

***Thrombozytenaggregationshemmer in der perioperativen Phase: Was ist zu tun?**

Christian von Heymann¹, Christoph Rosenthal¹, Lutz Kaufner²

¹ Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin

² Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Thrombozytenfunktionshemmer sind ein fester Bestandteil der medikamentösen Sekundärprophylaxe arteriosklerotischer Herz- und Gefäßerkrankungen. Neben der Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) in niedriger Dosierung (75-325 mg, in Europa vorwiegend 100 mg), ist die duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) mit einer Kombination aus niedrig dosiertem ASS und einem Blocker des Adenosindiphosphat-(P₂Y₁₂)-Rezeptors (sog. ADP-Blocker) primär in der Behandlung des akuten Koronarsyndroms und hier vor allem nach koronarvaskulärer Stentimplantation etabliert und mit einem hohen Empfehlungsgrad in den kardiologischen Leitlinien publiziert [1, 2].

Werden Patienten unter antithrombozytärer Medikation operiert, kann dies mit einem vermehrten perioperativen Blutverlust und einem erhöhten Transfusionsbedarf assoziiert sein [3-5]. Zusätzlich kann eine OP-bedingte Gerinnungsaktivierung das perioperative Gerinnungsmanagement durch ein erhöhtes postoperatives Thromboserisiko erschweren. Umso wichtiger ist es, eine interdisziplinären Absprache zwischen Chirurgen, Kardiologen und Anästhesisten zu suchen, um das perioperative Vorgehen auf dem schmalen Grat zwischen erhöhtem Blutungsrisiko bei Weiterführung der

Thrombozytenfunktionshemmung und einem ischämischen Risiko (z.B. Stentthrombose) bei (Teil-)Absetzen der antithrombozytären Medikation zu planen.

Gegenstand dieses Artikels ist daher das perioperative Management von Patienten unter einfacher (Monotherapie mit ASS) und dualer antithrombozytärer Medikation (ASS und ADP-Rezeptorblocker) unter folgenden Gesichtspunkten: Soll die präoperative thrombozytenhemmende Therapie überhaupt und, wenn ja, wann abgesetzt und wann kann diese wieder begonnen werden? Hierzu werden Daten der aktuellen Literatur und Leitlinienempfehlungen diskutiert und Schlussfolgerungen für den klinischen Alltag vorgeschlagen.

Therapie mit ASS in der perioperativen Phase

Derzeit gilt die Empfehlung, niedrig dosiertes ASS in der perioperativen Phase, wenn irgendwie möglich, **nicht** abzusetzen. Diese Verfahrensweise wird durch unterschiedliche, zum Teil retrospektive Daten gestützt, die eine Assoziation zwischen einer erhöhten Rate kardiovaskulärer und/oder thromboembolischer Komplikationen nach Absetzen von ASS aufzeigten [6-8]. Die Metaanalyse überwiegend retrospektiver Studien von BURGER wies einen Zusammenhang zwischen dem gehäuften Auftreten von cerebrovaskulären Ereignissen, akuten Koronarsyndromen und peripheren Ischämien zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Absetzen von ASS nach [6]. In den ausgewerteten Untersuchungen wurde bei ca. 10% der Patienten mit akuten Koronarsyndromen die ASS-Einnahme vorher eingestellt. Diese kardioprotektiven Daten wurden durch eine Metaanalyse von 287 prospektiv-randomisierten Studien aus dem Jahr

2002 gestützt, die rund 135.000 Patienten umfassten und eine Reduktion vaskulärer Komplikationen wie Herzinfarkt um 33%, Schlaganfall um 25% sowie schwere Gefäßkomplikationen um 25% für Patienten mit ASS- oder einer anderen oralen antithrombozytären Medikation zeigten [9].

Betrachtet man dagegen das Auftreten von akuten Blutungen als einen weiteren Sicherheitsaspekt bei der Behandlung mit ASS, war dieses Risiko um den Faktor 1,5 erhöht; zudem war es nicht mit einer Zunahme der Schwere der Blutungskomplikationen verbunden [6]. Bezogen auf die unterschiedlichen klinischen Fachdisziplinen, in denen die meisten Beobachtungsstudien durchgeführt wurden, zeigte sich für die Durchführung von Spinalanästhesien, Anlagen und Entfernung von Epiduralkathetern oder der Durchführung epiduraler Steroidinjektionen, Katarakt- und orthopädischen Operationen oder sonstigen kleineren Augeneingriffen kein erhöhtes Blutungsrisiko unter weitergeführter ASS-Medikation. Bei der-

matologischen und urologischen Operationen, nach Tonsillektomien sowie bei Endoskopien in der Gastroenterologie war das Blutungsrisiko unter Einnahme von ASS jedoch erhöht.

Trotz dieser inhomogenen Datenlage setzte sich auch für die perioperative Phase die Auffassung durch, dass bei einem nur gering erhöhten Blutungsrisiko die Gefahr einer vaskulären Komplikation durch das Absetzen der ASS-Medikation höher zu bewerten ist. Diese Auffassung wird von älteren Untersuchungen an operativen Patient*innen gestützt, die kein gehäuftes Auftreten von Blutungskomplikationen, z.B. spinal-epiduraler Hämatome, unter Fortführung der niedrig dosierten ASS-Gabe bei rückenmarksnahen Anästhesien zeigten [10-12]; daher wird die Fortführung dieser Medikation auch in den aktuellen Leitlinien empfohlen [13].

In der Zwischenzeit sind aktuelle Studien aus unterschiedlichen Bereichen der operativen Medizin publiziert worden, in denen das Blutungs- und Thromboembolierisiko unter laufender

ASS-Medikation prospektiv-randomisiert untersucht wurde:

In der POISE-2-Studie [14] wurde in einem Placebo-kontrollierten, randomisierten Design überprüft, ob die Fortführung der präoperativen Gabe von ASS (2 bis 4 Stunden vor der Operation 1x200 mg, danach 1x100 mg pro Tag) verglichen mit Placebo einen Einfluss auf die Mortalität und die nicht-tödliche Myokardinfarktrate nach nicht-herzchirurgischen Operationen hatte. Im Ergebnis dieser Studie wurde keine Reduktion der Sterblichkeit oder der Rate an Myokardinfarkten (7,0 vs 7,1% in der Placebogruppe, Hazard ratio in der ASS-Gruppe, 0,99; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,86 – 1,15; P=0,92) beschrieben, jedoch eine signifikant höhere Rate größerer Blutungen (4,6 % vs. 3,8 %, p = 0,04, Hazard ratio, 1,23; 95% CI: 1,01, - 1,49; P=0,04, wenn ASS in der perioperativen Phase weiter gegeben worden war.

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang nicht nur die erhöhte Rate größerer Blutungen, welche in

den vorhergehenden Analysen nicht beschrieben worden war, sondern vor allem die Tatsache, dass hinsichtlich Sterblichkeit und Myokardinfarktrate kein Vorteil in der ASS-Gruppe zu verzeichnen war. Den Autoren zufolge ist jedoch zu beachten, dass Blutungen in der POISE-2-Studie ein unabhängiger Prädiktor für Myokardinfarkte darstellten, welches möglicherweise den fehlenden Vorteil der ASS-Therapie auf die Mortalität und die nicht-tödliche Myokardinfarktrate erklären könnte [15], aber auch die Fortführung gerinnungshemmender Medikation in der perioperativen Phase kritisch beleuchtet.

Die kürzlich veröffentlichte ATACAS-Studie [16] wies für Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypassoperation oder Herzklappenoperation unterziehen mussten, nach, dass die perioperative Einnahme von 100 mg ASS mit 19,3% vs. 20,1% in der Placebogruppe (relatives Risiko, 0,94; 95% CI: 0,80 – 1,12; P=0,55) weder zu einer verminderten Rate thromboembolischer

Komplikationen (gemeinsamer Endpunkt von Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenembolie, Nierenversagen oder Darmischämie) noch zu einer erhöhten Blutungs- oder Transfusionsrate, jedoch einer im Trend erhöhten Rate an Perikardtamponaden (1,1 vs. 0,4% in der Placebogruppe, relatives Risiko 2,77 (95% CI: 0,88 – 8,66), P=0,08) führte.

Die Rate perioperativ venöser thromboembolischer Komplikationen konnte analog zur POISE-2-Studie auch in der ATACAS-Studie durch die Gabe niedrig dosierten ASS nicht reduziert werden. Bezogen auf venöse Thromboembolien (VTE), für deren Prophylaxe ASS vor allem international diskutiert wird, ist bei der Interpretation der POISE-2-Daten zu beachten, dass die VTE-Rate insgesamt sehr niedrig war und ca. 2/3 aller Patienten in beiden Studiengruppen neben ASS bzw. Placebo mit einem weiteren Antikoagulans, überwiegend in prophylaktischer Dosierung, behandelt worden waren; dies könnte die niedrige Rate

an VTE und den fehlenden signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erklären.

Die VTE-Rate in der POISE-2-Studie wurde in einer nachfolgenden Analyse mit Daten aus anderen Präventionsstudien [9, 17] gepoolt und erneut ausgewertet [18]. Die Rate venöser Thromboembolien, bestehend aus tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie, war in der POISE-2-Studie insgesamt niedrig und betrug 1,1% in der ASS- und 1,2% in der Placebo-Gruppe (Hazard-Ratio (HR) für die ASS-Gruppe 0,89; 95% CI: 0,61 – 1,28). Die Rate tiefer Beinvenenthrombosen (DVT) allein lag in der ASS-Gruppe bei 0,5% und in der Placebo-Gruppe bei 0,7% (HR: 0,72; 95% CI: 0,43 - 1,20, nicht signifikante Risikoreduktion um 28%); die Rate an Lungenembolien wurde mit 0,7% in der ASS- und 0,6% in der Placebo-Gruppe angegeben.

In der Analyse [17] mit gepoolten Daten aus der genannten, älteren Pulmonary Embolism Prevention-(PEP)-

Studie und der ebenfalls bereits 15 Jahre alten Metaanalyse der Antiplatelet Trialist Collaboration (APTCL) war eine DVT noch bei 4,4% der mit ASS oder einem anderen Thrombozytenaggregationshemmer behandelten Patienten und bei 6,0% der mit Placebo behandelten Patienten (OR: 0,66; 95% CI: 0,59 - 0,74, entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion der DVT-Wahrscheinlichkeit um 34%) diagnostiziert worden [9]. Eine Lungenembolie trat bei 0,7% der antithrombozytär behandelten Patienten gegenüber 1,3% in der Placebo-Gruppe auf (OR 0,52; 95% CI: 0,33-0,80, entspricht einer Risikoreduktion um 48%). Zusammenfassend wird die prophylaktische Wirkung von niedrig dosiertem ASS auf VTE's aus älteren Studien und Analysen in neueren prospektiv-randomisierten Studien nicht mehr bestätigt.

Der eingeschränkte Stellenwert von ASS zur VTE-Prophylaxe wird ebenfalls in der deutschen S3-Leitlinie (Prophylaxe der venösen Thromboembolie,

VTE) betont, nach der ASS nur in begründeten Einzelfällen zum Einsatz kommen soll (Expertenkonsens) [19].

Zusammengefasst zeigen die aktuellen Daten prospektiv-randomisierter Studien, dass die perioperative Mortalitäts- und Myokardinfarktrate nach herzchirurgischen und nicht-herzchirurgischen Operationen durch die perioperative Einnahme von ASS nicht gesenkt werden kann. Für die Rate venöser Thromboembolien zeigen diese Untersuchungen (POISE-2- und ATACAS) ebenfalls keinen signifikanten protektiven Effekt einer Einnahme von ASS. Erst das Pooling der POISE-2-Daten mit weiteren Studiendaten ergab einen signifikanten protektiven Effekt im ASS-Kollektiv. Dies sollte jedoch mit Vorsicht bewertet werden, da z.B. in der APTC-Metaanalyse [9] auch nicht-operative Patienten eingeschlossen waren, welche ein gegenüber operativen Patienten abweichendes VTE-Risiko aufweisen.

Festzuhalten bleibt, dass die Empfehlung für eine perioperative Fortführung

der ASS-Medikation aus früheren retrospektiven Untersuchungen und Metaanalysen zur Vermeidung kardiovaskulärer und thromboembolischer Komplikationen durch große prospektiv-randomisierte Studien in Zweifel gezogen worden ist und in der klinischen Diskussion die Frage gestellt werden sollte, welche Patienten von der Fortführung der ASS-Medikation profitieren und welche nicht.

Da die POISE-2-Studie eine signifikant höhere Rate größerer Blutungen und die ATACAS-Studie eine im Trend höhere Rethorakotomierate in der ASS-Gruppe zeigte, sollte nach Ansicht der Autoren das Dogma, dass ASS perioperativ in jedem Fall weitergeführt werden sollte, zumindest kritisch diskutiert werden. Vor Operationen mit einem erhöhten Blutungsrisiko kann es daher angezeigt sein, die ASS-Therapie zu unterbrechen, gerade wenn die kardiovaskulär protektive Wirkung der ASS-Monotherapie in Frage gestellt werden muss. Dies könnte auch im Rahmen der aktuell

diskutierten Patient-Blood-Management-Konzepte zur Reduktion von Fremdblutgabe durch eine individualisierte Hämo- und Gerinnungstherapie vor Operationen von Interesse sein.

Duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) in der perioperativen Phase

Seit der CURE-Studie zur DAPT mit ASS und Clopidogrel [20] besteht die klare Auffassung, dass die kombinierte Therapie zweier Thrombozytenaggregationshemmer bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, aber auch bei Patienten mit Koronarstents, einer Monotherapie mit ASS überlegen ist. Die prospektiv-randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde CURE-Studie zeigte für die Kombinationstherapie aus ASS und Clopidogrel eine signifikant niedrigere Rate des kombinierten Endpunkts aus Tod aufgrund kardialer Ursache, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall gegenüber der Monotherapie mit ASS bei

Patienten mit akutem Koronarsyndrom (9,3 vs. 11,4%, relatives Risiko 0,80, 95% CI: 0,72-0,90, $p < 0,001$). Zudem war der Anteil an Patienten mit schweren Ischämien, Herzversagen und invasiver Revaskularisation in der Clopidogrel-Gruppe signifikant niedriger. Die Senkung ischämischer Komplikationen war begleitet von einer erhöhten Blutungsrate (3,7 vs. 2,7%, relatives Risiko 1,38 - 38% höheres Blutungsrisiko-, $p = 0,001$), jedoch nicht der Rate lebensbedrohlicher Blutungen (2,1 vs. 1,8%, 95% CI: 0,95 - 1,56, $p = 0,63$).

Aufgrund der Protektion vor ischämischen Komplikationen nach akutem Koronarsyndrom ist die Behandlung mit ASS und Clopidogrel in unterschiedlichen internationalen Leitlinien mit einem hohen Empfehlungsgrad versehen [1,2]. Die Dauer der DAPT wird bei Drug-Eluting-Stents (DES) weiterhin mit zwölf Monaten und bei Bare-Metal-Stents (BMS) mit vier Wochen empfohlen.

Mittlerweile sind mit Prasugrel und Ti-

cagrelor neben Clopidogrel zwei weitere orale ADP-Rezeptorblocker auf dem Markt, die in der Kombination mit ASS gegenüber einer ASS-Kombinationstherapie mit Clopidogrel einen signifikanten Vorteil hinsichtlich unterschiedlicher klinischer Endpunkte (Mortalität aus (kardio-)vaskulärer Ursache, Schlaganfall und Myokardinfarktrate) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom gezeigt haben [3, 4]. Daher wurden diese Substanzen ebenfalls in die internationalen kardiologischen Leitlinien aufgenommen [1, 2].

In der TRITON-TIMI-38-Studie wurde die Wirksamkeit einer Kombination von ASS/Prasugrel gegen ASS/Clopidogrel zur Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndroms verglichen. Der primäre Effektivitätspunkt war die Kombination aus Tod aus kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall über Beobachtungszeiträume von 30 und 90 Tagen. Dabei ergab sich eine Reduktion des primären Endpunkts von 9,9% versus 12,1% (HR 1,32 – Risikoreduk-

tion um 32%, 95% CI: 0,73 - 0,90, $p < 0,0001$); diese war auch mit einer niedrigeren Rate an Myokardinfarkten, invasiven Revaskularisationen und Stentthrombosen verbunden. Wie in der CURE-Studie traten auch hier die schweren und fatalen Blutungsereignisse im Prasugrel-Arm signifikant häufiger auf (2,4% vs. 1,8%, HR: 1,32 - 32% höheres Risiko größerer Blutungen, 95% CI: 1,03 - 1,68, $p = 0,03$ und 0,4% vs. 0,1%, $p = 0,002$).

Bei ähnlichem Design und gleichen klinischen Endpunkten befasste man sich in der PLATO-Studie mit dem Effekt von Ticagrelor, einem reversiblen ADP-Rezeptorantagonisten, kombiniert mit ASS gegenüber ASS/ Clopidogrel. Die duale Gabe von ASS und Ticagrelor zeigte mit 9,8% vs. 11,7% eine signifikant niedrigere Rate des primären Endpunkts, definiert als Tod aus vaskulärer Ursache (kardiovaskulär, cerebrovaskulär oder Tod anderer bekannter Ursache) (HR 0.84, welches einem um 16% niedrigeren Risiko entspricht, 95% CI: 0,77 - 0,92,

p<0,0001). Das Blutungsrisiko war in dieser Untersuchung mit 11,6% vs. 11,2% nicht unterschiedlich, allerdings war die Rate fataler intrakranieller Blutungen, wenn auch insgesamt niedrig, so doch mit 0,1% vs. 0,01% (p=0,02) in der ASS/Ticagrelor-Gruppe signifikant höher.

Pharmakodynamische Untersuchungen haben für Ticagrelor eine frühzeiti-

ger einsetzende und effektivere Hemmung der Thrombozytenaggregation (zwischen 70 und 90%) im Vergleich zum Clopidogrel (ca. 50 - 60%) gezeigt [21]; wahrscheinlich erklärt dies einerseits die Überlegenheit in der Vermeidung ischämischer Komplikationen und andererseits das höhere Blutungsrisiko der neuen ADP-Rezeptorblocker [3, 4].

	Clopidogrel (Plavix®)	Prasugrel (Efient®)	Ticagrelor (Brilique®)
Orale Verfügbarkeit	+	+	+
Wirkmechanismus	Irreversible ADP-Blockade	Irreversible ADP-Blockade	Reversible ADP-Blockade
Zulassung	TAH bei ACS	TAH bei ACS	TAH bei ACS
Dosierung	300-600 mg (1x75 mg)	60 mg (1x10 mg)	180 mg (2x90 mg)
Effektivität der TAH	Nach 2-4 h: ca. 50% (loading dose), maximale Hemmung: 4-6 h	Nach 1h: 50% (loading dose), maximale Hemmung: ca. 2 Stunden	Nach 0,5h: 41% (loading dose), maximale Hemmung: 2-4 Stunden
Non-Responder	++ (bis 30%)	nicht bekannt	nicht bekannt

Tabelle 1: Klinisches Wirkprofil der oralen ADP-Rezeptorblocker

Das Anwendungsprofil von Prasugrel und Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel ist in Tabelle 1 beschrieben. Werden die neueren Thrombozytenfunktionshemmer aufgrund ihrer höheren Effektivität in den neuen STEMI-Leitlinien bevorzugt [1], wird Clopidogrel speziell für Patienten empfohlen, bei denen eine Kontraindikation für die neueren Präparate (z.B. aufgrund eines hohen Blutungsrisikos) besteht oder diese nicht verfügbar sind.

Hinsichtlich des perioperativen Managements herrscht derzeit vor allem auch aufgrund der höheren Effektivität der neuen ADP-Rezeptorblocker noch einige Unklarheit, wie mit dieser Medikation umgegangen werden soll, um thrombotische Komplikationen (v.a. Koronarstentthrombosen) und perioperative Blutungen zu vermeiden. Grundsätzlich sollte in solchen Situation immer zusammen mit dem Patienten und allen behandelnden Fachdisziplinen geprüft werden, ob die Operation/Intervention für die in den Leitlinien

empfohlene Dauer der DAPT nach Stentimplantation (12 Monate für DES und 4 Wochen für BMS) verschoben werden kann.

Ist eine Verschiebung der Operation nicht möglich, dann sind die interdisziplinäre Planung und Beurteilung des Ischämierisikos des Patienten sowie der Dringlichkeit der OP und des Blutungsrisikos wichtige Faktoren, die das perioperative Management von Patienten mit DAPT beeinflussen:

Die Planung des Vorgehens mit Kardiologen, Chirurgen, Hämostaseologen und Anästhesisten ist sinnvoll, um das Risiko ischämischer Komplikationen **und** perioperativer Blutungen zu reduzieren. Für diese komplexe Fragestellung existieren Leitlinien und Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften sowie Empfehlungen interdisziplinärer Expertenrunden, die die unterschiedlichen Aspekte der perioperativen Planung adressieren [22-24].

Hierzu sollte von Seiten der Kardiologie der Zeitpunkt der letzten Stentim-

plantation, der Stenttyp, die Stentlokalisierung, die empfohlene Dauer der DAPT, die Vollständigkeit der koronaren Revaskularisierung und insgesamt das Ischämierisiko bei kurzzeitiger Karenz der DAPT in die Planung eingebracht werden. Von operativer Seite werden die Dringlichkeit, OP-Lokalisation und das operationsseitige Blutungsrisiko im Vordergrund stehen. Dem Anästhesisten kommen die Aufgaben zu, nicht nur die unterschiedlichen Bedenken von Kardiologen und Operateuren zu wissen und zu verstehen, sondern auch etwaig auftretende perioperative Komplikationen (Ischämie und Blutung) zu diagnostizieren und differenziert zu behandeln.

Vor allem die Dringlichkeit der Operation hat einen entscheidenden Einfluss auf das perioperative Management von Hochrisiko-Patienten unter DAPT. Elektive Operationen können leicht auf einen Zeitpunkt nach Ende der DAPT verschoben werden, wenn „nur“ noch ASS als lebenslange antithrombozytäre Medikation weitergeführt wird.

Notfalloperationen hingegen nehmen den behandelnden Ärzten in der Regel die Entscheidung ab, da diese keinen Aufschub erlauben und die Operation unter DAPT vorgenommen werden muss.

Dringliche Operationen, die nicht bis zum Ende der DAPT aufgeschoben werden können, stellen demnach die besondere Herausforderung für das interdisziplinäre Behandlungsteam dar, da diese Operationen in der Regel eine Karenz des ADP-Rezeptorblockers erfordern. Aktuellen kardiologischen Leitlinien zufolge sollte nach einem ST-Hebungsinfarkt strikt für mindestens vier Wochen im Fall eines BMS bzw. sechs (DES) Monate im Fall eines DES eine DAPT erfolgen [1].

Nach einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt wird generell eine DAPT für 12 Monate unabhängig vom Stenttyp empfohlen. Allerdings erscheint bei einer dringlichen und nicht länger verschiebbaren Operationsindikation eine minimale DAPT-Dauer von 4 Wochen für BMS und von 3 Monaten für DES akzept-

bel [2], bevor eine Karenzzeit eingeplant wird

Einen möglichen Behandlungsalgorithmus für Patienten unter DAPT, bei dem Dringlichkeit und Blutungsrisiko der Operation beachtet werden, gibt Tabelle 2 wieder. Er orientiert sich an einer Expertenempfehlung der Arbeitsgruppe „Perioperative Hämostase“ der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), der Arbeitsgruppe „Perioperative Gerinnung“ der Österreichischen Gesellschaft für Anästhesiologie, Wiederbelebung und Intensivmedizin (ÖGARI) und der Arbeitsgruppe Thrombose der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC):

Vor dringlichen Operationen, die ein hohes Blutungsrisiko mit sich bringen, sollte ASS, wenn klinisch vertretbar, weitergegeben und der ADP-Rezeptorblocker zwischen drei und fünf Tagen vor der Operation abgesetzt werden. Wenn die Patienten ein hohes Ischämierisiko aufweisen, dann kann ein intravenöses „Bridging“ mit einem kurzwirksamen Glykoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)-Rezeptorblocker (z.B. Tirofiban, Eptifibatide) oder dem neu zugelassenen kurzwirksamen ADP-Rezeptorblocker Cangrelor durchgeführt werden.

Tabelle 2: Perioperatives Management DAPT, modifiziert nach [21]
(DAPT = Duale Plättchenaggregationshemmung)

Operationen mit erhöhtem Blutungsrisiko	Wie weiter?	Ausnahme	Wie weiter mit Ausnahme?
ASS 100 zur Primärprophylaxe	Stopp von ASS 5 Tage vor der OP		
ASS 100 bei Hochrisikopatienten - Diabetes - kardio- oder cerebrovaskuläre Anamnese - erhöhtes kardiovaskuläres Risiko	ASS 100 weiterführen	Operationen in geschlossenen Höhlen, Augenhintergrund, HNO (z.B. Tonsillektomie), Neurochirurgie, WS-Chirurgie	ASS-Pause für 5 Tage vor der OP, frühzeitiger Wiederbeginn postop, z. B. innerhalb von 24 h
ASS 100 plus ADP-Rezeptorblocker (DAPT) bei Hochrisikopatienten	<u>1. elektiver Eingriff:</u> Verschieben bis keine DAPT mehr notwendig <u>2. dringlicher Eingriff:</u> Entscheidung über Fortführen/ Pausieren der DAPT von Fall zu Fall <u>3. sehr dringender Eingriff (z.B. OP innerhalb von 7 Tagen erforderlich) / Notfalleingriff:</u> Weiterführung DAPT	Operationen in geschlossenen Höhlen und/oder erwartete Blutungskomplikationen	Wenn Verschieben der OP nicht möglich oder dringliche OP-Indikation: <u>Konsultation Hämostaseologie erwägen</u> Bei Stopp des ADP-Rezeptorblockers 5 Tage vor OP - Bedenke: „Bridging“ mit kurzwirksamen Thrombozytenfunktionshemmern (Tirofiban, Eptifibatide oder Cangrelor), Monitoring (z.B. Multiplate®) mit hämostaseologischem Rufdienst besprechen - Bedenke: zusätzl. Stopp von ASS 100 bei ausgewählten Patienten - Wichtig: DAPT frühestmöglich postoperativ wieder beginnen

Diese medikamentöse „Bridging“-Therapie wird zwei und vier Stunden vor der Operation beendet. Damit lässt sich einerseits in der präoperativen Phase eine effektive Thrombozytenaggregationshemmung erzielen und andererseits die Operation sicher durchgeführt werden, da durch den reversiblen Effekt der kurzwirksamen Substanzen die Thrombozytenfunktion wiederhergestellt ist [25-27].

Zu beachten ist, dass die genannten intravenösen Thrombozytenaggregationshemmer **keine** Zulassung für diese Indikation besitzen und das „Bridging“-Konzept [28] einen verhältnismäßig hohen logistischen Aufwand (z.B. sta-

tionäre Aufnahme zur intravenösen Therapie) erfordert. Damit wird die Anwendung im klinischen Alltag wahrscheinlich auf wenige Situationen mit sehr hohem Ischämierisiko und dringender Operationsindikation beschränkt bleiben.

Darüber hinaus sollte für jeden Patienten ein Monitoring der Thrombozytenfunktion verfügbar sein, um zum einen die Hemmung der Thrombozytenaggregation in der „Bridging“-Phase und zum anderen die wiederhergestellte Thrombozytenfunktion nach Pausieren der intravenösen Therapie dokumentieren zu können.

Triple-Antikoagulation – perioperatives Management

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Stentbehandlung und chronischem Vorhofflimmern kann die Indikation für eine Triple-Antikoagulation (zwei Thrombozytenaggregationshemmer und ein orales Antikoagulans) gestellt werden. Da diese Situation mit einem erhöhten Blutungsrisiko für die Patienten verbunden ist [29], sollte die Indikationsstellung vorsichtig und nur nach sorgfältiger Prüfung etwaiger Kontraindikationen erfolgen. In der europäischen Kardiologie-Leitlinie zur Behandlung des Nicht-ST-Hebungsinfarkts [2] wird dazu primär die Beurteilung des Blutungsrisikos mit Hilfe des HAS-BLED-Scores empfohlen [29]. Besteht ein geringes oder mittleres Blutungsrisiko (HAS-BLED 0-2) dann ist eine Triple-Therapie bestehend aus oralem Antikoagulans, ASS und Clopidogrel für sechs Monate nach Stentimplantation angeraten. Diese wird von einer dualen Therapie bestehend aus einem oralen Antikoagulans

und ASS oder Clopidogrel für weitere sechs Monate abgelöst. Im Falle eines hohen Blutungsrisikos (HAS-BLED ≥ 3) sollte die Dauer der genannten Triple-Therapie auf vier Wochen beschränkt und danach die beschriebene duale Thrombozytenaggregationshemmung bis zum Erreichen der zwölf Monate fortgeführt werden.

Für die perioperative Praxis gilt in diesem Fall insbesondere, dass sorgfältig interdisziplinär geprüft werden sollte, ob die Dringlichkeit der Operation ein Verschieben auf einen Zeitpunkt außerhalb des sensiblen Zeitfensters zulässt, um das Blutungs- und Ischämierisiko für den Patienten möglichst gering zu halten. Bei dringlicher, nicht aufschiebbarer OP-Indikation (z.B. onkologische Chirurgie) wird empfohlen, den oralen ADP-Rezeptorblocker für fünf bis sieben Tage und das orale Antikoagulans je nach Substanzklasse für z.B. zwei bis drei Tage präoperativ bzw. nach Gerinnungsmonitoring zu pausieren und die OP unter ggfs. (?) ASS durchzuführen. Unklarheiten hin-

sichtlich des perioperativen Managements sollten im interdisziplinären Dialog besprochen bzw. durch Hinzuziehen externer Expertise (z.B. Hämostaseologie) geklärt werden.

Schlussfolgerungen für den Alltag

- Die Entscheidung zum perioperativen Umgang mit Thrombozytenaggregationshemmern ist interdisziplinär unter Berücksichtigung des individuellen Blutungs- und Ischämierisikos zu treffen.
 - Eine Primärprophylaxe mit ASS 100 sollte bei erhöhtem Blutungsrisiko fünf Tage vor OP abgesetzt werden.
 - Nach derzeitigen Erkenntnissen wird noch empfohlen, die Sekundärprophylaxe mit ASS 100 bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten perioperativ fortzuführen. Die Daten aus großen prospektiv-randomisierten Studien hingegen stellen den Zusammenhang mit einer Verminderung kardiovaskulärer Komplikationen und Sterblichkeit in Frage, so dass für die Zukunft abzuwarten sein wird, ob die Weiter-
- führung der Sekundärprophylaxe mit ASS weiter Bestand haben wird..
- Elektive Operationen sind bei Patienten unter DAPT bis zum Abschluss des empfohlenen Behandlungsintervalls zu verschieben.
 - Dringliche Operationen, welche ein temporäres Pausieren des ADP-Rezeptorblockers (ggf. unter „Bridging“ mit kurz-wirksamen Thrombozytenaggregationshemmern), und bei sehr hohem Blutungsrisiko sogar des ASS erfordern, sollten interdisziplinär unter kritischer Berücksichtigung aller Aspekte geplant und durchgeführt werden.
- Notfalloperationen bei DAPT-Patienten erfolgen unter der bestehenden Therapie. Bei schwerer, transfusionsrelevanter Blutung muss die intraoperative Gabe von Thrombozytenkonzentraten unter kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung im interdisziplinären Konsens erfolgen.

Literatur

1. Authors/Task Force Members, Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2012 Oct 14;33(20):2569–619.
2. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016 Jan 13;37(3):267–315.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001–15.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1045–57.
5. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;(32):2933-44.
6. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257(5):399-414.
7. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, et al: Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(3):456-459.
8. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al: Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110(16):2361-2367

9. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324(7329):71-86
10. CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet* 1994; 343:619-629
11. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, Wong GY. Pre-operative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1995 Feb;80(2):303-9.
12. Horlocker TT, Bajwa ZH, Ashraf Z, Khan S, Wilson JL, Sami N, Peeters-Asdourian C, Powers CA, Schroeder DR, Decker PA, Warfield CA. Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal antiinflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg*. 2002 Dec;95(6):1691-7.
13. Waurick K, Riess H, van Aken H, Kessler P, Gogarten W, Volk T. S1-Leitlinie Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. *Anästhesiologie Intensivmedizin*. 2014;55:464–92.
14. Devereaux PJ, Mrkobra M, Sessler DI, Leslie K, Alonso-Coello P, Kurz A, et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2014 Apr 17; 370(16):1494–503.
15. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2015 Dec 2;373(23):2258–69.
16. Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, Cooper DJ, Marasco S, McNeil J, Bussi eres JS, Wallace S; ATACAS Investigators of the ANZCA Clinical Trials Network. Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery. *N Engl J Med*. 2016 Feb 25;374(8):728-37.
17. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*. 2000 Apr 15; 355(9212):1295-302.
18. Eikelboom JW, Kearon C, Guyatt G, Sessler DI, Yusuf S, Cook D, et al. Perioperative Aspirin for Prevention of Venous Thromboembolism: The Perioperative ISchemia Evaluation-2 Trial

- and a Pooled Analysis of the Randomized Trials. *Anesthesiology*. 2016 Dec;125(6):1121-1129.
19. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2. Komplet überarbeitete Auflage, Stand: 15.10.2015.
 20. The Clopidogrel in Unstable Angina To Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494–502.
 21. Becker RC, Gurbel PA. Platelet P2Y₁₂ receptor antagonist pharmacokinetics and pharmacodynamics: A foundation for distinguishing mechanisms of bleeding and anticipated risk for platelet-directed therapies. *Thromb Haemost*. 2010 Feb 28;103(3):535–44.
 22. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG et al. 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* 2011; 105: 743-749
 23. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. 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* 2014; 35: 2383-2431
 24. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: e77-137
 25. Savonitto S, D'Urbano M, Caracciolo M, Barlocco F, Mariani G, Nichelatti M, Klugmann S, De Servi S. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth*. 2010 Mar;104(3):285-91.
 26. Barra ME1, Fanikos J, Gerhard-Herman MD, Bhatt DL. Bridging Experience With Eptifibatid After Stent Implantation. *Crit Pathw Cardiol*. 2016 Sep;15(3):82-8.

27. Abtan J, Steg PG, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Hamm CW, Price MJ, Abnoui F, Prats J, Deliargyris EN, White HD, Harrington RA, Bhatt DL; CHAMPION PHOENIX Investigators. Efficacy and Safety of Cangrelor in Preventing Periprocedural Complications in Patients With Stable Angina and Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: The CHAMPION PHOENIX Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Sep 26;9(18):1905-13. doi: 10.1016/j.jcin.2016.06.046.
28. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutyla M, Welsby IJ, Voeltz MD, Chandna H, Ramaiah C, Brtko M, Cannon L, Dyke C, Liu T, Montalescot G, Manoukian SV, Prats J, Topol EJ; BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Jan 18;307(3):265-74.
29. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet.* Elsevier; 2013 Mar 30;381(9872):1107–15.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. 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.* 2010 Oct 31;138(5):1093–100.

Wir danken den Autoren!

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Christian von Heymann, DEAA
Chefarzt
Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49
10249 Berlin
Tel. 0049-30-130231570/-1043
Fax. 0049-30-130232037
E-mail. christian.hey mann@vivantes.de