

Blutungs- vs. Thromboserisiko

Perioperatives Management bei antithrombozytärer Therapie

Die Anzahl von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, die mit Aspirin und/oder Clopidogrel behandelt werden, nimmt laufend zu. Um eine übermässige Blutungs- bzw. Thrombose- neigung zu vermeiden ergibt sich die Notwendigkeit eines koordinierten Vorgehens wenn solche Patienten interventionellen Behandlungen unterzogen werden müssen. Kürzlich haben Experten aus Hämostaseologie, Anästhesie und Kardiologie gemeinsame Empfehlungen formuliert, wie in einer solchen Situation verfahren werden sollte.

Le nombre de patients atteints de maladies cardiovasculaires traités par aspirine et / ou le clopidogrel augmente de plus en plus. Pour éviter un saignement excessif ou une thrombophilie une action coordonnée est nécessaire, si de tels patients doivent subir un traitement interventionnel. Récemment, des experts de l'hémostase, l'anesthésie et la cardiologie ont formulé des recommandations conjointes sur la procédure dans une telle situation

Auf Grund der demographischen Entwicklung und intensivierter Therapien (z.B. finden sich bereits aktuell bei 6 bis 8% der Patienten mit dualer Plättchenhemmung Indikationen für eine zusätzliche orale Antikoagulation) ergeben sich zunehmend häufiger Situationen in denen das individuelle perioperative Blutungsrisiko gegen das individuelle peri- und postoperative Thromboserisiko abgewogen werden muss. Denn eine perioperative Thrombozytenhemmung kann perioperative (arterielle) thrombotische Komplikationen reduzieren.

Blutungsrisiko durch antithrombozytäre Therapien im periinterventionellen setting

Die meisten Studien und Metaanalysen beschreiben ein erhöhtes Risiko für einen perioperativen Blutverlust unter Aspirin, aber dies ist v.a. vom Typ und Ort der durchgeführten Operation abhängig (z.B. ergibt sich eine vollkommen andere klinische Konsequenz wenn eine Blutung von 30 ml Volumen als intrakranielle Blutung oder als Muskelblutung geschieht). Ob unterschiedliche Aspirin-Dosierung klinisch zu unterschiedlichen Blutungsrisiken führt ist zur Zeit unklar.

Duale Plättchenhemmung und perioperatives Blutungsrisiko

Die Sorge um perioperative Blutungskomplikationen führt während der Vorbereitung für elektive chirurgische Eingriffe bei Patienten mit dualer Plättchenhemmung nicht selten nach wie vor zum frühzeitigen Therapieabbruch. Ein solches Vorgehen muss aber



Prof. Dr. med. Wolfgang Korte
St. Gallen

kritisch beleuchtet werden da der periinterventionelle Einsatz einer dualen Thrombozytenhemmung zwar mit einer erhöhten Blutungsrate, nicht aber (Ausnahme: Revaskularisierungsoperationen, z.B. ACBP) mit einer erhöhten Transfusionsrate einhergeht. Daher muss in diesen Situationen das Risiko individuell beurteilt werden.

Zahnärztliche Eingriffe, Katarakt-Operationen, dermatologische Operationen und Angiographien oder (diagnostische) Endoskopien können häufig unter antithrombozytärer Therapie durchgeführt werden wenn kein zusätzliches Blutungsrisiko besteht.

Da bei Notfalleingriffen auf Grund der Halbwertszeiten der eingesetzten Substanzen ohnehin mit einer erhöhten Blutungsneigung zu rechnen ist, sollte hier von vornherein ein interdisziplinäres Vorgehen angestrebt werden um Komplikationen antizipieren und möglichst früh zielgerichtet behandeln zu können.

Primärprophylaxe

Obwohl die Primärprophylaxe die Häufigkeit des Auftretens kardiovaskulärer Erkrankungen günstig beeinflusst, wird – soweit dies auf Grund vorliegender Daten beurteilbar ist – die kardiovaskuläre Sterblichkeit und die Gesamtsterblichkeit nicht reduziert. Dazu kommt, dass der Benefit der Primärprophylaxe nicht gleichmässig verteilt ist, sondern sich im wesentlichen auf Patienten mit bereits bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren beschränkt. Dies ist bei solchen Patienten, die ja noch keinerlei klinische Zeichen einer Vaskulopathie zeigen, zusätzlich zur oben beschriebenen erhöhten Blutungstendenz zu berücksichtigen.

Daher wird empfohlen, die Primärprophylaxe mit Aspirin 5–7 Tage vor jeglicher Operation zu unterbrechen.

Sekundärprophylaxe

Verschiedene randomisierte Studien belegen die positive Wirkung einer antithrombozytären Therapie bei Patienten mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen. Die Nichtverwendung oder der Abbruch einer Thrombozytenhemmung bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung ist mit einem ca. 3-fach erhöhten Risiko für ein erneutes Ereignis vergesellschaftet. Die Risikoerhöhung steigt auf das ca. 90fache (!) wenn es sich dabei um Patienten mit Stents handelt.

Es ist daher davon auszugehen, dass sich für die Verwendung einer antithrombozytären Monotherapie in der Sekundärprophylaxe

xe eine vorteilhafte Risiko-Nutzen-Analyse zugunsten der perioperativen Thrombozytenhemmung ergibt. Hierbei müssen aber spezifische Operationstechniken und Situationen mit deutlich erhöhtem Blutungsrisiko respektiert werden. Es ist also zu empfehlen, während den meisten chirurgischen Eingriffen eine bestehende (Einzelsubstanz-) Sekundärprophylaxe fortzuführen. Nur bei Eingriffen in geschlossenen anatomischen Räumen (z.B. intrakranielle oder medulläre Chirurgie, Hinterkammereingriffe etc.) oder wenn eine massive Blutungsneigung zu erwarten ist, sollte die Unterbrechung der Monotherapie 5–7 Tage vor der Operation individuell diskutiert und entschieden werden.

Duale antithrombozytäre Therapie nach Stent Implantation bei stabiler KHK und beim ACS

Die Richtlinien der ACC/AHA und ESC empfehlen eine duale antithrombozytäre Therapie während 4 (-6) Wochen nach Einsatz eines BMS und während 12 Monaten nach Einsatz eines DES. Zwölf Monate werden auch nach jedem ACS empfohlen, unabhängig von der Art und Weise der durchgeführten Behandlung des ACS.

Antithrombotische „Tripel“-Therapie nach Stent Implantation

DES sollten bei Patienten, die aus anderen Gründen eine orale Antikoagulation benötigen, nur restriktiv eingesetzt werden (da sich hieraus dann die Notwendigkeit einer Therapie mit OAK und dualer Thrombozytenhemmung ergibt).

Die Indikation zu einer solchen Tripel-Therapie muss sorgfältig gestellt werden. Wenn eine Kombination von OAK und antithrombozytärer Therapie erfolgt, dann sollte die INR im Bereich 2.0–2.5 gehalten und engmaschig überwacht werden.

Risiko vorzeitiger Beendigung antithrombozytärer Therapie und Stent-Thrombose-Risiko

Die vorzeitige Beendigung der antithrombozytären Therapie hat sich als wichtigster Risikofaktor einer Stent Thrombose nach Einsatz eines BMS oder DES herausgestellt. Dies bewahrheitete sich auch dann wenn die antithrombozytäre Therapie nur sehr kurz unterbrochen wurde und eine adäquate venöse Thromboseprophylaxe durchgeführt wurde, insbesondere wenn dies innerhalb eines Monats nach Einsetzen des Stents geschah.

Neben Unterbrechung der antithrombozytären Therapie sind ein fortgeschrittenes Alter, Diabetes, Niereninsuffizienz, tiefe EF, das Vorliegen des ACS selber und die Morphologie der Läsion (lange oder mehrfache Läsionen, Bifurkationen, ostiale Läsionen) sowie eine suboptimale Stent Positionierung und überlappende Stents wie auch eine verminderte Antwort auf die Standarddosis von Clopidogrel zusätzliche Risikofaktoren für eine Stent Thrombose.

Empfehlungen bei frühzeitiger Beendigung oder Unterbrechung einer antithrombozytären Therapie

Verschiedene Expertengremien empfehlen:

- a) DES bei Patienten zu vermeiden bei denen die Compliance einer 12monatigen Therapie mit Thienopyridinen fraglich ist
- b) bei Patienten mit der Notwendigkeit eines elektiven chirurgischen Eingriffes innerhalb von 12 Monaten nach PCI diese nur mittels Ballon-Angioplastie oder BMS durchzuführen
- c) dass die Patienten über die Notwendigkeit der Thienopyridintherapie genügend aufgeklärt werden
- d) dass die duale Thrombozytenhemmung nur nach Rücksprache mit dem betreuenden Spezialisten unterbrochen wird

TAB. 1 Arbeitsgruppe Multinationale und Multidisziplinäre Empfehlungen entsprechend Ref. 1			
<p>Kleinere Eingriffe: antithrombozytäre Therapie nicht unterbrechen</p> <p>Multidisziplinäre Konsultation bei Patienten mit möglichen Blutungskomplikationen Niedrig molekulares Heparin ist KEIN Ersatz für Thrombozytenhemmer. Plasmatische Antikoagulantien (NMH, OAK) während Chirurgie wenn möglich vermeiden.</p>			
Grössere Chirurgie und ...	Vorgehen	Ausnahme	Vorgehen bei Ausnahme
Aspirin zur Primärprävention*	Aspirin Stop 5 Tage vor chirurgischem Eingriff		
Aspirin bei erhöhtem Risiko* (CV Ereignisse und Diabetes, dok. CV Erk ankung, erhöhtes globales Risiko)	Aspirin weiter*	Eingriff in geschlossenen anatomischen Räumen, erwartete Blutungskomplikationen	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Aspirin Stop 5 Tage vor chirurgischem Eingriff* ▶ Wiederbeginn innerhalb von 24h wenn möglich*
Aspirin plus Clopidogrel bei Hochrisiko-Patienten	<ol style="list-style-type: none"> 1. Elektiver Eingriff: verschieben bis keine duale Inhibition mehr nötig 2. Dringender Eingriff: Aspirin ± Clopidogrel weiter, individuell entscheiden 3. Notfall-Eingriff: (<24 h): Aspirin < Clopidogrel weiter 	Eingriff in geschlossenen anatomischen Räumen, erwartete Blutungskomplikationen	<p>Wenn Eingriff nicht verschiebbar oder dringend:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Clopidogrel Stop 5 Tage vor Eingriff; „bridging“ mit kurz-wirksamen GPIIb/IIIa Antagonisten in Betracht ziehen (Zentrum) ▶ Aspirin Stop in Betracht ziehen (einzelne Patienten) ▶ Wiederbeginn duale Therapie sobald als möglich
* gilt auch für Patienten mit Clopidogrel Monotherapie			

- e) dass nach BMS mindestens während 1 Monat und nach DES mindestens während 12 Monaten eine Thienopyridintherapie durchgeführt wird
- f) dass Aspirin fortgeführt wird falls entschieden wird, dass die Thienopyridingabe zu unterbehen ist; und dass die Thienopyridingabe raschestmöglich wiederbegonnen wird
- g) dass die Kosten der Thienopyridintherapie nicht zu einer frühzeitigen Einstellung der Therapie führen sollten

Es ist somit zu empfehlen, elektive chirurgische Eingriffe zu verschieben bis eine duale Thrombozytenhemmung nicht länger notwendig ist. Bei Patienten unter dualer antithrombozytärer Therapie, die einen Eingriff in einem geschlossenen anatomischen Raum benötigen (z.B. intrakranielle oder medulläre Chirurgie, Hinterkammereingriffe etc.) oder Eingriffen mit massiv erhöhtem Blutungsrisiko sollte die Unterbrechung der Therapie mit Clopidogrel 5–7 Tage präoperativ bei gleichzeitiger Fortführung des Aspirins in Betracht gezogen werden.

Die perioperative venöse Thromboseprophylaxe mit (niedrig molekularem) Heparin sollte in diesen Fällen erst postoperativ begonnen werden.

Bei dringenden oder notfallmässigen chirurgischen Eingriffen sollte die Möglichkeit von hämorrhagischen Komplikationen und eines entsprechenden Managements antizipiert werden (multidisziplinäre Konsultation, Transfusion von Thrombozyten und/oder anderen Prokoagulantien, Monitoring auf einer Intensiv- oder Intermediate Care Station, Möglichkeit eines revaskularisierenden Eingriffes vor Ort bzw. Transfer in ein entsprechendes Zentrum etc.).

Perioperatives „Bridging“ mit antithrombozytären Substanzen

In Grenzfällen mit sehr hohem Risiko eines Stentverschlusses kann periinterventionell unter engmaschiger Überwachung der Thrombozytenfunktion die Thrombozytenhemmung mit sehr kurzwirksamen, dafür kontinuierlich iv. verabreichten Thrombozytenhemmern in Betracht gezogen werden. Dieses Prozedere ist aber Zentren mit entsprechender Ausrüstung und know how vorbehalten.

Neue Thrombozytenhemmer

Neue Substanzen wie Prasugrel und Ticagrelor werden zunehmend oder in naher Zukunft eingesetzt. Wenn zum Einsatz dieser Substanzen Unklarheiten entstehen, ist bis zur Erarbeitung entsprechender Empfehlungen, welche zur Zeit erarbeitet werden, die Rücksprache mit erfahrenen Kolleginnen und Kollegen zu empfehlen.

Prof. Dr. med. Wolfgang Korte

Zentrum für Labormedizin St. Gallen
9001 St. Gallen
wolfgang.korte@zlmsg.ch

Literatur:

Korte et al. Thrombosis and Haemostasis 105 (5), 743–749 (2011).

Weitere Literatur beim Verfasser

Take-Home Message

- ◆ Bei geplanten chirurgischen Eingriffen sollten bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen keine „drug eluting“ stents (DES) verwendet werden wenn der chirurgische Eingriff nicht für mindesten 12 Monate verschoben werden kann. In diesem Fall sollte statt eines DES eine Revaskularisationsoperation (ACBP), ein „bare metal“ stent oder eine reine Ballon-Angioplastie in Betracht gezogen werden.
- ◆ Während einer bereits bestehenden antithrombozytären Therapie sollte ein elektiver chirurgischer Eingriff für die Dauer der empfohlenen antithrombozytären (Doppel-)Behandlung verschoben werden.
- ◆ Bei Patienten mit nicht aufschiebbaren chirurgischen Eingriffen sollte die Entscheidung eine oder beide antithrombozytäre Substanzen zu stoppen nach interdisziplinärer Beratung unter Berücksichtigung des jeweiligen individuellen Thrombose- und Blutungsrisikos erfolgen.
- ◆ Bei notfallmässigen chirurgischen Eingriffen müssen diese zwangsläufig unter voller antithrombozytärer Therapie stattfinden, obwohl ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht; dies bedingt zwingend ein multidisziplinäres Vorgehen zur Optimierung der antithrombotischen und hämostatischen Therapie.