

# Thrombozytenaggregationshemmung während der perioperativen Periode

## Das Thrombose-Blutungs-Dilemma

Ahmed A. Khattab, Ardan M. Saguner, Stephan Windecker

Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital, Bern

### Summary

Antiplatelet therapy in form of acetyl salicylic acid (ASA) and/or thienopyridines constitutes a cornerstone in preventing thrombotic complications of coronary artery disease, including stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. Premature interruption of dual antiplatelet therapy is one of the most important risk factors for stent thrombosis, a condition which may often be fatal. Current guidelines recommend dual therapy for at least one year after drug-eluting stents. Antiplatelet therapy is frequently stopped before invasive procedures or noncardiac surgeries because of an increased risk of bleeding complications, which may however lead to life-threatening thrombotic complications. We suggest an algorithm to assist clinicians to choose the suitable regimen for each patient after weighing the risk of stent thrombosis versus the risk of acquiring a bleeding complication. After stratifying the risk for thrombosis into «HIGH» or «NORMAL» according to given criteria, the bleeding risk is then stratified into «HIGH» or «NORMAL». Accordingly, four scenarios for the perioperative antiplatelet therapy exist: dual antiplatelet therapy should be continued perioperatively, ASA should be administered together with short-acting glycoprotein (GP) IIb/IIIa antagonists, ASA only should be continued or both drugs may be stopped.

*Key words: platelet inhibition; stent thrombosis; surgical bleeding; perioperative management*

### Hintergrund

Die atherosklerotische koronare Herzkrankheit (KHK) und ihre Komplikationen sind nach wie vor die führende Todesursache in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika [1]. Bei der Behandlung spielt die mechanische Revaskularisation eine entscheidende Rolle, um die Lebensqualität und/oder Überlebenschancen dieser Patienten zu verbessern. Nach der aortokoronaren Bypass-Operation (ACB) wurde die perkutane Koronarintervention (PCI) 1977 von Grüntzig als weni-

ger invasives Revaskularisationsverfahren eingeführt. Wurde früher nur eine einfache Ballonangioplastie durchgeführt, werden aufgrund besserer Früh- und Langzeitresultate heute bei über 90% der perkutan revaskularisierten Patienten systematisch Koronarstents implantiert [2]. In jüngster Zeit sind die unbeschichteten Stents (bare metal stents [BMS]) durch Medikamenten-freisetzende Stents (drug-eluting stent [DES]) ergänzt worden und werden derzeit aufgrund der höheren Effektivität in 80% aller Prozeduren verwendet [3].

### Das Thrombose-Blutungs-Dilemma

Die duale Thrombozytenaggregationshemmung, bestehend aus Acetylsalicylsäure und Thienopyridinen, hat sich Mitte der 1990er Jahre im direkten Vergleich zur oralen Antikoagulation in der Verhinderung von thrombotischen Komplikationen nach PCI (Tod, Myokardinfarkt, Stent-Thrombose) als überlegen erwiesen und ist seither als Therapie-Standard etabliert [4]. Vor allem die Stent-Thrombose (thrombotischer Verschluss der implantierten Prothese mit resultierendem Myokardinfarkt) ist eine – wenn auch seltene – so doch gefürchtete Komplikation mit hoher Morbidität und Mortalität. Die Ursachen für eine Stent-Thrombose sind multifaktoriell, jedoch ist der vorzeitige Abbruch der dualen antithrombozytären Therapie der wichtigste Risikofaktor [5]. Dies gilt sowohl für BMS als auch für DES. Aufgrund der verzögerten Endothelialisierung nach DES (bedingt durch das antiproliferative Medikament) wird die Kombinationstherapie empirisch für einen längeren Zeitraum empfohlen. Die meisten Leitlinien empfehlen momentan eine Mindestdauer von 12 Monaten.

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

ger verbessern. Nach der aortokoronaren Bypass-Operation (ACB) wurde die perkutane Koronarintervention (PCI) 1977 von Grüntzig als weni-

#### Korrespondenz:

PD Dr. med. Ahmed A. Khattab  
Oberarzt, Invasive Kardiologie  
Universitätsklinik für Kardiologie  
CH-3010 Bern  
ahmed.khattab@insel.ch

Neben der Stent-Thrombose weisen KHK-Patienten auch ein erhöhtes Risiko für andere atherothrombotische Komplikationen auf. Diese beinhalten die instabile Angina pectoris, den spontanen Myokardinfarkt und den plötzlichen Herztod. Das Risiko dieser Komplikationen kann durch Thrombozytenaggregationshemmer deutlich gesenkt werden. Je nach Krankheitsbild ist entweder eine einfache oder kombinierte antithrombozytäre Therapie indiziert. Da diese Therapien gerinnungshemmend wirken, haben diese Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko, welches bei invasiven und chirurgischen Eingriffen manifest werden kann. Zusätzlich stellen chirurgische Eingriffe selbst ein erhöhtes Risiko für thrombotische KHK-Komplikationen aufgrund vermehrter perioperativer Katecholaminausschüttung, Thrombozytenaggregation und verminderter Fibrinolyse dar. Das routinemässige Absetzen von Thrombozytenaggregationshemmern vor chirurgischen Eingriffen ist daher nicht risikofrei. Im Folgenden stellen wir grundlegende Entscheidungskriterien für das perioperative antithrombozytäre Regime vor, möchten jedoch im Vorfeld betonen, dass keine Empfehlung von der Pflicht entbindet, das Blutungsrisiko gegenüber dem Thromboserisiko je nach Fall individuell zu beurteilen.

## Antithrombozytäre Agenzien

### Nicht-steroidale Antirheumatika

#### Acetylsalicylsäure (ASS)

Diese Substanz bewirkt eine irreversible Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX) auf den Thrombozytenoberflächen. Die niedrigdosierte ASS-Gabe (81–325 mg, i.d.R. 100 mg/d) reduziert die Produktion von Thromboxan-A<sub>2</sub> (aber nicht von Prostaglandin-I<sub>2</sub>), so dass die Thrombozytenaggregation gehemmt wird. ASS senkt das Risiko von kardiovaskulärem Tod und Myokardinfarkt um ca. 30% (ARR 2,5%, number needed to treat [NNT] = 40) und ist somit für jeden KHK-Patienten als Dauertherapie indiziert [6]. Aufgrund des irreversiblen Wirkungsmechanismus ist mit einer normalen Thrombozytenaggregation erst 7–10 Tage nach Absetzen zu rechnen (Lebensdauer der Thrombozyten). Niedrigdosierte ASS erhöht das absolute Risiko für «major bleedings» (definiert als Blutungen, die fatal verlaufen, eine Hospitalisation oder Transfusion notwendig machen) sowie relevante gastrointestinale und intrakranielle Blutungen um das 1,7- bis 2,1fache verglichen mit Placebo. Die Erhöhung des relativen Risikos für «major bleedings» beträgt ca. 70% und für «major» und «minor bleedings» zusammen ca. 60%. Die absolute Zunahme ist jedoch mit 0,13%/Jahr für alle «major bleedings» (number needed to harm [NNH] = 769/Jahr), 0,12%/Jahr (NNH = 833/Jahr) für relevante gastrointestinale Blutungen und 0,03%/Jahr (NNH = 3333/Jahr) für intrakranielle Blutungen gering [7].

#### Andere COX-1-Inhibitoren (z.B. Indomethazin, Ibuprofen)

Diese Substanzen bewirken eine reversible Hemmung des COX-1-Enzyms und somit eine Wiederherstellung der Thrombozytenaggregation, sobald das Medikament vom Körper ausgeschieden wird. Da diese Medikamente häufig als perioperative Analgetika verwendet werden, ist der synergistische Effekt (bei bereits bestehender ASS-Therapie) auf GI-Blutungen zu berücksichtigen. Ebenso sollte berücksichtigt werden, dass diese Medikamente häufig beiläufig von vielen Patienten eingenommen werden, ohne dass diese explizit auf Medikamentenlisten erscheinen und Patienten diese nicht immer angeben. Daher sollte bei der Anamnese nach der Einnahme von COX-1-Inhibitoren gefragt werden.

### Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptoren-Antagonisten

#### Thienopyridine: Ticlopidin und Clopidogrel

Diese Substanzen bewirken eine irreversible Blockade der ADP-Rezeptoren (P2Y<sub>12</sub>) auf den Thrombozytenoberflächen und somit erfolgt die Hemmung der ADP-vermittelten Thrombozytenaggregation. Die übliche Erhaltungsdosis von Clopidogrel beträgt 75–150 mg/d. Clopidogrel senkt das Risiko von instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt, Hirnschlag und Stent-Thrombose. Es ist als Ersatz für ASS bei Allergie indiziert. Die Kombinationstherapie von Clopidogrel und ASS ist für die Behandlung von instabiler AP und Myokardinfarkt (mindestens 12 Monate) und nach Stent-Implantation (mindestens 1–3 Monate für BMS und 6–12 Monate für DES) aufgrund der synergistischen Wirkung indiziert. Jedoch erhöhte Clopidogrel in Kombination mit ASS in der CURE-Studie das relative Risiko von Gesamtblutungen gegenüber einer alleinigen ASS-Therapie um weitere 70% und das absolute Risiko um 3,5%. Das absolute Risiko für «major bleedings», mehrheitlich gastrointestinale Blutungen und Blutungen aus dem Bereich der arteriellen Punktionsstelle nach Koronarographie, wurde in dieser Studie um ein weiteres Prozent erhöht. «Minor bleedings» waren absolut um 2,7% und relativ um 112% erhöht. Der Unterschied an lebensbedrohlichen und intrakraniellen Blutungen gegenüber ASS allein war jedoch nicht signifikant [8]. In der CHARISMA-Studie zeigte sich ein signifikanter absoluter Anstieg moderater Blutungen (nach GUSTO-Kriterien) um 0,8% unter Kombination von Clopidogrel und ASS gegenüber ASS allein und ein nicht signifikanter absoluter Anstieg an schweren Blutungen von 0,4%. Die Blutungen traten mehrheitlich im ersten Jahr nach Beginn der Therapie auf [9].

#### Neuere Thienopyridine: Prasugrel

Prasugrel blockiert ebenfalls die ADP-Rezeptoren (P2Y<sub>12</sub>) irreversibel, erreicht aber schneller eine thera-

peutische Thrombozytenaggregationshemmung und ist auch effektiver als Clopidogrel [10]. Prasugrel kommt häufig bei Patienten nach Myokardinfarkt zum Einsatz, da im Vergleich zu Clopidogrel das Risiko thrombotischer Komplikationen weiter gesenkt werden konnte. Insbesondere konnte das relative Risiko für eine Stent-Thrombose um bis zu 55% gesenkt werden. Dies ist jedoch wiederum mit einer höheren Blutungsneigung vergesellschaftet. «Major bleedings» (TIMI-Kriterien) treten im Gegensatz zu Clopidogrel signifikant häufiger unter Prasugrel auf (absoluter Anstieg 0,5%, relativer Anstieg 39%); für lebensbedrohliche Blutungen (absoluter Anstieg um 0,5%), fatale Blutungen (absoluter Anstieg um 0,3%) und «major bleedings» nach ACB (absoluter Anstieg 10,2%). Lediglich für intrakranielle Blutungen konnte kein Unterschied nachgewiesen werden [11].

#### Reversible P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren: Ticagrelor, Cangrelor und Elinogrel

Diese Substanzen unterscheiden sich von den Thienopyridinen durch eine reversible P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorenbindung. Ticagrelor ist oral verfügbar und hat eine schnellere und stärkere Wirkung als Clopidogrel [12], ist jedoch derzeit noch nicht auf dem Markt.

Cangrelor ist dem Ticagrelor chemisch verwandt, jedoch intravenös verabreichbar. Die Wirkung ist innerhalb einer Stunde nach Absetzen nicht mehr nachweisbar. Auch Cangrelor ist derzeit nicht auf dem Markt. Für beide Präparate fehlt noch die Erfahrung im klinischen Alltag. Sie werden daher in unserem Algorithmus nicht berücksichtigt. Elinogrel ist sowohl oral als auch intravenös applizierbar und befindet sich noch im Rahmen von Phase-II-Studien.

#### Glykoprotein (GP)IIb/IIIa-Antagonisten

##### Abciximab, Tirofiban, Eptifibatide

Diese Substanzen blockieren die Thrombozyten-Fibrinogen-Vernetzung, indem sie den Fibrinogenrezeptor der Thrombozytenmembran blockieren. Die verfügbaren Präparate sind zur i.v.-Applikation bestimmt und werden vor allem im Rahmen der katheterinterventionsellen Behandlung beim akuten Herzinfarkt über wenige Stunden bis wenige Tage verabreicht. Es bestehen pharmakokinetische Unterschiede. Abciximab ist ein genetisch hergestelltes Antikörperfragment, das eine hohe Affinität zu den Rezeptoren hat und diese irreversibel blockiert. Tirofiban und Eptifibatide sind hingegen synthetische Moleküle mit reversibler Blockierung der Rezeptoren und verfügen somit über eine deutlich kürzere Wirkungsdauer (2–4 Stunden).

## Präoperative Risikostratifizierung

### Abschätzen des Thromboserisikos

Für die Risikostratifizierung des betroffenen Patienten muss als erster Schritt dessen individuelles Thromboserisiko abgeschätzt werden.

Hierzu müssen folgende Parameter erhoben werden:

#### Zeitintervall vom kardialen Ereignis (Stent-Implantation, Myokardinfarkt usw.) bis zur vorgesehenen Operation

Obwohl es kein optimales Zeitintervall gibt, werden folgende Zeitintervalle häufig empfohlen: Operation 4–6 Wochen nach BMS und 6–12 Monate nach DES oder Myokardinfarkt. Besteht jedoch die Indikation für eine Notfalloperation innerhalb dieses kritischen Zeitintervalls, müsste unter dualer antithrombozytärer Therapie operiert werden. In einer Fallserie von 47 Patienten mit Stents wurden 27 Patienten innerhalb von 3 Wochen nach Stent-Implantation operiert. Bei 7 Patienten wurde Clopidogrel abgesetzt, davon sind 6 Patienten an einer Stent-Thrombose verstorben. Von 20 Patienten, die unter dualer Therapie operiert wurden, ist nur lediglich ein Patient verstorben. Von 20 Patienten, die mehr als 3 Wochen nach Stent-Implantation operiert wurden, ist ebenfalls nur ein Patient verstorben [13].

Aus verschiedenen Fallserien mit DES kann zusammengefasst werden, dass das Zeitintervall entscheidend für die Entwicklung von thrombotischen Komplikationen ist. Dieses Intervall liegt bei 6 Monaten, kann jedoch bei einigen neueren DES kürzer sein. Nach dieser Grenze nimmt die Komplikationsrate deutlich ab. Wenn Patienten Komplikationen entwickelt haben, waren meistens die Thrombozytenaggregationshemmer (ein oder beide Präparate) präoperativ abgesetzt worden (Tab. 1). Daher sollten Operationen, sofern diese keine Notfalloperationen sind, ausserhalb dieses kritischen Zeitfensters stattfinden. Bei bereits geplanten Operationen, die rasch durchgeführt werden sollen und bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, sollte möglichst vorgängig mit BMS (oder alleiniger Ballonangioplastie) revaskularisiert werden, da hier die duale Thrombozytenaggregationshemmung früher abgesetzt werden kann im Vergleich zu DES.

#### Patientenbezogene Faktoren

Patienten mit Diabetes mellitus, höherem Alter, Niereninsuffizienz, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, gerinnungsaktivierenden Zuständen (z.B. Tumoren, grössere Operationen) oder akutem Koronarsyndrom haben ein erhöhtes Risiko für Stent-Thrombosen.

**Tabelle 1**

Thrombotische kardiovaskuläre Komplikationen bei Stent-Patienten in der perioperativen Phase.

Literatur	Fallzahl	Zeitintervall	Stent (BMS/DES)	Operation	Thrombozyten-aggregationshemmer	Perioperative Komplikationen
Mc Fadden 2004 Lancet [21]	4	331–442 Tage	DES	Endoskopische (Harnblase, Colon)	Alles abgesetzt	Mortalität 0%, Stent-Thrombose 100%
Sharma 2004 Cath Cardiovasc Interv [13]	47	27 innerhalb 3 Wochen 20 nach 3 Wochen	Nicht berichtet	Diverse	Thienopyridine in 7 von 27 abgesetzt Thienopyridine in 3 von 20 abgesetzt	Mortalität 6 von 7 Mortalität 1 von 3
Compton 2006 Am J Cardiol [22]	38	260 Tage im Durchschnitt	DES	Diverse	ASS fortgesetzt in 78% und Clopidogrel in 41% bei grösseren Eingriffen; ASS fortgesetzt in 94% und Clopidogrel in 39% bei kleineren Eingriffen	0%
Schouten 2007 J Am Coll Cardiol [23]	192	0–24 Monate	DES und BMS	Diverse	Alles abgesetzt in 43,3% der frühen OPs (n = 30); Alles abgesetzt in 47,8% der späten OPs (n = 162)	Mortalität/Myokardinfarkt bei 4 der frühen OPs; Mortalität/Myokardinfarkt bei 1 der späten OPs; Alle Komplikationen entstanden unter abgesetzter Medikation
Brotman 2007 J Hosp Med [24]	114	125–354 Tage	DES und BMS	Diverse	Alles abgesetzt in 77,2%	Myokardinfarkt in 2 Patienten, Mortalität 0%
Rabbits 2008 Anesthesiology [25]	520	203,5 Tage	DES	Diverse	Alles abgesetzt in 64,3%	Mortalität/Myokardinfarkt 5,4%, Stent-Thrombose in 4 Patienten
Rhee 2008 Int Heart J [26]	141	7,6 ± 3,3 Monate	DES	Diverse	Alles abgesetzt in allen	Stent-Thrombose 5%, Mortalität 3%
Kim 2008 Int J Cardiol [27]	138	Nicht berichtet	DES und BMS	Nicht berichtet	Alles abgesetzt in allen	Mortalität/Myokardinfarkt 2,2%
Godet 2008 Br J Anaesth [28]	96	1 Woche – 36 Monate	DES und BMS	Vaskuläre, orthopädische, urologische, abdominale	ASS abgesetzt bei 24%; Clopidogrel abgesetzt bei 36%	Myokardinfarkt 12,5%, Stent-Thrombose in 2
Assali 2009 Cath Cardiovasc Interv [29]	78	183–1125 Tage	DES	Diverse	ASS abgesetzt in 82%; Clopidogrel in 58%	Myokardinfarkt/Stent-Thrombose 5,2%, Mortalität 2,5%

### Prozedurale Faktoren

Diese beinhalten die angewandte Stent-Technik (z.B. doppelte vs. einfache Stent-Implantation bei Bifurkationsstenosen) und das Ergebnis (z.B. verbliebene Dissektion oder unterexpandierter Stent). Diese Kriterien sind gelegentlich nicht in den Patientenunterlagen ersichtlich und erfordern evtl. Rücksprache mit dem behandelnden Kardiologen.

### Koronarmorphologische Faktoren

Dazu gehören unter anderem die Lokalisation der Stenose und somit des Stents (z.B. Hauptstammstenose vs. periphere Stenose), Stenosenlänge, Mehrgefässinterventionen, Bifurkationsstenosen usw. Diese Informationen sind auch gelegentlich nicht in den Patientenunterlagen vorhanden und erfordern evtl. Rücksprache mit dem behandelnden Kardiologen.

Aus den oben genannten Kriterien ist es möglich, für jeden Patienten das Thromboserisiko als «HOCH» oder «NORMAL» abzuschätzen. Patienten mit dem Risiko «HOCH» sollten aus kardialer Sicht unter dualer antithrombozytärer Therapie operiert werden. Patienten mit dem Risiko «NORMAL» können unter einfacher Therapie (ASS allein oder Clopidogrel allein) operiert werden. Beim Vorliegen von gleichzeitig mehreren Risikofaktoren steigt das Thromboserisiko weiter an. Es ist allerdings schwierig, genaue Zahlen für die verschiedenen Inzidenzen festzulegen.

### Abschätzen des Blutungsrisikos

Im Anschluss an das Abschätzen des Thromboserisikos muss als nächster Schritt das individuelle Blutungsrisiko abgeschätzt werden. Hier gilt allgemein, dass das operative Blutungsrisiko unter der Einnahme von

**Tabelle 2**  
Blutungsassoziierte Morbidität und Mortalität.

Literatur	Fallzahl	Operation	Thrombozytenaggregationshemmer	Perioperative Komplikationen
Purkayastha 2006 Heart [30]	4002	ACB	605 unter Clopidogrel, 3397 ohne Clopidogrel (>5 Tage)	Unter Clopidogrel mehr: Blutung, Bluttransfusion, Re-OP, Beatmung, Spitalaufenthalt, andere Komplikationen. Keine erhöhte Mortalität bis Entlassung
Ascione 2005 Ann Thorac Surg [31]	473	ACB	304 unter ASS, 91 unter Clopidogrel, 116 unter Heparin, 133 keine (5 Tage)	Unter Clopidogrel: Höhere Mortalität (7 von 11 Todesfällen) und Morbidität
Yende 2001 Crit Care Med [32]	245	ACB	178 unter ASS, 51 unter Clopidogrel, 106 unter Heparin, 64 keine	Unter Clopidogrel mehr: Re-OP, Bluttransfusion; keine erhöhte Mortalität bis Entlassung
Leong 2005 Ann Thorac Surg [33]	919	ACB	598 unter ASS, 24 unter Clopidogrel, 61 unter beiden, 236 keine	Unter Clopidogrel mehr: Blutung und Bluttransfusion; keine erhöhte Mortalität bis Entlassung
Engoren 2002 Ann Thorac Surg [34]	1915	ACB	649 erhielten Bluttransfusion während des Aufenthaltes (intra- oder postoperativ)	Nachbeobachtung über 2 Jahre: höhere Mortalität bei transfundierten Patienten
Ernst 2006 Chest [35]	604	Transbronchiale Lungenbiopsie	18 unter Clopidogrel, 12 unter Clopidogrel und ASS	Unter Clopidogrel mehr: Blutung, endoskopisch beherrschbar, keine Bluttransfusion, keine Mortalität bis Entlassung
Moore 2004 Anesthesiology [36]	2	Carotis TEA Thyroidektomie	ASS und Clopidogrel	Blutung, Re-OP, Bluttransfusion; keine Mortalität bis Entlassung
Chapman 2001 Eur J Vasc Endovasc Surg [37]	1	Infrarenales BAA	ASS und Clopidogrel	Blutung, Bluttransfusion, Tod

Thrombozytenaggregationshemmern erhöht ist und unter einer dualen Therapie weiter steigt. Transfusionsbedürftige Blutungen sind mit einem schlechteren Ausgang verbunden, und massiver Blutverlust ist mit Mortalität assoziiert. Ausserdem stellen grössere Blutungen einen unabhängigen Prädiktor für nicht-blutungsbedingte Todesfälle und ischämische Ereignisse dar [9]. Risiken einer Bluttransfusion müssen auch einkalkuliert werden (Tab. 2).

Je nach Operation bestehen fachspezifische und operationsspezifische Massnahmen, um intra- und postoperative Blutungen zu reduzieren. Die Risikostratifizierung zielt hier anders als bei der Stent-Thrombose dahin, die *Folgen* einer Blutung abzuschätzen. So hat eine Blutung in einem geschlossenen Raum (intrakranielle, Spinalkanal- und hintere Augenkammeroperationen) gravierende Folgen, was für einen Bauchhöhleingriff weniger der Fall ist. So klassifiziert die Kategorie «Blutungsrisiko-hoch»-Patienten, bei welchen mit gravierenden Folgen aufgrund einer Blutung zu rechnen ist. Patienten mit einem «normalen» Blutungsrisiko sind solche, bei welchen der Blutverlust gering bleibt, so dass eine Bluttransfusion unwahrscheinlich ist. Diese sind unter anderem allgemeinchirurgische, plastische, kleinere orthopädische, endoskopische, vordere Augenkammer, zahnmedizinische und einige HNO-Eingriffe. Verschiedene internationale Blutungsscores (HAS-BLED, CRUSADE) können zur Beurteilung von zu erwartenden Blutungen hilfreich sein [14, 15]. Für Operationen,

bei denen mit einem grösseren Blutverlust und somit mit einer Bluttransfusion zu rechnen ist, sollte vermehrt auf Massnahmen der Blutungsverminderung geachtet werden, womit das Blutungsrisiko i.d.R. als «NORMAL» betrachtet wird. Fälle, bei denen das Blutungsrisiko trotz Blutungsreduktionsmassnahmen aus chirurgischer Sicht als «HOCH» einzustufen sind, verlangen die Rücksprache mit dem behandelnden Kardiologen, um das Vorgehen gemeinsam festzulegen.

### Ein empfohlenes praktisches Vorgehen

Gemäss Abbildung 1 schlagen wir für die Praxis folgenden Algorithmus vor:

#### Normales Thromboserisiko und normales Blutungsrisiko

ASS fortsetzen.

#### Normales Thromboserisiko und erhöhtes Blutungsrisiko

Sofern möglich, ASS immer perioperativ belassen. Falls aus chirurgischer Sicht nicht möglich, ASS ausnahmsweise nach Rücksprache mit behandelndem Kardiologen absetzen. Hier ist wichtig zu wissen, dass 50% der Thrombozytenfunktion für eine suffiziente Hämostase ausreichen, so dass das Absetzen von ASS nur 2–3 Tage präoperativ erfolgen kann und nicht über 5–7 Tage erfolgen muss [16, 17].

**Abbildung 1**

Mögliches Vorgehen für das Festlegen der antithrombozytären Therapie von KHK-Patienten in der perioperativen Phase bei nicht-kardialen chirurgischen Eingriffen.

1 = Vom kardialen Ereignis bis zur geplanten Operation: 1–3 Monate nach BMS und 6–12 Monate nach DES oder Myokardinfarkt.

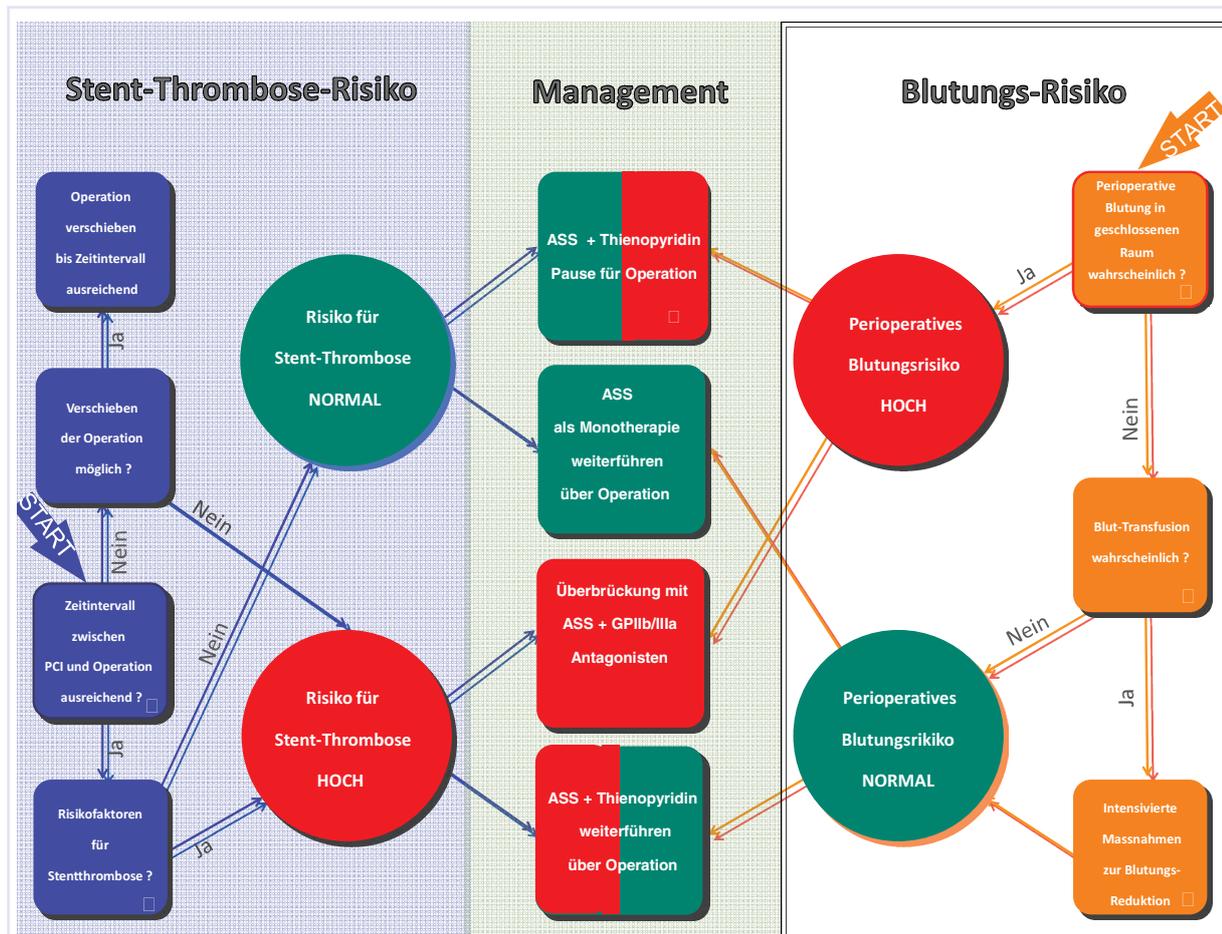
2 = Patientenbezogene, prozedurale und koronarmorphologische Faktoren (siehe Text).

3 = Intrakranielle, Spinalkanal- und hintere Augenkammeroperationen.

4 = Viszerale, kardiovaskuläre, grosse orthopädische, HNO, rekonstruktive Operationen und endoskopische urologische Eingriffe.

5 = Fachspezifische und operationsspezifische Massnahmen, erfahrener Operateur und ggf. Rücksprache mit dem behandelnden Kardiologen, falls das Blutungsrisiko doch eher als «HOCH» einzustufen ist.

6 = Wenn immer möglich, ASS belassen. Falls abgesetzt werden muss, ist es für die Hämostase ausreichend, wenn ASS 2–3 Tage präoperativ abgesetzt wird. ASS und Thienopyridine sollten postoperativ so schnell wie möglich wieder aufgenommen werden.



### Erhöhtes Thromboserisiko und normales Blutungsrisiko:

ASS und Clopidogrel fortsetzen.

### Erhöhtes Thromboserisiko und erhöhtes Blutungsrisiko:

ASS fortsetzen, vorübergehend 5 Tage vor Operation Clopidogrel/Prasugrel absetzen und 3–5 Tage präoperativ während eines stationären Aufenthaltes durch die kurzwirksamen GP-IIb/IIIa-Antagonisten Tirofiban oder Eptifibatid ersetzen. Tirofiban und Eptifibatid sollten 6 Stunden vor Operation gestoppt werden. Die Wirkung von GP-IIb/IIIa-Antagonisten kann gegebenenfalls durch Thrombozytenkonzentrate antagonisiert werden [18, 19]. Heparine stellen keine Option zur Überbrückung dar [20].

Hier gilt allgemein, dass beim präoperativen Absetzen eines Medikaments die postoperative Wiederaufnahme so schnell wie möglich erfolgen soll.

### Schlussfolgerungen

Obwohl das perioperative Blutungsrisiko durch die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern erhöht ist, können i.d.R. diese Blutungen durch fachspezifische Massnahmen, insbesondere die Erfahrung des Operateurs, beherrscht werden, so dass die Folgen dieser erhöhten Blutungsneigung meistens nicht lebensbedrohlich sind. Im Gegensatz dazu sind Folgen einer Stent-Thrombose gravierend (grosser Myokardinfarkt oder Tod), so dass das Risiko einer Stent-Thrombose präoperativ akribisch abgeschätzt werden muss. Das Einbe-

ziehen des behandelnden Kardiologen in Fällen, wo das Stent-Thrombose-Risiko primär als hoch eingestuft wird, ist manchmal notwendig. Es bestehen alternative anti-thrombozytäre Regime (kurzwirksame GP-IIb/IIIa-Antagonisten), die das Thromboserisiko und das Blutungsrisiko reduzieren können und in entsprechenden Situationen eingesetzt werden könnten. Zukünftige resorbierbare Stents können eventuell dieses Dilemma lösen, da das Risiko einer Stent-Thrombose mit dem Auflösen des Stents verschwindet.

## Literatur

- Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008;117(4):e25–146.
- Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331(8):489–95.
- Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schömig A, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis (Review). *Lancet*. 2007;370(9591):937–48.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;339(23):1665–71.
- van Werkum JW, Heestermans AA, Zomer AC, Kelder JC, Suttrop MJ, Rensing BJ, et al. Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(16):1399–409.
- 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;324(7329):71–86. Erratum in: *BMJ* 2002;324(7330):141.
- McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*. 2006;119(8):624–38.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345:494.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706.
- Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y<sub>12</sub> antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation*. 2005;111(25):3366–73.
- 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;357(20):2001–15.
- Schömig A. Ticagrelor – is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med*. 2009;361(11):1108–11.
- Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, Maniar P, Lakhani SV, Waksman R, et al. Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2004;63(2):141–5.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; Epub ahead of print.
- Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873–82.
- Coleman JL, Alberts MJ. Effect of aspirin dose, preparation, and withdrawal on platelet response in normal volunteers. *Am J Cardiol*. 2006;15;98(6):838–41.
- Santilli F, Rocca B, De Cristofaro R, Lattanzio S, Pietrangelo L, Habib A, et al. Platelet cyclooxygenase inhibition by low-dose aspirin is not reflected consistently by platelet function assays: implications for aspirin «resistance». *J Am Coll Cardiol*. 2009;24;53(8):678–80.
- Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth*. 2007;99(3):316–28.
- Broad L, Lee T, Conroy M, Bolsin S, Orford N, Black A, et al. Successful management of patients with a drug-eluting coronary stent presenting for elective, non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2007;98(1):19–22.
- Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:734–9.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet*. 2004;364(9444):1519–21.
- Compton PA, Zankar AA, Adesanya AO, Banerjee S, Brilakis ES. Risk of noncardiac surgery after coronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol*. 2006;98:1212–3.
- Schouten O, van Domburg RT, Bax JJ, de Jaegere PJ, Dunkelgrun M, Feringa HH, et al. Noncardiac surgery after coronary stenting: early surgery and interruption of antiplatelet therapy are associated with an increase in major adverse cardiac events. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:122–4.
- Brotman DJ, Bakhrum M, Saber W, Aneja A, Bhatt DL, Tillan-Martinez K, et al. Discontinuation of antiplatelet therapy prior to low-risk noncardiac surgery in patients with drug-eluting stents: a retrospective cohort study. *J Hosp Med*. 2007;2:378–84.
- Rabbits JA, Nuttall GA, Brown MJ, Hanson AC, Oliver WC, Holmes DR, et al. Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology*. 2008;109(4):596–604.
- Rhee SJ, Yun KH, Lee SR, Chae JK, Nam CW, Jun DH, et al. Drug-eluting stent thrombosis during perioperative period. *Int Heart J*. 2008;49(2):135–42.
- Kim HL, Park KW, Kwak JJ, Kim YS, Sir JJ, Lee SJ, et al. Stent-related cardiac events after non-cardiac surgery: drug-eluting stent vs bare metal stent. *Int J Cardiol*. 2008;123(3):353–4.
- Godet G, Le Manach Y, Lesache F, Perbet S, Coriat P. Drug-eluting stent thrombosis in patients undergoing non-cardiac surgery: is it always a problem? *Br J Anaesth*. 2008;100(4):472–7.
- Assali A, Vaknin-Assa H, Lev E, Bental T, Ben-Dor I, Teplitsky I, et al. The risk of cardiac complications following noncardiac surgery in patients with drug eluting stents implanted at least six months before surgery. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009;15;74(6):837–43.
- Purkayastha S, Athanasiou T, Malinowski V, Tekkis P, Foale R, Casula R, et al. Does clopidogrel affect outcome after coronary artery bypass grafting? A meta-analysis. *Heart*. 2006;92(4):531–2.
- Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, Cohen A, Monk C, Angelini GD. In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(4):1210–6.
- Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med*. 2001;29(12):2271–5.
- Leong JY, Baker RA, Shah PJ, Cherian VK, Knight JL. Clopidogrel and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(3):928–33.
- Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(4):1180–6.
- Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJ. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. *Chest*. 2006;129(3):734–7.
- Moore M, Power M. Perioperative hemorrhage and combined clopidogrel and aspirin therapy. *Anesthesiology*. 2004;101(3):792–4.
- Chapman TW, Bowley DM, Lambert AW, Walker AJ, Ashley SA, Wilkins DC. Haemorrhage associated with combined clopidogrel and aspirin therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2001;22(5):478–9.