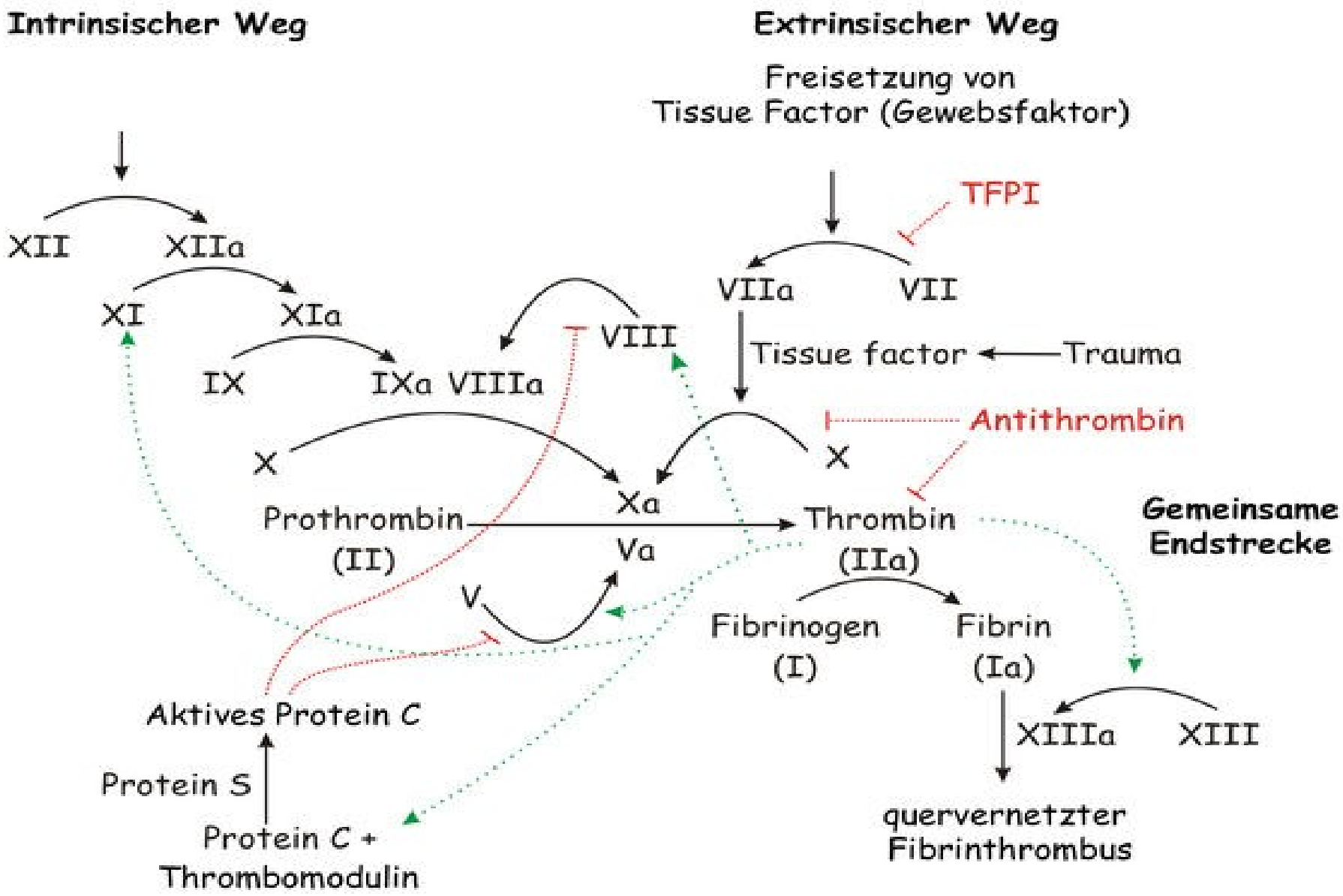
Dr. med. Karl-Ernst Ambs

Urologische Privatpraxis & Praxisklinik im Medico Palais
Parkstr. 6 65812 Bad Soden
www.dr-ambs.com

Perioperatives Management unter oraler Antikoagulation

für den chirurgisch Tätigen



Quelle: Georg Graf von Westphalen, DocCheck – Bilder - Gerinnungskaskade

Was tun perioperativ?

- Das Fortführen der Antikoagulation zum Zeitpunkt der Operation begünstigt das Blutungsrisiko
- Eine Unterbrechung der Antikoagulation begünstigt das Auftreten vaskulärer Komplikationen
- Ein Fortführen der Therapie mit Thrombocytenaggregationshemmern verlängert die Blutungszeit

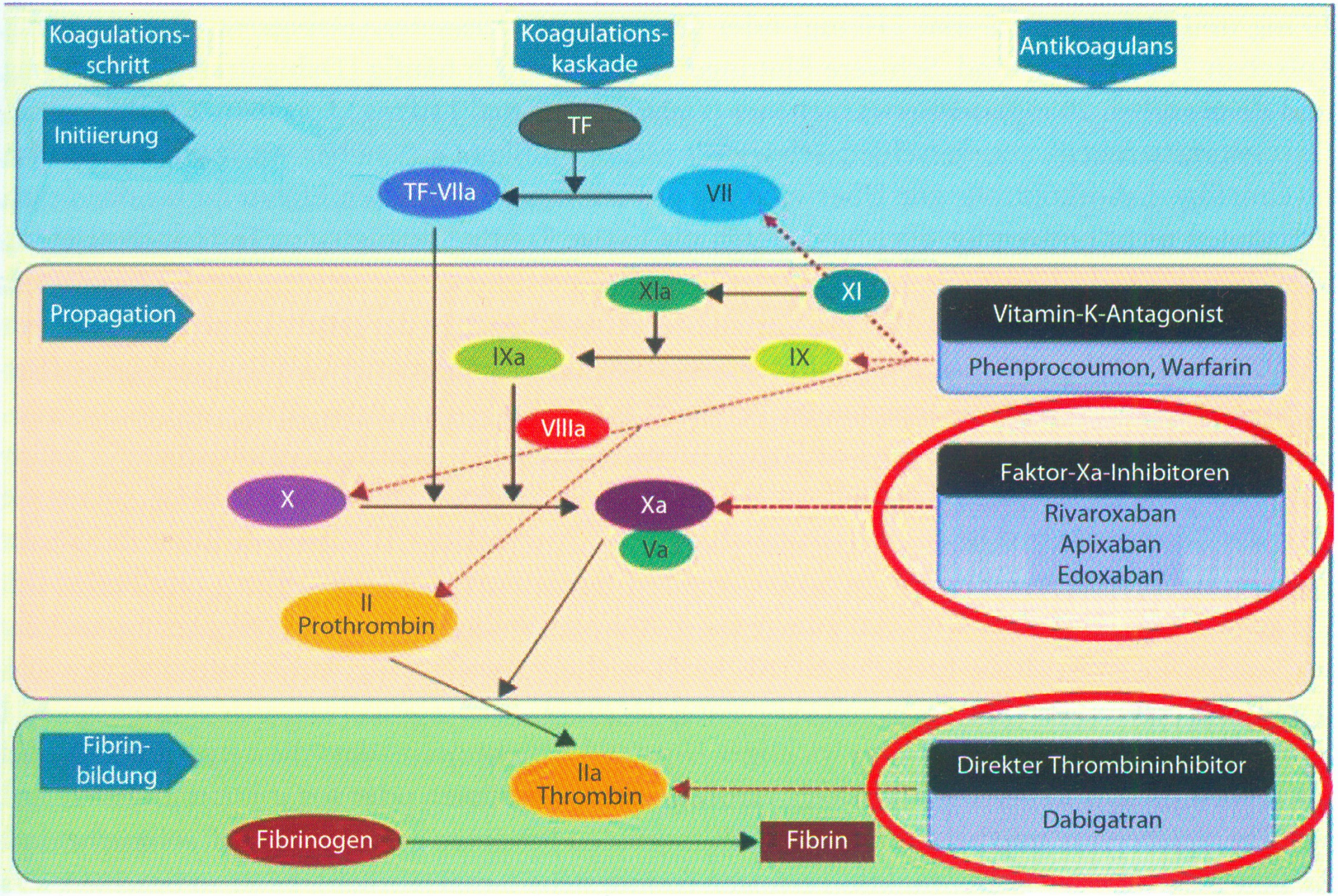


Abb. 1 ▲ Gerinnungskaskade und Angriffspunkt oraler Antikoagulanzien. (Nach [1])

Lösungsmöglichkeiten

- Absetzen der Vitamin K - Antagonisten
- Fortführen der Therapie mit Thrombocytenaggregationshemmern ohne Unterbrechung
- Einsatz neuer oraler Antikoagulantien (NOAKs) wie
- Pradaxa (Dabigatranetexilat)
  = selektiver, reversibler Thrombininhibitor
- Xarelto (Rivaroxaban)
  = selektiver , reversibler Faktor Xa-Inhibitor
- Eliquis (Apixaban)
  = selektiver, reversibler Faktor Xa –Inhibitor

Ansatzpunkte und Eigenschaften der Gerinnungshemmer

- Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Macumar, Warfarin - seit 50 Jahren erfolgreich eingesetzt
  - Antagonisierung mit Vitamin K möglich (Konakion)
  - Prothrombinkomplexpräparate (PPSB)
- Nachteile der VKA
  - enges therapeutisches Fenster
  - signifikantes Interaktionspotenzial mit verschiedenen Nahrungs- und Arzneimitteln
  - individuelle Variabilität in der Dosierung
- Folge:
  - regelmäßige Kontrolle des INR bzw. des Quick-Wertes

Indikationen für die NOAKs

- Nichtvalvuläres Vorhofflimmern
  - Rivaroxaban
  - Dabigatran
  - Apixaklan
- Therapie und Prophylaxe tiefer Beinvenenthrombosen (TVT) und Lungenembolien bei Erwachsenen
  - Rivaroxaban

Günstige Pharmakokinetik

- Vorteile:
  - vereinfachtes perioperatives Management ohne Einsatz von Heparinen
- Risiken:
  - Kumulation bei Niereninsuffizienz
  - beschränktes Monitoring
  - Wirkungsumkehr bei akuten Blutungen

Tab. 2: Pharmakologische Eigenschaften der neuen oralen Antikoagulanzien

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

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

Risikostratifizierung

Geringes Thromboembolierisiko	Mittleres Thromboembolierisiko	Hohes Thromboembolierisiko
• Doppelflügel AKE ohne RF oder • CHADS2-Score 0-2 ohne Z.n. TIA/Schlaganfall oder • 12 Monate nach TVT/LE ohne RF	• Doppelflügel AKE plus 1 RF oder • Z.n. TIA/Schlaganfall oder • CHADS2- Score 3-4 oder • 3-12 Monate nach TVT/LE oder • Heterozygot Fakt. V. Leiden oder • Fakt. II-Mangel oder • Aktive Karzinomerkrankung	• Künstliche Herzklappe oder • Biologischer AKE plus 3 RF oder • Biologischer Mitralklappenersatz plus 1 RF oder • Thrombose/Embolie <3 Monat • HRST mit anamnestisch thrombembolischem Geschehen

AKE: Aortenklappenersatz. TIA: Transitorische ischämische Attacke.
RF=Risikofaktoren: Strukturelle Herzerkrankung mit Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA, Alter ≥75 Jahre.

Thromboembolisches Risiko CHA2DS2-VASc-Score		Blutungsrisiko HAS-BLED-Score		
C (congestive heart failure) Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion	1	**H**ypertonie (RR systolisch über 160 mmHg)	1	
Hypertonie	1	**A**bnormale Leber-/ Nierenfunktionstörung (je 1 Punkt)	1-2	
Alter ≥75 Jahre	2	**S**chlaganfall in der Vorgeschichte	1	
Diabetes mellitus	1	Stattgehabte **B**lutung oder Blutungsneigung	1	
Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2	**L**abile Einstellung (<60% der INR-Werte im Zielbereich)	2	
Vaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaques in der Vorgeschichte)	1	Alt**e**r über 65 Jahre	1	
Alter 65–74 Jahre	1	**D**rugs (Medikamente/Drogen) wie NSAR oder Alkoholmissbrauch(≥8 Getränke/Woche)(je 1 Punkt)	1-2	
Sex category: weibliches Geschlecht	1			

Indikationen zur oralen Antikoagulation nach CHADS2 Score

- Score 0:
  - Insultrisiko 0,6% /Jahr
  - entweder ASS 75-325mg/Tag
  - oder keine Therapie
- Score 1:
  - Insultrisiko 3% /Jahr
  - ASS 75-325mg/Tag
  - oder orale Antikoagulantien
- Score ≥ 2:
  - Insultrisiko 4,2 – 13% /Jahr
  - orale Antikoagulantien

- Cave:
  - derzeit ist das Absetzen von ASS perioperativ <u>nicht</u> empfohlen

NOAKs

- Zulassungsstudien:
  - RE-Ly: Dabigatran
  - Rocket-AF: Rivaroxaban
  - Aristotle: Apixaban

- Indikationen:
  - bei Patienten, die mit VKA schwierig einzustellen sind
  - bei Patienten mit erhöhten Interaktionen mit Nahrungs- und Arzneimitteln unter VKA
  - restliche Indikationen s. o.

- Es gibt keine Zulassung für NAOKs (Stand 02/14) bei
  - artefiziellen Herzklappen
  - postoperativer TVT-Therapie
  - hereditärer Thrombophilie
  - kardialem Stenting
  - akutem Koronarsyndrom
  - bei VHF und ASS, mit Clopidogrel, keine Tripeltherapie

Unterlegenheitsstudien

- NOAKs gegen Warfarin
  - Apoplex-Reduktion (cardioembolisch): Wirkung gleich oder etwas besser
  - Schwere Blutungen: gleich häufig
  - Gesamtsterblichkeit: ähnlich
  - Labormonitoring: nicht nötig (?) (in Routine kaum machbar)

- Cave: die gemessenen Veränderungen lassen keinen Rückschluss auf das Ausmaß der Blutverdünnung zu.

Vorteile der NOAKs

- Relativ kurze Halbwertszeit (7-15h)
- Rascher Wirkungseintritt (2-4h nach Einnahme)
- Geringe Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Kritik

- Ausschluss multimorbider Patienten in den Zulassungsstudien
- Unzureichende Qualität der INR-Bestimmung in der Kontrollgruppe
- Hoher Preis im Vergleich zu VKAs
  - Tageskosten für Phenprocumon 0,20€ versus 3€ für NAOKs (Stand 02/14)
- Kumulation bei Niereninsuffizienz
  - evtl. Kontraindikation
  - renale Clearence kann kurzfristig deutlich herabgesetzt werden
  - percutane Anlage einer Nephrostomie kann massiv bluten
- Cave: Es existiert derzeit kein spezifisches Antidot für NOAKs!
  - Bei Blutungen chirurgische Maßnahme
  - Versuch mit PPSB oder aktiviertem Faktor VII

Einzelsubstanzen

- **Rivaroxaban**:
  - HWZ 7-11 h
  - Einnahme mit Nahrung
  - Elimination: 33% hepatisch, 65% renal
- Indikation:
  - nichtvalvuläres VHF
  - TVT
  - LE
- **Kontraindikationen**
  - akute Blutung
  - aktive gastrointestinale Ulcera
  - Lebererkrankungen mit Koagulopathien (Cirrhose)
  - Schwangerschaft und Stillzeit
  - Kreatininclearence < 15ml/min

- Ein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring ist nicht notwendig. (nur ein Test zum Ausschluss einer Restwirkung vor OP's steht zur Verfügung).
- Relevante Nebenwirkungen:
  - Blutungen
  - Cephalgien
  - Tachycardie
  - Leber und Nierenfunktionsstörungen
  - Hypotonie
  - Schwindel

Einzelsubstanzen

- **Apixaban**:
  - HWZ 12 h
  - Einnahme mit Nahrung
  - Elimination: 25% renal
- Indikation:
  - Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem VHF
  - TVT
  - LE
  - Dosisreduktion bei
    - Alter ≥ 80 J.
    - Creatinin ≥ 1,5 mg%
    - Körpergewicht ≤ 60 kg
- **Kontraindikationen**
  - akute Blutung
  - aktive gastrointestinale Ulcera
  - Lebererkrankungen mit Koagulopathien (Cirrhose)
  - Schwangerschaft und Stillzeit
  - Kreatininclearence < 15ml/min
- Ein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring ist nicht notwendig. (nur ein Test zum Ausschluss einer Restwirkung vor OP's) steht zur Verfügung).
- Relevante Nebenwirkungen:
  - Blutungen
  - Cephalgien
  - Tachycardie
  - Leber und Nierenfunktionsstörungen
  - Hypotonie
  - Schwindel
- Die Unterschiede zu Warfarin sind gering

Einzelsubstanzen

- **Dabigatran** = reversibler direkter Thrombinhemmer
  - HWZ 12 - 14h
  - Elimination: 85% renal
  - Cave Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz
- Indikation:
  - Schlaganfallprophylaxe bei nichtvalvulärem VHF oder mehreren Risikofaktoren
- **Kontraindikationen**
  - akute Blutung
  - aktive gastrointestinale Ulcera
  - schwere Leberinsuffizienz
  - Schwangerschaft und Stillzeit
  - starke Beeinträchtigung der Nierenfunktion und gleichzeitige Therapie mit starken P-Glykoprotein - Inhibitoren (z.B. Ciclosporin, Azolantimykotika, Makrolidantibiotika, Tacrolimus)

- Ein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring ist nicht notwendig. Abschätzung der Dabigatranwirkung mittels *Hemoclot - Test* oder der *Eclarin Clotting Time.* Präoperativ : *PTT+Thrombinzeit..*

- Relevante Nebenwirkungen:
  - Blutungskomplikationen
  - erhöhte Leberenzyme
  - Dyspepsie
  - erhöhte Myocardinfarktrate

- Die NW-Rate ist ähnlich der von Warfarin

Studienlage

- Aktuell gibt es keine prospektiv randomisierten Studien zum perioperativen Umgang mit NOAKs
- In einer skandinavischen Studie mit 61 Patienten, die Dabigatran nach Prostatektomie ohne vorherige Antikoagulation erhielten, erwies sich Dabigatran als ***effektiv*** in der Vermeidung thrombembolischer Komplikationen und als ***sicher*** bezüglich Blutungsereignissen.
- Eine französische Studie berichtet über eine ***kritische Makrohämaturie*** nach Prostatabiopsie.
- Kritikpunkt: Ungenügende Möglichkeit zum Gerinnungsmonitoring, kein Antidot.

Perioperatives Vorgehen

Es liegen keine prospektiv randomisierten Studien vor, lediglich Expertenmeinungen.

- Eingriffe mit einem 2-Tagesrisiko für signifikante Blutungen von mehr als 2% gelten(in der Urologie) als Hochrisikoeingriffe, z. B.:
  - OP- Dauer länger als 45‘
  - am äußeren Genitale
  - am Skrotum
  - Nephrektomie
  - Prostatektomie etc.
- keine Hochrisikoeingriffe:
  - Ureterrenoskopie
  - Doppel-J-Katheter
  - diagnostische Zystoskopie

Grundüberlegungen

- NOAKs erhöhen das Blutungsrisiko

- Unterbrechen der Einnahme erhöht das Risiko thrombembolischer Ereignisse
- → perioperativ sollte die Einnahme nur kurz unterbrochen werden

- Ein Monitoring ist nur eingeschränkt möglich
- → die Höhe des Blutungsrisikos kann nur aufgrund der Pharmakokinetik eingeschätzt werden

- In Abwesenheit von Organdysfunktionen reduziert eine Therapiepause von 2 HWZ die pharmakodynamische Aktivität auf 25%

- Ein bridging mit NMH ist in der Regel aufgrund der kurzen HWZ der NOAKs nicht notwendig

- Rückumstellung von NMH auf NOAK ist problemlos:
  Zum Zeitpunkt der nächsten Heparin Gabe 1 Tbl. NOAK

Risikostratefizierung für perioperative VTE:

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

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

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

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

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

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

Tab. 1 Perioperative Unterbrechung neuer oraler Antikoagulanzien. (Modifiziert nach [18])

Wirkstoff	Nierenfunktion (eGFR)	Niedriges Blutungsrisiko (2- bis 3-mal HWZ ausreichend)	Hohes Blutungsrisiko (4–5 HWZ bis zur Operation)
Dabigatran	>50 ml/min	Letzte Dosis 2 Tage präoperativ, 2 Dosen auslassen	Letzte Dosis 3 Tage präoperativ, 4 Dosen auslassen
	30–50 ml/min	Letzte Dosis 3 Tage präoperativ, 4 Dosen auslassen	Letzte Dosis 4 Tage präoperativ, 6 Dosen auslassen
Rivaroxaban/ Apixaban	>50 ml/min	Letzte Dosis 2 Tage präoperativ (Rivaroxaban: 1 Dosis auslassen, Apixaban: 2 Dosen auslassen)	Letzte Dosis 3 Tage präoperativ (Rivaroxaban: 2 Dosen auslassen, Apixaban: 4 Dosen auslassen)
	30–50 ml/min	Letzte Dosis 3 Tage präoperativ, (Rivaroxaban: 2 Dosen auslassen, Apixaban: 4 Dosen auslassen)	Letzte Dosis 4 Tage präoperativ, (Rivaroxaban: 3 Dosen auslassen, Apixaban: 6 Dosen auslassen)

eGFR errechnete glomeruläre Filtrationsrate, *HWZ* Halbwertszeit.

Tab. 2 Postoperativer Wiederbeginn der NOAK. (Modifiziert nach [18])

Wirkstoff	Niedriges Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko
Dabigatran	Beginn innerhalb von 24 h postoperativ mit 150 mg 2-mal täglich, Patienten mit hohem VTE-Risiko können 110–150 mg 1-mal täglich ab dem Abend der Operation erhalten	Beginn 48–72 h postoperativ mit 150 mg 2-mal täglich, Patienten mit hohem VTE-Risiko können 110–150 mg 1-mal täglich ab dem Abend der Operation erhalten
Rivaroxaban	Beginn innerhalb von 24 h postoperativ mit 20 mg 1-mal täglich, Patienten mit hohem VTE-Risiko können 10 mg 1-mal täglich ab dem Abend der Operation erhalten	Beginn 48–72 h postoperativ mit 20 mg 1-mal täglich, Patienten mit hohem VTE-Risiko können 10 mg 1-mal täglich ab dem Abend der Operation erhalten
Apixaban	Beginn innerhalb von 24 h postoperativ mit 5 mg 2-mal täglich, Patienten mit hohem VTE-Risiko können 2,5 mg 2-mal täglich ab dem Abend der Operation erhalten	Beginn 48–72 h postoperativ mit 5 mg 2-mal täglich, Patienten mit hohem VTE-Risiko können 2,5 mg 2-mal täglich ab dem Abend der Operation erhalten

NOAK neue orale Antikoagulanzien, *VTE* venöse Thrombembolie.

Tab. 3 Vorschlag zur Risikostratifizierung für perioperative venöse Thromboembolien (VTE). (Adaptiert nach [23])

Risikostratifizierung (VTE-Risiko)	Indikation zur NOAK-Therapie	
	VHF	VTE
Hoch	$CHADS_2$-Score 5–6 Z. n. Apoplex/TIA <3 Monate	VTE <3 Monate
Intermediär	$CHADS_2$-Score 3–4	Z. n. VTE vor 3–12 Monaten Rezidivierende VTE
Niedrig	$CHADS_2$-Score ≤2 (aber *kein* vorheriger Apoplex/TIA)	Z. n. VTE vor >12 Monaten ohne weitere Risikofaktoren

NOAK neue orale Antikoagulanzien, *VHF* Vorhofflimmern, *TIA* transiente ischämische Attacke.

Tab. 4 Vorschlag zum perioperativen „bridging" der NOAK mit niedermolekularem Heparin (NMH). (Adaptiert nach [23])

Blutungsrisiko	VTE-Risiko	„Bridging" mit NMH
Hoch (Zweitagesrisiko 2–4%)	Hoch	Ja
	Intermediär	Nein
	Gering	Nein
Gering (Zweitagesrisiko <2%)	Hoch	Ja
	Intermediär	Eventuell
	Gering	Nein

NOAK neue orale Antikoagulanzien, *VTE* venöse Thrombembolie.

Tab. 5 Effekt der NOAK auf ausgewählte Labormethoden. (Modifiziert nach [25])

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	↑↑	↑(↑)	(↑)
Prothrombinzeit (PTZ)	↑	↑ bis ↑↑	↑
INR	(↑)	↑ bis ↑↑	↑
Thrombinzeit (TT)	↑↑↑↑	↔	(↑)
Ecarin Clotting Time (ECT)	↑↑↑↑	↔	↔
Anti-Faktor-Xa-Aktivität	↔ bis ↑	↑↑↑	↑↑↑

NOAK neue orale Antikoagulanzien, *INR* International Normalized Ratio.

Fazit für die Praxis

- Der Einsatz der neuen direkten Antikoagulanzien nimmt insgesamt zu.
- Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit der Substanzen ist ein „bridging" mit Heparin in der Regel nicht erforderlich.
- Zu beachten sind die Abhängigkeit der Wirkdauer von der Nierenfunktion sowie die eingeschränkten Möglichkeiten zum Labor-Monitoring.
- Bei akuten Blutungen stehen chirurgische Maßnahmen im Vordergrund. Aufgrund des Fehlens spezifischer Antagonisten können allgemeine Prokoagulatoren wie PPSB oder rekombinanter Faktor VIIa verabreicht werden.
- Prospektive randomisierte Studien zur Validierung und Standardisierung der Vorschläge zum perioperativen Umgang mit den NOAK in der Urologie stehen aus.

Quellen:

Der Urologe Bd. 53 Heft 6 Juni 2014, S. 894-902

Urologen Info 12. Jahrgang April 2014, S. 52-54

Georg Graf von Westphalen, Doccheck – Bilder - Gerinnungskaskade

Korrespondenzadresse

Dr. A. John
Urologische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim,
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim
axel.john@umm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. John und M.S. Michel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Witzenbichler PDB (2011) Antikoagulation bei chronischen Herzerkrankungen. Internist (Berl) 52:1301–1309
2. Hua TD, Vormfelde SV, Abed MA et al (2010) Orale Antikoagulation in der Hausarztpraxis. Z Allg Med 86:382–389
3. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P et al (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 31:2369–2429
4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al (2012) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Europace 14:1385–1413

5. Fischer C, Lümmen G (2013) ASS und Clopidogrel bei urologischen Operationen. Urologe 52:1597–1605
6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al (2009) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 361:1139–1151
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al (2011) Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 365:981–992
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al (2011) Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 365:883–891
9. Komócsi A, Vorobcsuk A, Kehl D, Aradi D (2012) Use of new-generation oral anticoagulant agents in patients receiving antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 172:1537–1545
10. Steiner T, Böhm M, Dichgans M et al (2013) Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. Clin Res Cardiol 102:399–412
11. Poller L, Jespersen J, Ibrahim S, Pattison A (2013) Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results: a rebuttal. J Thromb Haemost 11:1203–1205
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012) Leitfaden der AkdÄ zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®) bei nicht valvulärem Vorhofflimmern, Version 1.0. http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/LF/PDF/OAKVHF.pdf
13. Samama MM, Contant G, Spiro TE et al (2012) Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. Thromb Haemost 107:379–387
14. Uchino K, Hernandez AV (2012) Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 172:397–402
15. Liew A, Douketis J (2013) Perioperative management of patients who are receiving a novel oral anticoagulant. Intern Emerg Med 8:477–484
16. Säily VM, Pétas A, Joutsi-Korhonen L et al (2014) Dabigatran for thromboprophylaxis after robotic assisted laparoscopic prostatectomy: retrospective analysis of safety profile and effect on blood coagulation. Scand J Urol 48:153–159
17. Olivier J, Yakoubi R, Gras S et al (2013) Critical haematuria after prostate biopsies with RIVAROXABAN. Case report. Prog Urol 23:1012–1014
18. Spyropoulos AC, Douketis JD (2012) How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. Blood 120:2954–2962
19. Baron TH, Kamath PS, McBane RD (2013) Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 368:2113–2124
20. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA (2010) Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. Ann Intern Med 152:578–589
21. Schulman S, Majeed A (2011) A benefit-risk assessment of dabigatran in the prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery. Drug Saf 34:449–463
22. Douketis JD (2010) Pharmacologic properties of the new oral anticoagulants: a clinician-oriented review with a focus on perioperative management. Curr Pharm Des 16:3436–3441
23. Douketis JD et al (2012) Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 141(Suppl 2):e326S
24. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K et al (2014) Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. Eur Heart J [Epub ahead of print]
25. Epple C, Steiner T (2012) Therapie von Blutungskomplikationen bei Antikoagulanzientherapie. Arzneimitteltherapie 30:338–348