2009).

| Eigenschaften | Phenprocoumon | Acenocumarol | Warfarin |
|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Halbwertszeiten | 144 (65-170) h | 11 h | 40 (36-42) h |
| Bioverfügbarkeit | 90% | 60% | 100% |
| Ausscheidung | renal und biliär | renal und biliär | renal und biliär |
| Zeit bis zum Wirkungseintritt | 2-4 Tage | 1 Tag | 1,5- 3 Tage |
| Zeit bis zum Wirkungsabklingen | 7- 14 Tage | 2 Tage | 3- 5 Tage |

Tabelle 1: Eigenschaften der drei bekanntesten Cumarin-Derivate. Adaptiert nach (Langer and Ziemer 2009)

Eine Behandlung mit VKA´s ist in der klinischen Praxis oft herausfordernd. Sie besitzen nur ein schmales therapeutisches Fenster, hinzukommen Interaktionen mit Vitamin-K-haltigen Lebensmitteln und anderen Medikamenten, wie NSAR und Antibiotika. Ein genetischer Polymorphismus kann für eine stark variierende Wirksamkeit verantwortlich sein (Sucker and Litmathe 2017, Rieder et al. 2005). Das laboratorische Monitoring der Therapie in regelmäßigen Abständen ist obligatorisch um den Patienten optimal einzustellen (Ansell et al. 2008, Chai-Adisaksopha et al. 2014).

Mechanismus und Wirkungsweise der Vitamin-K-Antagonisten

Die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X sowie die Proteine C, S und Z müssen in der Leber carboxyliert werden, um voll funktionsfähig zu sein. Diese sogenannte γ -Carboxylierung ist Vitamin-K-abhängig und wird durch eine Cumarin-Therapie kompetitiv im in vivo Stoffwechsel gehemmt (Choi et al. 2013, Wallin et al. 2002). Es resultieren inaktiv zirkulierende Gerinnungsfaktoren im Blut (Ansell et al. 2008). Dadurch entsteht eine verminderte Fibrinbildung, worauf letztendlich der therapeutische Effekt der Cumarine beruht (Sucker and Litmathe 2017). Dieser antikoagulative Effekt der VKA´s setzt erst nach einigen Tagen ein, da nach der ersten Medikation noch funktionsfähige Gerinnungsfaktoren im Blut zirkulieren.

Blutungsrisiko und unerwünschte Nebenwirkungen

Während eine 95% relative Risikoreduktion für das rezidivierende Thromboserisiko durch eine länger als 3 Monate andauernde VKA-Therapie, im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung, erzielt werden kann (Kearon et al. 1999), muss zur Gesamtbeurteilung der Effizienz dieser Therapie, auch das erhöhte Blutungsrisiko mitbeachtet werden. Denn bei Langzeittherapien mit VKA's beträgt die Rate von schweren Blutungskomplikationen ca. 1,5% bis 5,2% pro Jahr (Chai-Adisaksopha et al. 2014). Die Sterblichkeitsrate bei großen Blutungsereignissen unter VKA-Therapie beträgt 13% (Pisters et al. 2010, Gage et al. 2006). In einer Studie zum Einsatz von Warfarin bei Vorhofflimmern zeigte sich, dass intrakranielle Blutungen häufig Todesfälle verursachen (Fang et al. 2007). Neben dem allgemein erhöhten Blutungsrisiko bei einer VKA-Therapie kommt hinzu, dass 10% der Patienten im Verlauf einen chirurgischen oder invasiven Eingriff mit einer Unterbrechung der VKA-Therapie benötigen werden. In solchen Fällen ist das Patientenmanagement für alle beteiligten Ärzte eine Herausforderung und eine Gradwanderung zwischen dem erhöhten Thromboembolierisiko, das während der Unterbrechung der VKA-Therapie besteht, und der Blutungsgefahr, die der jeweilige Eingriff mit sich bringt, falls die Medikation fortgeführt wird. Beide Risiken haben einen negativen Einfluss auf die Mortalitätsrate (Loftus 2016). Neben elektiven und planbaren Eingriffen, kommen die Notfallsituationen beschwerlich hinzu. Eine Studie in den USA zeigte, dass jährlich knapp 60.000 Patienten, die mit Warfarin therapiert wurden, wegen einer Blutungskomplikation die Notaufnahme aufsuchten (Shehab et al. 2010).

- ***UFH und NMH***

Heparine sind Glykosaminoglykane, die hemmend ins Gerinnungssystem eingreifen und zu den parenteral indirekten Antikoagulanzen zählen. Man unterscheidet unfraktioniertes Heparin (UFH) mit einer Kettenlänge ab 18 Monosacchariden, von den niedermolekularen Heparinen (NMH) mit einer Kettenlänge von 5-17 Monosacchariden (Garcia et al. 2012). UFH ist ein indirektes Antikoagulans, das einen Kofaktor benötigt, um seine gerinnungshemmende Funktion auszuüben (Walenga and Lyman 2013). UFH

bindet dabei an Antithrombin, dem wichtigsten physiologischen Inhibitor der Serinproteasen im Gerinnungssystem, und verstärkt dessen Wirkung tausendfach. Es entsteht ein sogenannter Sofortinhibitor-Komplex, durch den Thrombin (Faktor II) sowie die Faktoren IXa, Xa, XIa und XIIa inaktiviert werden und die Fibrinbildung unterbunden wird (Langer and Ziemer 2009). NMH haben keinen bzw. kaum Einfluss auf die Thrombin Hemmung, da ihre Ketten zu kurz sind, um die Antithrombin-Thrombin-Wechselwirkungen zu beeinflussen. Die Wirkung von NMH besteht vor allem in der Hemmung des Prothrombinasekomplexes, bestehend aus den aktivierten Faktoren X und V sowie Calciumionen. Dadurch ergeben sich einige Vorteile der NMH gegenüber dem UFH. NMH benötigt beispielsweise keine Gerinnungskontrolle und kann daher in festen gewichtsadaptierten Dosen subkutan verabreicht werden. Somit kann auch eine ambulante Therapie erfolgen. Sie besitzen außerdem eine längere Halbwertszeit und ihre sowohl pharmakokinetischen, sowie ihre pharmakodynamischen Eigenschaften sind besser vorhersehbar (Garcia et al. 2012, Douketis et al. 2012). Indikationen für UFH und NMH sind vor allem die Therapie, als auch die Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen (Langer and Ziemer 2009). Darüber hinaus ist UFH zur „Bridgingtherapie“ bei einer antikoagulatorischen Lücke bei der Unterbrechung einer Vitamin-K-Therapie zugelassen. Das thromboembolische Risiko kann somit während der Unterbrechung für die periprozedurale Zeit reduziert werden. NMH sind offiziell nicht zur „Bridgingtherapie“ zugelassen, werden allerdings als „Off-label-use“ Medikamente häufig eingesetzt und bedürfen deswegen einer genauen Patientenaufklärung (Bauersachs et al. 2007, Koscielny et al. 2009). Für NMH ist durch größere Registerstudien die Datenlage besser gesichert als für UFH (Hoffmeister et al. 2010). Die *ACCP Guidelines* bevorzugen ebenfalls NMH bei einer „Bridgingtherapie“. Allerdings muss für jeden Patienten individuell abgewogen werden ob eine „Bridgingtherapie“ sinnvoll ist (Douketis et al. 2008).

1.3.1.2 Direkte Antikoagulanzen

- **NOAK's**

Durch die Entwicklung der neuen oralen Antikoagulanzen oder nach der Definition Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen genannt (NOAK), wurde die Substanzklasse der oralen Antikoagulanzen um vier weitere Medikamente erweitert. Aktuell zugelassen sind Dabigatran (Pradaxa®), ein direkter Thrombinhemmer, sowie die Faktor Xa-Inhibitoren Rivaroxaban (Xarelto®), Apixaban (Eliquis®) und Edoxaban (Lixiana®). Durch die Studien RELY (für Dabigatran), ROCKET-AF (für Rivaroxaban) und ARISTOTLE (für Apixaban) wurde die Wirksamkeit und ein niedriges Blutungsrisiko belegt (Grottke et al. 2017). In einer indirekten Vergleichsstudie wurden diese drei Studien von Lip auf ihre Wirksamkeit hinsichtlich der Prävention von Thromboembolien und Schlaganfällen untersucht und verglichen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Wirksamkeit bei der Prävention von Thromboembolien und Schlaganfällen zwischen Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban. Jedoch schnitten die NOAK's im Vergleich zu Warfarin mit einem niedrigeren Risiko für Thromboembolien und Schlaganfällen ab. Auch große und intrakranielle Blutungen traten seltener unter der Therapie mit den NOAK's auf im Vergleich zu Warfarin (Lip et al. 2012). Die NOAK's sind aktuell zugelassen zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern, zur Sekundärprophylaxe von VTE (tiefe Beinvenenthrombose sowie Lungenembolie) und des Weiteren zur postoperativen primären Thromboseprophylaxe nach elektiven Hüft- und Knieoperationen (Chan et al. 2016). Verglichen mit den VKA's haben die NOAK's einige Vorteile für den Patienten. Sie weisen keine Wechselwirkungen mit Lebensmitteln auf, außerdem wurden weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten bestätigt (Gerlach and Lapp 2014). Ein regelmäßiges Monitoring mit Dosisanpassungen ist nicht notwendig (Chan et al. 2016, De Caterina et al. 2012).

Mechanismus und Wirkungsweise der NOAK's

NOAK's unterscheiden sich pharmakologisch grundsätzlich von den VKA's (Grottke et al. 2017). Der wesentliche Unterschied beruht auf einer direkten Hemmung der Gerinnungsfaktoren (De Caterina et al. 2012). Dabigatran bindet

reversibel an das aktive Zentrum von Thrombin (Faktor II) und blockiert somit seine prokoagulierende Aktivität. Dabigatran hat die Fähigkeit freies, sowie auch Fibrin-gebundenes Thrombin zu binden (Loftus 2016). Die direkten Faktor Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) binden Antithrombin unabhängig an das aktive Zentrum von Faktor Xa, wodurch die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin gehemmt wird. Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren haben die Fähigkeit ungebundenes Xa als auch bereits im Prothrombinase-Komplex gebundenes Xa zu hemmen (Perzborn 2009, Perzborn et al. 2005).

Blutungsrisiko und Unerwünschte Nebenwirkungen

Ein wesentlicher Nachteil der Faktor Xa-Hemmer sind fehlende Antidote, wohingegen für Dabigatran Idarucizumab offiziell als Antidot durch die Ergebnisse der RE-VERSE AD- Studie zugelassen wurde (Pollack et al. 2015, Siegal et al. 2015, Ansell et al. 2014). Außerdem kommt erschwerend hinzu, dass die Plasmakonzentrationen nicht gängig gemessen und so in Notfallsituationen, wenn chirurgische oder interventionelle Eingriffe notwendig werden, zu einem Problem werden können (Adcock and Gosselin 2015). In der prospektiven ARISTOTLE Studie zeigte sich, dass das Blutungsrisiko bei einer Therapie mit Apixaban um 31% geringer war, als bei einer Therapie mit Warfarin (Granger et al. 2011). Lip kam zu ähnlichen Ergebnissen in seiner Vergleichsstudie (Granger et al. 2011, Lip et al. 2012). Trotzdem besteht ein nicht geringes Blutungsrisiko während einer Therapie mit den NOAK's (Gerlach and Lapp 2014). Patienten die mit NOAK's behandelt werden, unterlaufen häufig interventionellen Eingriffen. Der schnelle Wirkungseintritt sowie das schnelle Wirkungsabklingen hat den Vorteil, dass eine kurze Unterbrechungszeit ohne Bridging möglich ist, was für die periprozedurale Handhabung dieser Patienten von Vorteil sein kann (Beyer-Westendorf et al. 2014). Die aktuellen Empfehlungen der *ACCP Guidelines* sind gegen ein grundsätzliches perioperatives Bridging bei Patienten unter einer NOAK-Therapie (Douketis et al. 2015), was auch durch die *EHRA-Guidelines* (Heidbuchel et al. 2013) bestätigt wird.

1.3.2 Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) sind Medikamente zur Hemmung der Funktion der Blutplättchen. Das therapeutische Ziel dieser Substanzen ist die Vermeidung von Blutgerinnseln und deren Wachstum innerhalb des Gefäßsystems. Sie werden prophylaktisch als auch therapeutisch eingesetzt. Die bekannteste Substanzklasse der TAH ist die Acetylsalicylsäure (ASS) (Gerlach and Lapp 2014, Awtry and Loscalzo 2000).

- **Acetylsalicylsäure**

ASS wirkt hemmend auf die Prostaglandinsynthese durch eine irreversible Acetylierung der Cyclooxygenase (COX-1). Da Thrombozyten keinen Zellkern haben, resultiert daraus eine Hemmung der COX-1 für ihre gesamte Lebensdauer von ca. 7-10 Tagen. Die Thrombozyten können somit, das für die Thrombozytenaggregation und Aktivierung notwendige Thromboxan A₂, nicht mehr bilden, wodurch der antithrombotische Effekt entsteht (Awtry and Loscalzo 2000, Korinth 2006). ASS wird zur Thrombozytenaggregationshemmung bei instabiler Angina pectoris, bei akutem Myokardinfarkt, zur Reinfarktprophylaxe, nach Stentimplantation und bei der Perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) verwendet sowie zur Prophylaxe von transitorischen ischämischen Attacken oder Hirninfarkten eingesetzt (Awtry and Loscalzo 2000, Lüderitz and Pizzulli 1998). Die Anzahl der Patienten, die ASS zur sekundär Prävention erhalten, ist laut Rahman zunehmend und zeigt einen positiven Erfolg bei der Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen (Rahman et al. 2015). Laut der aktuellen *ACCP Leitlinie* sollen Patienten, die mit ASS behandelt werden und ein moderates bis hohes Risiko für thromboembolische Ereignisse haben, ihre Medikation während eines Eingriffes (ausgenommen von kardiologischen Eingriffen) eher weiterhin einnehmen, als sie für 7-10 Tage abzusetzen (Empfehlung Evidenzgrad 2C) (Douketis et al. 2012).

- **Weitere Thrombozytenaggregationshemmer**

Weitere bekannte Medikamente, welche die Aggregation der Thrombozyten hemmen, sind die Adenosindiphosphat-Rezeptorblocker (ADP-Rezeptorblocker)

sowie die Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten. Zu den ADP-Rezeptorblocker gehören Clopidogrel, Ticlopidine und Prasugrel, alle drei werden oral verabreicht. Abciximab und Eptifibatid sind monoklonale Antikörper, die inhibitorisch an den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor binden und somit als Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten fungieren (Baron et al. 2013).

- **Duale Plättchenhemmung**

Die duale Plättchenhemmung (DPH) besteht aus der Gabe von ASS und einem ADP- Rezeptorblocker. Die DPH wird bei Patienten mit Stentimplantationen oder bei akuten Koronarsyndromen eingesetzt (Bauer and Hamm 2015). Eine zuverlässige und ausreichend lang andauernde Behandlung ist dabei essentiell, um thrombotische Ereignisse sowie Stentthrombosen zu vermeiden (Gawaz and Geisler 2012). Dadurch kann nach Stentimplantation das Risiko einer lebensbedrohlichen Stentthrombose laut Bauer auf 0,5% reduziert werden, welche vor allem in den ersten Wochen während der Reendothelialisierung vorkommt (Bauer and Hamm 2015). Bei Patienten die einen Stent haben und einen chirurgischen Eingriff benötigen, sollte laut der aktuellen *ACCP Leitlinie*, mit dem Evidenzgrad 2C, wenn möglich die eingriffsfreie Zeit von >6 Wochen nach der Insertion mit einem unbeschichteten Stent sowie >6 Monate nach der Insertion mit einem Medikamentenbeschichteten Stent eingehalten werden. Handelt es sich jedoch um einen dringlichen nicht aufschiebbaren Eingriff, sollte die Thrombozytenaggregationshemmung periprozedural fortgeführt werden, anstatt für 7-10 Tage pausiert zu werden (Douketis et al. 2012). Patienten, die mit einer dualen Plättchenhemmung nach einem akuten Koronarsyndrom behandelt werden, müssen diese Therapie laut den Fachgesellschaften der ESC und AHA für mindestens 12 Monate fortführen (Gawaz and Geisler 2012).

Blutungsrisiko der TAH

Obwohl eine antithrombozytäre Therapie viele Vorteile hinsichtlich des thromboembolischen Risikos bewirkt, birgt sie ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Blutungen, vor allem bei Eingriffen in der Neurochirurgie ist dies eine prekäre Situation (Loftus 2016). Wird eine solche Therapie periprozedural fortgeführt,

besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen während und nach dem Eingriff, jedoch könnte auf der anderen Seite ein Absetzen der antithrombozytären Therapie zu einem erhöhten thromboembolischen Risiko führen (Korte et al. 2011, Loftus 2016). Laut einer Expertengruppe sollte die Therapie demnach bei der Sekundärprophylaxe bei elektiven Eingriffen mit einem geringen Blutungsrisiko fortgeführt werden. Bezüglich Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko, wie intrakranielle und intraspinale Eingriffe, oder Eingriffe der posterioren Augenkammer, wird empfohlen, die Therapie für 5-7 Tage zu unterbrechen (Korte et al. 2011). Yamamoto et al. konnten in ihrer Studie bei elektiven nicht kardiologischen Eingriffen zeigen, dass Patienten, die eine duale Plättchenhemmung erhielten im Vergleich zu Patienten, die nur mit ASS therapiert wurden, häufiger Blutungsereignisse zeigten (Yamamoto et al. 2014). Korinth et al. führten eine Survey-Studie mit deutschen Neurochirurgen durch, in der 3/4 der Befragten Chirurgen angaben, dass die Einnahme von ASS während neurochirurgischen Eingriffen einen Risikofaktor für Blutungskomplikationen darstelle (Korinth 2006).

1.4 Perioperative Risikoeinschätzung bei einer Therapie mit VKA/TAH

Patienten, welche unter einer Antikoagulationstherapie oder Thrombozytenaggregationshemmung stehen, haben grundsätzlich ein erhöhtes Blutungsrisiko. Die Grunderkrankungen, die durch solche Medikamente behandelt werden, bergen zusätzliche Risiken für potenzielle Komplikationen während einer OP. Die perioperative Risikoeinschätzung eines Patienten erfolgt unter mehreren Aspekten, einerseits muss das Thromboembolische Risiko und andererseits das Blutungsrisiko bewertet werden (Baron et al. 2013). Eine gründliche Anamnese, vor allem bezüglich des Gerinnungsstatus, ist unabdingbar für eine perioperative Risikoreduzierung (Gerlach and Lapp 2014). In einer Studie mit neurochirurgischen Patienten wurde gezeigt, dass ein perioperatives Screening der Routine Gerinnungsparameter bei positiver Gerinnungsanamnese sinnvoll ist (Seicean et al. 2012). Die aktuellen *ACCP Guidelines* enthalten eine Patientenrisikoeinschätzung für das perioperative Thromboembolierisiko bei Patienten, die mit VKA antikoaguliert werden. Dabei

werden die Patienten anhand ihres jährlichen Thromboembolierisiko in hohes Risiko >10%, moderates Risiko 5-10% und niedriges Risiko <5% eingestuft sowie anhand ihrer zu Grunde liegenden Erkrankung eingeteilt (siehe Tabelle 2).

| Thromboembolie- risiko | Indikation der VKA-Therapie | | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Herzklappenersatz | Vorhofflimmern | VTE |
| Hohes Risiko | <ul style="list-style-type: none"> - Mitralklappenersatz - Kugel- und Scheibenklappen zum Ersatz einer Aortenklappe - Kürzlich stattgefundener (<6 Mo.) Schlaganfall oder Transitorische ischämische Attacke (TIA) | <ul style="list-style-type: none"> - CHADS₂ Score 5 oder 6 - Kürzlich stattgefundener (<3 Mo.) Schlaganfall oder TIA - Rheumatische Endokarditis | <ul style="list-style-type: none"> - Zustand nach kürzlich stattgefundenener VTE - Schwere Thrombophilie (wie z.B. Protein-C oder S- Mangel, Antithrombinmangel, Antiphospholipid-Syndrom) |
| Moderates Risiko | <ul style="list-style-type: none"> - Doppelflügelklappe zum Ersatz einer Aortenklappe - Sowie einen oder mehrere der genannten Risikofaktoren: Vorhofflimmern, Z.n. Schlaganfall oder TIA, Bluthochdruck, Diabetes, kongestiver Herzfehler, Alter > 75J | <ul style="list-style-type: none"> - CHADS₂ Score 3 oder 4 | <ul style="list-style-type: none"> - Zustand nach Thrombose innerhalb der letzten 3-12 Monate - Weniger Schwerwiegende Thrombophilie (wie z.B. Faktor-V-Leiden-Mutation, Thrombinmutation) - Rezidivierende VTE - Bestehende Krebserkrankung |
| Niedriges Risiko | <ul style="list-style-type: none"> - Aortenklappenersatz mittels einer Doppelflügelklappe (kein Vorhofflimmern und keine weiteren Risikofaktoren für einen Schlaganfall) | <ul style="list-style-type: none"> - CHADS₂ Score 0 bis 2 (und kein stattgefundener Schlaganfall oder TIA) | <ul style="list-style-type: none"> - Zustand nach VTE länger als 12 Monate zurückliegend und kein weiterer Risikofaktor |

Tabelle 2: Perioperatives Thromboembolierisiko in Abhängigkeit von der Indikation der VKA-Therapie, adaptiert nach (Douketis et al. 2012) (Suggested Risk Stratification for Perioperative Thromboembolism)

Die Erkrankung des Vorhofflimmerns beinhaltet meist verschiedene Vorerkrankungen. Anhand des CHADS₂ Score kann so eine klinische Einschätzung des Schlaganfallrisikos gegeben werden, welche dann ebenfalls zur Erhebung des periprozeduralen Risikos herangezogen werden kann (Baron

et al. 2013, Gage et al. 2001). Wird bei einem antikoagulierten Patienten mit Vorhofflimmern eine Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos vor Unterbrechung der VKA-Therapie notwendig, kann der HAS-BLED-Score zu einer Entscheidungsfindung beitragen (Pisters et al. 2010). Das Blutungsrisiko kann unterteilt werden in patientenspezifisches Risiko (z.B. angeborene oder erworbene Hämostasestörungen, frühere perioperative Blutungen) und das mit dem Eingriff verbundene Risiko einer Blutung (abhängig von z.B. Art des Eingriffs, Größe der Wundfläche etc.) (Koscielny et al. 2009, Doherty et al. 2017). Wie bereits erwähnt, teilt Spyropoulos das Blutungsrisiko bei perioperativer Antikoagulation in hohes Blutungsrisiko (2 day risk of major bleed 2%-4%) und niedriges Blutungsrisiko (2 day risk of major bleed 0%-2%) ein (Spyropoulos and Douketis 2012). Das Risiko einer perioperativen Blutung bei neurochirurgischen Eingriffen ist hoch und als besonders gefährlich einzuschätzen (Spandorfer 2001, Spyropoulos and Douketis 2012).

1.5 Bridging

Der Begriff Bridgingtherapie beschreibt die Gabe eines kurzwirksamen parenteral verabreichten Antikoagulans, während der Unterbrechung einer oralen Langzeitantikoagulation wegen eines chirurgischen Eingriffes. Für diese Überbrückung werden aktuell NMH und UFH eingesetzt (Wysokinski and McBane 2012, Krabbe and Bauersachs 2016, Douketis et al. 2012). Kommt es zu einer Unterbrechung der Antikoagulationstherapie, könnte sich das thromboembolische Risiko des Patienten erhöhen. Hingegen würde sich bei der Fortführung einer Antikoagulationstherapie das Blutungsrisiko während des Eingriffs erhöhen. Die Bridgingtherapie soll somit das Risiko einer arteriellen Thromboembolie, wie z.B. einen Schlaganfall bei Patienten mit Herzklappenersatz oder Vorhofflimmern, senken und das rezidivierende Thromboserisiko minimieren (Douketis et al. 2012). Die Zeit der Unterbrechung der Antikoagulationstherapie sollte bei Hochrisikopatienten so kurz wie möglich gehalten werden (Baron et al. 2013). Eine Bridgingtherapie wird erst begonnen, wenn die Wirkung des VKA unter den therapeutischen INR abgesunken ist

(Douketis et al. 2012), z.B. sollte Warfarin 5 Tage präoperativ abgesetzt werden um eine Normalisierung des INR zu erreichen (White et al. 1995).

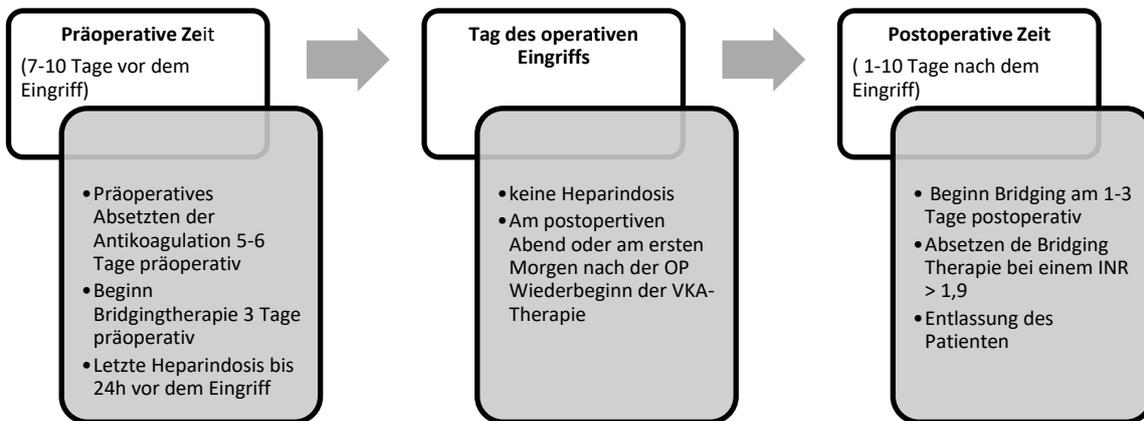


Abbildung 2: Perioperative Antikoagulation und Bridging Protokoll in Anlehnung an (Spyropoulos and Douketis 2012)

Abbildung 2 beschreibt das Zeit- sowie das Patientenmanagement perioperativ. Präoperativ wird die Antikoagulation unterbrochen, um perioperativ ein Bridging mit Heparin einzuleiten. Am Operationstag sollte kein Heparin gegeben werden, da dies das Blutungsrisiko erhöhen würde. Postoperativ wird die ursprüngliche Therapie wieder aufgenommen und das Bridging wird bis zum Zeitpunkt eines normalen INR´s fortgeführt (Spyropoulos and Douketis 2012).

Beim Bridging unterscheidet man eine therapeutische (high dose) Heparin Gabe zur Prävention von arteriellen Thromboembolien von einer prophylaktischen (low dose) Heparin Gabe, die vornehmlich das VTE Risiko postoperativ senkt. Es ist aber nicht bewiesen, dass diese niedrige Dosis auch das arterielle Thromboembolierisiko senkt (Douketis et al. 2012). Laut den aktuellen ACCP Guidelines wird bei Patienten mit einem hohen Thromboembolierisiko ein Bridging während der zwischenzeitlichen Unterbrechung der Antikoagulation mit VKA empfohlen. Bei einem niedrigen Thromboembolischen Risiko wird hingegen aufgrund der möglichen Blutungsrisiken kein Bridging empfohlen (Douketis et al. 2012).

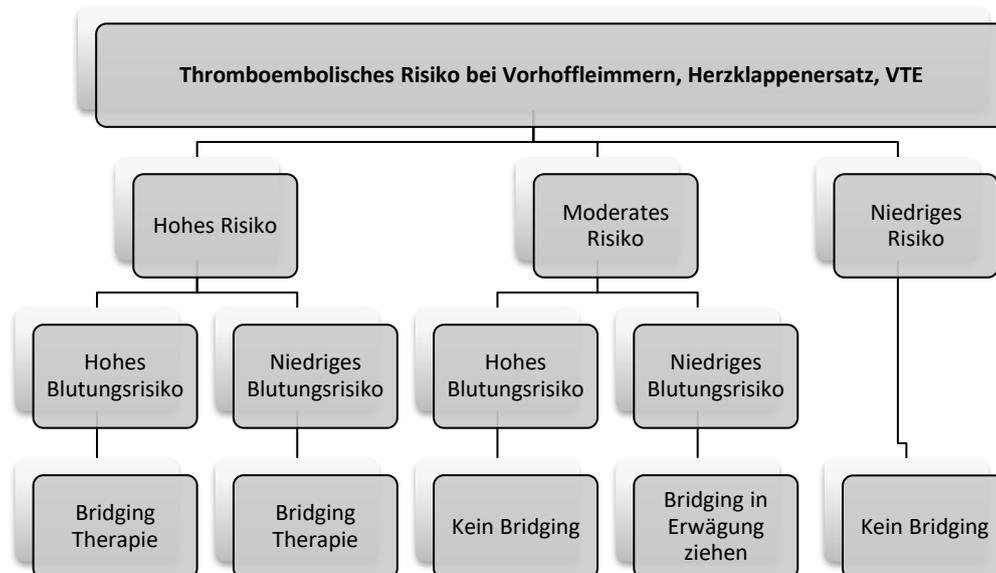


Abbildung 3: Vorschläge für eine periprozedurale Bridgingtherapie bei Patienten mit einer VKA-Therapie, basierend auf das Patientenspezifische Risiko für Blutungen und thromboembolische Ereignisse. Adaptiert nach (Spyropoulos and Douketis 2012).

1.6 Standardprotokoll für das perioperative Management

Patienten, die eine antithrombotische Therapie erhalten und eine elektive OP benötigen könnten laut der aktuellen *ACCP- Guidelines* von einem perioperativen Standardprotokoll profitieren (Douketis et al. 2012). Verschiedene Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass bei der Verwendung eines solchen Protokolls weniger Thromboembolische- als auch Blutungsereignisse auftraten (Douketis et al. 2012). Beispiele dafür lieferten die Ergebnisse der Studien von Jaffer, Halbritter, Malato, Pengo, Spyropoulos, Kovacs und Douketis (Douketis et al. 2004, Halbritter et al. 2005, Kovacs et al. 2004, Malato et al. 2010, Spyropoulos et al. 2006, Jaffer et al. 2005, Pengo et al. 2009). Die Ergebnisse dieser Studien werden später in der Diskussion noch einmal genauer erläutert.

1.7 Ziel der Doktorarbeit – Overview

Es gibt keine einheitlich formulierten Standardprotokolle für das perioperative Management in der Neurochirurgie bei Patienten mit bestehender Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung. Es gibt nur allgemeine Empfehlungen und Leitlinien zum Einsatz von Heparinen bei der Bridgingtherapie, beispielsweise die *ACCP Guidelines* (Douketis et al. 2012), die Veröffentlichungen der *European Society of Cardiology* (ESC) oder die Leitlinien der *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung* (DGK). Jedoch enthalten diese aber keine spezifischen Empfehlungen für die Neurochirurgie. Eine solche spezifische Empfehlung zum Bridging in der Neurochirurgie würde ein risikostratifiziertes Einteilen der Patienten in Gruppen erleichtern und ein einheitlicheres Vorgehen der Kliniken ermöglichen. Derzeit fehlen aber evidenzbasierte Empfehlungen für neurochirurgische Operationen. Es stehen nur wenige vorhandene Daten aus retrospektiven Analysen zur Verfügung und es gibt keine Daten aus randomisierten Studien zum Thema Bridging in der Neurochirurgie, denn in den bis dato durchgeführten prospektiven randomisierten Studien zum Thema Bridging, wurden Patienten mit hohem Blutungsrisiko, im speziellen neurochirurgische Patienten, für gewöhnlich ausgeschlossen.

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist es, einen aktuellen Überblick über das Patientenmanagement des perioperativen Bridgings in den eigenständigen deutschen neurochirurgischen Abteilungen mittels eines Online Surveys zusammenzutragen.

2. Material und Methoden

2.1 Entwicklung und Entstehung des Online Surveys

Die bis dato fehlenden Empfehlungen zum Management des Bridgings in der Neurochirurgie waren die Grundlage für die Erstellung des Online Surveys der vorliegenden Studie. Durch die vorherige Teilnahme an Surveys von anderen Institutionen entstand der Gedanke, die Fragestellung des bisher uneinigen Bridging Managements der deutschlandweiten Kliniken über einen eigens kreierten Survey zu analysieren bzw. den aktuell praktizierten Stand des Bridging Managements in der Neurochirurgie zusammen zu tragen.

Nach der Recherche der aktuellen Leitlinien und Veröffentlichungen zum Thema Bridging Management im März 2016, wurde ein Fragenkatalog in Word zusammengestellt. Es wurde ein Zeitumfang von 10-15 Minuten für die Dauer der Umfrage festgelegt. Anhand des Fragenkatalogs wurden 10 Fragen mit teilweise mehrdimensionalen Antwortmöglichkeiten, die in diesem zeitlichen Rahmen beantwortet werden sollten, erstellt. Die Fragen wurden auf die Onlineplattform von *Survey Monkey* geladen und konnten dort mit verschiedenen Umfragetools programmiert werden. Durch die Auswahl an verschiedenen Tools zur Erstellung der Fragen konnte der Inhalt für den Befragten komprimiert und übersichtlich dargestellt werden. Beispiele hierfür sind sogenannte „Dropdownmenü/Matrix“-Fragen, die eine dreidimensionale Fragestellung ermöglichen sowie „Matrix/Bewertungsskala“, bei denen mehrere Antwortmöglichkeiten abgegeben werden können. Nach der Fertigstellung des Online Surveys wurden neurochirurgische Assistenz- und Fachärzte des Universitätsklinikums Tübingen als Testprobanden engagiert, um den Survey zu beantworten. Hierdurch konnte ein erstes Feedback zu den Themen Verständlichkeit sowie Schwierigkeitsgrad der Fragen, Benutzerfreundlichkeit der Oberfläche und Angaben zum Zeitaufwand, eingeholt werden. Zusätzlich wurde der Survey verschiedenen Oberärzten vorgestellt, um den fachlichen Inhalt der Fragen auf Richtigkeit zu überprüfen. Der Survey wurde mit einem Zeitaufwand von ca. 2 Monaten von April bis Mai 2016 konzipiert und fertiggestellt.

Die Akquise der Teilnehmer verlief parallel zur Erstellung des Surveys von April bis Mai 2016. Es wurden alle eigenständigen neurochirurgischen Abteilungen innerhalb von Deutschland anhand der Internetseite der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie ausfindig gemacht (<http://www.dgnc.de/dgnc-homepage/kliniken/eigenstaendige-abteilungen.html>). Daraufhin wurden die Chefarzte dieser 141 Abteilungen in einem persönlichen Schreiben kontaktiert und gebeten, eine auserwählte Kontaktperson zu benennen, die am Online Survey als Vertreter der Abteilung teilnehmen soll. Da auf die erste Einladung von einer Reihe der Kliniken keine Antwort zurückkam, wurde Anfang Mai ein Erinnerungsbrief an die bisher nicht erreichten Kliniken versendet. Nach Abschluss der zweiten Akquiserunde haben 108 der 141 Kliniken zugestimmt am Survey teilzunehmen. Die Daten der auserwählten Kontaktpersonen wurden in einer Tabelle gesammelt und sortiert. Zu den meisten Kontaktpersonen musste zunächst noch eine aktuelle E-Mail-Adresse an die der Survey geschickt werden sollte, ausfindig gemacht werden. Anfang Juni erhielten die Teilnehmer eine Einladung per E-Mail mit einem Link, der direkt zum Online Survey führte. Über *Survey Monkey* konnte nachvollzogen werden wer bereits den Survey beantwortet hatte und wer den Link noch nicht aufgerufen hat. Anhand dieser Funktion konnten die Personen, die zu dem Zeitpunkt noch nicht teilgenommen hatten, durch eine Erinnerungsbenachrichtigung kontaktiert werden. Die erste Erinnerungsbenachrichtigung wurde im Juli und eine zweite erneut im August versendet. Der Zugang zum Online Survey wurde Ende August geschlossen. Für die Beantwortung des Surveys wurde keine Vergütung bereitgestellt.

2.2 Survey Designe

Der Online Survey bestand aus zwei inhaltlich getrennten Abschnitten, die Fragen zu unterschiedlichen Themen enthielten. Der erste Teil des Online Fragebogens stellte für die Befragten den wichtigeren Pflichtteil dar. Er bezog sich auf das Thema „Management von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei neurochirurgischen Eingriffen“ und enthielt 10 Fragen, die teilweise mehrdimensional gestaltet waren. Dieses Thema und die daraus entstandenen Ergebnisse der Umfrage, stellen das Grundgerüst

der vorliegenden Arbeit dar. Der zweite Teil der Online Umfrage wurde als zusätzlicher freiwilliger Befragungsteil gestaltet. Er beinhaltete 8 Fragen und bezog sich auf das Thema „Thromboseprophylaxe in der Neurochirurgie“. Die ausgewerteten Ergebnisse zu diesem Thema wurden in dieser Arbeit nicht aufgeführt und veröffentlicht. Jeder Teilnehmer erhielt denselben Survey mit exakt den gleichen Fragen.

Der originale Survey zum Thema „Management von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei neurochirurgischen Eingriffen“ kann im Anhang eingesehen werden.

2.3 Aufbau der 10 Fragen zum Thema „Management von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei neurochirurgischen Eingriffen“

Wie schon zu Beginn in der Einleitung erwähnt, wurde eine Einteilung vorgenommen, wie der Umgang mit einer bestehenden Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung perioperativ in der Neurochirurgie gehandhabt werden kann. Diese Einteilung wurde ebenfalls im Online Survey verwendet und lautete wie folgt:

- A) Das Medikament wird abgesetzt und es erfolgt ein perioperatives Bridging durch ein anderes Medikament.
- B) Das Medikament wird abgesetzt und es erfolgt kein perioperatives Bridging durch ein anderes Medikament.
- C) Die Einnahme des Medikamentes wird perioperativ fortgeführt.

Frage 1:

Da es weder nationale noch internationale Empfehlungen zum Bridging bei neurochirurgischen Eingriffen gibt, sollte durch die erste Frage herausgefunden werden, ob es an den verschiedenen neurochirurgischen Standorten ein klinik- oder abteilungsinternes Protokoll gibt, nach dem die Patienten behandelt werden. Die Frage wurde bei *Survey Monkey* durch ein Dropdown Tool programmiert und lautete wie folgt:

- 1) „Gibt es in Ihrer Klinik bzw. Abteilung ein formuliertes Standardprotokoll zum Thema "Bridging Management bei operativen Eingriffen" und/oder zum Thema "Postoperative Thromboseprophylaxe operativer Eingriffe"“

Die Antwortmöglichkeiten waren:

- Ja, es gibt ein abteilungsinternes formuliertes Standardprotokoll
- Ja, es gibt ein klinikumweites formuliertes Standardprotokoll
- Nein, es liegt kein formuliertes Standardprotokoll vor

Frage 2:

Die zweite Frage war eine dreidimensionale Frage und bezog sich auf das Thema, wie Patienten verschiedenster Risikogruppen für eine Thromboembolie mit einer bestimmten antithrombotischen Vormedikation behandelt werden. Hier kommt erstmals die Thematik Bridging auf. Die Frage wurde anhand eines Dropdownmenü/Matrix Tools erstellt und lautete wie folgt:

- 2) „Wie wird in Ihrer Klinik bei einer geplanten neurochirurgischen Operation eine vorbestehende Antikoagulation in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Thromboembolierisiko bei folgenden Medikamentengruppen vorgegangen?“

1. Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar®)
2. Direkte orale Antikoagulanzen (z.B. Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®, Pradaxa®)
3. ASS

Bitte wählen Sie für jede Situation das entsprechende Vorgehen in Ihrer Klinik aus den Drop-Down-Menüs (Antwort A-D) aus.“

Die Antwortmöglichkeiten waren:

- A. Absetzen mit Bridging
- B. Absetzen ohne Bridging
- C. Fortführen
- D. Unbekannt/ trifft nicht zu

Frage 3

Die dritte Frage wurde im selben Format wie die zweite Frage gestellt, nur wurde hier nach den TAH als Vormedikation gefragt sowie die Risikogruppeneinteilung der Indikation dem kardiovaskulären Risiko angepasst. Es handelte sich ebenfalls um eine Dropdownmenü/Matrix Frage:

- 3) „Wie wird in Ihrer Klinik bei einer vorbestehenden Thrombozytenaggregationshemmung mit 1. Cyclooxygenasehemmer (ASS) oder 2. Dualer Plättchenhemmung (mit ASS und z.B. Clopidogrel) in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Behandlungsindikation bei einer neurochirurgischen Operation vorgegangen? Bitte wählen Sie für jede Situation das entsprechende Vorgehen in Ihrer Klinik aus den Drop-Down-Menüs (Antwort A-E).“

Die Antwortmöglichkeiten waren:

- A. Absetzen mit Bridging
- B. Absetzen ohne Bridging
- C. Fortführen
- D. Unbekannt/ trifft nicht zu

Nur für die Duale Plättchenhemmung zusätzlich auswählbar:

- E. ASS fortführen, 2. Medikament absetzen

Ab der Frage 4 wurden spezielle Fragen zum Thema Bridging gestellt (betrifft somit die Medikamente die nach der Einteilung „A.) Das Medikament wird abgesetzt und es erfolgt ein perioperatives "Bridging" durch ein anderes Medikament“ gehandhabt werden). Falls die Befragten aber in Ihrer Klinik kein Bridging durchführen, konnten sie die Fragen Nr. 4-7 überspringen und gelangten somit direkt zu Frage 8 und 9 welche sich auf die Handhabung „B) Das Medikament wird abgesetzt und es erfolgt kein perioperatives "Bridging" durch ein anderes Medikament“ beziehen.

Frage 4

Durch diese Frage sollte herausgefunden werden, bei welcher Vormedikation (VKA; NOAK; TAH; DPH) welches Medikament zum Bridging (Certoparin; Dalteparin; Enoxaparin; Nadroparin; Reviparin; Tinzaprin; UFH) verwendet wird.

- 4) „Welches Präparat wird für das Bridging der Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung u.g. Medikamente in Ihrer Klinik bei neurochirurgischen Operationen verwendet?“

Frage 5

In dieser Frage sollten die Teilnehmer das präoperative Zeitmanagement angeben. Dazu sollten sie für jede Vormedikation (VKA, NOAK, TAH, DPH) angeben, in welchem Zeitraum diese vor der OP abgesetzt werden. Für jedes Medikament konnte nur ein Zeitraum ausgewählt werden (>7 Tage präoperativ; 4-7 Tage präoperativ; 1-3 Tage präoperativ; am Operationstag)

- 5) „Zu welchem Zeitpunkt werden folgende Medikamente präoperativ vor einem neurochirurgischen Eingriff in Ihrer Klinik abgesetzt, damit das "Bridging" mit einem anderen Medikament erfolgen kann?“

Frage 6

Die sechste Frage bezieht sich auf das postoperative Zeitmanagement. Dazu sollte angegeben werden, wann das Bridging entsprechend zur speziellen Vormedikation (VKA, NOAK, TAH, DPH) nach der OP wieder fortgeführt wird. Für jedes Medikament konnte wieder nur eine Zeitangabe ausgewählt werden (am ersten Tag postoperativ; am zweiten Tag postoperativ; am dritten Tag postoperativ; später als am dritten postoperativen Tag)

- 6) „Zu welchem Zeitpunkt wird das "Bridging" bei folgender Medikation postoperativ wieder aufgenommen?“

Frage 7

Um herauszufinden, wie lange die verschiedenen neurochirurgischen Standorte die Bridgingtherapie postoperativ durchführen, wurde nach dem Zeitraum gefragt bis wann das Bridging erfolgt. Die Antworten bezogen sich erneut auf die Vormedikation (VKA, NOAK, TAH, DPH) und es war nur eine Zeitangabe möglich (Bis zum Entlassungstag; <7 Tage postoperativ; 8-14 Tage postoperativ; 15-21 Tage postoperativ; >22 Tage postoperativ)

- 7) „Bis zu welchem Zeitpunkt wird postoperativ nach dem neurochirurgischen Eingriff in Ihrer Klinik das "Bridging" durchgeführt, bevor die Vormedikation wieder aufgenommen wird?“

Frage 8 und 9 beziehen sich auf die Medikamente, die von den Befragten wie in der Einteilung „B) Das Medikament wird abgesetzt und es erfolgt kein perioperatives "Bridging" durch ein anderes Medikament“ gehandhabt werden.

Frage 8

Frage 8 bezieht sich wieder auf das präoperative Management der Medikamente die nicht gebridged werden und enthält die gleichen Antwortmöglichkeiten wie Frage 5 (>7 Tage präoperativ; 4-7 Tage präoperativ; 1-3 Tage präoperativ; am Operationstag)

- 8) „Zu welchem Zeitpunkt werden die Medikamente in Ihrer Klinik, bei welchen kein "Bridging" erfolgt, präoperativ vor einer neurochirurgischen Operation abgesetzt?“

Frage 9

Frage 9 bezieht sich auf das postoperative Management der Medikamente die nicht gebridged werden und soll klären, wann die verschiedenen neurochirurgischen Standorte die Medikation nach der OP wieder fortführen. Die Antwortmöglichkeiten waren: „am 1. Tag postoperativ; zwischen dem 2.-7. Tag postoperativ; zwischen dem 8.-14. Tag postoperativ; zwischen dem 15.-21. Tag postoperativ; nach dem 21. Tag postoperativ; am Entlassungstag“.

- 9) „Zu welchem Zeitpunkt werden die Medikamente in Ihrer Klinik, bei welchen kein "Bridging" erfolgt, postoperativ nach einer neurochirurgischen Operation wieder angesetzt?“

Frage 10

Diese Frage bezieht sich speziell auf das Management einer vorbestehenden Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung in Hinblick auf die zugrundeliegende geplante neurochirurgische Operation. Dafür sollten die Befragten für jede Situation das entsprechende Vorgehen in ihrer Klinik aus den Drop-Down-Menüs auswählen. Die Operationen wurden unterteilt in:

Intrakranielle Eingriffe

- Tumore und vaskuläre Malformationen
- Schädelhirntrauma, Blutungen oder Schlaganfall
- Kleineingriffe (z.B. ICP- Sonde oder VP- Shunt)

Spinale Eingriffe

- Extradurale Eingriffe (z.B. Bandscheibenvorfall)
- Intradurale Eingriffe (z.B. intraduraler Tumor)

10) „Bei welcher Art von Eingriffen wird bei welcher Vormedikation in Ihrer Klinik wie vorgegangen?“

Die Antwortmöglichkeiten waren:

- A. Absetzen mit Bridging
- B. Absetzen ohne Bridging
- C. Fortführen
- D. Unbekannt/ trifft nicht zu

Nur bei Dualer Plättchenhemmung zusätzlich auswählbar:

- E. ASS fortführen, 2. Medikament absetzen

Nach Frage 10 endete der Hauptteil des Online Surveys. Als freiwilliger Zusatzteil folgten die Fragen zum Thema „Thromboseprophylaxe in der Neurochirurgie“, die nicht Gegenstand dieser Arbeit sind.

2.4 Risikogruppen

Bei Frage 2 wurde die Einteilung des thromboembolischen Risikos aus den aktuellen ACCP Guidelines übernommen (Douketis et al. 2012).

- niedriges <5% Risiko
- moderates 5-10% Risiko
- hohes >10% Risiko

Frage 3 enthält eine Einteilung für Patienten die wegen eines kardiovaskulären Risikos TAH bekommen. Diese Einteilung leitet sich ebenfalls von den *ACCP Guidelines* (Douketis et al. 2012) ab und ist wie folgt gegliedert in:

- Koronare Herzkrankheit oder andere Arteriosklerose Manifestationen (z.B. Karotisstenose), stabil seit mind. 12 Monaten
- Z.n. akutem Koronarsyndrom oder anderem Syndrom der Arteriosklerose (z.B. Schlaganfall) innerhalb der letzten 12 Monate
- Z.n. Stentanlage, unbeschichtete Stents <4 Wochen oder beschichtete Stents <6 Monate. Hohes Risiko einer Stentthrombose bei frühzeitiger Unterbrechung der TAH.
- Z.n. Stentanlage, unbeschichtete Stents >4 Wochen oder beschichtete Stents >6 Monate. Niedrigeres Risiko einer Stentthrombose nach Einhaltung der eingriffsfreien Zeit

2.5 Teilnehmer des Online Surveys

Die auserwählte Person, die durch den Chefarzt der jeweiligen neurochirurgischen Abteilung der Kliniken ernannt wurde, sollte als Arzt in dieser Abteilung angestellt sein. Eine abgeschlossene neurochirurgische Facharztausbildung war keine Voraussetzung für die Teilnahme am Online Survey. Teilweise übernahmen sogar die Chefärzte selbst die Verantwortung und erklärten sich als Kontaktperson für den Survey bereit. Somit ergab sich ein breit gefächertes Spektrum an Teilnehmern (Weiterbildungsassistentenärzte, angestellte Neurochirurgen, Oberärzte, Chefärzte).

2.6 Statistische Daten

Die Ergebnisse werden als absolute Werte sowie als Prozentsätze mit Bezug auf die Anzahl abgeschlossener Fragen dargestellt. Die Antwortquote wurde aus dem Quotienten aus vollständigen oder teilweise beantworteten Surveys (84 Teilnehmer) und der gesamten Anzahl an kontaktierten neurochirurgischen Abteilungen (141 Standorte) berechnet. Die statistische Auswertung der Daten

erfolgte über GraphPad PRISM. Zusätzlich wurde für die Erstellung der Diagramme der vorliegenden Arbeit das Programm Excel verwendet.

2.7 Ethikkommission

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit lediglich um eine Umfrage der aktuellen Handhabung der Antikoagulanzen und TAH während des perioperativen Zeitraums handelte und keine Patientendaten miteinbezogen wurden, entschied die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen, dass keine gesonderte Zulassung notwendig ist. (327 / 2016A)

2.8 Online Survey Umfragemethode der Zukunft

Die Entscheidung, einen Online Survey anstatt eines schriftlichen Fragebogens zu erstellen, ergab sich durch die vielen Möglichkeiten, die ein Online Survey bietet. Erhobene Daten können direkt über den Computer bearbeitet werden. Sowohl die Zeit der Auswertung der einzelnen Fragebögen, als auch die manuelle Eingabe dieser Daten in den Computer entfällt. Beantwortete Online Surveys werden direkt in die Online Cloud Datenbank von *Survey Monkey* übermittelt. Ein postalischer Rückversand entfällt, dadurch können Zeit und Kosten eingespart werden. Die erhobenen Daten können direkt auf gängige Statistikprogramme aus der Datenbank übermittelt werden. Durch verschiedene Tools können zwei- und dreidimensionale Fragen erstellt werden, durch die der Befragte weniger Zeit zum Beantworten aufwenden muss. Durch spezielle Features kann man im erstellten Profil bei Survey Monkey einsehen, wie viele Personen den Survey bereits beantwortet haben. So hat man einen direkten Überblick über Teilnehmerquote am Online Survey und kann durch die Erinnerungsfunktion Personen, die noch nicht teilgenommen haben, über eine personalisierte Nachricht erinnern.

3 Ergebnisse

3.1 Teilnehmerquote

Von den insgesamt 141 angeschriebenen eigenständigen neurochirurgischen Abteilungen gingen 108 Rückmeldungen mit einer auserwählten Kontaktperson hervor, die als Vertretung der Abteilung den Survey beantworten sollte. Von 33 Kliniken kam keine Rückmeldung. Von den 108 Kontaktpersonen beantworteten 84 Teilnehmer den Survey, 24 Kontaktpersonen reagierten nicht auf den Link zum Survey. Dies ergibt eine Rücklaufquote von 60% (84/141).

Da nicht alle Kontaktpersonen den Survey vollständig beantwortet haben, ergibt sich eine Quote von 55% (77/141) an vollständig ausgefüllten Surveys. Die Anzahl der unvollständig beantworteten Surveys lag bei 5% (7/141).

3.2. Ergebnisse der Einzelfragen

3.2.1 Frage 1: Standardprotokoll

„Gibt es in Ihrer Klinik bzw. Abteilung ein formuliertes Standardprotokoll zum Thema Bridging Management bei operativen Eingriffen und/oder zum Thema Postoperative Thromboseprophylaxe operativer Eingriffe?“

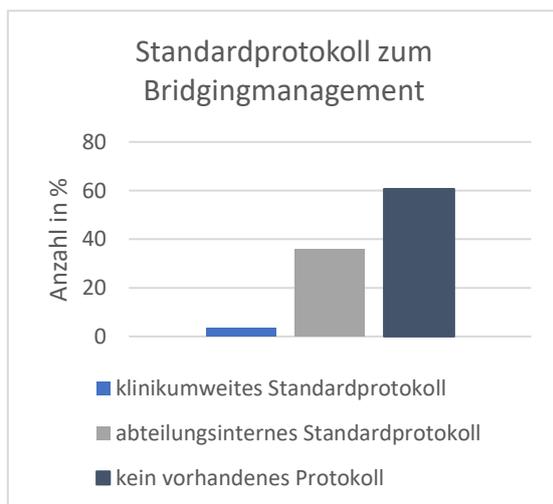


Abbildung 4: Anzahl der Kliniken die ein Standardprotokoll zum perioperativen Management besitzen

Die Befragten gaben an, dass in 60,7% (51/84) der Abteilungen kein definiertes Standardprotokoll zum Thema Bridging Management vorliegt. In 35,7% (30/84) liegt ein abteilungsinternes Standardprotokoll vor und in 3,6% (3/84) gibt es ein klinikumweites Standardprotokoll.

3.2.2 Frage 2: Perioperatives Management einer Antikoagulation

„Wie wird in Ihrer Klinik bei einer geplanten neurochirurgischen Operation eine vorbestehende Antikoagulation in Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Thromboembolierisiko bei folgenden Medikamentengruppen vorgegangen?
 1. Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar®); 2. direkte orale Antikoagulanzen (z.B. Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®, Pradaxa®) oder 3. ASS.“

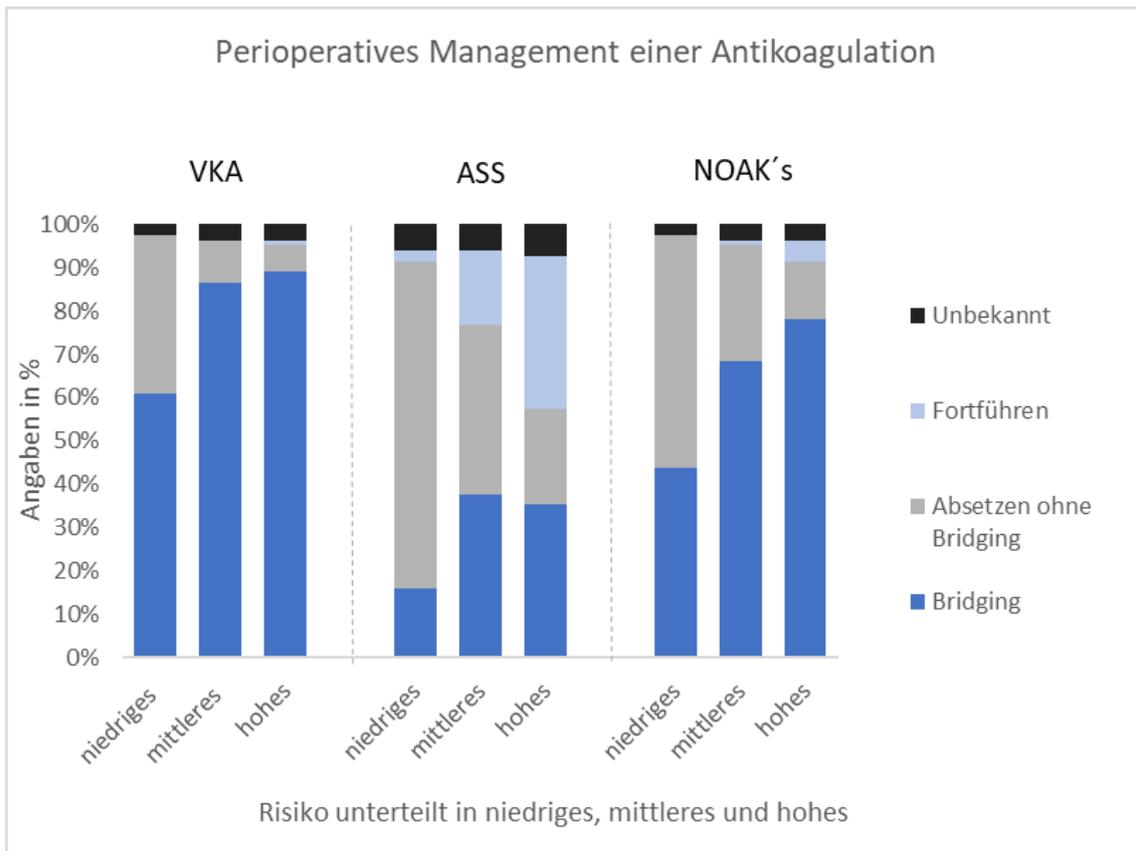


Abbildung 5: Perioperatives Management in Abhängigkeit des zugrunde liegenden thromboembolischen Risikos (niedriges <5%, mittleres 5-10% und hohes > 10% Risiko (Douketis et al. 2012)

In der Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten wurde beim perioperativen Management überwiegend ein Bridging durchgeführt, zu 61% in der niedrigen Risikogruppe, zu 87% in der mittleren Risikogruppe und zu 89% in der Hochrisikogruppe. Mit steigendem thromboembolischen Risiko nimmt die Wahrscheinlichkeit, dass gebridged wird, zu. Hingegen sinkt mit steigendem thromboembolischen Risiko die Wahrscheinlichkeit, dass das Medikament abgesetzt wird ohne das ein Bridging stattfindet (37% in der niedrigen Risikogruppe, 10% in der mittleren Risikogruppe und zu 6% in der

Hochrisikogruppe). Nur ein Befragter gab an, die VKA-Therapie fortzuführen, dies entspricht 1% in der Hochrisikogruppe.

In der Gruppe der NOAK's nimmt ebenfalls mit erhöhtem thromboembolischen Risiko die Wahrscheinlichkeit, dass ein Bridging durchgeführt wird zu und die Wahrscheinlichkeit, dass das Medikament abgesetzt wird ohne Bridging nimmt ab. Was jedoch in der niedrigen Risikogruppe auffällt im Vergleich zu den VKA's, ist die Uneinigkeit ob ein Bridging durchgeführt werden soll (44%) oder ob die Medikamente nur präoperativ abgesetzt werden ohne Bridging (54%). In der mittleren Risikogruppe und der Hochrisikogruppe war die Mehrheit eindeutig für ein Bridging (Mittlere Risikogruppe: 68% Bridging, 27% Absetzen ohne Bridging; Hochrisikogruppe: 78% Bridging / 13% Absetzen ohne Bridging).

In der ASS-Gruppe variierten die Antworten der Befragten am stärksten. In der Hochrisikogruppe beispielsweise wurde ASS in 35% abgesetzt mit Bridging, in 22% abgesetzt ohne Bridging und in 35% fortgeführt. In der mittleren Risikogruppe waren Absetzen mit Bridging und Absetzen ohne Bridging fast annähernd gleich mit 38% zu 39%. In der niedrigen Risikogruppe wurde am häufigsten abgesetzt ohne Bridging (76%).

| | A= Absetzen mit Bridging | B= Absetzen <u>ohne</u> Bridging | C= Fortführen | D= Unbekannt/ trifft nicht zu |
|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|
| Niedrig Risikogruppe | VKA 61% NOAK 44% ASS 16% | VKA 37% NOAK 54% ASS 76% | VKA 0% NOAK 0% ASS 2% | VKA 2% NOAK 2% ASS 6% |
| Mittlere Risikogruppe | VKA 87% NOAK 68% ASS 38% | VKA 10% NOAK 27% ASS 39% | VKA 0% NOAK 1% ASS 17% | VKA 4% NOAK 4% ASS 6% |
| Hochrisikogruppe | VKA 89% NOAK 78% ASS 35% | VKA 6% NOAK 13% ASS 22% | VKA 1% NOAK 5% ASS 35% | VKA 4% NOAK 4% ASS 7% |

Tabelle 2: Gesamtdaten der Frage 2 (Angaben der beantworteten Frage in %)

Tabelle 2 zeigt noch einmal die ausgewerteten Daten aus Frage 2 in absoluten Prozentzahlen.

3.2.3 Frage 3: Perioperatives Management einer Thrombozytenaggregationshemmung

„Wie wird in Ihrer Klinik bei einer vorbestehenden Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) mit 1. Cyclooxygenasehemmer (ASS) oder 2. Duale Plättchenhemmung (mit ASS und z.B. Clopidogrel) in Abhängigkeit der zugrundeliegenden Behandlungsindikation bei einer neurochirurgischen Operation vorgegangen?“

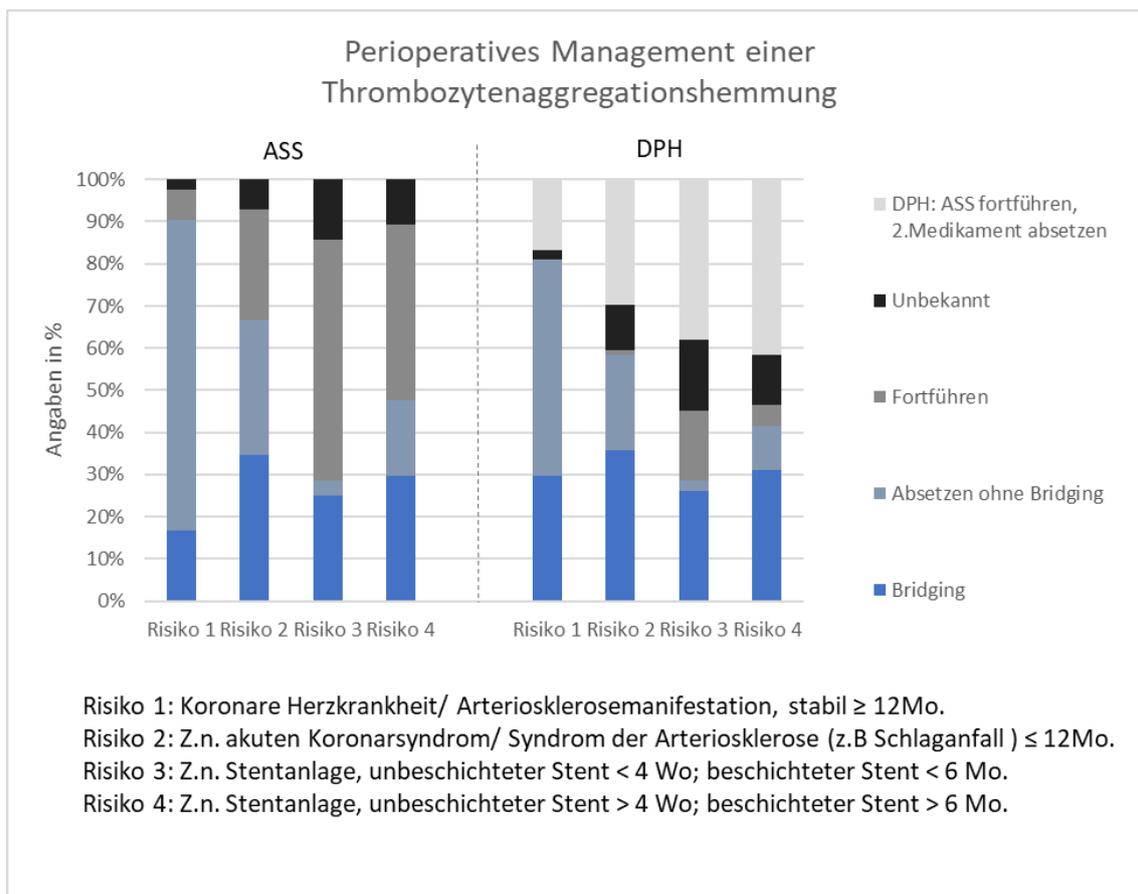


Abbildung 6: Perioperatives Management einer TAH mit ASS oder einer DPH bei einem neurochirurgischen Eingriff, in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Behandlungsindikation der TAH (bzw. des kardiovaskulären Risikos), grafisch dargestellt.

In der ASS Gruppe waren 74% der Befragten für ein Absetzen ohne Bridging bei Patienten mit stabilen koronaren Herzkrankheiten (KHK). Wohingegen große Unklarheit der Befragten in der ASS Gruppe beim perioperativen Management bei Patienten mit Z.n. akuten Koronarsyndrom oder anderen Syndromen der Arteriosklerose (z.B. Schlaganfall) innerhalb der letzten 12 Monate herrschte (35% Bridging, 32% Absetzen ohne Bridging, 26% Fortführen). Bei Patienten mit

einem Stent herrschte vor allem in der Zeit nach der kritischen Phase von >4 Wochen bei einem unbeschichteten und >6 Monaten bei einem beschichteten Stent Unklarheit, wie die Medikation perioperativ gehandhabt werden soll. Die Zentren führten in 30% ein Bridging durch, in 18% wurde abgesetzt ohne Bridging und in 42% wurden die Medikamente fortgeführt.

| | A= Absetzen mit Bridging | B= Absetzen <u>ohne</u> Bridging | C= Fortführen | D= ASS fortführen 2. Medikament absetzen | E= Unbekannt/ trifft nicht zu |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------|
| Koronare Herzkrankheit oder andere Arteriosklerosemanifestation (z.B. Karotisstenose), stabil seit mind. 12 Monaten | ASS: 17% DPH: 30% | ASS: 74% DPH: 51% | ASS: 7% DPH: 0% | DPH: 17% | ASS: 2% DPH: 2% |
| Z.n. akuten Koronarsyndrom oder anderem Syndrom der Arteriosklerose (z.B. Schlaganfall) innerhalb der letzten 12 Monate | ASS: 35% DPH: 36% | ASS: 32% DPH: 23% | ASS: 26% DPH: 1% | DPH: 30% | ASS: 7% DPH: 11% |
| Stentanlage für unbeschichtete Stents < 4 Wochen oder beschichtete Stents < 6 Monate | ASS: 25% DPH: 26% | ASS: 3% DPH: 2% | ASS: 57% DPH: 17% | DPH: 38% | ASS: 14% DPH: 16% |
| Stentanlage für unbeschichtete Stents > 4 Wochen oder beschichtete Stents > 6 Monate | ASS: 30% DPH: 31% | ASS: 18% DPH: 11% | ASS: 42% DPH: 5% | DPH: 42% | ASS: 11% DPH: 12% |

Tabelle 3: Gesamtdaten der Frage 3 (Angaben der beantworteten Frage in %)

In der Gruppe der Dualen Plättchenhemmung (DPH) wurde den Befragten zusätzlich die Möglichkeit „ASS fortführen, 2. Medikament absetzen“ zur Auswahl gegeben. Dieses Vorgehen wurde vor allem bei Patienten mit Stent ausgewählt (unbeschichtet <4 Wochen, beschichtet <6 Monate zu 38%; unbeschichtet >4 Wochen und beschichtet >6 Monate zu 42%). Bei Patienten mit Z.n. akuten Koronarsyndrom oder anderen Syndromen der Arteriosklerose innerhalb der letzten 12 Monate variierten die Antworten am Stärksten. So gaben 36% der Zentren Bridging an, 23% Absetzen ohne Bridging und 30% ASS fortführen und das 2. Medikament absetzen. Tabelle 3 zeigt noch einmal die ausgewerteten Daten aus Frage 3 in absoluten Prozentzahlen.

3.2.4 Frage 4: Medikamente zum Einsatz einer Bridgingtherapie

„Welches Präparat wird für das Bridging der Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung u.g. Medikamente in Ihrer Klinik bei neurochirurgischen Operationen verwendet?“

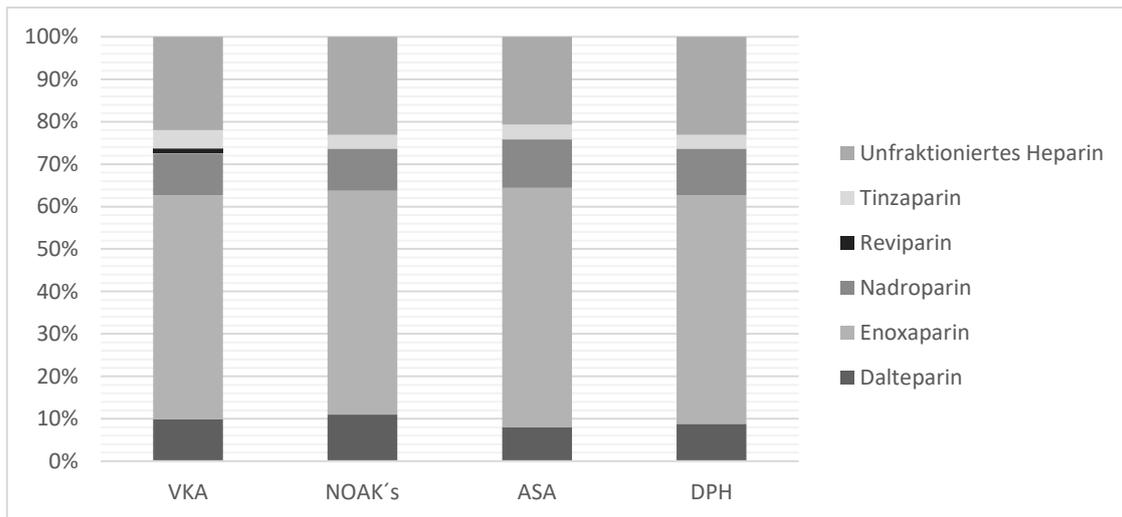


Abbildung 7: Medikamente die für eine Bridgingtherapie verwendet werden in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Vormedikation (VKA, NOAK's, ASS, DPH)

Die meisten Zentren verwendeten dasselbe Medikament zum Bridgen unabhängig von der Vormedikation. Wie das Diagramm zeigt, wurde hauptsächlich (48-49%) Enoxaparin zum Bridgen verwendet. Am zweithäufigsten verwendeten die Zentren UFH (18-22%).

3.2.5 Frage 5: Präoperatives Management einer Bridgingtherapie

„Zu welchem Zeitpunkt werden folgende Medikamente präoperativ vor einem neurochirurgischen Eingriff in Ihrer Klinik abgesetzt damit das „Bridging“ mit einem anderen Medikament erfolgen kann?“

Wie in der Abbildung 8 zu erkennen ist, werden in den befragten neurochirurgischen Zentren in über 50% VKA's (51%), ASS (60%) und DPH (70%) >7 Tage präoperativ abgesetzt. Innerhalb von 7-4 Tagen präoperativ werden in 46% der Zentren die VKA's abgesetzt, in 38% ASS und in 24% die DPH. Die NOAK's werden hingegen entsprechend ihrer Halbwertszeiten eher zeitnah zur Operation abgesetzt. So gaben 56% der Befragten an, die NOAK's zwischen dem 3-1 Tag präoperativ abzusetzen.

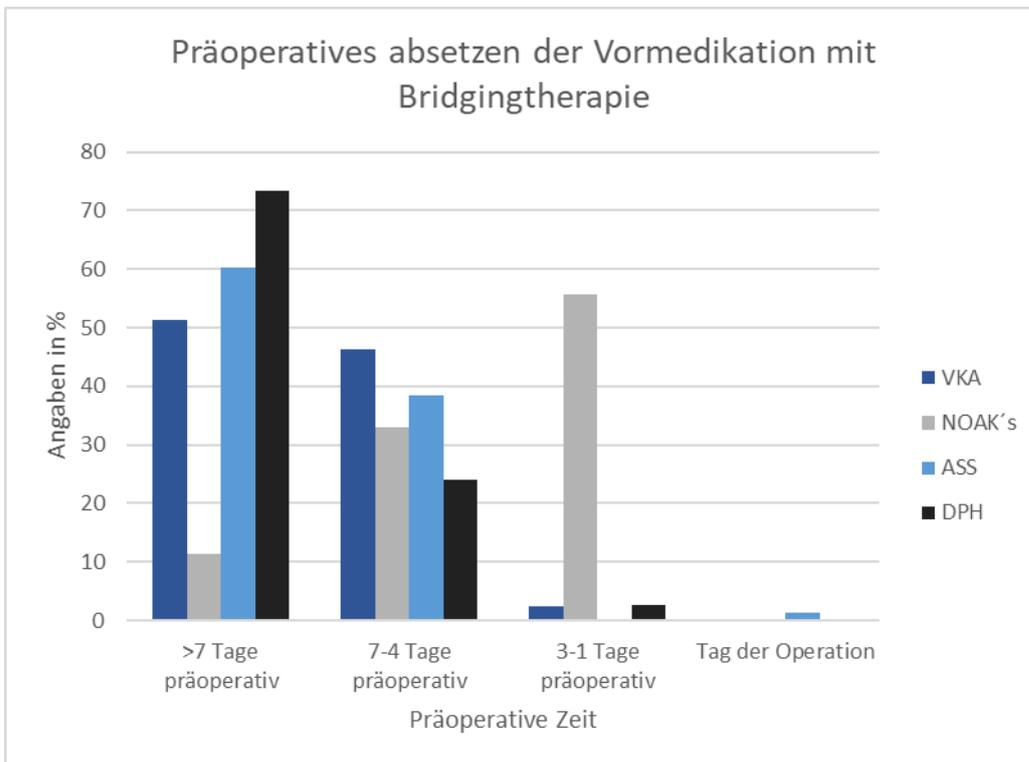


Abbildung 8: Präoperatives Management bei einer Bridgingtherapie, Absetzen der Vormedikation in Abhängigkeit von der präoperativen Zeit.

3.2.6 Frage 6: Postoperativer Wiederbeginn der Bridgingtherapie

„Zu welchem Zeitpunkt wird das Bridging bei folgender Medikation postoperativ wieder aufgenommen?“

Das postoperative Management der Bridgingtherapie zeigte eine relative Unabhängigkeit zur Vormedikation. Den Wiederbeginn der Bridgingtherapie am Abend der Operation gaben die Zentren in nur 4% bei VKA´s und NOAK´s sowie 1% bei ASS und der DPH an. Circa 1/3 der Zentren beginnen die Bridgingtherapie am ersten postoperativen Tag (in der VKA-Gruppe 36%, in der NOAK-Gruppe 33%, in der ASS-Gruppe 31% und in der Gruppe der DPH 29%). Dahingegen beginnen die Bridgingtherapie am zweiten postoperativen Tag nur 9% der Zentren bei vorliegender Therapie mit VKA, 11,5% bei NOAK´s, 14% bei ASS und 12% bei der DPH. Ab dem dritten Tag postoperativ geben mehr als 50% der Zentren an, die Vormedikation wieder zu beginnen. Entsprechend waren dies 51% in der Gruppe der VKA als auch der NOAK´s, 52% in der ASS Gruppe sowie 58% in der Gruppe der DPH.

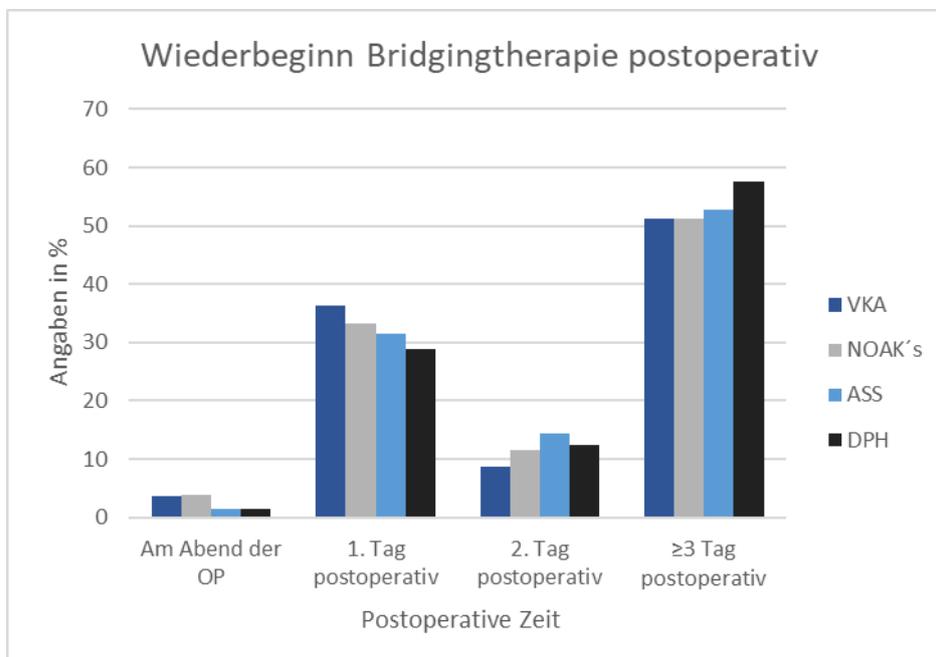


Abbildung 9: Postoperatives Management einer Bridgingtherapie, Wiederbeginn der Bridgingtherapie in Abhängigkeit von der Vormedikation und der postoperativen Zeit

3.2.7 Frage 7: Postoperative Dauer der Bridgingtherapie

„Bis zu welchem Zeitpunkt wird postoperativ nach dem neurochirurgischen Eingriff in Ihrer Klinik das „Bridging“ durchgeführt, bevor die Vormedikation wiederaufgenommen wird?“

Die Abbildung 10 zeigt, dass die meisten Zentren bei allen vier Vormedikationen die Bridgingtherapie postoperativ innerhalb von 8-14 Tagen absetzen. Dies entspricht in der VKA-Gruppe 31%, in der NOAK-Gruppe 38%, in der ASS-Gruppe 49% und in der DPH-Gruppe 40%.

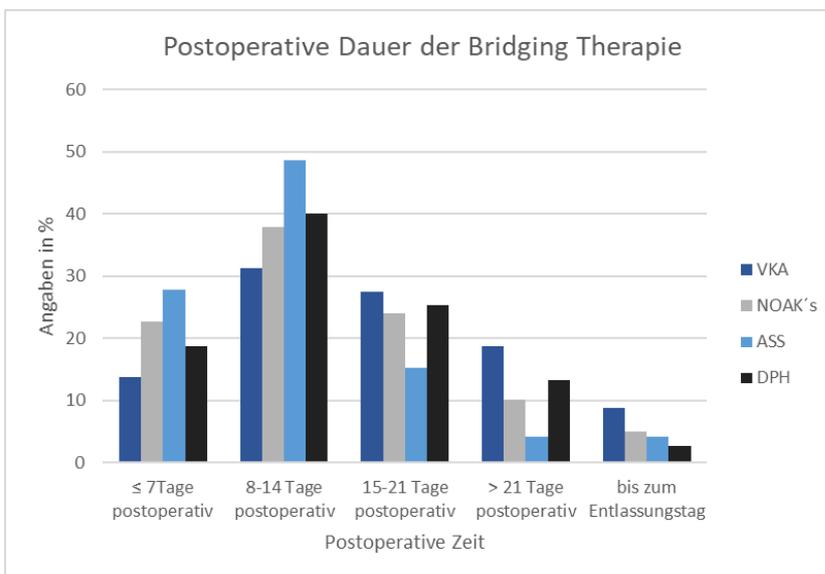


Abbildung 10: Postoperatives Management einer Bridgingtherapie, Dauer der Bridgingtherapie in Abhängigkeit von der Vormedikation (VKA, NOAK's, ASS, DPH)

Insgesamt ähnelt die Verteilung der Antworten der neurochirurgischen Kliniken einer Gaußschen Normalverteilung, siehe Abbildung 11. Am seltensten

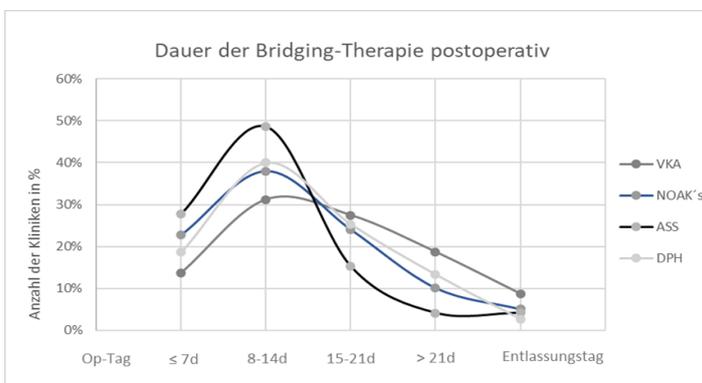


Abbildung 11: grafische Darstellung der Dauer der postoperativen Bridgingtherapie der verschiedenen neurochirurgischen Kliniken in Abhängigkeit zur Vormedikation (VKA, NOAK's, ASS, DPH)

orientierten sich die Befragten für das Absetzen der Bridgingtherapie bei allen vier Vormedikationen nach dem Zeitpunkt der Entlassung.

3.2.8 Frage 8: Präoperatives Management beim Absetzen der Vormedikation ohne Bridging

„Zu welchem Zeitpunkt werden die Medikamente in Ihrer Klinik, bei welchen kein Bridging erfolgt, präoperativ vor einer neurochirurgischen Operation abgesetzt?“

Das Absetzen der Vormedikation ohne Bridging in Abhängigkeit zur präoperativen Vormedikation handhaben die Befragten Zentren ähnlich wie beim Absetzen der Vormedikation mit Bridging. Es zeigte sich, dass VKA's, ASS und die DPH vor allem entweder mehr als 7 Tage oder spätestens innerhalb von 7-4 Tagen präoperativ abgesetzt werden. Speziell die DPH wurde mit 65% am häufigsten >7Tage präoperativ abgesetzt, gefolgt von ASS mit 55% und VKA's mit 43%. Die NOAK's wurden mit 60% zwischen dem 3. -1. Tag präoperativ abgesetzt.

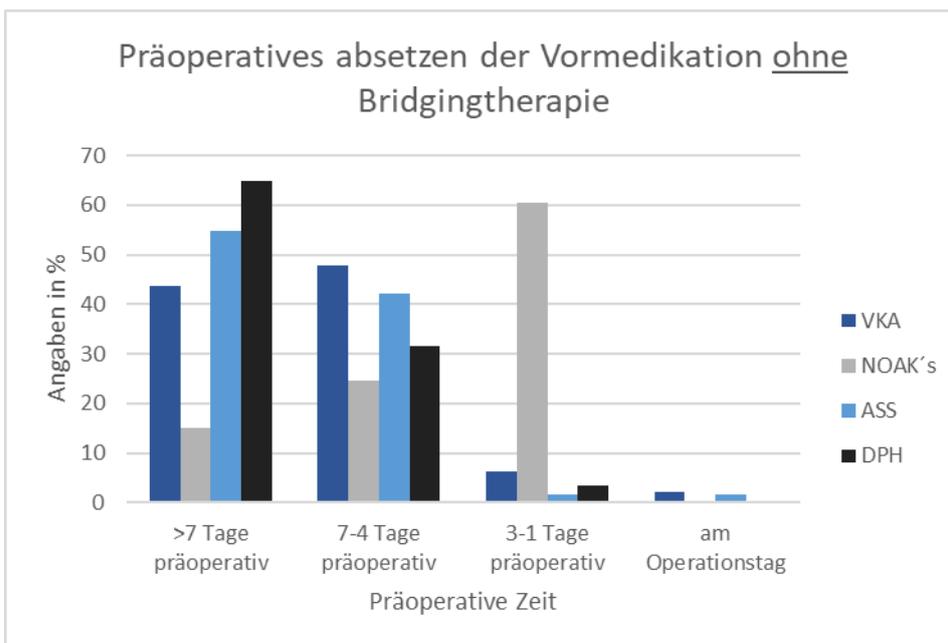


Abbildung 12: Präoperatives Management, Absetzen der Vormedikation ohne Bridgingtherapie, in Abhängigkeit von der präoperativen Zeit.

3.2.9 Frage 9: Postoperatives Management beim Absetzen der Vormedikation ohne Bridging

„Zu welchem Zeitpunkt werden die Medikamente in Ihrer Klinik, bei welchen kein Bridging erfolgt, postoperativ nach einer neurochirurgischen Operation wieder angesetzt?“

Die Vormedikation wurde in keinem Zentrum am 1. postoperativen Tag unabhängig von der Medikamentengruppe wiederbegonnen. In der ersten Woche (2-7 Tage postoperativ) stieg die Anzahl an Zentren, welche die Vormedikation postoperativ wiederbeginnen an. Auffällig ist, dass nur wenige Zentren (10%) VKA's in der ersten Woche postoperativ wiederbeginnen. In der zweiten postoperativen Woche hingegen, wurden die VKA's in den meisten Zentren (49%) wiederbegonnen. Allgemein fällt in der Abbildung auf, dass alle vier Medikamentengruppen am häufigsten in der zweiten postoperativen Woche (8-14 Tage) wiederbegonnen werden, entsprechend NOAK's zu 46%, ASS zu 47% und DPH zu 41%. Der Entlassungstag als möglicher Zeitpunkt für den Wiederbeginn spielte praktisch keine Rolle in den befragten Zentren.

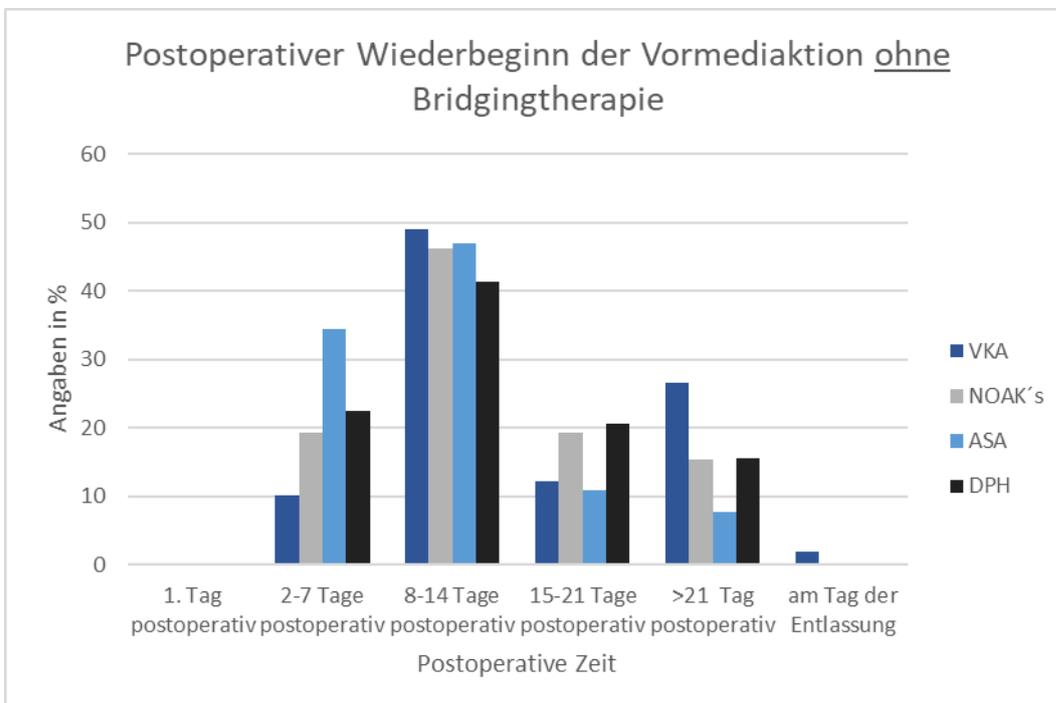


Abbildung 13: Postoperatives Management, Wiederbeginn der Vormedikation ohne Bridgingtherapie, in Abhängigkeit von der postoperativen Zeit und der Vormedikation

3.2.10 Frage 10: Perioperatives Management in Abhängigkeit des Eingriffs

„Bei welcher Art von Eingriffen wird bei welcher Vormedikation in Ihrer Klinik wie vorgegangen?“

Intrakranielle Eingriffe:

Beim perioperativen Management von VKA´s bei intrakraniellen Eingriffen war Absetzen mit Bridging in der Gruppe „Tumore und vaskuläre Malformationen“ mit 79% sowie in der Gruppe „Kleineingriffe“ (z.B. ICP-Sonde oder VP-Shunt) mit 74% führend. Dahingegen setzten nur wenige Zentren VKA´s ohne Bridging ab, z.B. 17% bei „Tumoren und vaskuläre Malformationen“ und 21% bei „Kleineingriffen“ (z.B. ICP-Sonde oder VP-Shunt). Hingegen wurden in der Gruppe „Schädelhirntrauma (SHT), Blutungen und Schlaganfall“ die VKA´s in 60% der Zentren ohne Bridging abgesetzt und nur in 33% wurden sie mit Bridging abgesetzt.

Bei den NOAK´s waren ebenfalls wie bei den VKA´s bei intrakraniellen Eingriffen Absetzen mit Bridging in der Gruppe „Tumore und vaskuläre Malformationen“ mit 61% sowie in der Gruppe „Kleineingriffe“ mit 56% führend im Vergleich zu Absetzen ohne Bridging (entsprechend 35% und 37%). Des Weiteren wird in der Gruppe „SHT, Blutungen und Schlaganfall“ ebenfalls auch bei den NOAK´s in 62% der Zentren abgesetzt ohne Bridging und nur zu 32% gebridged.

Bei ASS hingegen, wurde in den Zentren in allen drei Gruppen der intrakraniellen Eingriffe am häufigsten abgesetzt ohne, dass ein Bridging stattfand („Tumore und vaskuläre Malformationen“ 65%, „SHT, Blutungen und Schlaganfall“ 76%, „Kleineingriffe“ 56%). ASS wurde bei „SHT, Blutungen und Schlaganfall“ in nur 17% gebridged, bei „Tumoren und vaskuläre Malformationen“ in 28% und bei „Kleineingriffen“ in 27%. Bei den „Kleineingriffen“ führten 12% die Vormedikation mit ASS während des Eingriffs fort.

Bei der DPH kam „ASS fortführen und 2. Medikament absetzen“ als Antwortmöglichkeit hinzu. Dieses Vorgehen wurde in den Zentren bei den intrakraniellen Eingriffen in 12% bei „Tumoren und vaskuläre Malformation“ durchgeführt sowie ebenfalls in 12% bei „SHT, Blutungen und Schlaganfall“ und

bei den „Kleineingriffen“ in 24%. Bei den „Kleineingriffen“ wurde die DPH in 35% gebridged und in 33% abgesetzt ohne Bridging. Bei den „Tumoren und vaskuläre Malformationen“ wurde in 47% gebridged und in 33% abgesetzt ohne Bridging. Bei „SHT, Blutungen und Schlaganfall“ wurde in 55% abgesetzt ohne Bridging und in 22% wurde gebridged.

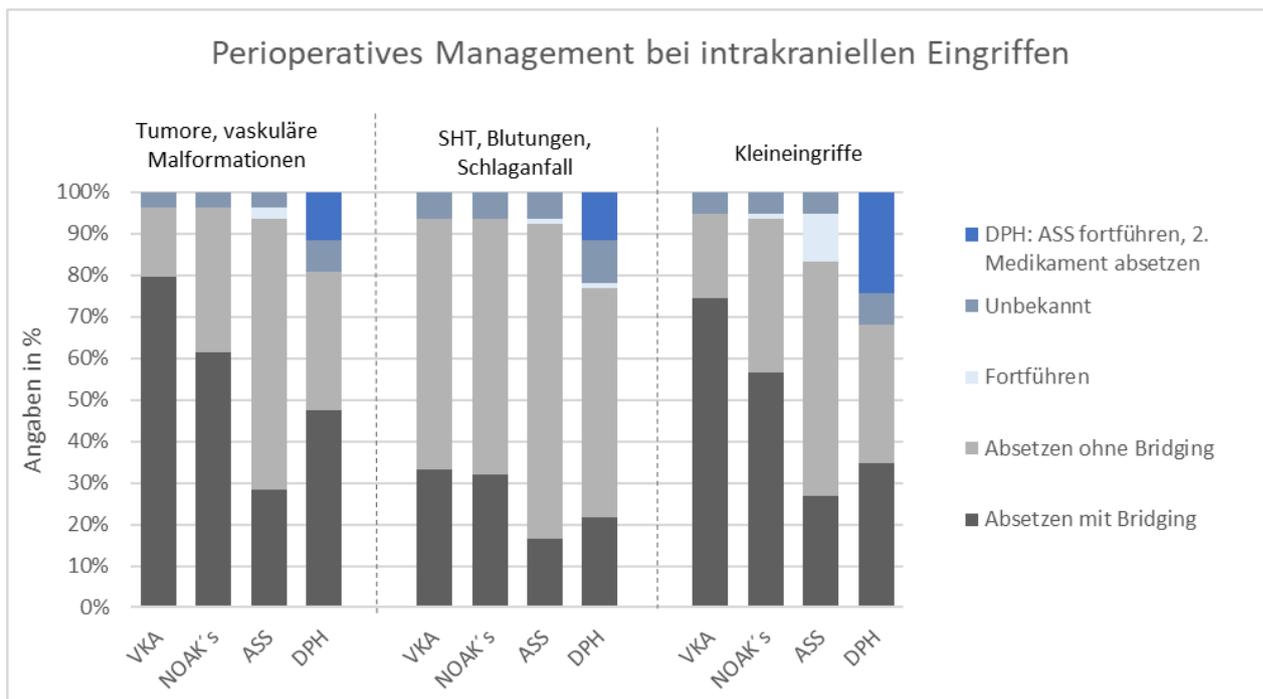


Abbildung 14: Perioperatives Management bei intrakraniellen Eingriffen, Abhängigkeit zwischen Art des intrakraniellen Eingriffs und der Vormedikation.

Intraspinale Eingriffe:

Beim perioperativen Management bei intraspinalen Eingriffen wurde bei der VKA Vormedikation sowohl bei extraduralen als auch bei intraduralen Eingriffen in 86% der Zentren gebridged und in 13% wurden die VKA's abgesetzt ohne Bridging.

Bei den NOAK's wurde bei extraduralen als auch intraduralen Eingriffen in 69% der Zentren gebridged. Bei extraduralen Eingriffen wurde in 28% und in 29% bei

intraduralen Eingriffen die NOAK Vormedikation abgesetzt ohne dass ein Bridging erfolgte.

Bei der ASS Vormedikation wurde bei extraduralen Eingriffen Absetzen ohne Bridging in 48% durchgeführt und war dem Absetzen mit Bridging mit nur 31% überlegen. Ebenfalls bei intraduralen Eingriffen überwog Absetzen ohne Bridging mit 60% bei der ASS Vormedikation, gebridged wurde nur in 33%.

Bei der DPH wurde im Falle eines extraduralen Eingriffs in 44% abgesetzt mit Bridging und in 19% erfolgte ein Absetzen ohne Bridging, in weiteren 35% wurde ASS fortgeführt und das 2. Medikament abgesetzt. Bei einem intraduralen Eingriff wurde die DPH in 47% abgesetzt mit Bridging, in 31% der Zentren wurde Absetzen ohne Bridging durchgeführt und in 17% wurde ASS fortgeführt und das 2. Medikament abgesetzt.

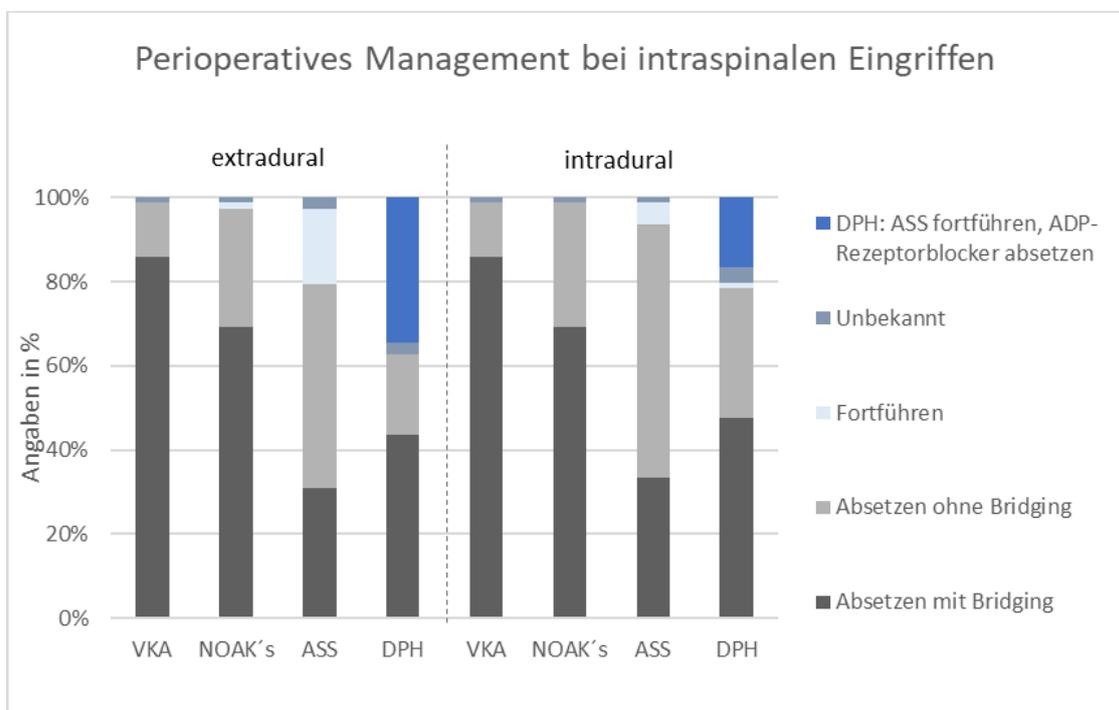


Abbildung 15: Perioperatives Management bei intraspinalen Eingriffen, Abhängigkeit zwischen Art des intraspinalen Eingriffs und der Vormedikation

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, einen Überblick über den aktuellen Stand des perioperativen Managements von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern in neurochirurgischen Zentren in Deutschland zu gewinnen. Der Umfang der Survey Studie beinhaltete 141 angeschriebene neurochirurgische Standorte, wovon 84 (60%) ausgewertete Surveys hervorgingen. Die Beantwortung des Surveys erfolgte online über die Plattform *Survey Monkey*. Die Ergebnisse der Survey Studie zeigten eine beträchtliche Diskrepanz beim perioperativen Management der Antikoagulanzen und der TAH zwischen den verschiedenen neurochirurgischen Standorten in Deutschland. Ein stark heterogenes Vorgehen der Kliniken war vor allem in Bezug auf den Umgang mit den TAH in den verschiedenen Risikogruppen und bei den speziellen neurochirurgischen Eingriffen zu erkennen. Es ließen sich aber auch große Diskrepanzen beim prä- als auch postoperativen Management bei allen Vormedikationen eruieren.

4.1 Limitationen der Arbeit

Da es sich in dieser Studie um einen Online Survey handelt, können die subjektiven Antworten der befragten Ärzte nicht auf Reliabilität und Konsistenz überprüft werden. Somit könnte es möglich sein, dass sich die Befragten zur Beantwortung des Surveys an aktuellen Veröffentlichungen orientiert haben und ihre Antworten daran angepasst haben, zumal 60,7% der neurochirurgischen Zentren kein Standardprotokoll zum perioperativen Management von Antikoagulanzen und TAH besitzen (Skardelly et al. 2018). Limitierend ist ebenfalls, dass nicht alle kontaktierten neurochirurgischen Zentren auf den Survey geantwortet haben. Die Rücklaufquote von 55% an vollständigen und 60% an inkompletten Surveys liegt jedoch höher als in vergleichbaren Surveys von Mittal et al. mit 40,4% und Skeith et al. mit 16% Rücklaufquote (Mittal et al. 2012, Skeith et al. 2014). Rachinger hingegen erlangte mit seinem Survey eine höhere Rücklaufquote von 79% (Rachinger et al. 2011), dieser Survey bezog sich

allerdings nur auf die postoperative Thromboseprophylaxe mit Heparin und war mit einem kleineren Beantwortungsaufwand verbunden. Eine ähnlich aktuelle Survey Studie zum Thema perioperatives Bridging Management und Thromboseprophylaxe bei neurochirurgischen Patienten, die in Spanien bei Anästhesisten durchgeführt wurde, erlangte eine Rücklaufquote von 50,7% (Vazquez-Alonso et al. 2015). Abschreckend auf die Befragten könnte die Komplexität der Fragen gewesen sein, da es sich hierbei meist nicht um einfache ja/nein- Fragen handelte, sondern um dreidimensionale Fragen, die einen gewissen Zeitaufwand erforderten. Eine weitere Limitation, die bei der Frage 6 nach dem postoperativen Management entstand, war, dass nicht zwischen therapeutischer und prophylaktischer Dosierung des Heparins zur Bridgingtherapie unterschieden wurde.

4.2 Standardprotokoll

Der Survey zeigte, dass nur in knapp 40% der neurochirurgischen Kliniken in Deutschland ein internes (30/84) oder klinikweites (3/84) Standardprotokoll für das Management des perioperativen Bridgings vorliegt. Vazquez-Alonso et al. kamen mit ihrem Survey zu einer noch geringeren Quote an vorhandenen Standardprotokollen in spanischen Kliniken. Von 37 befragten Kliniken gaben nur 27% an, dass ein Standardprotokoll in der jeweiligen Klinik zum Thema Management des perioperativen Bridgings und der Thromboseprophylaxe bei neurochirurgischen Patienten vorliege (Vazquez-Alonso et al. 2015). Im Survey von James et al. aus dem Jahre 1997 hatten von den Befragten nur 5,2% ein Standardprotokoll zum perioperativen Management von ASS angegeben (James et al. 1997). Laut den aktuellen *ACCP Guidelines* könnten jedoch Patienten von einem Standardprotokoll profitieren. Retrospektive Beobachtungsstudien eines gemischten und nicht nur neurochirurgischen Patientenkollektives, die ein standardisiertes Bridging Protokoll benutzten, berichteten von einer geringen Blutungs- und Thromboembolierate (Douketis et al. 2012). In der prospektiven multizentrischen Studie von Kovacs et al. mit 224 Probanden wurde ein Protokoll für eine Bridgingtherapie konzipiert, welches für weitere Studien als Grundlage dienen sollte. Hierbei wurden jedoch neurochirurgische Eingriffe ausgeschlossen

(Kovacs et al. 2004). Ein Standardprotokoll wurde ebenfalls in einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 650 antikoagulierten Patienten benutzt und zeigte einen positiven Effekt auf die Rate der Blutungskomplikationen, die bei 1% respektive 2% lag. Die Komplikationsrate durch Thromboembolien lag bei <1%. Das Protokoll gab vor bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko (wie z.B. neurochirurgische Patienten) oder einer inadäquaten Hämostase, die postoperative Gabe des Heparins zu vermeiden oder hinauszuzögern (Douketis et al. 2004). Eine weitaus kleinere retrospektive Beobachtungsstudie von Jaffer et al. zeigte bei 69 Probanden ebenfalls positive Effekte in der Handhabung eines klinikinternen Standardprotokolls zum Bridging. Bei den 69 Patienten wurden keine thromboembolischen Vorkommnisse eruiert, zwei Patienten zeigten größere Blutungen und ein Patient entwickelte eine kleinere Blutung (Jaffer et al. 2005). Pengo et al. teilten 1262 Probanden in ihrer prospektiven Kohortenstudie in zwei Risikogruppen ein, eine Gruppe mit hohem Thromboembolierisiko (295 Probanden) und eine mit niedrig bis moderatem Thromboembolierisiko (967 Probanden). Es wurde jeweils entsprechend der Risikogruppe ein Protokoll für das Bridging entwickelt, nach dem die Patienten dann behandelt wurden. Unter diesem Protokoll zeigte sich eine geringe Thromboembolierate von 0,4% (5/1262), wovon alle thromboembolischen Komplikationen in der Hochrisikogruppe auftraten (1,7%; 5/295) (Pengo et al. 2009).

Der vorliegende Survey zeigte, dass das Management des perioperativen Bridgings zwischen den verschiedenen neurochirurgischen Kliniken sehr heterogen ist. Die Entwicklung eines neurochirurgischen Standardprotokolls für das perioperative Bridging wäre wünschenswert, um ein einfaches, d.h. klinisch anwendbares und effizientes perioperatives Management zu ermöglichen. Durch eine Stratifizierung der Patienten in Risikogruppen und Anwendung entsprechender Bridging Protokolle könnten sowohl Patienten als auch Ärzte profitieren (Douketis et al. 2012). Für die Ausarbeitung der Protokolle sollten folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Risikostratifizierung der Patienten hinsichtlich des Thromboembolischen- als auch des Blutungsrisikos [patientenspezifisches Blutungsrisiko sowie das Blutungsrisiko des neurochirurgischen Eingriffs(Doherty et al. 2017)]

- Ziel INR präoperativ bei Vitamin-K-Antagonisten
- Zeitplan der Folgendes vorgibt:
 1. Wann die Vormedikation (Antikoagulanzen oder TAH) präoperativ abgesetzt werden sollte
 2. Wann die Bridgingtherapie präoperativ einzuleiten ist
 3. Wann die Bridgingtherapie postoperativ wiederbegonnen werden soll und wie lange diese erfolgen sollte
 4. Wann die Vormedikation postoperativ wiederbegonnen werden sollte
- Bestimmung welches Medikament (NMH oder UFH) für die Bridgingtherapie verwendet werden sollte und einen entsprechenden Dosierungsplan (prophylaktische oder therapeutische Dosierung postoperativ)

Für eine reliable und valide Aufstellung von Standardprotokollen sollten primär Daten aus randomisierten Studien Anwendung finden. Bis dato fehlt jedoch jegliche Evidenz, da bis jetzt keine randomisierten Studien in der Neurochirurgie durchgeführt worden sind und in anderen großen Studien Eingriffe mit erhöhtem Blutungsrisiko, wie z.B. neurochirurgische Eingriffe, meist ausgeschlossen wurden. Auch Douketis et al. bestätigen dies bei ihrer Recherche und stufen intrakranielle und spinale Eingriffe als Operationen mit erhöhtem Blutungsrisiko ein (Douketis et al. 2012). Die fehlende Evidenz zum perioperativen Management von Antikoagulanzen und TAH bei neurochirurgischen Eingriffen erklärt, dass in der vorliegenden Studie erfasste deutlich heterogene Vorgehen der verschiedenen Kliniken. Ohne Studien und klare evidenzbasierte Empfehlungen ist das Handeln der Ärzte nur auf Erfahrungen im Umgang mit diesen Medikamenten beim perioperativen Management zurückzuführen. So lässt sich vermutlich auch erklären, warum beispielsweise TAH in einigen Kliniken gebridged werden und nicht wie es in den aktuellen *ACCP Guidelines* eigentlich empfohlen wird, sie bei geringem kardiovaskulärem Risiko abzusetzen, oder sie bei hohem kardiovaskulärem Risiko fortzuführen (Douketis et al. 2012).

4.3 Perioperatives Management der VKA´s

Bei der Auswertung der Fragen, die sich speziell auf das perioperative Management mit VKA´s beziehen, zeigten sich teilweise Abweichungen zwischen den neurochirurgischen Zentren. Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, entsprechend der Definition niedrige (<5%), mittlere (5-10%) und hohe (>10%) Risikogruppe für das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen. Bei der Gruppe mittleren und hohen Risikos wurden in den meisten Zentren die VKA´s abgesetzt mit Bridging (87% respektive 89%). Die aktuelle ACCP Leitlinie empfiehlt im Allgemeinen (nicht speziell auf die Neurochirurgie bezogen) ein Absetzen mit Bridging bei Hochrisikopatienten. Für Patienten mit mittlerem thromboembolischen Risiko ist hingegen weiterhin unklar, ob eine Bridgingtherapie sinnvoll ist. Zur Entscheidungsfindung sollte in jedem Fall immer das Blutungsrisiko beachtet und miteinbezogen werden (Douketis et al. 2012). Im Survey wurden die VKA´s in der Gruppe niedrigen thromboembolischen Risikos ebenfalls am häufigsten abgesetzt mit Bridging (61%), wohingegen bei mehr als 1/3 der Kliniken die VKA-Therapie ohne Bridging pausiert wurde (37%). Die ACCP Guidelines empfehlen hingegen bei niedrigem thromboembolischen Risiko allgemein keine Bridgingtherapie durchzuführen (Douketis et al. 2012). Das Ergebnis in der Gruppe niedrigen Risikos für Thromboembolien bei bestehender Vormedikation mit VKA´s steht damit im Widerspruch zur aktuellen Literatur.

Obwohl in den letzten Jahren eine Reihe von randomisierten prospektiven Studien, wie z.B. der BRIDGE trial (Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation) (Douketis et al. 2015), ORBIT-AF (Outcomes Registry for Better Informed Treatment) (Steinberg et al. 2015), PROSPECT-trial (the Prospective Perioperative Enoxaparin Cohort Trial) (Dunn et al. 2007) und eine Metaanalyse aus 34 Studien mit über 12000 Patienten (Siegal et al. 2012), die sich kritisch mit dem allgemeinen Konzept zum Bridging auseinander gesetzt haben, veröffentlicht wurden (Krabbe and Bauersachs 2016), sind diese Studien aber nur eingeschränkt auf die Neurochirurgie übertragbar. Innerhalb der Neurochirurgie haben unterschiedliche Eingriffe z.T. stark divergierende individuelle Blutungsrisiken. So sind beispielsweise Operationen an peripheren

Nerven mit einem geringeren Nachblutungsrisiko verbunden und die Folgen solcher weniger schwerwiegend. Hingegen sind intrakranielle und intraspinale Eingriffe grundsätzlich mit einem erhöhten perioperativen Blutungsrisiko verbunden und die Folgen einer Nachblutung für die Patienten häufig mit schwerwiegenden Konsequenzen assoziiert (Gerlach and Lapp 2014). Auch das Thromboserisiko nach einem chirurgischen Eingriff ist unterschiedlich hoch und hängt von der Zeit der Immobilisation, der Dauer sowie der Art und das Ausmaß des Eingriffs ab. Neurochirurgische Eingriffe sind generell mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden (Diehm et al. 1997). Es lässt sich somit ableiten, dass die verschiedenen Eingriffsarten unterschiedlich hohe Blutungs- als auch Thromboserisiken mit sich bringen. Die Ergebnisse der oben genannten Studien sind somit hinsichtlich des perioperativen Managements von Antikoagulanzen nicht uneingeschränkt auf neurochirurgische Eingriffe übertragbar. Die Ergebnisse der vorliegenden Survey Studie werden im Folgenden erläutert und in Zusammenhang mit anderen aktuellen Studien zum perioperativen Management von Antikoagulanzen diskutiert.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Mehrzahl der Kliniken eine Bridgingtherapie perioperativ bei einer VKA Vormedikation im Vergleich zum Absetzen ohne Bridging bzw. Fortführen der Vormedikation durchführen. Einige große Studien, die sich mit dem Thema Bridging bei VKA´s auseinandergesetzt haben, kamen jedoch zu Ergebnissen die keine Risikoreduktion von thromboembolischen Ereignissen zeigten. Der BRIDGE Trial dokumentierte beispielsweise keine signifikante Risikoreduktion bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem mittleren thromboembolischen Risiko durch eine Bridgingtherapie im Vergleich zu Patienten, die kein Bridging erhielten (0,4% zu 0,3%). Jedoch zeigten Patienten, die ein Bridging erhielten, ein höheres Blutungsrisiko (3,2%), als jene Patienten, die kein Bridging erhielten (1,3%) (Douketis et al. 2015). Auch Steinberg et al. sprechen sich nach ihrer Studie kritisch gegenüber einer generellen Bridgingtherapie aus. Es wurden 2200 antikoagulierte Patienten mit Vorhofflimmern durch die ORBIT-AF-Register Studie ausgewählt, die wegen 2803 Eingriffen ihre Antikoagulation pausieren mussten. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie zeigte sich, dass 1/4 der Patienten eine Bridgingtherapie mit

Heparin erhielten. Diese Patienten zeigten, ebenfalls wie im BRIDGE Trial, ein höheres Blutungsrisiko unter der Bridgingtherapie, als die Patienten, die keine perioperative Bridgingtherapie erhielten (5% respektive 1,3%) (Steinberg et al. 2015). Die Studie von Dunn et al. zeigte bei 20% der antikoagulierten Patienten, die Enoxaparin in therapeutischer Dosis zur Bridgingtherapie erhielten, eine Blutungskomplikation bei größeren chirurgischen Eingriffen (es war kein neurochirurgischer Eingriff dabei) (Dunn et al. 2007). Auch die Metaanalyse von Siegal et al. mit 34 Studien zeigte ebenfalls, dass bei 7118 Patienten, die eine Bridgingtherapie erhielten, allgemein ein 5-fach erhöhtes Blutungsrisiko und ein 3-fach erhöhtes Risiko für schwere Blutungen entstand. Das thromboembolische Risiko bei Patienten, die eine Bridgingtherapie erhielten, zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Patienten, die nicht gebridged wurden (Odds Ratio 0.80) (Siegal et al. 2012).

Da die aktuelle Studienlage von einem erhöhten Blutungsrisiko durch eine Bridgingtherapie und einem kaum verringertem thromboembolischen Risiko ausgeht, stellt sich die Frage, warum die Mehrzahl der befragten deutschen neurochirurgischen Zentren aber ein Bridging bei Patienten mit niedrigem thromboembolischen Risiko bevorzugen (61%), obwohl neurochirurgische Eingriffe mit einem generell erhöhten Blutungsrisiko verbunden sind.

Aus einer Statistik von Hamilton et al. geht hervor, dass die Entwicklung einer postoperativen Thrombose bei neurochirurgischen Patienten mit einem Risiko von 15-40% behaftet ist (Hamilton et al. 1994). Vor allem intrakranielle Eingriffe, maligne Kopftumore, langandauernde Eingriffe und eine Immobilisierung sind Faktoren, die das Risiko für eine venöse Thromboembolie begünstigen (Geerts et al. 2008). Diese Faktoren treffen auf neurochirurgische Patienten häufig zu. Außerdem haben Patienten, die bereits an einer Thrombose erkrankten, ein 4 bis 6-fach erhöhtes Risiko erneut eine Thrombose zu entwickeln (Diehm et al. 1997). In einer großen retrospektiven Studie von White et al. wurden Daten von 1.653.275 Eingriffen aus 76 chirurgischen Kategorien auf ein symptomatisches thromboembolisches Ereignis hin untersucht. Dabei konnten ebenfalls neurochirurgische Eingriffe mit einem erhöhten Risiko für eine symptomatische venöse Thromboembolie aufgedeckt werden (White et al. 2003). Eine

Metaanalyse von Hamilton et al. zeigte eine signifikante Risikoreduktion für VTE beim Einsatz einer Thromboseprophylaxe (21,7 zu 12,6%), jedoch wurde auch ein gleichzeitig erhöhtes Blutungsrisiko beim Einsatz einer Thromboseprophylaxe mit Heparin festgestellt (Hamilton et al. 2011). Wenn folglich ein neurochirurgischer Eingriff per se mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko verbunden ist, könnte dies wiederum ein Grund dafür sein, warum Patienten, die wegen ihres Thromboserisikos mit Antikoagulanzen behandelt werden, in den neurochirurgischen Abteilungen meistens gebridged werden, auch selbst bei niedrigem thromboembolischen Risiko.

4.4 Perioperatives Management der NOAK´s

Der Survey zeigte, dass Patienten, die eine NOAK Therapie erhalten, mit steigendem thromboembolischen Risiko (niedriges (<5%), mittleres (5-10%) und hohes Risiko (>10%)) häufiger eine perioperative Bridgingtherapie erhalten. Bei Patienten mit niedrigem thromboembolischen Risiko, die mit NOAK´s behandelt werden, wird zwar perioperativ am häufigsten die Vormedikation ohne Bridging abgesetzt (54%), jedoch erfolgt in 44% der Zentren eine perioperative Bridgingtherapie. Dies zeigt, dass eine starke Heterogenität beim perioperativen Management in der niedrigen thromboembolischen Risikogruppe bei der Behandlung mit NOAK´s zwischen den verschiedenen neurochirurgischen Standorten in Deutschland vorliegt. In der Gruppe der Patienten mit mittlerem (5-10%) und hohem (>10%) thromboembolischen Risiko, die mit NOAK´s behandelt werden, führen hingegen 68% respektive 78% der Standorte ein perioperatives Bridging durch. Die NOAK´s werden in den letzten Jahren zunehmend häufiger eingesetzt. Eine Studie aus Großbritannien zeigte, dass dort von 2012 bis 2015 die Zahl an Patienten, die eine NOAK Therapie begonnen hatten, um das 17-fache angestiegen war (Loo et al. 2017). Aufgrund ihrer anderen pharmakokinetischen Eigenschaften unterscheiden sich die NOAK´s bei den Empfehlungen des perioperativen Managements von denen der VKA´s (Krabbe and Bauersachs 2016). Wird eine Unterbrechung der Medikation mit NOAK´s durch einen chirurgischen Eingriff notwendig, ist in den meisten Fällen durch die

kurze Halbwertszeit keine Bridgingtherapie notwendig (Doherty et al. 2017). Auch die *EHRA Guidelines* empfehlen in der Regel kein Bridging. Bei Eingriffen mit geringem Blutungsrisiko, können die NOAK's fortgeführt werden. Der Eingriff sollte jedoch nicht während des Spitzenspiegels erfolgen. Von einem Bridging wird außerdem abgesehen, weil die antikoagulatorische Wirkung gut vorhersehbar ist. Dadurch ist eine geplante kurzzeitige perioperative Unterbrechung der NOAK's möglich im Gegensatz zu den VKA's. Bei größeren Eingriffen können die NOAK's pausiert werden. Ob postoperativ eine Heparinapplikation zur Thromboseprophylaxe notwendig ist, hängt von der Dauer des Pausierens ab, welches wiederum abhängig von der Art des Eingriffs ist (Heidbuchel et al. 2013). Da neurochirurgische Eingriffe mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sind, lässt sich jedoch die Empfehlung des perioperativen Fortführens nicht direkt auf die Neurochirurgie übertragen. Ein kurzzeitiges Absetzen könnte jedoch für neurochirurgische Eingriffe realisierbar sein, ist aber abhängig von der Dauer des Pausierens. Liew und Douketis weisen in ihrem Review ebenfalls daraufhin, dass eine konkrete Empfehlung zum perioperativen Management der NOAK's derzeit noch nicht besteht und dass für das spezielle perioperative Management eine Orientierung an den *ACCP Guidelines* sinnvoll wäre (Liew and Douketis 2013). Ein generelles Bridging sollte bei den NOAK's nicht durchgeführt werden, jedoch sollte bei hohem thromboembolischen Risiko des Patienten ein Bridging in Erwägung gezogen werden (Douketis et al. 2012).

In einer deskriptiven retrospektiven Analyse von neurochirurgischen Patienten, wurde nach Faktoren, welche das Blutungsrisiko beeinflussen, gesucht. Dies ist eine der ersten Studien, die sich auch mit dem perioperativen Management von NOAK's in der Neurochirurgie auseinandergesetzt hat. Von 1353 evaluierten Patienten wurden 30 Patienten mit NOAK's therapiert. Bei diesen Patienten trat in 13,3% eine perioperative Blutung auf. Hierbei ist hervorzuheben, dass die Blutungen vor allem bei den Patienten auftraten, die die letzte NOAK Dosis <24h vor der Operation eingenommen hatten. Dies trat vor allem bei Patienten auf, die wegen einer traumatischen Kopfverletzung einen chirurgischen Eingriff benötigten und die Zeit zwischen letzter NOAK Einnahme und Eingriff verkürzt

war. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass vor allem eine erhöhte Blutungsgefahr unter einer NOAK Therapie bei neurochirurgischen Eingriffen besteht, wenn die letzte NOAK Gabe weniger als 24h präoperativ erfolgte, wie dies bei Notfallinterventionen auftritt (Crocì et al. 2017). Eine prospektive Studie mit einer nicht spezifisch neurochirurgischen Kohorte mit NOAK Vormedikation zeigte, dass schwere Blutungen bei Patienten, die eine Bridgingtherapie erhielten, häufiger vorkamen (2,7%), als bei Patienten, die kein Bridging erhielten (0,5%) (Beyer-Westendorf et al. 2014). Bis dato gibt es keine speziellen Richtlinien und Empfehlungen bezüglich des perioperativen Managements der NOAK's in der Neurochirurgie (Crocì et al. 2017, Skardelly et al. 2018). Die behandelnden Ärzte müssen daher Entscheidungen bezüglich des perioperativen Managements der NOAK's fällen, ohne auf evidenzbasierte Strategien zurückgreifen zu können. Somit bleiben zur Orientierung nur wenige Veröffentlichungen, die alle auf Empfehlungen basieren, sowie eigene Erfahrungswerte, um eine bestmögliche perioperative Betreuung dieser Patienten zu erreichen.

Es lässt sich schlussfolgern, dass ein generelles Bridging bei einer Therapie mit NOAK's nicht zu empfehlen ist (Heidbuchel et al. 2013, Liew and Douketis 2013, Doherty et al. 2017, Spyropoulos and Douketis 2012). Jedoch muss für jeden Patienten abgewogen werden, wie hoch das thromboembolische als auch das Blutungsrisiko ist, um daraus eine entsprechende perioperative Strategie zu entwickeln. Der vorliegende Survey zeigt, dass die Mehrzahl der neurochirurgischen Abteilungen Patienten, die mit NOAK's behandelt werden, mit zunehmenden thromboembolischen Risiko perioperativ bridgen (niedriges 44%, mittleres 68% und hohes thromboembolisches Risiko in 78%).

4.5 Perioperatives Management der TAH und DPH

Bei der Auswertung des Surveys zeigte sich bei den TAH und der DPH die stärkste Heterogenität beim perioperativen Management zwischen den verschiedenen deutschen neurochirurgischen Zentren. Deutlich zu erkennen war dies bei der Frage, in der die Patienten nach ihrem thromboembolischen Risiko

in Gruppen eingeteilt wurden. Beim mittleren bzw. hohen thromboembolischen Risiko erfolgte bei einer Vormedikation mit TAH in 38% bzw. 35% der Zentren ein Absetzen mit Bridging, in 39% bzw. 22% ein Absetzen ohne Bridging und in 17% bzw. 35% eine perioperative Fortführung der Vormedikation bei einem neurochirurgischen Eingriff. In einer weiteren Frage bezüglich einer TAH und DPH Vormedikation wurden die Patienten noch einmal speziell nach ihren Vorerkrankungen eingeteilt (stabile koronare Herzerkrankungen; Z.n. Herzinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate; Stentanlage innerhalb oder nach der kritischen Phase) und auch hier zeigten sich deutliche Diskrepanzen beim perioperativen Management zwischen den Kliniken. Diese Ergebnisse signalisieren deutliche Unsicherheiten beim perioperativen Management mit TAH und der DPH. Wie bereits im Verlauf erwähnt, stellen Heparine eigentlich keinen kausalen Ersatz für TAH dar, da die Wirkungsprofile unterschiedlich sind (Hoffmeister et al. 2010). Die Thrombozytenadhäsion gilt als primäres Problem bei der Entstehung von arteriellen Thrombosen (Sim et al. 2004). Heparine haben jedoch keine plättchenhemmende Wirkung und somit entfällt die Schlüsselfunktion zur Prävention von Schlaganfällen und Myokardinfarkten (Capodanno et al. 2015). Außerdem kann die Verwendung von UFH laut Studien sogar potenziell schädlich wirken, da die Thrombozyten sogar aktiviert werden können, anstatt, wie die TAH, die Funktion der Thrombozyten zu unterdrücken (Hirsh et al. 2001). Bei der Auswahl des Medikaments zur Bridgingtherapie im Survey fällt auf, dass die Kliniken in 18,3% bei ASS und in 21,5% bei der DPH, unfraktioniertes Heparin zur Bridgingtherapie verwenden. Dieses Ergebnis ist kontrovers zu aktuellen Empfehlungen in der Literatur. Die europäische *ESC/ESA* Leitlinie äußert sich kritisch zum Thema Bridging mit NMH und empfiehlt, dass dieses Vorgehen vermieden werden sollte. Für kraniale und spinale Eingriffe wird empfohlen, die ASS-Therapie mindestens 7 Tage vor dem Eingriff abzusetzen (Kristensen et al. 2014). Hingegen äußerten sich die aktuellen *ACCP Guidelines* zum Thema Bridging bei TAH nicht. Sie empfehlen bei kleineren als auch nicht-kardiologischen Eingriffen die TAH perioperativ fortzuführen, anstelle eines Absetzens der TAH für 7-10 Tage. Patienten, die ein moderates oder hohes thromboembolisches Risikoprofil aufweisen, könnten von einem Fortführen der

TAH profitieren, jedoch muss dieses Vorgehen wegen der erhöhten Blutungsgefahr mit Vorsicht betrachtet werden. Bei Patienten mit einem niedrigen thromboembolischen Risiko wird empfohlen, ASS für 7-10 Tage abzusetzen. Für Patienten, die sich noch in der kritischen Phase nach einer Stentanlage befinden (bei unbeschichteten Stents <6 Wochen und bei beschichteten Stents <6 Monate) wird empfohlen, den Eingriff, wenn möglich, zu verschieben. Falls dies nicht möglich ist, sollte die duale Plättchenhemmung fortgeführt werden (Douketis et al. 2012). Diese Empfehlungen der *ACCP Guidelines* beziehen sich jedoch erneut nicht speziell auf neurochirurgische Eingriffe. Die aktuellen Leitlinien geben somit zwar einige Empfehlungen für den Umgang mit TAH, jedoch gibt es keine konkreten Strategien zum perioperativen Management der TAH bei neurochirurgischen Eingriffen (Fleisher et al. 2014, Kristensen et al. 2014, Douketis et al. 2012). Nachfolgend werden aktuelle Studien mit den Ergebnissen der vorliegenden Survey Studie verglichen und diskutiert.

Eine retrospektive Studie an operierten Patienten von Capodanno et al. bestätigt ebenfalls, dass Bridging von TAH mit Heparin bei Stent-Patienten nicht gerade selten, sondern eher als gängige Praxis in Kliniken vorkommt. In dieser Studie erhielten 251/515 Patienten eine Bridgingtherapie mit LMWH und bei 264/515 Patienten wurde die Vormedikation fortgeführt. Es zeigte sich, dass ein Bridging für Patienten mit Stent potenziell schädlich sein kann, da das Risiko einer schweren kardiologischen oder zerebrovaskulären Komplikation (MACCE = major adverse cardiac and cerebrovascular events) um das 10-12-fache erhöht war, im Vergleich zu den Patienten, welche die Medikation fortführten. Auch das Blutungsrisiko war bei den Patienten, welche ein Bridging erhielten, fast auf das Doppelte erhöht (21,9% im Vergleich zu 11,7%) (Capodanno et al. 2015). Eine ähnliche retrospektive Studie, die hingegen das perioperative Absetzen der TAH bei Stent-Patienten untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass dieses Vorgehen ebenfalls mit einer höheren Inzidenz an MACCE verbunden ist, im Vergleich zu den Patienten, welche die Medikation fortführten. Dabei traten nach 30 Tagen in der Gruppe, welche die TAH abgesetzt hatten, 7,5% MACCE auf mit einer Letalität von 2,7%, im Vergleich zu 0,3 % MACCE und 0,3% Letalität in der Gruppe, welche die TAH fortgeführt hatten (Rossini et al. 2015). Eine weitere

Studie hingegen, welche Risikofaktoren für MACCE bei Stent-Patienten, die einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden, untersuchte, zeigte, dass ein Absetzen der TAH in der perioperativen Zeit nicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von MACCE verbunden war (Hawn et al. 2013). Die retrospektiven Studien von Rossini et al. und Hawn et al. kamen somit zu gegensätzlichen Ergebnissen. Die in Spanien durchgeführte Survey Studie von Vazquez-Alonso et al., die sich wie die vorliegende Studie ebenfalls auf kraniale Eingriffe bezieht, kam zu vergleichbaren Ergebnissen. In dieser Studie wurde bei niedrigem thromboembolischen Risiko die ASS Therapie in 78% der befragten spanischen Kliniken pausiert, vergleichbar wie in der vorliegenden Survey Studie in 76%. Bei hohem thromboembolischen Risiko wurde in 30% die TAH während einer Kraniotomie fortgeführt, ebenfalls wieder vergleichbar wie in der vorliegenden Survey Studie in 35%. Bei Stent-Patienten berichtet Vazquez-Alonso et al., dass beide Medikamente der DPH (ASS und Clopidogrel) in 44% abgesetzt wurden und in 53% wurde nur ASS fortgeführt (Vazquez-Alonso et al. 2015). Im Vergleich dazu wird in der vorliegenden Studie bei einer DPH innerhalb der kritischen Phase nach Stentanlage in 42% sowie nach der kritischen Phase in 38% ASS fortgeführt und der ADP-Rezeptorblocker abgesetzt. Ein perioperatives Absetzen der antithrombozytären Therapie durch chirurgische Interventionen erhöht das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses v.a. bei Patienten, die bereits eine vorausgegangene perkutane koronare Intervention erhielten sowie bei Stent-Patienten in der kritischen Phase (Plumer et al. 2017). Eine perioperative Bridgingtherapie mit Heparin ergibt bei diesen Patienten mechanistisch wenig Sinn und ist somit auch keine sinnvolle Option für das perioperative Management der TAH in der Neurochirurgie (Capodanno et al. 2015, Hoffmeister et al. 2010). Fraglich ist daher, warum das Bridging bei Patienten, die mit TAH behandelt werden, nicht unüblich ist. Eine Bridgingtherapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren um ASS zu überbrücken, wird bisher selten angewandt (Hoffmeister et al. 2010). Auch das Fortführen der TAH ist durch das erhöhte Blutungsrisiko bei neurochirurgischen Eingriffen kritisch zu betrachten (Kristensen et al. 2014). Für neurochirurgische Eingriffe bei Patienten, die mit TAH behandelt werden, ergibt sich also eine schwierige Situation, in der das thromboembolische bzw.

kardiovaskuläre Risiko beim Absetzen der Medikation gegen das Blutungsrisiko während des Eingriffs durch das Fortführen der Medikation abgewogen werden muss. Zusammenfassend lässt sich eruieren, dass es bis dato keine konkreten Richtlinien in der Neurochirurgie für das perioperative Management der Patienten, die mit TAH bzw. einer DPH behandelt werden, gibt.

4.6 Medikamente zum Einsatz einer Bridgingtherapie

Die Auswahl des Heparins zur Bridgingtherapie in der Neurochirurgie erscheint recht homogen in Deutschland zu sein. So gaben ca. 3/4 der Zentren an, ein NMH für die Bridgingtherapie zu verwenden. Enoxaparin (z.B. Clexane®) war mit 48 - 49% führend unter den niedermolekularen Heparinen. Bei der Betrachtung der einzelnen Heparine wurde UFH ebenfalls unabhängig zur Vormedikation am zweithäufigsten mit 18 - 22% verwendet.

Die Bridgingtherapie wurde früher klassisch mit UFH, welches für diese Therapie auch zugelassen ist, durchgeführt. Seit Mitte der 90er Jahre kamen die NMH zu der Wirkstoffklasse der parenteralen Antikoagulanzen hinzu. Diese sind jedoch bis heute nicht offiziell zur Bridgingtherapie zugelassen und laufen daher unter dem sogenannten Off-Label-Use. Da die NMH allerdings viele Vorteile gegenüber den UFH bieten, werden sie mittlerweile häufiger eingesetzt (Spyropoulos et al. 2006, Bauersachs et al. 2007). Die wesentlichen Vorteile sind die subkutane gewichtsadaptierte Applikation ein bis zweimal täglich ohne Laborkontrollen, die damit verbundene Möglichkeit zur ambulanten Applikation, die wiederum Kosten und Hospitalisierungszeit senkt, sowie ein geringeres HIT1 (Heparininduzierte Thrombozytopenie) Risiko (Bauersachs et al. 2007, Kristensen et al. 2014). Des Weiteren gibt es größere Kohortenstudien zu NMH als für UFH, welche die Wirksamkeit von NMH aufzeigten und ihre Sicherheit bei der Bridgingtherapie belegen (Kovacs et al. 2004, Douketis et al. 2004, Omran et al. 2007, Dunn et al. 2007). Die achte Ausgabe der *ACCP Guidelines* empfiehlt für Patienten, die eine zeitweilige Unterbrechung der VKA-Therapie benötigen, aufgrund der Vorteile und falls realisierbar, eine ambulante NMH Bridgingtherapie anstatt einer stationären UFH Bridgingtherapie (Ansell et al.

2008). Eine Studie aus Dresden aus dem Jahre 2005 zeigte ebenfalls, dass von 311 Bridgingtherapien 92% mit NMH durchgeführt wurden (Halbritter et al. 2005) und bestätigt somit ebenfalls die Verwendung von NMH in der klinischen Praxis. Auch in der ORBIT-AF Studie wurde ebenfalls in 73% NMH und nur in 15% UFH bei den ausgewerteten Eingriffen als Bridgingtherapie verwendet (Steinberg et al. 2015). Eine Survey Studie zum Thema postoperative Thromboseprophylaxe in der Neurochirurgie von Rachinger et al., die ebenfalls an deutschen neurochirurgischen Zentren durchgeführt wurde, zeigte, dass am häufigsten Enoxaparin in 37 - 44% und am zweithäufigsten Certoparin mit 17 - 18% zur Thromboseprophylaxe verwendet wird. UFH wurde nur in 7 - 16% der Zentren verwendet (Rachinger et al. 2011).

4.7 Präoperatives Zeitmanagement der Bridgingtherapie beim Absetzen der Vormedikation

Bei der Auswertung der Frage zum präoperativen Zeitmanagement einer Bridgingtherapie zeigte die Auswertung ebenfalls eine leichte Diskrepanz der verschiedenen neurochirurgischen Kliniken. Die VKA's, ASS und auch die DPH wurden in über 50% der Kliniken bereits >7. Tage präoperativ abgesetzt. Spätestens zwischen dem 7.-4. Tag setzte der Rest der Kliniken die VKA's (46%), ASS (38%), und die DPH (24%) präoperativ ab. Die NOAK's werden hingegen in den meisten neurochirurgischen Zentren (56%) erst zwischen dem 3.-1. Tag präoperativ abgesetzt. Da es verschiedene VKA's gibt, muss das perioperative Management entsprechend angepasst werden (Hoffmeister et al. 2010). Warfarin ist weltweit der am häufigsten verwendete VKA (Kristiansen et al. 2000), entsprechend beziehen sich die meisten Studien auch auf Warfarin. Beispielsweise empfehlen die *ACCP Guidelines* ein Absetzen der VKA-Therapie mindestens 5 Tage präoperativ. Diese Angabe bezieht sich speziell auf Warfarin und nicht auf alle VKA's (Douketis et al. 2012). In Deutschland wird Phenprocoumon am häufigsten verwendet, entsprechend müssen sich die Ärzte an dessen Halbwertszeit orientieren (Langer and Ziemer 2009). Für Phenprocoumon wird ein Absetzen von 7 Tagen präoperativ empfohlen (Hoffmeister et al. 2010). In einer prospektiven Studie aus Dresden wurde die

Bridgingtherapie im Durchschnitt 6 Tage (4-9 Tage) präoperativ begonnen (Halbritter et al. 2005). Die *ESC/ESA Guidelines* empfehlen die Bridgingtherapie mit Heparin präoperativ zu beginnen, wenn sich der INR unter 2 befindet (Kristensen et al. 2014). Im Review von Baron et al. wird ein INR von <1,5 für Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko empfohlen. Bei Eingriffen innerhalb geschlossener Räume, wie es bei intrakraniellen Eingriffen der Fall ist, ist ein INR von <1,2 beschrieben worden (Baron et al. 2013).

Beim präoperativen Management der NOAK's muss beachtet werden, dass die Halbwertszeiten kürzer sind als die der VKA's. Die *EHRA Guidelines* empfehlen bei Eingriffen mit geringem Blutungsrisiko und normaler Nierenfunktion die NOAK's 24h vor dem Eingriff abzusetzen. Bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko, zu denen neurochirurgische Eingriffe zählen, sollen die NOAK's 48h vor dem Eingriff abgesetzt werden. Die *EHRA Guidelines* äußern sich jedoch kritisch zu einer Bridgingtherapie (Heidbuchel et al. 2013). Spezielle Empfehlungen für die Neurochirurgie gibt es jedoch nicht. Mehr als die Hälfte der befragten Kliniken in der vorliegenden Studie, setzten die NOAK's im Zeitraum 3. - 1. Tag präoperativ ab. Dieses Ergebnis korreliert mit den spärlich veröffentlichten Daten.

In ca. 60% der deutschen neurochirurgischen Abteilungen wurde ASS mehr als 7 Tage präoperativ mit einer begleitenden perioperativen Bridgingtherapie abgesetzt. Eine andere Survey Studie, die ebenfalls Neurochirurgen in Deutschland zum Thema Handhabung einer präoperativ bestehenden Medikation mit ASS vor neurochirurgischen Eingriffen befragte, kam auch zu dem Ergebnis, dass ASS durchschnittlich 7,3 Tage präoperativ abgesetzt wird. Aus dieser Studie geht jedoch nicht hervor, wie das weitere perioperative Management aussieht (Korinth 2006). Die Empfehlungen der *ESC/ESA Guidelines* bestätigen dies und empfehlen bei neurochirurgischen Eingriffen die ASS Medikation mindestens 7 Tage vor dem Eingriff zu pausieren (Kristensen et al. 2014). Jedoch muss immer das thromboembolische Risiko gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Vázquez-Alonso et al. kamen zu anderen Ergebnissen. In ihrer Studie wurde ASS bei geringem thromboembolischem Risiko in 78% nur 5 Tage präoperativ abgesetzt (Vazquez-Alonso et al. 2015).

Die DPH wird in der vorliegenden Studie in 73% der Kliniken >7 Tage präoperativ abgesetzt, um dann eine Bridgingtherapie einzuleiten. Die Zeitangabe des präoperativen Absetzens entspricht ebenfalls den Empfehlungen der *ESC/ESA Guidelines* (Kristensen et al. 2014). Da die DPH bei Stent-Patienten eingesetzt wird, muss unbedingt die kritische Phase nach der Stentinsertion beachtet werden, da in dieser Zeit eine adäquate DPH notwendig ist, um lebensbedrohliche Stentthrombosen zu vermeiden (Bauer and Hamm 2015).

4.8 Präoperatives Zeitmanagement beim Absetzen der Vormedikation ohne Bridging

Das Zeitmanagement beim Absetzen der Vormedikation ohne Bridging zeigte ähnliche Ergebnisse, wie beim Absetzen mit Bridging. ASS und die DPH wurden in 55% und 65% >7 Tage präoperativ abgesetzt, die VKA´s wurden in 44% >7 Tage und in 48% zwischen dem 7. – 4. Tag präoperativ abgesetzt. Die NOAK´s wurden mit 60% wieder kurzfristiger zwischen dem 3. – 1. Tag präoperativ abgesetzt. Generell wird empfohlen, die letzte präoperative NOAK Einnahme anhand der biologischen Halbwertszeit zu bestimmen. Bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko empfehlen die *ESC/ESA Guidelines* die letzte Einnahme 4 - 5 Halbwertszeiten präoperativ. Postoperativ können die NOAK´s nach 1 - 2 Tagen sowie nach Eingriffen mit hoher Nachblutungsgefahr nach 3 - 5 Tagen postoperativ wieder begonnen werden (Kristensen et al. 2014).

4.9 Postoperative Bridgingtherapie

Da neurochirurgische Eingriffe generell mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden sind, sollte die Bridging- Therapie mit einer Verzögerung postoperativ wieder begonnen werden. Guidelines empfehlen für Eingriffe mit einem hohen Blutungsrisiko, die Bridgingtherapie mit Heparin erst nach 48 - 72h wieder zu beginnen, bei extrem hohen postoperativen Blutungsrisiko sollte sogar auf Heparin verzichtet werden und eine mechanische Thromboseprophylaxe angewendet werden (Douketis et al. 2008, Spyropoulos and Douketis 2008). Jedoch ist dies für Patienten mit einem hohen thromboembolischen Risiko

kritisch zu betrachten und das generell erhöhte Thromboserisiko nach neurochirurgischen Eingriffen darf auch nicht außer Acht gelassen werden. Die Auswertungen zeigten keine konkrete Abhängigkeit zwischen dem Wiederbeginn der Bridgingtherapie und der Vormedikation. In über der Hälfte der neurochirurgischen Zentren, wird die Bridgingtherapie am dritten postoperativen Tag oder später begonnen (VKA 51%; NOAK's 51%; ASS 53%; DPH 58%). Jedoch wird in 1/3 der Kliniken bereits am ersten Tag postoperativ die Bridgingtherapie mit Heparin wieder begonnen (VKA 36%; NOAK's 33%; ASS 32%; DPH 29%). Diese verschiedenen Ergebnisse könnten möglicherweise auf eine fehlende Differenzierung zwischen therapeutischer und prophylaktischer Dosierung der Bridgingtherapie in der vorliegenden Umfrage zurückzuführen sein. Aus Empfehlungen geht hervor, dass eine therapeutische Bridgingtherapie erst am 2. – 3. Tag postoperativ wieder begonnen werden sollte (Lazio and Simard 1999, Dunn et al. 2007). Hingegen wird Heparin in der prophylaktischen Dosierung häufig schon am ersten Tag postoperativ wieder begonnen (Rachinger et al. 2011). In der Survey Studie von Vazquez-Alonso et al., welche sich auch auf neurochirurgische Eingriffe bezieht, war der postoperative Wiederbeginn der Bridgingtherapie mit den NMH different zu der vorliegenden Studie. So gaben 19% an nach 12h, 24% nach 24h, 14% nach 36h, 19% nach 72h und 5% nach >72h die Bridgingtherapie wiederzubeginnen (Vazquez-Alonso et al. 2015). Bei der postoperativen Bridgingtherapie gibt es für die Neurochirurgie keine definitiven zeitlichen Angaben über den Wiederbeginn. Wichtig ist aber, das postoperative Blutungsrisiko einschätzen zu können, um eine adäquate Hämostase zu erreichen, da ein zu früher Wiederbeginn Einfluss auf postoperative Blutungen haben kann.

4.10 Dauer der Bridgingtherapie

Die postoperative Dauer der Bridgingtherapie zeigte einen deutlichen Unterschied zwischen den verschiedenen Kliniken. Dabei wurde eine Verteilung der postoperativen Bridging Dauer in Form einer Gaußschen Normalverteilung beobachtet, mit einem Anstieg ab der ersten postoperativen Woche (VKA 14%; NOAK's 23%; ASS 28%; DPH 19%), einem Peak innerhalb der zweiten (VKA

31%; NOAK's 38%; ASS 49%; DPH 40%) und einem Abfall ab der 2 - 3 postoperativen Woche (VKA 28%; NOAK's 24%; ASS 15%; DPH 25%). In der Studie von Halbritter et al. mit 311 Bridging Fällen, wurde die Bridgingtherapie durchschnittlich 9 Tage (5 - 16 Tage) postoperativ fortgeführt (Halbritter et al. 2005). Die internationale Studie von Kovacs et al. hatte eine postoperative Dauer der Bridgingtherapie von 5 Tagen (Kovacs et al. 2004). Allgemein wird auch häufig die postoperative Zeit anhand des Ziel INR's der VKA Therapie festgelegt (Hoffmeister et al. 2010, Spyropoulos and Douketis 2012, Kristensen et al. 2014). Die aktuellen Empfehlungen zur postoperativen Dauer der Bridgingtherapie beziehen sich jedoch fast ausschließlich auf eine Vormedikation mit VKA's.

4.11 Perioperatives Management bei verschiedenen neurochirurgischen Eingriffen

Bei der letzten Frage wurden die Neurochirurgen noch etwas genauer zum perioperativen Management der Antikoagulation/TAH hinsichtlich der verschiedenen Eingriffsarten in der Neurochirurgie befragt. Besonders auffallend war hier, dass bei allen vier Vormedikationen (VKA's, NOAK's, ASS, DPH) bei „Schädelhirntrauma, Blutungen und Schlaganfall“ die Vormedikation am häufigsten abgesetzt wurde ohne dass ein Bridging stattfand (VKA 60%; NOAK's 62%; ASS 76%; DPH 55%). Die genannten Eingriffsarten sind allesamt akut eintretende Notfallsituationen, somit nicht elektiv planbar. Die Zahl an Notfallinterventionen bei Patienten unter einer Antikoagulation/TAH ist zunehmend. Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Antikoagulanzen behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko eine intrakranielle Blutung zu entwickeln (Litmathe 2016).

Die NOAK's zeigten in randomisierten kontrollierten Studien ein signifikant niedrigeres Risiko für spontane intrakranielle Blutungen im Vergleich zu Warfarin (Chai-Adisaksopha et al. 2014, Loftus 2016). Bei Schädel-Hirn-Traumata und ZNS-Blutungen bleibt keine Zeit, um den Eingriff im Voraus zu planen, ein schnelles Handeln ist somit überlebensnotwendig für den Patienten. Dabei ist es wichtig, den aktuellen Gerinnungszustand des Patienten zu

überblicken, um eine ggfs. notwendige Antagonisierung der Vormedikation einleiten zu können und den Zustand der Gerinnung durch Bluttransfusionen und z.B. Prothrombinkonzentrat anzuheben (Gerlach and Lapp 2014). Die Therapie mit den Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern sollte nach dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung unverzüglich unterbrochen werden. Evidenzbasierte Strategien aus kontrollierten Studien für dieses Management fehlen jedoch ebenfalls (Loftus 2016).

Beim perioperativen Management der VKA's bei den speziellen neurochirurgischen Eingriffen waren sich die Kliniken recht einig. Ausgenommen von „SHT, Blutungen und Schlaganfall“ wurde am häufigsten bei den verschiedenen Eingriffen gebridged (74% - 86%). Auch bei der Vormedikation mit NOAK's handeln die Kliniken recht einheitlich. In ca. 2/3 der Fälle (56% - 69%) wurde bei den verschiedenen Eingriffen, außer bei „SHT, Blutungen und Schlaganfall“, gebridged und zu 1/3 (28% - 37%) wurden die NOAK's abgesetzt ohne Bridging. Dies zeigt eindeutig einen Trend in Richtung Bridging beim perioperativen Management der Antikoagulanzen in Deutschland. Stark heterogene Vorgehensweisen der Kliniken zeigten sich hingegen bei den Vormedikationen mit ASS und der DPH bei den verschiedenen Eingriffen. Bei den „Kleineingriffen“ fällt diese Unstimmigkeit am stärksten auf, die DPH wird in 35% gebridged, in 33% wird sie abgesetzt ohne zu bridgen und in 24% wird ASS fortgeführt und das 2. Medikament abgesetzt. Bis dato gibt es keine vergleichbaren Studien, die das perioperative Management von Antikoagulanzen und TAH bei den verschiedenen neurochirurgischen Eingriffen untersucht haben.

4.12 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich für Eingriffe in der Neurochirurgie eruieren, dass ein adäquat geplantes perioperatives Management der Risikopatienten, die mit Antikoagulanzen/TAH behandelt werden, mittels eines Standardprotokolls sinnvoll ist, um das thromboembolische sowie das Blutungsrisiko perioperativ zu balancieren. Es fehlt jedoch die notwendige Evidenz für das richtige perioperative Management dieser antithrombotisch behandelten Patienten bei neurochirurgischen Eingriffen. Der Survey zeigte eine stark heterogene Vorgehensweise zwischen den verschiedenen deutschen neurochirurgischen Abteilungen beim perioperativen Management von antithrombotisch behandelten Patienten auf. Die bestehende Unsicherheit des optimalen Vorgehens spiegelt sich in den Ergebnissen vor allem beim Management der TAH wider sowie beim perioperativen Zeitmanagement und beim Management der verschiedenen Eingriffsarten in der Neurochirurgie. Die höchste Übereinstimmung wurde beim Bridging bei Patienten, die mit VKA's behandelt werden, festgestellt. Auch Patienten, welche eine NOAK Therapie erhalten und ein mittleres oder hohes thromboembolisches Risiko haben, erhalten in der Mehrzahl der befragten Kliniken eine perioperative Bridgingtherapie.

Ob ein perioperatives Fortführen der Vormedikation in Frage kommt, ein Absetzen mit Bridging oder ein Absetzen ohne Bridging am besten geeignet wäre, muss immer individuell am Risikoprofil der Patienten für thromboembolische Ereignisse und am Blutungsrisiko des entsprechenden Eingriffes angepasst werden. Prospektive Studien, welche zur Entscheidungsfindung für das optimale perioperative Management beitragen könnten und die eine standardisierte Bridgingtherapie mit NMH in der Neurochirurgie ermöglichen würden, fehlen bislang (Niemi and Armstrong 2010). Fakt ist allerdings, dass aus nicht neurochirurgischen Studien hervorgeht, dass eine perioperative Bridgingtherapie bei einer Medikation mit TAH kritisch betrachtet werden sollte (Capodanno et al. 2015) und auch bei Patienten, die mit VKA's behandelt werden, nur bei mittlerem bzw. hohem thromboembolischem Risiko in Frage kommen sollte (Douketis et al. 2015, Douketis et al. 2008, Douketis et al. 2012, Steinberg et al. 2015).

Da in der vorliegenden Studie die befragten neurochirurgischen Zentren bei der Mehrzahl der antikoagulierten Patienten ein perioperatives Bridging durchführen, ist anzunehmen, dass die Erfahrungen der verschiedenen Zentren hierzu jedoch positiv sind, ansonsten hätte dies zu einer Änderung des perioperativen Managements führen müssen (Skardelly et al. 2018).

Abschließend lässt sich eruieren, dass die vorliegende Studie deutliche Unterschiede im perioperativen Management von TAH und Antikoagulanzen in den deutschen Neurochirurgie Zentren aufgezeigt hat und randomisierte prospektive Studien dringend notwendig sind, um ein für die Neurochirurgie passendes Standardprotokoll mit einer risikoadaptierten Patienteneinteilung zu ermöglichen. Dabei wäre eine prospektive multizentrische Studie mit verschiedenen Standardprotokollen denkbar, da wie die vorliegende Studie zeigt, ohnehin eine große Diskrepanz in den deutschen neurochirurgischen Zentren zwischen dem präoperativen Absetzen, der perioperativen Handhabung, dem postoperativen Wiederbeginn der Vormedikation sowie der Dauer der Bridgingtherapie besteht.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Survey Studie verfolgte das Ziel, den aktuellen Stand des perioperativen Managements von Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern in den eigenständigen deutschen neurochirurgischen Abteilungen zu erfassen und auszuwerten. Neurochirurgische Eingriffe sind generell mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden. Bedingt durch das OP-Gebiet können daher schwerwiegende Konsequenzen durch Blutungen entstehen, hinzu kommt erschwerend ein generell erhöhtes postoperatives Thromboserisiko (Bauersachs et al. 2007, Spandorfer 2001, Rachinger et al. 2011). Bei Risikopatienten, welche eine Medikation mit Antikoagulanzen/TAH erhalten, kann zwar das Thromboserisiko beim Fortführen der Medikation verringert werden, allerdings ist das Blutungsrisiko dieser Patienten perioperativ erhöht. Durch das Zusammentreffen eines erhöhten thromboembolischen Risikos sowie eines erhöhten Blutungsrisikos entsteht eine Herausforderung für die behandelnden Neurochirurgen (Niemi and Armstrong 2010). Da die Anzahl der Patienten, die unter einer antithrombotischen Therapie stehen, stetig zunimmt, sind entsprechend mehr Eingriffe in der Neurochirurgie von dieser Problematik betroffen. In der Umfrage wurden die perioperativen Vorgehensweisen bei einer bestehenden Antikoagulation/TAH wie folgt gegliedert:

- Das Medikament wird abgesetzt und es erfolgt ein perioperatives "Bridging"
- Das Medikament wird abgesetzt, es erfolgt kein perioperatives "Bridging"
- Die Einnahme des Medikaments wird perioperativ fortgeführt.

Methodik: Diese Survey Studie umfasste 141 kontaktierte neurochirurgische Kliniken in Deutschland. Für die Beantwortung der 10 Fragen des Online Surveys wurde aus jeder neurochirurgischen Klinik ein Arzt für die Befragung vom Chefarzt der jeweiligen Klinik auserwählt. Es gingen 84 ausgewertete Surveys hervor, somit ergibt sich eine Rücklaufquote von 60%. Alle Teilnehmer erhielten einen identischen Online Fragebogen per E-Mail.

Ergebnisse: In 60,7% der Kliniken liegt kein Standardprotokoll zum perioperativen Management vor. Die Ergebnisse der Survey Studie zeigten, dass vor allem beim Management der TAH beträchtliche Unterschiede beim

perioperativen Management in den deutschen neurochirurgischen Abteilungen vorliegen. So besteht vor allem beim mittleren/hohen thromboembolischen Risiko Unsicherheit, ob die TAH gebridged (38%/35%), abgesetzt ohne zu bridgen (39%/22%) oder fortgeführt (17%/35%) werden sollten. Wohingegen die Vitamin-K-Antagonisten weitestgehend unabhängig vom thromboembolischen Risiko am häufigsten perioperativ gebridged werden (niedriges Risiko 61%; mittleres Risiko 87%; hohes Risiko 89%). Außerdem fand der Survey heraus, dass in über 48% der Kliniken vor allem Enoxaparin unabhängig zur Vormedikation für eine Bridgingtherapie eingesetzt wurde. UFH wurde in über 18% der Kliniken am zweithäufigsten zum Bridgen verwendet.

Diskussion: Die vorliegende Survey Studie zeigt weitreichende Unsicherheiten beim perioperativen Management der antithrombotisch behandelten Patienten in der Neurochirurgie auf. Unklar ist bis zum heutigen Zeitpunkt, ob ein Bridging mit Heparinen vor allem bei einer Medikation mit TAH/DPH sinnvoll ist, da diese Medikamente unterschiedliche Indikationen aufweisen. Wird die vorbestehende Medikation mit den Antikoagulanzen/TAH präoperativ abgesetzt, könnte sich das perioperative Thromboserisiko erhöhen, führt man hingegen die Medikation perioperativ fort, könnte sich das Blutungsrisiko erhöhen. Eine Bridgingtherapie wird laut den ACCP Guidelines vor allem für Hochrisikopatienten empfohlen (neurochirurgische Eingriffe wurden ausgeschlossen). In dem vorliegenden Survey wurde aber eine Bridgingtherapie unabhängig vom thromboembolischen Risiko bei einer VKA Medikation bevorzugt. Auch die NOAK's, welche eigentlich durch eine kurze Halbwertszeit eine einfachere perioperative Vorgehensweise erlauben würden, wurden beim niedrigen thromboembolischen Risiko in 44%, beim mittleren in 68% als auch beim hohen in 78% gebridged. Durch die fehlende Evidenz sowie kaum vorhandene Standardprotokolle der Kliniken, lässt sich das Vorgehen der Neurochirurgen nur auf eine positive Erfahrung der Bridgingtherapie mit Heparinen bei VKA's, NOAK's und den TAH'S zurückführen. Die vorliegende Studie soll als Anregung für prospektive klinische Studien dienen. Ein Vorgehen mit verschiedenen Standardprotokollen wäre dabei denkbar, um ein risikoadaptiertes perioperatives Management für die Neurochirurgie zu konzipieren.

6 Literaturverzeichnis

- ADCOCK, D. M. & GOSSELIN, R. 2015. Direct Oral Anticoagulants (DOACs) in the Laboratory: 2015 Review. *Thromb Res*, 136, 7-12.
- ANSELL, J., HIRSH, J., HYLEK, E., JACOBSON, A., CROWTHER, M. & PALARETI, G. 2008. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133, 160s-198s.
- ANSELL, J. E., BAKHRU, S. H., LAULICHT, B. E., STEINER, S. S., GROSSO, M., BROWN, K., DISHY, V., NOVECK, R. J. & COSTIN, J. C. 2014. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*, 371, 2141-2.
- AWTRY, E. H. & LOSCALZO, J. 2000. Aspirin. *Circulation*, 101, 1206-18.
- BARON, T. H., KAMATH, P. S. & MCBANE, R. D. 2013. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med*, 368, 2113-24.
- BAUER, T. & HAMM, C. 2015. Patienten nach Stentimplantation: Worauf ist zu achten? *Dtsch Arztebl International*, 112, [4].
- BAUERSACHS, R. M., SCHELLONG, S., HAAS, S., GOGARTEN, W., RIESS, H. & OMRAN, H. 2007. Überbrückung der oralen Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen. *Dtsch Arztebl International*, 104, A-1237.
- BEYER-WESTENDORF, J., GELBRICHT, V., FORSTER, K., EBERTZ, F., KOHLER, C., WERTH, S., KUHLSCH, E., STANGE, T., THIEME, C., DASCHKOW, K. & WEISS, N. 2014. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*, 35, 1888-96.
- CANNEGIETER, S. C., ROSENDAAL, F. R. & BRIET, E. 1994. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*, 89, 635-41.
- CAPODANNO, D., MUSUMECI, G., LETTIERI, C., LIMBRUNO, U., SENNI, M., GUAGLIUMI, G., VALSECCHI, O., ANGIOLILLO, D. J. & ROSSINI, R. 2015. Impact of bridging with perioperative low-molecular-weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing non-cardiac surgery. *Thromb Haemost*, 114, 423-31.
- CHAI-ADISAKSOPHA, C., CROWTHER, M., ISAYAMA, T. & LIM, W. 2014. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 124, 2450-2458.
- CHAN, N. C., EIKELBOOM, J. W. & WEITZ, J. I. 2016. Evolving Treatments for Arterial and Venous Thrombosis: Role of the Direct Oral Anticoagulants. *Circ Res*, 118, 1409-24.
- CHOI, Q., KIM, J. E., HYUN, J., HAN, K. S. & KIM, H. K. 2013. Contributions of procoagulants and anticoagulants to the international normalized ratio and thrombin generation assay in patients treated with warfarin: potential role of protein Z as a powerful determinant of coagulation assays. *Thromb Res*, 132, e70-5.
- CROCI, D. M., KAMENOVA, M., GUZMAN, R., MARIANI, L. & SOLEMAN, J. 2017. Novel Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Cranial Surgery. *World Neurosurg*, 105, 841-848.
- DE CATERINA, R., HUSTED, S., WALLENTIN, L., ANDREOTTI, F., ARNESEN, H., BACHMANN, F., BAIGENT, C., HUBER, K., JESPERSEN, J., KRISTENSEN, S. D., LIP, G. Y., MORAIS, J., RASMUSSEN, L. H., SIEGBAHN, A., VERHEUGT, F. W. & WEITZ, J. I. 2012. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol*, 59, 1413-25.

- DE CATERINA, R., HUSTED, S., WALLENTIN, L., ANDREOTTI, F., ARNESEN, H., BACHMANN, F., BAIGENT, C., HUBER, K., JESPERSEN, J., KRISTENSEN, S. D., LIP, G. Y. H., MORAIS, J., RASMUSSEN, L. H., SIEGBAHN, A., VERHEUGT, F. W. A. & WEITZ, J. I. 2013. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 109, 569-579.
- DIEHM, C., STAMMLER, F. & AMENDT, K. 1997. Die tiefe Venenthrombose: Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl International*, 94, A-301.
- DOHERTY, J. U., GLUCKMAN, T. J., HUCKER, W. J., JANUZZI, J. L., ORTEL, T. L., SAXONHOUSE, S. J. & SPINLER, S. A. 2017. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*.
- DOUKETIS, J. D., BERGER, P. B., DUNN, A. S., JAFFER, A. K., SPYROPOULOS, A. C., BECKER, R. C. & ANSELL, J. 2008. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133, 299s-339s.
- DOUKETIS, J. D., JOHNSON, J. A. & TURPIE, A. G. 2004. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med*, 164, 1319-26.
- DOUKETIS, J. D., SPYROPOULOS, A. C., KAATZ, S., BECKER, R. C., CAPRINI, J. A., DUNN, A. S., GARCIA, D. A., JACOBSON, A., JAFFER, A. K., KONG, D. F., SCHULMAN, S., TURPIE, A. G., HASSELBLAD, V. & ORTEL, T. L. 2015. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 373, 823-33.
- DOUKETIS, J. D., SPYROPOULOS, A. C., SPENCER, F. A., MAYR, M., JAFFER, A. K., ECKMAN, M. H., DUNN, A. S. & KUNZ, R. 2012. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141, e326S-e350S.
- DUNN, A. S., SPYROPOULOS, A. C. & TURPIE, A. G. 2007. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost*, 5, 2211-8.
- FANG, M. C., GO, A. S., CHANG, Y., HYLEK, E. M., HENAU, L. E., JENSVOLD, N. G. & SINGER, D. E. 2007. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*, 120, 700-5.
- FLEISHER, L. A., FLEISCHMANN, K. E., AUERBACH, A. D., BARNASON, S. A., BECKMAN, J. A., BOZKURT, B., DAVILA-ROMAN, V. G., GERHARD-HERMAN, M. D., HOLLY, T. A., KANE, G. C., MARINE, J. E., NELSON, M. T., SPENCER, C. C., THOMPSON, A., TING, H. H., URETSKY, B. F. & WIJEYSUNDERA, D. N. 2014. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Executive Summary. *Circulation*, 130, 2215.
- GAGE, B. F., WATERMAN, A. D., SHANNON, W., BOECHLER, M., RICH, M. W. & RADFORD, M. J. 2001. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*, 285, 2864-70.
- GAGE, B. F., YAN, Y., MILLIGAN, P. E., WATERMAN, A. D., CULVERHOUSE, R., RICH, M. W. & RADFORD, M. J. 2006. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*, 151, 713-9.
- GARCIA, D. A., BAGLIN, T. P., WEITZ, J. I. & SAMAMA, M. M. 2012. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141, e24S-e43S.
- GAWAZ, M. & GEISLER, T. 2012. Update orale Plättchenhemmer. *Der Kardiologe*, 6, 195-209.

- GEERTS, W. H., BERGQVIST, D., PINEO, G. F., HEIT, J. A., SAMAMA, C. M., LASSEN, M. R. & COLWELL, C. W. 2008. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133, 381s-453s.
- GERLACH, R. & LAPP, H. 2014. Perioperatives Management von Patienten mit gerinnungshemmenden Medikamenten in der Neurochirurgie. *Neurochir Scan*, 02, 213-232.
- GRANGER, C. B., ALEXANDER, J. H., MCMURRAY, J. J., LOPES, R. D., HYLEK, E. M., HANNA, M., AL-KHALIDI, H. R., ANSELL, J., ATAR, D., AVEZUM, A., BAHIT, M. C., DIAZ, R., EASTON, J. D., EZEKOWITZ, J. A., FLAKER, G., GARCIA, D., GERALDES, M., GERSH, B. J., GOLITSYN, S., GOTO, S., HERMOSILLO, A. G., HOHNLOSER, S. H., HOROWITZ, J., MOHAN, P., JANSKY, P., LEWIS, B. S., LOPEZ-SENDON, J. L., PAIS, P., PARKHOMENKO, A., VERHEUGT, F. W., ZHU, J. & WALLENTIN, L. 2011. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 365, 981-92.
- GROTTKE, O., LIER, H. & HOFER, S. 2017. [Management of hemorrhage in patients treated with direct oral anticoagulants]. *Anaesthesist*.
- HACH-WUNDERLE, V., GERLACH, H. & KONSTANTINIDES, S. 2015. *Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie* [Online]. Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. Available: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf [Accessed 17.10.2017].
- HALBRITTER, K. M., WAWER, A., BEYER, J., OETTLER, W. & SCHELLONG, S. M. 2005. Bridging anticoagulation for patients on long-term vitamin-K-antagonists. A prospective 1 year registry of 311 episodes. *J Thromb Haemost*, 3, 2823-5.
- HAMILTON, M. G., HULL, R. D. & PINEO, G. F. 1994. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery*, 34, 280-96; discussion 296.
- HAMILTON, M. G., YEE, W. H., HULL, R. D. & GHALI, W. A. 2011. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery*, 68, 571-81.
- HAWN, M. T., GRAHAM, L. A., RICHMAN, J. S., ITANI, K. M., HENDERSON, W. G. & MADDOX, T. M. 2013. Risk of major adverse cardiac events following noncardiac surgery in patients with coronary stents. *Jama*, 310, 1462-72.
- HEIDBUCHEL, H., VERHAMME, P., ALINGS, M., ANTZ, M., HACKE, W., OLDGREN, J., SINNAEVE, P., CAMM, A. J. & KIRCHHOF, P. 2013. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 15, 625-51.
- HIRSH, J., WARKENTIN, T. E., SHAUGHNESSY, S. G., ANAND, S. S., HALPERIN, J. L., RASCHKE, R., GRANGER, C., OHMAN, E. M. & DALEN, J. E. 2001. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 119, 64s-94s.
- HOFFMAN, R., BENZ, E. J., SILBERSTEIN, L. E., HESLOP, H., WEITZ, J. & ANASTASI, J. 2013. *Hematology: Diagnosis and Treatment E-Book*, Elsevier Health Sciences.
- HOFFMANN, R. 2013. *Hematology: basis principles and practice*, Elsevier.
- HOFFMEISTER, H. M., BODE, C., DARIUS, H., HUBER, K., RYBAK, K. & SILBER, S. 2010. Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. *Der Kardiologe*, 4, 365-374.
- HORLANDER, K. T., MANNINO, D. M. & LEEPER, K. V. 2003. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med*, 163, 1711-7.

- JAFFER, A. K., AHMED, M., BROTMAN, D. J., BRAGG, L., SESHADRI, N., QADEER, M. A. & KLEIN, A. 2005. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis*, 20, 11-6.
- JAMES, D. N., FERNANDES, J. R., CALDER, I. & SMITH, M. 1997. Low-dose aspirin and intracranial surgery. A survey of the opinions of consultant neuroanaesthetists in the UK. *Anaesthesia*, 52, 169-72.
- KÄMMERER, P. W. & AL-NAWAS, B. 2017. *S3-Leitlinie (Langversion) Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/ Thrombozytenaggregationshemmung* [Online]. Available: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/083-018l_S3_Zahn%C3%A4rztliche-Chirurgie-Antikoagulation-Thrombozytenaggregationshemmung_2018-05.pdf [Accessed 19.07.2017].
- KEARON, C., AKL, E. A., COMEROTA, A. J., PRANDONI, P., BOUNAMEAUX, H., GOLDBERGER, S. Z., NELSON, M. E., WELLS, P. S., GOULD, M. K., DENTALI, F., CROWTHER, M. & KAHN, S. R. 2012. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141, e419S-e496S.
- KEARON, C., GENT, M., HIRSH, J., WEITZ, J., KOVACS, M. J., ANDERSON, D. R., TURPIE, A. G., GREEN, D., GINSBERG, J. S., WELLS, P., MACKINNON, B. & JULIAN, J. A. 1999. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 340, 901-7.
- KNOPE, H. & GRAMS, D. 2013. [Medication use of adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 868-77.
- KORINATH, M. C. 2006. Low-dose aspirin before intracranial surgery--results of a survey among neurosurgeons in Germany. *Acta Neurochir (Wien)*, 148, 1189-96; discussion 1196.
- KORTE, W., CATTANEO, M., CHASSOT, P. G., EICHINGER, S., VON HEYMANN, C., HOFMANN, N., RICKLI, H., SPANNAGL, M., ZIEGLER, B., VERHEUGT, F. & HUBER, K. 2011. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (OGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost*, 105, 743-9.
- KOSCIELNY, J., ZIEMER, S. & VON HEYMANN, C. 2009. Patienten unter oraler Antikoagulation – Perioperatives Bridging. *Hämostaseologie*, 29, 247-255.
- KOVACS, M. J., KEARON, C., RODGER, M., ANDERSON, D. R., TURPIE, A. G., BATES, S. M., DESJARDINS, L., DOUKETIS, J., KAHN, S. R., SOLYMOSS, S. & WELLS, P. S. 2004. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation*, 110, 1658-63.
- KRABBE, B. & BAUERSACHS, R. M. 2016. [Bridging in patients with long-term oral anticoagulation - new recommendations]. *Dtsch Med Wochenschr*, 141, 157-60.
- KRISTENSEN, S. D., KNUUTI, J., SARASTE, A., ANKER, S., BOTKER, H. E., HERT, S. D., FORD, I., GONZALEZ-JUANATEY, J. R., GORENEK, B., HEYNDRIKX, G. R., HOEFT, A., HUBER, K., IUNG, B., KJELDSEN, K. P., LONGROIS, D., LUSCHER, T. F., PIERARD, L., POCOCK, S., PRICE, S., ROFFI, M., SIRNES, P. A., SOUSA-UVA, M., VOUDRIS, V. & FUNCK-BRENTANO, C. 2014. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment

- and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*, 35, 2383-431.
- KRISTIANSEN, C., LASSEN, J. F., DAHLER-ERIKSEN, B. S., DAHLER-ERIKSEN, K., LARSEN, T. B. & BRANDSLUND, I. 2000. Evaluation of a simple dosage scheme for transition from phenprocoumon to warfarin in oral anticoagulation. *Thromb Res*, 98, 157-63.
- LANGER, E. & ZIEMER, S. 2009. [Established anticoagulants in secondary haemostasis--Vitamin K antagonists, heparins]. *Hamostaseologie*, 29, 241-6.
- LAZIO, B. E. & SIMARD, J. M. 1999. Anticoagulation in neurosurgical patients. *Neurosurgery*, 45, 838-47; discussion 847-8.
- LIEW, A. & DOUKETIS, J. 2013. Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant. *Intern Emerg Med*, 8, 477-84.
- LIP, G. Y., LARSEN, T. B., SKJOTH, F. & RASMUSSEN, L. H. 2012. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 60, 738-46.
- LITMATHE, J. 2016. *Neurologische Notfälle: Präklinische und innerklinische Akutversorgung*, Springer Berlin Heidelberg.
- LOFTUS, C. M. 2016. *Anticoagulation and Hemostasis in Neurosurgery*, Springer International Publishing.
- LOO, S. Y., DELL'ANIELLO, S., HUIART, L. & RENOUX, C. 2017. Trends in the prescription of novel oral anticoagulants in UK primary care. *Br J Clin Pharmacol*, 83, 2096-2106.
- LÜDERITZ, B. & PIZZULLI, L. 1998. Serie: Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung – Kardiologische Aspekte. *Dtsch Arztebl International*, 95, A-1732.
- LUXEMBOURG, B., KRAUSE, M. & LINDHOFF-LAST, E. 2007. Basiswissen Gerinnungslabor. *Dtsch Arztebl International*, 104, A-1489.
- MALATO, A., SACCULLO, G., LO COCO, L., CARAMAZZA, D., ABBENE, I., PIZZO, G., CASUCCIO, A. & SIRAGUSA, S. 2010. Patients requiring interruption of long-term oral anticoagulant therapy: the use of fixed sub-therapeutic doses of low-molecular-weight heparin. *J Thromb Haemost*, 8, 107-13.
- MITTAL, R., HUGGINS, N. J. & VARMA, M. K. 2012. A59 A U.K. Survey of Neurosurgical Practice for the Pre-Operative Discontinuation of Aspirin/Clopidogrel. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*, 29, S18.
- NIEMI, T. & ARMSTRONG, E. 2010. Thromboprophylactic management in the neurosurgical patient with high risk for both thrombosis and intracranial bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol*, 23, 558-63.
- OMRAN, H., HAMMERSTINGL, C. & PAAR, W. D. 2007. [Perioperative Bridging with Enoxaparin. Results of the Prospective BRAVE Registry with 779 Patients]. *Med Klin (Munich)*, 102, 809-15.
- PENGO, V., CUCCHINI, U., DENAS, G., ERBA, N., GUAZZALOCA, G., LA ROSA, L., DE MICHELI, V., TESTA, S., FRONTONI, R., PRISCO, D., NANTE, G. & ILICETO, S. 2009. Standardized low-molecular-weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. *Circulation*, 119, 2920-7.
- PERZBORN, E. 2009. Factor Xa inhibitors--new anticoagulants for secondary haemostasis. *Hamostaseologie*, 29, 260-7.
- PERZBORN, E., STRASSBURGER, J., WILMEN, A., POHLMANN, J., ROEHRIG, S., SCHLEMMER, K. H. & STRAUB, A. 2005. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost*, 3, 514-21.
- PISTERS, R., LANE, D. A., NIEUWLAAT, R., DE VOS, C. B., CRIJNS, H. J. & LIP, G. Y. 2010. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*, 138, 1093-100.

- PLUMER, L., SEIFFERT, M., PUNKE, M. A., KERSTEN, J. F., BLANKENBERG, S., ZOLLNER, C. & PETZOLDT, M. 2017. Aspirin Before Elective Surgery-Stop or Continue? *Dtsch Arztebl Int*, 114, 473-480.
- POLLACK, C. V., JR., REILLY, P. A., EIKELBOOM, J., GLUND, S., VERHAMME, P., BERNSTEIN, R. A., DUBIEL, R., HUISMAN, M. V., HYLEK, E. M., KAMPHUISEN, P. W., KREUZER, J., LEVY, J. H., SELKE, F. W., STANGIER, J., STEINER, T., WANG, B., KAM, C. W. & WEITZ, J. I. 2015. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med*, 373, 511-20.
- PRÜCKNER, S. & MADLER, C. 2009. Der demographische Wandel. *Notfall + Rettungsmedizin Springer Medizin Verlag 2009*, 12, 13.
- PSCHYREMBEL, W. 2017. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, Berlin ; Boston, De Gruyter.
- RACHINGER, J. C., KOMAN, G., SCHELLER, C., PRELL, J., RAMPP, S. & STRAUSS, C. 2011. Practice in the perioperative prevention of deep vein thrombosis in german neurosurgical departments: is there a trend towards homogenization? *Cent Eur Neurosurg*, 72, 115-9.
- RAHMAN, M., DONNANGELO, L. L., NEAL, D., MOGALI, K., DECKER, M. & AHMED, M. M. 2015. Effects of Perioperative Acetyl Salicylic Acid on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Craniotomy for Brain Tumor. *World Neurosurg*, 84, 41-7.
- RIEDER, M. J., REINER, A. P., GAGE, B. F., NICKERSON, D. A., EBY, C. S., MCLEOD, H. L., BLOUGH, D. K., THUMMEL, K. E., VEENSTRA, D. L. & RETTIE, A. E. 2005. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*, 352, 2285-93.
- ROGER, V. L., GO, A. S., LLOYD-JONES, D. M., BENJAMIN, E. J., BERRY, J. D., BORDEN, W. B., BRAVATA, D. M., DAI, S., FORD, E. S., FOX, C. S., FULLERTON, H. J., GILLESPIE, C., HAILPERN, S. M., HEIT, J. A., HOWARD, V. J., KISSELA, B. M., KITNER, S. J., LACKLAND, D. T., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L. D., MAKUC, D. M., MARCUS, G. M., MARELLI, A., MATCHAR, D. B., MOY, C. S., MOZAFFARIAN, D., MUSSOLINO, M. E., NICHOL, G., PAYNTER, N. P., SOLIMAN, E. Z., SORLIE, P. D., SOTOODEHNIA, N., TURAN, T. N., VIRANI, S. S., WONG, N. D., WOO, D. & TURNER, M. B. 2012. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 125, e2-e220.
- ROSSINI, R., MUSUMECI, G., CAPODANNO, D., LETTIERI, C., LIMBRUNO, U., TARANTINI, G., RUSSO, N., CALABRIA, P., ROMANO, M., INASHVILI, A., SIRBU, V., GUAGLIUMI, G., VALSECCHI, O., SENNI, M., GAVAZZI, A. & ANGIOLILLO, D. J. 2015. Perioperative management of oral antiplatelet therapy and clinical outcomes in coronary stent patients undergoing surgery. Results of a multicentre registry. *Thromb Haemost*, 113, 272-82.
- SALMAGGI, A., SIMONETTI, G., TREVISAN, E., BEECHER, D., CARAPPELLA, C. M., DIMECO, F., CONTI, L., PACE, A. & FILIPPINI, G. 2013. Perioperative thromboprophylaxis in patients with craniotomy for brain tumours: a systematic review. *J Neurooncol*, 113, 293-303.
- SHEHAB, N., SPERLING, L. S., KEGLER, S. R. & BUDNITZ, D. S. 2010. National estimates of emergency department visits for hemorrhage-related adverse events from clopidogrel plus aspirin and from warfarin. *Arch Intern Med*, 170, 1926-33.
- SIEGAL, D., YUDIN, J., KAAZ, S., DOUKETIS, J. D., LIM, W. & SPYROPOULOS, A. C. 2012. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation*, 126, 1630-9.
- SIEGAL, D. M., CURNUTTE, J. T., CONNOLLY, S. J., LU, G., CONLEY, P. B., WIENS, B. L., MATHUR, V. S., CASTILLO, J., BRONSON, M. D., LEEDS, J. M., MAR, F. A., GOLD, A. & CROWTHER, M. A. 2015. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med*, 373, 2413-24.
- SIM, D. S., MERRILL-SKOLOFF, G., FURIE, B. C., FURIE, B. & FLAUMENHAFT, R. 2004. Initial accumulation of platelets during arterial thrombus formation in vivo is inhibited by elevation of basal cAMP levels. *Blood*, 103, 2127-34.

- SKARDELLY, M., MONCH, L., RODER, C., HOCKEL, K., TATAGIBA, M. S. & EBNER, F. H. 2018. Survey of the management of perioperative bridging of anticoagulation and antiplatelet therapy in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 160, 2077-2085.
- SKEITH, L., LAZO-LANGNER, A. & KOVACS, M. J. 2014. The equipoise of perioperative anticoagulation management: a Canadian cross-sectional survey. *J Thromb Thrombolysis*, 37, 411-3.
- SPANDORFER, J. 2001. The management of anticoagulation before and after procedures. *Med Clin North Am*, 85, 1109-16, v.
- SPYROPOULOS, A. C. & DOUKETIS, J. D. 2008. Guidelines for antithrombotic therapy: periprocedural management of antithrombotic therapy and use of bridging anticoagulation. *Int Angiol*, 27, 333-43.
- SPYROPOULOS, A. C. & DOUKETIS, J. D. 2012. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*, 120, 2954-62.
- SPYROPOULOS, A. C., TURPIE, A. G., DUNN, A. S., SPANDORFER, J., DOUKETIS, J., JACOBSON, A. & FROST, F. J. 2006. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost*, 4, 1246-52.
- STEINBERG, B. A., PETERSON, E. D., KIM, S., THOMAS, L., GERSH, B. J., FONAROW, G. C., KOWEY, P. R., MAHAFFEY, K. W., SHERWOOD, M. W., CHANG, P., PICCINI, J. P. & ANSELL, J. 2015. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation*, 131, 488-94.
- SUCKER, C. & LITMATHE, J. 2017. [Oral anticoagulation using coumarins - an update]. *Wien Med Wochenschr*.
- VAZQUEZ-ALONSO, E., FABREGAS, N., RAMA-MACEIRAS, P., INGELMO INGELMO, I., VALERO CASTELL, R., VALENCIA SOLA, L. & ITURRI CLAVERO, F. 2015. National survey on thromboprophylaxis and anticoagulant or antiplatelet management in neurosurgical and neurocritical patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 62, 557-64.
- WALENGA, J. M. & LYMAN, G. H. 2013. Evolution of heparin anticoagulants to ultra-low-molecular-weight heparins: a review of pharmacologic and clinical differences and applications in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 88, 1-18.
- WALLIN, R., SANE, D. C. & HUTSON, S. M. 2002. Vitamin K 2,3-epoxide reductase and the vitamin K-dependent gamma-carboxylation system. *Thromb Res*, 108, 221-6.
- WHITE, R. H., MCKITTRICK, T., HUTCHINSON, R. & TWITCHELL, J. 1995. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med*, 122, 40-2.
- WHITE, R. H., ZHOU, H. & ROMANO, P. S. 2003. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*, 90, 446-55.
- WYSOKINSKI, W. E. & MCBANE, R. D., 2ND 2012. Periprocedural bridging management of anticoagulation. *Circulation*, 126, 486-90.
- YAMAMOTO, K., WADA, H., SAKAKURA, K., IKEDA, N., YAMADA, Y., KATAYAMA, T., SUGAWARA, Y., MITSUHASHI, T., AKO, J. & MOMOMURA, S. 2014. Cardiovascular and bleeding risk of non-cardiac surgery in patients on antiplatelet therapy. *J Cardiol*, 64, 334-8.

7 Anhang

7.1. Original Fragen des Online Surveys



Management von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei neurochirurgischen Eingriffen

I. Management einer vorbestehenden Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung

- * 1.) Gibt es in Ihrer Klinik bzw. Abteilung ein formuliertes Standardprotokoll zum Thema "Bridging Management bei operativen Eingriffen" und/oder zum Thema "Postoperative Thromboseprophylaxe operativer Eingriffe"
- * 2.) Wie wird in Ihrer Klinik bei einer geplanten neurochirurgischen Operation eine vorbestehende Antikoagulation in Abhängigkeit vom zugrunde liegenden Thrombembolierisiko bei folgenden Medikamentengruppen vorgegangen?
 1. Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar®);
 2. direkte orale Antikoagulantien (z.B. Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®, Pradaxa®) oder
 3. ASS

Bitte wählen Sie für jede Situation das entsprechende Vorgehen in Ihrer Klinik aus den Drop-Down-Menüs (Antwort A-D) aus.

| | Vitamin-K- Antagonisten (z.B. Marcumar®) | Direkte orale Antikoagulantien = DOAK (z.B. Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®, Pradaxa®) | Cyclooxygenasehemmer (z.B. ASS) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <u>Niedrigrisikogruppe einer perioperativen Thrombembolie</u> z.B. venöse Thrombembolie > 12 Monate; VHF CHADS2-Score: 0-2; Doppelflügel-Aortenklappenprothese ohne zusätzlichem Risikofaktor | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <u>Mittlere Risikogruppe einer perioperativen Thrombembolie</u> z.B. venöse Thrombembolie 3-12 Monate; VHF CHADS2-Score: 3&4; Doppelflügel-Aortenklappenprothese mit zusätzlichem Risikofaktor | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <u>Hochrisikogruppe einer perioperativen Thrombembolie</u> z.B. venöse Thrombembolie < 3 Monate; VHF CHADS2-Score 5&6; Mechanische Mitralklappe | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

* 3.) Wie wird in Ihrer Klinik eine vorbestehende Thrombozytenaggregationshemmung mit 1. Cyclooxygenasehemmer (ASS) oder 2. Duale Plättchenhemmung (mit ASS und z.B. Clopidogrel) in Abhängigkeit der zugrunde liegenden **Behandlungsindikation** bei einer neurochirurgischen Operation vorgegangen? Bitte wählen Sie für jede Situation das entsprechende Vorgehen in Ihrer Klinik aus den Drop-Down-Menüs (Antwort A-D).

| | Cyclooxygenasehemmer (ASS) | Duale Plättchenhemmung (ASS + Clopidogrel) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| Koronare Herzkrankheit oder andere Arteriosklerosemanifestation (z.B. Karotisstenose), stabil seit mind. 12 Monaten | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Z.n. akuten Koronarsyndrom oder anderem Syndrom der Arteriosklerose (z.B. Schlaganfall) innerhalb der letzten 12 Monate | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Stentanlage für <u>un</u> beschichtete Stents < 4 Wochen oder beschichtete Stents < 6 Monate | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Stentanlage für <u>un</u> beschichtete Stents > 4 Wochen oder beschichtete Stents > 6 Monate | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Management von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei neurochirurgischen Eingriffen

I. Spezielles Management bei Gruppe A: "Medikament wird perioperativ abgesetzt mit Bridging"

Falls ein Medikament bei Ihnen perioperativ abgesetzt wird und ein "Bridging" erfolgt, bitten wir Sie hier anzugeben wie viele Tage im voraus das Medikament abgesetzt wird, mit welchem Medikament das "Bridging" erfolgt und ab wann das ursprüngliche Medikament postoperativ wieder eingenommen wird.

Sollte in Ihrer Klinik kein Absetzen mit perioperativem "Bridging" bei den aufgelisteten Medikamenten erfolgen, können Sie diese Fragen überspringen und direkt mit der nächsten Seite fortfahren.

4.) Welches Präparat wird für das "Bridging" der Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung u.g. Medikamente in Ihrer Klinik bei neurochirurgischen Operationen verwendet?

| | Vitamin-K- Antagonisten (z.B. Marcumar®) | DOAK = Direkte orale Antikoagulantien (z.B. Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®, Pradaxa®) | Cyclooxygenasehemmer (ASS) | Duale Plättchenhemmung (ASS + Clopidogrel) |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| Certoparin (z.B. Monoemborex®) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Dalteparin (z.B. Fragmin P®) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Enoxaparin (z.B. Clexane®) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Nadroparin (z.B. Fraxiparine®) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Reviparin (z.B. Clivarin ®) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Tinzaparin (z.B. Innohep®) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Unfraktioniertes Heparin | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

5.) Zu welchem Zeitpunkt werden folgende Medikamente präoperativ vor einem neurochirurgischen Eingriff in Ihrer Klinik abgesetzt damit das "Bridging" mit einem anderen Medikament erfolgen kann?

| | > 7 Tage vor dem Eingriff | zwischen dem 4 - 7 Tag vor dem Eingriff | zwischen dem 1 - 3 Tag vor dem Eingriff | Medikament wird am Op-Tag abgesetzt |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|
| Antikoagulanzen: | | | | |
| - Vitamin-K-Antagonist (z.B. Marcumar®) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - DOAK = Direkte orale Antikoagulanzen (z.B. Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®, Pradaxa®) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Thrombozytenaggregationshemmer: | | | | |
| - Cyclooxygenasehemmer (ASS) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - Duale Plättchenhemmung (ASS und z.B. Clopidogrel) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

6.) Zu welchem Zeitpunkt wird das "Bridging" bei folgender Medikation postoperativ wieder aufgenommen?

| | Postoperativ noch am gleichen Abend | Postoperativ am ersten Tag | Postoperativ am zweiten Tag | Postoperativ am dritten Tag oder später |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|
| Antikoagulanzen: | | | | |
| - Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar®) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - DOAK = Direkte orale Antikoagulanzen (z.B. Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®, Pradaxa®) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Thrombozytenaggregationshemmer: | | | | |
| - Cyclooxygenasehemmer (ASS) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - Duale Plättchenhemmung (ASS und z.B. Clopidogrel) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

7.) Bis zu welchem Zeitpunkt wird postoperativ nach dem neurochirurgischen Eingriff in Ihrer Klinik das "Bridging" durchgeführt, bevor die Vormedikation wieder aufgenommen wird?

| | Bis zum Entlassungstag | ≤ 7 Tage postoperativ | 8 - 14 Tage postoperativ | 15 - 21 Tage postoperativ | ≥ 22 Tage postoperativ |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------------|------------------------|
| Antikoagulanzen: | | | | | |
| - Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar®) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - DOAK = Direkte orale Antikoagulanzen (z.B. Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®, Pradaxa®) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Thrombozytenaggregationshemmer: | | | | | |
| - Cyclooxygenasehemmer (ASS) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - Duale Plättchenhemmung (ASS und z.B. Clopidogrel) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Management von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei neurochirurgischen Eingriffen

I. Spezielles Management bei Gruppe B: "Medikament wird perioperativ abgesetzt ohne Bridging"

Falls ein Medikament perioperativ "ohne Bridging" abgesetzt wird, bitten wir Sie hier anzugeben, wie viele Tage im voraus das Medikament abgesetzt wird und ab wann es nach einem neurochirurgischen Eingriff wieder eingenommen wird.

Sollten Sie keines der Medikamente "ohne Bridging" absetzen, können Sie diese Fragen überspringen und direkt mit der nächsten Seite fortfahren.

8.) Zu welchem Zeitpunkt werden die Medikamente in Ihrer Klinik, bei welchen kein "Bridging" erfolgt, präoperativ vor einer neurochirurgischen Operation abgesetzt?

| | > 7 Tage vor dem Eingriff | zwischen dem 4. - 7. Tag vor dem Eingriff | zwischen dem 1. - 3. Tag vor dem Eingriff | Medikament wird am Op-Tag abgesetzt |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| Antikoagulation: | | | | |
| - Vitamin-K-Antagonist (z.B. Marcumar®) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - DOAK = Direkte orale Antikoagulation (z.B. Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®, Pradaxa®) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Thrombozytenaggregationshemmer: | | | | |
| - Cyclooxygenasehemmer (ASS) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - Duale Plättchenhemmung (ASS + z.B. Clopidogrel) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

9.) Zu welchem Zeitpunkt werden die Medikamente in Ihrer Klinik, bei welchen kein "Bridging" erfolgt, postoperativ nach einer neurochirurgischen Operation wieder angesetzt?

| | Am 1. Tag postoperativ | Zwischen dem 1-7. Tag postoperativ | Zwischen dem 8-14. Tag postoperativ | Zwischen dem 15-21. Tag postoperativ | Nach dem 21. Tag postoperativ | Am Entlassungstag |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Antikoagulation: | | | | | | |
| - Vitamin-K-Hemmer (z.B. Marcumar) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - DOAK = Direkte orale Antikoagulation (z.B. Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®, Pradaxa®) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Thrombozytenaggregationshemmer: | | | | | | |
| - Cyclooxygenasehemmer (ASS) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| - Duale Plättchenhemmung (ASS + Clopidogrel) | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Management von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei neurochirurgischen Eingriffen

I. Bridging Management in Abhängigkeit von der Art des Eingriffes

Die folgende Frage bezieht sich speziell auf das Management einer vorbestehenden Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung in Hinblick auf die zugrundeliegende geplante neurochirurgische Operation. Bitte wählen Sie für jede Situation das entsprechende Vorgehen in Ihrer Klinik aus den Drop-Down-Menus (Antwort A-D) aus.

* 10.) Bei welcher Art von Eingriffen wird bei welcher Vormedikation in Ihrer Klinik wie vorgegangen?.

| | Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcumar®) | DOAK = Direkte orale Antikoagulationen (z.B. Eliquis®, Lixiana®, Xarelto®, Pradaxa®) | Cyclooxygenasehemmer (ASS) | Duale Plättchenhemmung (ASS + Clopidogrel) |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|
| 1. Intrakranielle Eingriffe | | | | |
| 1.1. Tumore und vaskuläre Malformationen | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.2. Schädelhirntrauma, Blutungen oder Schlaganfall | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 1.3. Kleineingriffe (z.B. ICP-Sonde oder VP-Shunt) | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 2. Spinale Eingriffe | | | | |
| 2.1. Extracurale Eingriffe (z.B. Bandscheibenvorfall) | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| 2.2. Intracurale Eingriffe (z.B. intracuraler Tumor) | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |

8 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit mit dem Titel „Perioperatives Bridgingmanagement von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei neurochirurgischen Eingriffen“ wurde am Department für Neurochirurgie in Tübingen unter der Betreuung von Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly, Neurochirurg in oberärztlicher Funktion, durchgeführt. Meine primäre Aufgabe war zunächst die Erstellung des Surveys, den ich unter Rücksprache mit meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly konstruiert habe. Der Survey wurde dann von mir auf der Online Plattform von Survey Monkey programmiert und erstellt. Herr PH Dr. med. Marco Skardelly korrigierte den Survey anschließend auf fehlerhafte Rechtschreibung, außerdem überprüfte er den fachlichen Inhalt auf Richtigkeit. Nach der Fertigstellung des Surveys wurde er Herrn PD Dr. med. Constantin Roder und Dr. med. Konstantin Hockel vorgestellt, um den Survey auf Verständlichkeit sowie den Schwierigkeitsgrad zu hinterfragen.

Zeitgleich verlief die Probandenakquise. Dazu wurden alle Chefärzte der deutschen neurochirurgischen Zentren per Brief mit einer Einladung für die Teilnahme am Survey kontaktiert. In dem zugesendeten Brief war eine Rücksendeformular enthalten, auf dem die Chefärzte eine auserwählte Kontaktperson die den Survey beantworten sollte, ernennen sollten. Der Brief wurde zusammen mit Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly sowie unter der Aufsicht von Herrn Professor Dr. Marcos Tatagiba erstellt und versendet.

Nach der Fertigstellung des Online Surveys wurden neurochirurgische Assistenz- und Fachärzte des Universitätsklinikums Tübingen als Testprobanden engagiert, um den Survey zu testen. Der Survey wurde mit einem Zeitaufwand von ca. 2 Monaten von April bis Mai 2016 konzipiert und fertig gestellt. Die statistische Auswertung erfolgte durch Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly. Die vorläufig fertiggestellte Arbeit lasen Frau Dr. Carina Dürr sowie Frau Julia Mönch und korrigierten dabei fehlerhafte Rechtschreibung und Grammatik. Herr PD Dr. med. Marco Skardelly gab mir Tipps zur fachlich-fundierten medizinischen Sichtweisen, die ich in die Arbeit aufgenommen habe.

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst habe und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt und alle wörtlich oder inhaltlich aus anderen Quellen übernommenen Stellen ausdrücklich als solche gekennzeichnet und im Literaturverzeichnis angegeben habe.

Lisa Mönch

Stuttgart, den 04.06.2019

9 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift „Perioperatives Bridgingmanagement von Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung bei neurochirurgischen Eingriffen“ wurden bereits in folgendem Manuskript veröffentlicht:

Skardelly, M., Mönch, L., Roder, C., Hockel, K., Tatagiba, M. S. & Ebner, F. H. 2018. Survey of the management of perioperative bridging of anticoagulation and antiplatelet therapy in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 160, 2077-2085.

DOI: 10.1007/s00701-018-3679-5

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich als erstes bei Herrn PD Dr. med. Marco Skardelly für die vertrauensvolle Betreuung bei meiner Dissertation Bedanken. Von Beginn der Themensuche bis zur Vollendung der Arbeit unterstütze er mich in vollen Zügen, seine konstruktiven Anregungen und Überlegungen erleichterten mir das Erarbeiten der vorliegenden Survey Studie.

Für das aufmerksame Korrigieren und Lektorieren danke ich meiner Freundin Frau Dr. Carina Dürr sowie meiner Schwester Julia Mönch. Ebenfalls danke ich Lukas Küppers für seine Motivation und Unterstützung während der Anfertigung meiner Dissertation.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich auf meinem Weg durch das Studium und der anschließenden Promotion begleitet und unterstützt haben.

