

Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen

Positionspapier

Positionspapier Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
 Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie:
 U. Sechtem, H. Darius, H.R. Figulla, C. Hamm,
 G. Hasenfuß, H.M. Hoffmeister, I. Kruck,
 G. Nickenig, K. Rybak

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. H.M. Hoffmeister, F.A.C.C., F.E.S.C.
 Klinik für Kardiologie und Allgemeine Innere
 Medizin
 Städtisches Klinikum Solingen
 gemeinnützige GmbH
 Gotenstr. 1
 42653 Solingen
 hoffmeister@klinikumsolingen.de

Die Zahl der Patienten, die mit Thrombozytenfunktionshemmern in Mono- oder Kombinationstherapie oder mit Antikoagulanzen behandelt werden, nimmt immer weiter zu. Dies gilt auch für den Bedarf an interventionellen oder operativen Eingriffen. Die Kombination dieser beiden Tendenzen führt dazu, dass sich sehr häufig ein Erfordernis zur Abwägung zwischen Thromboembolie- und Blutungsrisiko ergibt. Das optimale Vorgehen ist aus wissenschaftlicher Sicht noch nicht ausreichend geklärt. Das vorliegende Positionspapier soll daher unter Berücksichtigung gegenwärtiger Leitlinien [1–5] und Publikationen [16–44] Entscheidungshilfe für eine individuelle Therapieplanung darstellen. Aufgrund der aktuellen Datenlage wurde im nachfolgenden Text auf die Angabe von Evidenz im Einzelnen verzichtet (regelhaft Evidenzgrad C).

Risiko-Nutzen-Abwägung für ein periprozedurales Bridging

Die Unterbrechung einer antithrombotischen Therapie kann aus unterschiedlichen Gründen notwendig werden, z. B. zur Durchführung Notfallmäßiger oder elektiver operativer bzw. interventioneller Eingriffe oder bei manifester bedrohlicher Blutung. Für das Vorgehen sind verschiedene Faktoren maßgeblich: Blutungsrisiko des Eingriffes, Ausmaß der erforderlichen Gerinnungsnormalisierung, Verschiebbarkeit eines elektiven Eingriffes bei einer nur vorübergehend indizierten antithrombotischen Therapie (z. B. 4 Wochen duale Plättchenhemmung nach Implantation von Stents ohne Medikamente freisetzende Beschichtung) oder Reversibilität der Behandlung [z. B. von Vitamin-K-Antagonisten oder Acetylsalicylsäure (ASS); [1, 7, 8, 26]]. Nur auf der Basis dieser Informationen ist eine risikoadaptierte Überbrückungstherapie („Bridging“) planbar.

Handelt es sich um elektive, nicht dringliche Eingriffe, so sollte bei nur vorübergehend erforderlicher antithrombotischer Therapie der Eingriff möglichst verschoben werden. Bei bereits absehbaren später erforderlichen sonstigen Eingriffen ist für die kardiologische oder herzchirurgische Intervention die Wahl von Implantaten ohne oder mit nur kurzer nachfolgender antithrombotischer Therapienotwendigkeit (z. B. Stents ohne Medikamente freisetzende Beschichtung, biologische Klappenprothesen etc.) zu bevorzugen [8, 26].

Zeitdauer und Intensität der Aufhebung der antithrombotischen Therapie sind vom Blutungsrisiko des Eingriffes bestimmt: Generell sollte immer die Möglichkeit einer Fortsetzung der gerinnungshemmenden Therapie periprozedural geprüft werden. Kleinere Eingriffe können häufig ohne Therapieänderung durchgeführt werden (z. B. Zahnextraktionen; **Tab. 1**). Neurochirurgische oder andere große Operationen (**Tab. 2**) weisen dagegen bei fortgesetzter Antikoagulation ein sehr großes Blutungsrisiko auf. Für endoskopische Untersuchungen wie die diagnostische Ösophagogastroduodenoskopie oder die flexible Sigmoidoskopie bzw. die Koloskopie (alle jeweils mit oder ohne Biopsie) wird ein geringes Blutungsrisiko angegeben wie auch für die ERCP, Stentimplantationen in den Gallengängen (ohne Sphinkterotomie), Endosonographien ohne Feinnadelaspiration und die Enteroskopie [44]. Ein hohes Blutungsrisiko mit Erfordernis der Umstellung der antithrombotischen Therapie wird für Polypektomie, Papillotomie, pneumatische Bougierungen/Dilatationen, PEG-Anlagen, Feinnadelaspiration, Laserablation/-Koagulation und Varizenbehandlung angegeben [44]. Bezüglich der Implantation von Schrittmachern ist die Literatur widersprüchlich: Während einerseits die Bedeutung eines ausgiebigen Bridging betont wird [38], sehen andere Autoren bei hohem Thromboembolierisiko die Möglichkeit der Implantation unter Vitamin-K-Antagonisten-Therapie [34], sodass aufgrund dieser Datenlage eine Individualabwägung erforderlich ist. Das Blutungsrisiko muss gegen

Tab. 1 Operationen oder andere Eingriffe mit geringem Blutungsrisiko

Diagnostische Endoskopie
Kataraktoperation
Dentalchirurgie/Zahnextraktion
Punktion komprimierbarer Gefäße
Dermatologische Chirurgie
Hernienoperation
Skrotaloperation
Transösophageale Echokardiographie

Tab. 2 Operationen oder andere Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko

Große Bauchoperation
Große Gefäßoperation
Große orthopädische Operation (z. B. Hüftoperation)
Große intrathorakale Chirurgie
Aortokoronare Bypassoperation
Herzklappenersatz
Neurochirurgische Operationen
Prostataresektion, Blasenoperation
Komplexe Tumorchirurgie
Punktion nichtkomprimierbarer Gefäße

Tab. 3 CHADS₂-Score zur Abschätzung des Thromboembolierisikos bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern: Die Score-Punkte der vorhandenen Risikofaktoren werden addiert, die Summe ergibt den CHADS₂-Score [39]

CHADS ₂ -Risiko-Kriterien	Score
Zustand nach Insult/TIA	2
Alter	1
Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Herzinsuffizienz	1

das thromboembolische Risiko der Aufhebung der antithrombotischen Therapie abgewogen werden

Zu dem bestehenden thromboembolischen Risiko der Grunderkrankung [bei nicht valvulärem Vorhofflimmern z. B. durch den CHADS₂-Score (■ Tab. 3) abschätzbar] kommen potenzielle thromboembolische Risiken der Therapieumstellung an sich (z. B. Ein-/Ausleitung oraler Vitamin-K-Antagonisten-Therapie, Überlappungsphasen mit verschiedenen Antikoagulanzen) sowie das perioperativ erhöhte Thrombose-/Embolierisiko. Insgesamt überwiegt aber perioperativ eher das Blutungsrisiko; eine evtl. erforderliche antagonistische Behandlung bei solchen perioperativen Blutungen kann au-

ßerdem dann ihrerseits Thromboembolien bedingen.

Im Folgenden werden diese Aspekte für die Behandlung mit oralen Antikoagulanzen (Vitamin-K-Antagonisten) und mit Plättchenfunktionshemmern (ASS, Clopidogrel, Prasugrel), basierend auf dem Konsensus der Autorengruppe und unter Berücksichtigung der anfangs genannten Leitlinien, dargestellt.

Unterbrechung oraler Antikoagulationstherapie (Vitamin-K-Antagonisten)

Die häufigsten Indikationen für die Therapie mit oralen Antikoagulanzen sind das Vorhofflimmern, der Zustand nach mechanischem Herzklappenersatz und die stattgehabte Thromboembolie/tiefe Beinvenenthrombose. Derzeit verfügbare Antikoagulanzen (Phenprocoumon, Warfarin, Acenocoumarol) unterscheiden sich durch ihre Plasmahalbwertszeit und Bioverfügbarkeit. Wenn aufgrund des Eingriffes eine Gerinnungsnormalisierung erforderlich ist, so muss der Zeitraum vorherigen Absetzens an den jeweiligen Vitamin-K-Antagonisten angepasst werden (z. B. ca. 7 Tage bei Phenprocoumon, ca. 5 Tage bei Warfarin und ca. 3 Tage bei Acenocoumarol [1, 4]). In Abhängigkeit vom Thromboembolierisiko kann bei geringem Blutungsrisiko des Eingriffes (■ Tab. 1) aber auch eine moderate Absenkung der INR auf Werte von 1,8–2,0 für die Durchführung der Prozedur ausreichend sein.

Drei Risikogruppen für eine perioperative Thromboembolie können nach dem jährlichen Thromboembolierisiko für die Grunderkrankung ohne orale Antikoagulationsbehandlung differenziert werden [1]:

- Hochrisikogruppe (jährliche Thromboembolierate unbehandelt >10%),
- mittlere Risikogruppe (jährliche Thromboembolierate unbehandelt 5–10%),
- Niedrigrisikogruppe (jährliche Thromboembolierate unbehandelt <5%).

Für Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern lässt sich das thromboembolische Risiko über den CHADS₂-Score

(■ Tab. 3, 4) abschätzen [39]. Bei valvulärem Vorhofflimmern (insbesondere stenosierende Mitralklappenvitien) ist von einem hohen Risiko auszugehen.

Patienten mit Zustand nach mechanischem Herzklappenersatz haben ein mittleres oder hohes Thromboembolierisiko ohne Antikoagulation (■ Tab. 4) und wurden in mehreren Registern bezüglich der Anwendung von niedermolekularen Heparinen untersucht [42, 43]. Ein hohes Risiko existiert v. a. für ältere Klappenprothesentypen, Doppelklappenersatz oder begleitendes Vorhofflimmern (■ Tab. 4). In Diskussion ist dagegen die Antikoagulation nach biologischem Klappenersatz in den ersten 3 postoperativen Monaten: Während die aktuelle herzchirurgische Leitlinie das Thromboembolierisiko für gering und eine Antiplättchentherapie für ausreichend hält [14], wird diese Situation in der ESC-Stellungnahme zur Antikoagulation [4] als hohes Risiko eingestuft. Da von einer zeitlichen Abnahme des Risikos mit zunehmendem Abstand zur Operation auszugehen ist, wurde diese Phase in ■ Tab. 4 als mittleres Risiko klassifiziert (sodass nach individueller Abschätzung verschiedene Antikoagulationsintensitäten anwendbar sind).

Bezüglich des Zustandes nach tiefer Venenthrombose/Lungenembolie ist in ■ Tab. 4 eine Synthese der europäischen und amerikanischen Stellungnahmen [1, 4] dargestellt.

Prinzipiell ist die Gabe von Vitamin K (z. B. 1–2 mg oral [1]) zur beschleunigten vollständigen Normalisierung der Gerinnung zurückhaltend einzusetzen, zudem ist dann zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse eine Überlappung mit Heparin empfehlenswert. Die akute Antagonisierung einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie durch Zufuhr von Gerinnungskomponenten sollte nur bei schwerwiegenden Blutungen erfolgen (unter engmaschigen Laborkontrollen).

Bei niedrigem Thromboembolierisiko kann perioperativ eine Pause der Antikoagulation bis 1 Woche toleriert werden [8]. In allen anderen Fällen muss eine Antikoagulation mit unfraktioniertem oder bevorzugt niedermolekularem Heparin erfolgen.

Tab. 4 Risikoabschätzung für thromboembolische Ereignisse in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Nichtvalvuläres Vorhofflimmern		
<i>Thromboembolisches Risiko</i>		
<i>Gering</i>	<i>Mittel</i>	<i>Hoch</i>
CHADS ₂ -Score 0–2 (Keinesfalls eine frühere zerebrale Ischämie)	CHADS ₂ -Score 3 und 4	CHADS ₂ -Score 5 und 6 Zerebrale Ischämie in den letzten 3 Monaten
Zustand nach Herzklappenoperation		
<i>Thromboembolisches Risiko</i>		
<i>Gering bis mittel</i>	<i>Mittel</i>	<i>Hoch</i>
Doppelflügel-Aortenklappenprothese (≥3 Monate) bei Sinusrhythmus ohne weitere Risikofaktoren	Doppelflügel-Aortenklappenprothese und ein zusätzlicher Risikofaktor (Vorhofflimmern, Hochdruck, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Alter ≥75 Jahre, Zustand nach zerebraler Ischämie) Biologische Herzklappenprothese oder Herzklappenrekonstruktion in den ersten 3 postoperativen Monaten bei Sinusrhythmus	Mechanischer Mitralklappenersatz Kippscheiben- und ältere Herzklappenprothesen Doppelflügel-Aortenklappenprothesen und mehr als einer der neben genannten Risikofaktoren Doppelklappenersatz Biologische Mitralklappenprothese mit Vorhofflimmern
Tiefe Venenthrombose/Embolie		
<i>Thromboembolisches Risiko</i>		
<i>Gering</i>	<i>Mittel</i>	<i>Hoch</i>
Venöse Thromboembolie ≥12 Monate zurückliegend	Venöse Thromboembolie 3–12 Monate zurückliegend Wiederholte Thromboembolie Zustand nach Thromboembolie bei aktivem Krebsleiden (Palliativsituation oder Behandlung ≤6 Monate zurückliegend)	Venöse Thromboembolie innerhalb der letzten 3 Monate Venöse Thromboembolie mit Lungenembolie innerhalb der letzten 6–12 Monate oder bei erheblicher Thrombophilie (z. B. Antithrombinmangel, Antiphospholipidantikörper oder vergleichbare Konstellation)

Mod. nach [1, 4].

Tab. 5 Risikoadaptation der Intensität der Überbrückungstherapie bei Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten

Thromboembolisches Risiko		
Gering	Mittel	Hoch
Niedermolekulares Heparin in Thromboembolieprophylaxedosis bzw. unfraktioniertes Heparin in Thromboembolieprophylaxedosis	Niedermolekulares Heparin in therapeutischer (oder halbtherapeutischer) Dosis oder bei hohem Blutungsrisiko in Thromboembolieprophylaxedosis bzw. unfraktioniertes Heparin in entsprechender Dosierung	Niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosis bzw. unfraktioniertes Heparin in Standarddosis

Tab. 6 Periprozeduraler Ablauf der Überbrückungstherapie bei Vitamin-K-Antagonisten (am Beispiel Phenprocoumon) durch niedermolekulare Heparine bei Eingriffen mit geringem oder hohem Blutungsrisiko. Bei Niereninsuffizienz (optional wenn glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m²; auf jeden Fall wenn <30 ml/min/1,73 m²) sollte niedermolekulares Heparin durch unfraktioniertes Heparin ersetzt werden

Eingriffe mit geringem Blutungsrisiko	Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko
– Fortführung der Vitamin-K-Antagonisten-Therapie (INR im niedrig therapeutischen Bereich halten)	– Absetzen der Vitamin-K-Antagonisten-Therapie und Weiterbehandlung mit niedermolekularem Heparin entsprechend dem thromboembolischen Risiko (Gering-, Mittel- oder Hochrisikoschema)

Mod. nach [4].

Tab. 7 Periprozeduraler Ablauf der Überbrückungstherapie bei Vitamin-K-Antagonisten (am Beispiel Phenprocoumon) durch niedermolekulare Heparine bei Patienten mit geringem bzw. hohem Thromboembolierisiko und hohem Blutungsrisiko. Bei Niereninsuffizienz (optional wenn glomeruläre Filtrationsrate <60 ml/min/1,73 m²; auf jeden Fall wenn <30 ml/min/1,73 m²) sollte niedermolekulares Heparin durch unfraktioniertes Heparin ersetzt werden

Geringes thromboembolisches Risiko	Hohes thromboembolisches Risiko
– Vitamin-K-Antagonisten-Therapie bis 7 Tage vor dem Eingriff – Niedermolekulares Heparin zur Thromboembolieprophylaxe periprozedural – Wiederbeginn der Vitamin-K-Antagonisten-Gabe innerhalb 24 h und Absetzen des niedermolekularen Heparins, wenn INR im therapeutischen Bereich (evtl. Halbdosistherapie mit niedermolekularem Heparin bei gering bis mittlerem Risiko ab 48 h postoperativ bis zum therapeutischen INR)	– Vitamin-K-Antagonisten-Therapie bis 7 Tage vor dem Eingriff – Beginn von niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosis entsprechend INR-Kontrolle vor dem Eingriff (24 h vor dem Eingriff letzte Gabe) – Niedermolekulares Heparin zur Thromboembolieprophylaxe periprozedural – Wiederbeginn der Vitamin-K-Antagonisten-Gabe innerhalb 24 h und niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosis (soweit möglich nach chirurgischer Maßgabe) – Absetzen der niedermolekularen Heparine, sobald INR im therapeutischen Bereich

Mod. nach [4].

Unfraktioniertes Heparin

Unfraktioniertes Heparin zur periprozeduralen antithrombotischen Überbrückung hat den Vorteil des schnellen Abklingens der Wirkung (sowie der Möglichkeit der Antagonisierbarkeit) im Falle perioperativer Blutungen, es kann zudem auch bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden. Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften erfordert es aber häufigere Gerinnungskontrollen und wegen ungünstiger Resorptionseigenschaften nach s.c.-Gabe zumeist eine intravenöse Behandlung (aPTT 1,5- bis 2-fach verlängert). Subkutane Konzepte mit z. B. 250 IE/kg unfraktioniertem Heparin s.c. [1] sind noch zu wenig kontrolliert, als dass sie empfohlen werden können. Intravenöses unfraktioniertes Heparin sollte 4 h vor einer Prozedur terminiert werden [13].

Niedermolekulares Heparin

Für niedermolekulares Heparin ist die Datenlage bezüglich Bridging im Vergleich zum unfraktionierten Heparin durch größere Register deutlich besser. Thromboembolische Ereignisse sind dabei mit niedermolekularem Heparin in <1% zu erwarten, größere Blutungen zwischen 0 und 7% in Abhängigkeit von der Art des Eingriffes. Erwähnt werden muss allerdings, dass bislang keines der auf dem Markt befindlichen niedermolekularen Heparine für die Indikation „Bridging“ zugelassen ist.

Niedermolekulare Heparine können im Regelfall gewichtsadaptiert 2-mal täglich s.c. ohne Gerinnungskontrollen eingesetzt werden (z. B. Enoxaparin 1 mg/kg 2-mal täglich, Dalteparin 100 IE/kg 2-mal täglich u. a. [1]). Es kann zwischen einer Volldosisantikoagulation (= therapeutische Dosis entsprechend Zulassungsangabe) äquivalent einer INR von 2,5–3,2 oder einer Halbdosisantikoagulation (halbe Menge der Volldosis entsprechend INR um ca. 2,0) unterschieden werden. Bei Halbdosistherapie wird auch die 1-mal tägliche Gabe verwendet [27], ohne dass ein prospektiver Vergleich zur 2-mal täglichen Gabe vorliegt. Für das Halbdosischema bei niedrigem bis mittlerem

Kardiologie 2010 · 4:365–374 DOI 10.1007/s12181-010-0294-y

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer-Verlag - all rights reserved 2010

H.M. Hoffmeister · C. Bode · H. Darius · K. Huber · K. Rybak · S. Silber

Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. Positionspapier

Zusammenfassung

Für operative oder interventionelle Prozeduren muss bei Patienten mit kardialen Erkrankungen und antithrombotischer Therapie (Antikoagulation oder Plättchenfunktionshemmer) das periprozedurale Management (Bridging) unter Berücksichtigung des thromboembolischen Risikos und der Blutungsgefahr geplant werden. Von der Dringlichkeit der Prozedur hängt es ab, ob ein sofortiger Eingriff, ein semielektiver Eingriff oder ein elektives Vorgehen indiziert ist. Dringlich indizierte Notfalleingriffe müssen ggf. unter der aktuellen antithrombotischen Therapie durchgeführt werden. Eine elektive Prozedur könnte, sofern die Antikoagulation oder Plättchenfunktionshemmung nur für einen absehbaren Zeitraum erforderlich ist, dann auf die Zeit nach einer antithrombotischen Therapie verschoben werden. Wenn möglich, sollte diese Problematik einer in näherer Zukunft erforderlichen Operation schon beim Ersteingriff mit nachfolgender Antithrombose hinsichtlich der Auswahl einer Klappenprothese oder eines Stenttyps berücksichtigt werden. Bei allen übrigen Fällen muss das thromboembolische Risiko gegen das Blutungsrisiko abgewogen werden. Während bei niedrigem thromboembolischem

Risiko periprozedural die antithrombotische Therapie unterbrochen oder zumindest in sehr reduzierter Dosis durchgeführt werden kann, sind bei hohem thromboembolischem Risiko periprozedural Umstellungen der antithrombotischen Therapie unter Akzeptanz eines erhöhten Blutungsrisikos erforderlich. Berücksichtigt werden sollte, dass das vielfach angeführte Blutungsrisiko häufig nur kleinere beherrschbare Blutungen umfasst, während potenzielle thromboembolische Ereignisse zu gravierenden Krankheitszuständen führen können. Andererseits gibt es Prozeduren mit sehr hoher und schlecht beherrschbarer Blutungsgefahr, sodass in solchen Fällen eher ein mäßig erhöhtes thromboembolisches Risiko akzeptiert werden muss. Insofern ist zur optimalen Planung des periprozeduralen Gerinnungsmanagements die Kooperation der beteiligten Fachdisziplinen unabdingbar.

Schlüsselwörter

Antithrombotische Therapie · Periprozedurales Management · Antikoagulation · Überbrückende Gerinnungstherapie · Thrombozytenfunktionshemmung

Bridging of Antithrombotic Therapy in Patients with Cardiovascular Disease. Position paper

Abstract

In patients who need antithrombotic therapy for cardiovascular diseases (anticoagulants or antiplatelet therapy) perioperative consideration of the bridging strategy is mandatory. The risks of thromboembolism and bleeding have to be taken into account. Periprocedural management depends on the urgency of the procedure. In emergency cases the operation has to be done in spite of antithrombotic therapy. In patients who need antithrombotics only for a limited period of time, an elective procedure could be performed after the time of anticoagulation or dual antiplatelet therapy. If heart valve replacement or coronary stenting is performed in a patient with known future need of an elective procedure, devices should be preferred for implantation which need antithrombotics only for a short time post implantation. In all other cases the risk of bleeding and the risk of throm-

boembolism should be balanced: In patients at low risk for a thromboembolic event, cessation of effective antithrombotic therapy is reasonable. However, patients with intermediate to high risk for thromboembolic events need specific bridging treatment depending on the risk of bleeding. Continuation of antithrombotics often increases just the risk of mild to intermediate bleeding, but it prevents occurrence of life-threatening thromboembolic events. For optimal periprocedural treatment of patients on anticoagulants or antiplatelet therapy cooperation of the medical disciplines involved is mandatory.

Keywords

Antithrombotic therapy · Bridging · Anticoagulation · Antiplatelet therapy · Periprocedural management

Tab. 8 Risikofaktoren für eine Stentthrombose nach Implantation unbeschichteter oder Medikamente freisetzender Koronarstents

Angiographische bzw. prozedurale Risikofaktoren für eine Stentthrombose
– Kleine Gefäße
– Lange Stents, multiple Stents, überlappende Stents
– Multiple Läsionen, Mehrgefäßerkrankung, Mehrgefäß-PCI
– Ostiale und Bifurkationsstenosen
– Ungenügende Aufdehnung der Koronararterie, inkomplette Stententfaltung
– Verbliebenes Restdissekat
– Persistierender langsamer Blutfluss
– Vorbestehende intrakoronare Thromben
– Vorausgegangene intrakoronare Brachytherapie
Patientenbezogene Risikofaktoren für eine Stentthrombose
– Unzuverlässige Einnahme/vorzeitiges Absetzen der dualen Thrombozytenaggregationshemmung
– Akutes Koronarsyndrom oder vorausgegangener Myokardinfarkt
– Diabetes mellitus
– Erniedrigte linksventrikuläre Auswurfraction
– Niereninsuffizienz
– ASS- und/oder Clopidogrel-„Resistenz“

Mod. nach [2].

Tab. 9 Planung von PCI und Operation zur Verhinderung von Stentthrombosen

PCI oder Operation verschiebbar?
– Vermeidung einer präoperativen PCI mit Stentimplantation in den letzten 6 Wochen vor geplanter Operation
– Wenn PCI, dann nach Möglichkeit ohne Stentimplantation
– Bei Stentimplantation Bevorzugung eines unbeschichteten Stents
– Alternativ: Verschiebung der Operation (≥4 Wochen nach BMS, ≥6 Monate nach DES), um vorzeitige Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung zu vermeiden
Bei unaufschiebbaren Operationen
– Soweit möglich, keine Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung
– Ansonsten ASS-Monotherapie und für einige Tage (unter stationären Bedingungen möglichst mit PCI-Bereitschaft im Haus) Absetzen von Clopidogrel/Prasugrel
– Diskussion evtl. präoperativer Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren mit kurzer Halbwertszeit bei Patienten mit hohem koronarem Risiko (Individualentscheidung – keine gesicherte Datenlage)
– Generell sollten operative Eingriffe bei Patienten nach Stentimplantation unter dualer Plättcheninhibition bei Absetzen Letzterer nur in Zentren durchgeführt werden, an denen eine interventionelle kardiologische Abteilung verfügbar ist
Vollständige Beendigung der dualen Plättchenhemmung kurz nach PCI, d. h. in den ersten 4 Wochen nach unbeschichtetem Stent bzw. in den ersten ca. 3–6 Monaten nach Implantation eines Medikamente freisetzenden Stents wegen des dann erhöhten Myokardinfarktrisikos vermeiden (anderenfalls intensive Überwachung und Gewährleistung einer PCI-Möglichkeit). Unter Berücksichtigung der Tab. 8 ist u. U. auch von einer längeren Hochrisikophase für Stentthrombosen bei Vorliegen entsprechender Kriterien auszugehen
Grundsätzlich
Antikoagulanzen können Plättchenfunktionshemmer nicht ersetzen

Mod. nach [2, 3].

Thromboembolierisiko liegen bisher wenige Daten vor.

Bei Niereninsuffizienz besteht für niedermolekulare Heparine das Risiko einer Kumulation. Daher sollte bei einer glomerulären Filtrationsrate <30 ml/min/1,73 m², optional bei <60 ml/min/1,73 m², niedermolekulares Heparin durch entsprechende Therapieschemata unfrak-

tionierten Heparins ersetzt werden. Für deutliches Über- und Untergewicht liegen nur wenige Daten für niedermolekulares Heparin vor. Bei hohem Lebensalter (z. B. >75 Jahre) sollte die gewichtsadaptierte s.c.-Dosis des niedermolekularen Heparins auf ca. 75% reduziert werden. Eine Gerinnungskontrolle kann bei niedermolekularem Heparin nicht über

die aPTT, sondern nur über die Bestimmung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität erfolgen und sollte besonders bei Risikopatienten erwogen werden.

Über den für eine Gerinnungsnormalisierung notwendigen zeitlichen Abstand zwischen der letzten Gabe niedermolekularen Heparins und dem Eingriff liegen unterschiedliche Daten vor [18, 20, 21]: 24 h Abstand mit Reduktion der letzten Dosis auf die Hälfte sind zu bevorzugen [1].

Trotz der Einschränkungen bei einigen Patientengruppen hat sich die Überbrückung mit niedermolekularem Heparin als gut praktikabel gezeigt. Sie hat sich aufgrund der kalkulierbaren Antikoagulation bereits zu Therapiebeginn wie auch wegen der größeren Mobilität der Patienten bei s.c.-Gabe als zu bevorzugende Alternative zu unfraktioniertem Heparin erwiesen [1, 8, 20, 22, 23, 27]. Dieses Vorgehen ist nach der aktuellen US-amerikanischen Leitlinie [1] inzwischen auch für das Bridging bei Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz anwendbar, allerdings favorisierte die letzte europäische Leitlinie noch unfraktioniertes Heparin [15].

Auch letztere Leitlinie lässt aber die Verwendung von niedermolekularem Heparin bei Zustand nach Herzklappenersatz zu [15]. Bei hohem thromboembolischem Risiko wird die gewichtsadaptierte 2-mal tägliche Dosis zur Vollantikoagulation empfohlen. Patienten mit niedrigerem Risiko (**Tab. 4**) sind nach ersten Registerdaten aber auch mit Halbdosis-schemata behandelt worden [43]. Eine risikoadaptierte Therapie als Mittel- oder Hochrisikoschema sollte entsprechend **Tab. 5** für die periprozedurale Periode durchgeführt werden, der zeitliche Ablauf ist in **Tab. 6 und 7** beschrieben.

Sonstige Antikoagulanzen

Ausreichende Bridging-Erfahrungen für das 1-mal täglich s.c. zu applizierende Fondaparinux gibt es bislang nicht, ebenso wenig wie für Argatroban, Lepirudin, Dabigatran und Rivaroxaban.

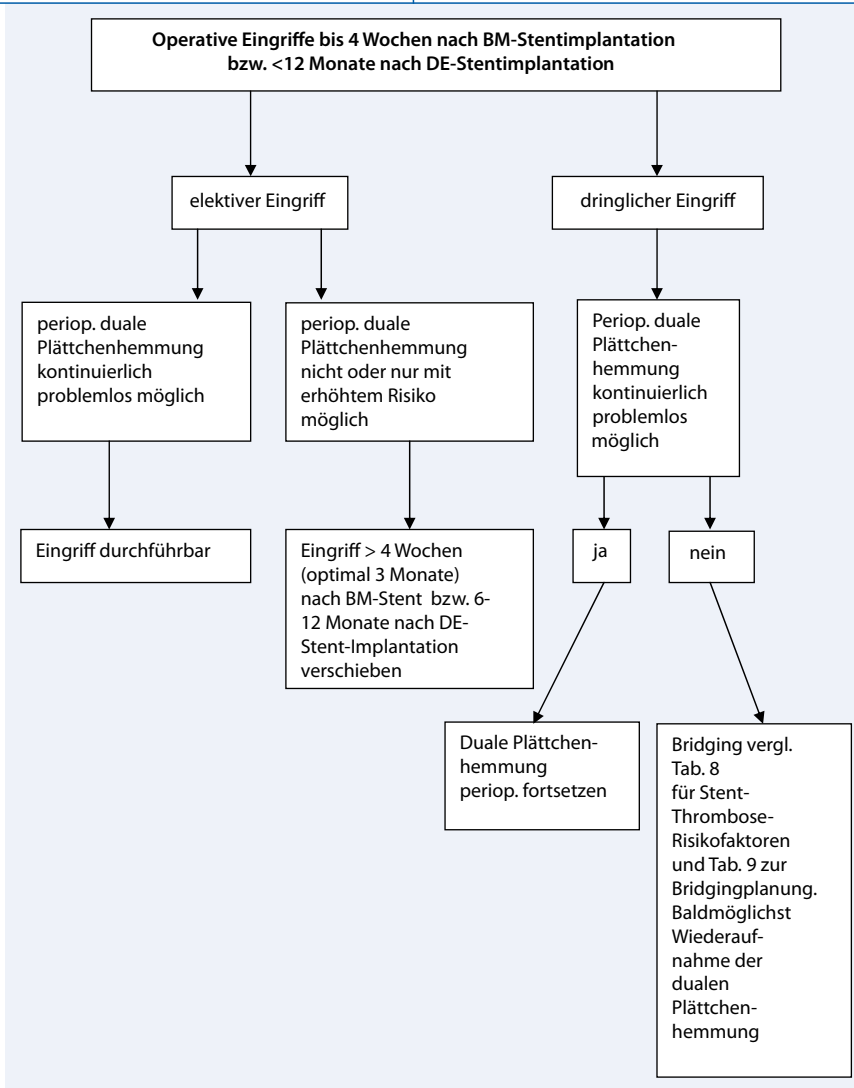


Abb. 1 ▲ Perioperative plättchenfunktionshemmende Therapie

Risikoadaptation

Prinzipiell sollte bei hohem thromboembolischem Risiko bevorzugt niedermolekulares Heparin s.c. (oder unfraktioniertes Heparin i.v.) in therapeutischer Dosis eingesetzt werden (Tab. 5). Bei moderatem thromboembolischem Risiko kann niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosis (alternativ unfraktioniertes Heparin i.v.) oder in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko in Halbdosis oder in Thromboembolieprophylaxedosis eingesetzt werden. Bei niedrigem thromboembolischem Risiko kann niedrig dosiertes niedermolekulares Heparin s.c. (= Thromboembolieprophylaxedosis) gegeben werden [1]. Bezüglich Schema und Therapiezeitraum s. Tab. 6 und 7.

Unterbrechung plättchenhemmender Therapie (ASS, Clopidogrel, Prasugrel)

Bei stabiler koronarer Herzkrankheit (d. h. seit 1 Jahr kein akutes Koronarsyndrom) oder anderen Arteriosklerosemanifestationen kann eine orale plättchenhemmende Therapie mit ASS oder Clopidogrel bei elektiven Operationen perioperativ ausgesetzt werden (7 Tage präoperativ beginnend). Wegen des dadurch dann erhöhten perioperativen kardiovaskulären Ereignisrisikos sollte dies aber nur nach kritischer Risiko-Nutzen-Abwägung bezüglich der häufig nicht so relevanten Blutungsgefahren (unter Plättchenhemmern zwar Zunahme der Häufigkeit von Blutungen, aber nicht signifi-

kant von schwereren Blutungsereignissen [13, 25, 41]) erfolgen.

Für eine duale Plättchenhemmung (ASS in Kombination mit Clopidogrel) besteht eine wesentliche Therapieindikation bei Patienten in den ersten 12 Monaten nach akutem Koronarsyndrom, auch ohne eine Stentimplantation [5, 6]. Prospektive Studien zum „Bridging“ gibt es hierfür nicht. Mit zunehmendem Abstand vom Indexereignis einerseits und anhaltender Stabilisierung der koronaren Herzkrankung andererseits vermindert sich das Risiko einer Unterbrechung der dualen Plättchenhemmung. Bei dann sinkendem koronarem Ereignisrisiko sollten Eingriffe ohne wesentlich erhöhtes Blutungsrisiko (Tab. 1, 2) auch nach Absetzen nur von Clopidogrel (7 Tage zuvor; zur Verringerung des höheren Blutungsrisikos einer dualen Plättchenhemmung) unter Fortsetzung der ASS-Therapie durchgeführt werden.

Die zweite häufige Indikation für eine duale Plättchenhemmung in der kardiovaskulären Medizin ist die koronare Stentimplantation (ASS mit Clopidogrel oder Prasugrel). Die empfohlene Therapie-dauer beträgt 4 Wochen nach Implantation eines Stents ohne Medikamente freisetzende Beschichtung und zumindest 6(-12) Monate nach Implantation eines Medikamente freisetzenden Stents [2, 3, 26]. In der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird zur optimalen Vermeidung perioperativer koronarer Ereignisse nach Implantation eines Stents ohne Medikamente freisetzende Beschichtung sogar ein Zeitraum bis 3 Monate empfohlen, während dessen eine duale Plättchenhemmung durchgeführt und eine elektive Operation vermieden werden sollte [13].

Die Tab. 8 fasst die wesentlichen klinischen und koronaren Risikomerkmale für eine Therapieunterbrechung einer dualen Plättchenhemmung nach Stentimplantation zusammen. Noch nicht geklärt ist, ob ein möglicher „Rebound“ [24] bei gleichzeitiger Beendigung der Gabe beider Plättchenhemmer durch ein sequenzielles Vorgehen beim Absetzen günstig beeinflusst werden kann. Nach Stentimplantation kann bei Notfalleingriffen innerhalb des Zeitraumes einer eigentlich erforderlichen dualen Plättchenhemmung

auch eine alleinige Gabe von einer plättchenhemmenden Substanz zur Überbrückungsbehandlung erwogen werden, sofern das Blutungsrisiko des Eingriffs nicht sehr groß ist und der potenzielle Verschluss des Koronarstents auf einer Überwachungsstation ohne größeres Risiko in Kauf genommen werden kann. Vor Beendigung einer dualen Plättchenhemmung sollte daher immer geprüft werden, ob die Risiko-Nutzen-Abwägung nicht zumindest die perioperative Beibehaltung wenigstens einer plättchenhemmenden Substanz erlaubt.

Die **Tab. 9** und **Abb. 1** stellen die empfohlene Vorgehensweise für die Eingriffsplanung und das perioperative „Bridging“ dar. Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Gabe von Heparin (unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin) keinen Ersatz für die fehlende Plättchenhemmung darstellt [10, 25, 33]. Ebenso wenig ist die Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren als Ersatz für pausierte Plättchenhemmer wissenschaftlich belegt [1]. Im Einzelfall wurde allerdings berichtet, dass durch Gabe kurzwirksamer Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren (Eptifibatid, Tirofiban) bis ca. 4 h vor der Operation das koronare Thromboserisiko ohne wesentlich erhöhte Blutungsgefahr auf ein sehr schmales Zeitfenster begrenzt werden konnte [29, 33, 40].

Der neue Plättchenfunktionshemmer Prasugrel ist bezüglich der Bridging-Situation noch nicht evaluiert worden. Aufgrund der Irreversibilität der Plättchenbindung ist aber für Prasugrel von vergleichbaren Zeitabständen für das präprozedurale Absetzen wie für Clopidogrel auszugehen.

Postoperative Therapie

Postoperativ ist die Wiederaufnahme einer abgesetzten Therapie mit dem Operateur abzustimmen. Für die oralen Plättchenfunktionshemmer beginnt der Effekt innerhalb des ersten Tages nach erneutem Therapiebeginn. Falls indiziert, wird auch eine Beschleunigung des Wirkungseintritts durch Erhöhung der postoperativen Startdosis (ASS 500 mg, Clopidogrel 600 mg) als Option bei hohem Stentthromboserisiko diskutiert [30].

Für Vitamin-K-Antagonisten ist das Vorgehen in **Tab. 7** dargestellt. Bei moderatem Thromboembolierisiko ist auch eine überlappende Halbdosistherapie mit niedermolekularem Heparin statt einer volltherapeutischen Dosis bis zur Ziel-INR möglich. In Abhängigkeit vom Blutungsrisiko wird eine verzögerte therapeutische Heparin-Gabe erst ab 24–72 h postoperativ empfohlen [28, 35, 36, 37].

Zusammenfassung

Zur Planung des optimalen Vorgehens bei einer evtl. erforderlichen Unterbrechung einer antithrombotischen Therapie sollte das periprozedurale Vorgehen gemeinsam von den Beteiligten (Kardiologe einschließlich Interventionalist, Operateur, Anästhesist) unter den Aspekten zeitliche Dringlichkeit des Eingriffs, Blutungswahrscheinlichkeit in Relation zum Ausmaß der erforderlichen antithrombotischen Therapie, Gefährdung des Patienten durch potenzielle Blutungen sowie Prüfung möglicher Alternativen eingegriffen mit geringerem Blutungsrisiko festgelegt werden. Zudem müssen die Notwendigkeit und das Ausmaß der antithrombotischen Therapie im Hinblick auf Ereignishäufigkeit und Risiko des potenziellen thrombotischen Ereignisses evaluiert werden. Über die Notwendigkeit dieses Vorgehens müssen der Patient und sein behandelnder Arzt informiert sein (z. B. Stentpass der DGK).

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Referenten-/Beratungstätigkeit für AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi Aventis, MSD, Daiichi Sankyo.

Literatur

1. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS et al (2008) The perioperative management of antithrombotic therapy (ACCP Evidence-based clinical practice guidelines, 8th Edition). *Chest* 133:299–339
2. Silber S, Borggrefe M, Böhm M et al (2007) Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES). *Kardiologie* 2:84–111
3. Silber S, Borggrefe M, Böhm M et al (2008) Medikamente freisetzende Koronarstents (DES) und Medikamente freisetzende Ballonkatheter (DEB): Aktualisierung des Positionspapiers der DGK. *Clin Res Cardiol* 97:548–563
4. De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al (2007) Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 28:880–913

5. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28:1598–1660
6. Van de Wef F, Bax J, Betriu A et al (2008) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 29:2909–2945
7. Silber S, Albertsson P, Avilès F et al (2005) Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 26:804–847
8. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS et al (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary. *Eur Heart J* 27:1979–2030
9. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al (2007) Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *Circulation* 116:1971–1996
10. Grines CL, Bonow RO, Casey DE et al (2007) Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Circulation* 115:813–818
11. King SB III, Smith SC, Hirshfeld JW et al (2008) 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 117:261–299
12. Antman EM, Hand M, Armstrong PW et al (2008) 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 117:296–329
13. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E et al (2009) Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 30:2769–2812
14. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A et al (2008) Guidelines on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 34:73–92
15. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J et al (2007) Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 28:230–268
16. Wysokinski WE, McBane RD, Daniels PR et al (2008) Perioperative anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 83:639–645
17. Garcia DA, Regan S, Henault LE et al (2008) Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 168:63–69
18. Whitlock RP, Crowther MA, Warkentin TE et al (2007) Warfarin cessation before cardiopulmonary bypass: lessons learned from a randomized controlled trial of oral vitamin K. *Ann Thorac Surg* 84:103–109
19. Rivas-Gándara N, Ferreira-González I, Tornos P et al (2008) Enoxaparin as bridging anticoagulant treatment in cardiac surgery. *Heart* 94:205–210
20. Renda G, Di Pillo R, D'Alleva A et al (2007) Surgical bleeding after pre-operative unfractionated heparin and low molecular weight heparin for coronary bypass surgery. *Haematologica* 92:366–373
21. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J et al (2007) Preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin (Brief Communication). *Ann Intern Med* 146:184–187
22. Spyropoulos AC, Bauersachs RM, Omran H et al (2008) Perioperative bridging therapy in patients receiving chronic oral anticoagulation therapy. *Curr Med Res Opin* 22:1109–1122

Hier steht eine Anzeige.



23. Meurin P, Tabet JY, Weber H et al (2006) Low-molecular – weight heparin as a bridging anticoagulant early after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 113:564–569
24. Ho PM, Peterson ED, Wang L et al (2008) Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 299:532–539
25. Möllmann H, Nef HM, Hamm CW et al (2009) How to manage patients with need for antiplatelet therapy in the setting of (un)-planned surgery. *Clin Res Cardiol* 98:8–15
26. Silber S, Hoffmeister HM, Bode C (2008) Optimale Thrombozytenaggregationshemmung nach koronarer Stentimplantation. *Herz* 33:244–253
27. Omran H, Hammerstingl C, Paar WD (2007) Perioperative überbrückende Antikoagulation mit Enoxaparin. Ergebnisse des prospektiven BRAVE-Registers mit 779 Patienten. *Med Klin* 102:809–815
28. Jaffer AK, Brotman DJ, Badh LD et al (2010) Variations in perioperative warfarin management: outcomes and practice patterns at nine hospitals. *Am J Med* 123:141–150
29. Savonitto S, Urbano MD, Caracciolo M et al (2010) Urgent surgery in patients with recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of bridging antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 104:285–291
30. Lepper W, Kelm M (2007) Perioperative Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern. *Anaesthesist* 56:592–598
31. Jámbor C, Spannagl, Zwissler B (2009) Perioperatives Management von Patienten mit Koronarsents bei nichttherapeutischen Eingriffen. *Anaesthesist* 58:971–985
32. Koscielny J, Ziemer S, Heymann C von (2009) Patients with oral anticoagulation. Bridging anticoagulation in the perioperative phase. *Hamostaseologie* 29:247–255
33. Chou S, Eshaghian S, Lamer A et al (2009) Bridging therapy in the perioperative management of patients with drug-eluting stents. *Rev Cardiovasc Med* 10:209–218
34. Tischenko A, Gula LJ, Yee R et al (2009) Implantation of cardiac rhythm devices without interruption of oral anticoagulation compared with perioperative bridging with low-molecular weight heparin. *Am Heart J* 158:252–256
35. Rammer M, Punzengruber C, Weber T et al (2009) Management der oralen Antikoagulation bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. *J Cardiol* 16:417–421
36. Strebel N, Prins M, Agnelli G et al (2002) Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery? *Arch Intern Med* 162:1451–1456
37. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG (2007) Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost* 5:2211–2218
38. Cheng M, Hua W, Chen K et al (2009) Perioperative anticoagulation for patients with mechanic heart valve(s) undertaking pacemaker implantation. *Eurpace* 11:1183–1187
39. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al (2001) Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA* 285:2864–2870
40. Herrath D, Ludwig WD, Thimme W (Hrsg) (2010) Perioperatives Arzneimittelmanagement: Hemmung der Thrombozytenfunktion bei kardiovaskulären Krankheiten. *Arzneimittelbrief* 44:17–19
41. Kuijk JP van, Flu WJ, Schouten O et al (2009) Timing of noncardiac surgery after coronary artery stenting with bare metal or drug eluting stents. *Am J Cardiol* 104:1229–1234
42. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS et al (2008) Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves on long-term oral anticoagulations. *Am J Cardiol* 102:883–889
43. Halbritter KM, Waver A, Beyer J et al (2005) Bridging anticoagulation for patients on long-term vitamin K-antagonists. A prospective 1 year registry of 311 episodes. *J Thromb Haemost* 3:2823–2825
44. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (2002) Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 55:775–779