

Patient mit oraler Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung benötigt einen diagnostischen oder therapeutischen Eingriff

Wie mache ich es richtig?

Ein Konsens zwischen Klinikern und Niedergelassenen

*Prof. Dr. H-J. Rupprecht, Prof. Dr. D. Flieger, Dr. Dr. L. Magó
Dr. J. Fessler, Dr. J. Witzke-Gross*

Blutungsrisiko muss dem Risiko eines thromboembolischen Ereignisses gegenübergestellt werden

In unserem Praxisalltag gibt es die uns allen gut bekannte Situation: Ein Patient mit oraler Antikoagulation oder Einnahme von Plättchenaggregationshemmern muss sich einem diagnostischen oder therapeutischen Eingriff unterziehen. Die Fragen, wann die orale Antikoagulation unterbrochen werden kann, wann und wie ein Bridging mit Heparin durchgeführt werden muss bzw. ob die Einnahme eines Thrombozytenaggregationshemmers ausgesetzt werden kann, werden zum Teil unterschiedlich beantwortet. Um im Ärztenetz Rhein-Main ein einheitliches Vorgehen zu ermöglichen, befasste sich der Zirkel Innere Medizin – Krankenhausärzte Rüsselsheim genau mit dieser Problematik.

An der Zirkelsitzung nahmen niedergelassene Ärzte verschiedener Fachrichtungen und als Referenten Herr Dr. J. Fessler, niedergelassener Arzt für Allgemeinmedizin, Herr Prof. Dr. H.-J. Rupprecht, Chefarzt der kardiologischen Abteilung des GPR (Gesundheits- und Pflegezentrum Rüsselsheim), Herr Prof. Dr. D. Flieger, Chefarzt der gastroenterologischen Abteilung des GPR und Dr. med. Dr. med. dent. L. Magó, niedergelassener Facharzt für Mund-Kiefer-Gesichtschirurg, teil. **Das in dieser Sitzung zwischen Krankenhausärzten und Niedergelassenen erarbeitete Konsensuspapier soll hier vorgestellt werden.**

Im Vorfeld sind folgende Empfehlungen zu beachten:

- 1 Die Steuerung der oralen Antikoagulation soll nur über den INR-Wert erfolgen, da die Quickwertbestimmungen in Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode starke Schwankungen aufweisen und somit ein Wertevergleich nicht möglich ist.
- 2 Im Patientenpass zur oralen Antikoagulation sollten, abgesehen von den Angaben zum Patienten, den ermittelten INR-Werten und der Dosis des Vitamin-K-Antagonisten auch die Indikation zur Antikoagulation, der Ziel-INR und die angestrebte Therapiedauer eingetragen sein.
- 3 Folgende Ziel-INR-Werte sollen je nach Indikation erreicht werden:
 - tiefe Beinvenenthrombose: zwischen 2,0 und 2,5;
 - Vorhofflimmern: zwischen 2,0 und 3,0;
 - Zustand nach mechanischem Klappenersatz in aortaler Position: zwischen 2,0 und 3,0;
 - Zustand nach mechanischem Klappenersatz in mitraler Position: zwischen 2,5 und 3,5;
 - Zustand nach Klappenersatz mit Bioprothese: zwischen 2,0 und 3,0 für 3 Monate.
- 4 Zu beachten sind die unterschiedlichen Halbwertszeiten der oralen Antikoagulantien mit 96 bis 144 Stunden für Marcumar® (Phenprocoumon) gegenüber 35 bis 45 Stunden für Coumadinpräparate.
- 5 Das Procedere sollte interkollegial und mit dem Patienten diskutiert werden, unter Berücksichtigung folgender Fragen:
 - Besteht noch eine eindeutige Indikation zur oralen Antikoagulation bzw. der Gabe von Plättchenfunktionshemmern und wenn ja, für wie lange? ►

- Wie groß ist das thromboembolische Risiko für den Patienten ohne diese entsprechende Therapie?
- Wie hoch wird das Blutungsrisiko bei dem geplanten Eingriff geschätzt und wie dringend ist der geplante Eingriff, bzw. gibt es alternative Methoden?

I. Vorgehensweise aus kardiologischer Sicht

Abschätzung des Thromboembolierisikos aus kardiologischer Sicht bei:

○ Patienten mit Vorhofflimmern

Hier ist der CHADS-Score hilfreich: Jeweils einen Punkt gibt es beim Vorliegen einer kongestiven Herzinsuffizienz, einer arteriellen Hypertonie, einem Alter über 75 Jahren und bei bestehendem Diabetes mellitus; 2 Punkte gibt es für einen stattgehabten Schlaganfall in der Anamnese.

Das thromboembolische Risiko wird als hoch eingeschätzt bei einem CHADS-Score von fünf bis sechs, einem stattgehabten Schlaganfall oder einer transitorischen ischämischen Attacke innerhalb der letzten drei Monaten sowie beim Vorliegen eines rheumatischen Vitiums. Von einem mittleren Thromboembolierisiko wird bei einem CHADS-Score von drei bis vier und von einem niedrigen Risiko bei einem CHADS-Score von null bis zwei ausgegangen, Voraussetzung ist, dass es noch keine transitorisch-ischämischen Attacken oder einen Schlaganfall gegeben hat.

○ Patienten mit mechanischer Herzklappe

Von einem hohen Risiko wird bei einer Klappenprothese in mitraler Position ausgegangen, sowie bei einer alten Klappenprothese in aortaler Position. Mit einem mittleren Thromboembolierisiko ist bei neueren 2-Flügelprothesen in aortaler Position und einem CHADS-Score von 1 und höher zu rechnen. Bei einer 2-Flügel-Klappenprothese in aortaler Position und einem CHADS-Score unter 1 ist das Thromboembolierisiko niedrig anzusetzen.

○ Patienten mit venöser Thrombose/Embolie

Liegt die venöse Thrombose bzw. Embolie weniger als drei Monaten zurück und/oder besteht eine schwere Thrombophilie ist von einem hohen Thromboembolierisiko ohne Antikoagulation auszugehen. Ein mittleres Thromboembolierisiko liegt vor bei Zustand nach venöser Thrombose bzw. Embolie in den letzten drei bis zwölf Monaten und/oder einer mäßigen Thrombophilie bzw. bei rezidivierenden Thrombosen/Embolien oder einem Tumorleiden. Liegt eine venöse Thrombose bzw. Embolie über zwölf Monate zurück und bestehen sonst keine anderen Risikofaktoren, kann von einem niedrigen Thromboembolierisiko ausgegangen werden.

Eine Bauchentscheidung ist nicht nötig. Der CHADS-Score ist ausgesprochen einfach und hilft, das Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern einzuschätzen. Die Tabelle zeigt die Punkte, die für verschiedene Fakten vergeben werden, die Beurteilung der Punktschätzung wird im nebenstehenden Text erklärt.

Kongestive Herzinsuffizienz	1 Punkt
Hypertonie	1 Punkt
Alter über 75	1 Punkt
Diabetes mellitus	1 Punkt
Schlaganfall oder TIA	2 Punkte

Aus der Abschätzung des Thromboembolierisikos bei Vorhofflimmern, mechanischen Klappenprothesen bzw. venöser Thrombose/Embolie ergeben sich folgende Verfahrensweisen:

- **Hohes Thromboembolierisiko:** Niedermolekulare Heparine in therapeutischer Dosis subkutan, gegebenenfalls unfraktioniertes Heparin in therapeutischer Dosis intravenös;
- **Mittleres Thromboembolierisiko:** Indikation zum Bridging variabel.
- **Geringes Thromboembolierisiko:** Kein Bridging oder niedermolekulare Heparine in low-Dose subkutan.

Zu erwartendes Blutungsrisiko bei gewissen Eingriffen

- Von einem geringen Blutungsrisiko wird ausgegangen bei zahnärztlichen ➤

Eingriffen, dermatologischen kleineren Operationen, Gastroskopien und Koloskopien, Hand- und Fußchirurgie sowie infrainguinalen Gefäßoperationen.

- Ein mäßiges Blutungsrisiko wird erwartet bei Cholesystektomie, Appendektomie, Hernien-Operation, Knie-TEP, Hysterektomie und Mamma-Operation.
- Mit einem hohen Blutungsrisiko ist zu rechnen bei neurochirurgischen Eingriffen, Prostata-Operationen, Hüftgelenksersatz, Operationen an Herz und Aorta sowie bei einer Tonsillektomie.

Dabei ist aber zu beachten, dass letztendlich nur der Operateur das Blutungsrisiko des von ihm geplanten Eingriffes abschätzen kann.

Bei Zahnbehandlung
ist Bridging eher
selten erforderlich



II. Vorgehensweise aus zahnärztlicher/kieferchirurgischer Sicht:

- Unter fortlaufender Antikoagulation mit einem INR im unteren Zielbereich können folgende Eingriffe durchgeführt werden: Zahnextraktionen bis zu drei Zähnen, Gingivachirurgie, Überkronungen, Brücken, Zahnsteinentfernung, chirurgische Entfernung eines Zahnes oder Einsetzen eines einfachen Zahnimplantats im Unterkiefer.
- Bei erhöhtem Thromboembolierisiko ist ein Bridging erforderlich bei notwendigen Erweiterungen des Knochenfaches, zum Beispiel wegen Zysten oder bei komplexen Zahnimplantaten.

III. Vorgehensweise aus gastroenterologischer Sicht bei endoskopischen Prozeduren im Magen-Darm-Trakt:

- Unter fortlaufender oraler Antikoagulation können folgende Prozeduren mit geringem Blutungsrisiko durchgeführt werden: Diagnostische Gastroskopie mit/ohne Biopsie, Wechsel einer PEG, diagnostische flexible Koloskopie mit/ohne Biopsie, diagnostische ERCP, sowie ERCP mit Stent-Implantation ohne Papillotomie, sowie Endosonografien.
- Bei Prozeduren mit hohem Blutungsrisiko einerseits und gleichzeitig mittlerem bis hohem Thromboembolierisiko andererseits ist ein Bridging notwendig. Dies betrifft koloskopische Polypektomie, gastrale Polypektomie, Laserablation und Laserkoagulation, endoskopische Papillotomie, PEG/PEJ, Ballondilatation oder Bougierung von Stenosen, sowie Endosonografien mit Feinnadelpunktionen.

Bei der Vorsorge-Koloskopie sollte möglichst bei hohem Thromboembolierisiko ein Bridging erfolgen, da bei dieser Untersuchung oft Polypen entdeckt werden, die abgetragen werden müssen. Bei Wunsch des Patienten oder bei medizinischer Notwendigkeit kann die Untersuchung auch unter fortlaufender Antikoagulation durchgeführt werden. Im Falle von größeren Polypen muss dann aber eine zweite Koloskopie mit einer erneuten unangenehmen Koloskopievorbereitung zur Polypektomie nach Bridging durchgeführt werden.

Wie soll das Bridging durchgeführt werden?:

Marcumar® soll in der Regel mehr als fünf Tage vor der Operation abgesetzt werden. Unterschreitet der INR-Wert den unteren Zielbereich, beginnt das Bridging mit niedermolekularen Heparinen. Je nach Risiko für eine Blutung einerseits bzw. eine Thromboembolie andererseits, sollte die letzte Dosis des niedermolekularen Heparins zwölf bis 24 Stunden vor Operation appliziert werden. Bei Hochrisikopatienten sollte gegebenenfalls unfraktioniertes Heparin bis vier Stunden vor der Operation appliziert werden. Je nach individueller Risikokonstellation des Patienten kann dann in der Regel zwölf bis 24 Stunden nach der Operation das Bridging mit niedermolekularen Heparinen wieder aufgenommen und gleichzeitig die Marcumaraufsättigung begonnen werden.

Anmerkung der Redaktion: Keines der in Deutschland zugelassenen niedermo-

Fortsetzung auf Seite 8 ►

Damit
thrombosegefährdete
Patienten **nicht**
durch wiederholte
Koloskopien
belastet werden:
Bridging gleich bei
Vorsorge-Koloskopie



Anmerkung der Redaktion: Hier zur Erinnerung nochmals eine Seite aus Heft 1/2009. Diese Informationen über das Bridging sollte man unbedingt kennen.

Produkthaftung der Hersteller beim Bridging

Niedermolekulare Heparine (NMHs) werden zur Überbrückung der oralen Antikoagulation eingesetzt, obwohl sie für diese Indikation nicht zugelassen sind (Off-Label-Use). Es gibt prospektive Kohortenstudien mit insgesamt fast 3.000 Patienten dazu. Das Bridging wird zudem in kardiologischen Leitlinien empfohlen und ist in wissenschaftlichen Fachkreisen anerkannt. Es stellt damit den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse dar.

Einzelne Firmen haben die Produkthaftung für NMHs im speziellen Fall des Bridgings eigens angezeigt. Das ist aber nicht notwendig.

Eine Haftung des pharmazeutischen Unternehmens nach § 84 Arzneimittelgesetz (AMG) besteht, wenn das Arzneimittel bestimmungsgemäß gebraucht wird. Ein bestimmungsgemäßer Gebrauch liegt nicht nur dann vor, wenn ein Arzneimittel in seinem zugelassenen Indikationsbereich eingesetzt wird, sondern auch dann, wenn es entsprechend dem Stand der medizinischen Erkenntnis außerhalb seiner Zulassung angewendet wird. Der pharmazeutische Unternehmer haftet in diesem Fall also auch für einen Off-Label-Use.

Der pharmazeutische Unternehmer würde dann nicht haften, wenn er in der Fachinformation von der Anwendung in diesem Off-Label-Bereich ausdrücklich abrät oder das Bridging als Kontraindikation aufführt. Dies ist derzeit bei keinem auf dem Markt befindlichen NMH der Fall.

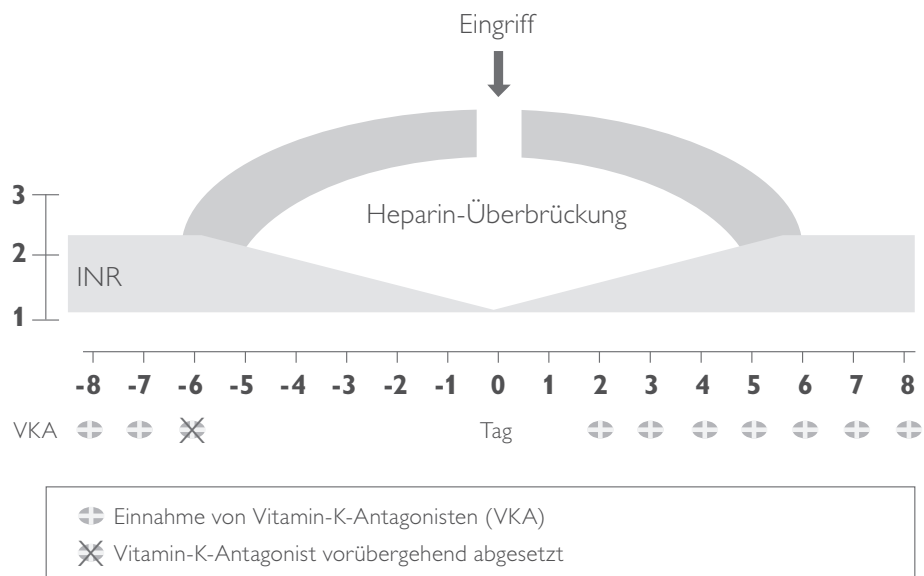
Die Kriterien für die Erstattungsfähigkeit von verordneten Arzneimitteln im Off-Label-Use wurden durch das Grundsatzurteil des Bundessozialgerichts vom 19. März 2002 festgelegt. Es muss sich

- um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung handeln, für die
- keine andere Therapie verfügbar ist und
- auf Grund der Datenlage die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg besteht.

Bridging: Ganz unkompliziert!

Schematische Darstellung zum zeitlichen Vorgehen im Rahmen einer Bridging-Strategie bei antikoagulierten Patienten vor einem operativen Eingriff (Bauersachs 2007)

Schematische Darstellung der Überbrückung einer langfristigen Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten für einen geplanten Eingriff am Tag „0“ mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin. Nach Absetzen des Vitamin-K-Antagonisten (in Deutschland zumeist Phenprocoumon) etwa eine Woche vor dem geplanten Eingriff kommt es zu einem allmählichen Absinken der INR und des antikoagulatorischen Schutzes. Wird der therapeutische Bereich der oralen Antikoagulation verlassen, so erfolgt eine gerinnungshemmende Überbrückung („Bridging“) durch das unfraktionierte oder niedermolekulare Heparin (Bogen). Der Eingriff selbst wird während einer kurzen Unterbrechung der Heparinbehandlung durchgeführt und das Heparin – je nach Blutungsrisiko des Eingriffs und patientenindividuellen Bedingungen – nach dem Eingriff weiter appliziert. Postoperativ wird die orale Antikoagulation wieder eingeleitet und die Überbrückung mit Heparin so lange fortgesetzt, bis wieder ein Schutz durch die orale Antikoagulation sichergestellt ist.



lekularen Heparine hat eine explizite Zulassung für das Bridging. Die Anwendung erfolgt daher formal im Off-Label-Use. Dennoch geht die Produkthaftung nicht voll auf den Arzt über, wie der Kasten auf Seite 7 im Detail erläutert.

Vorgehensweise bei Patienten unter Plättchenaggregationshemmer

Allgemeine Vorbemerkungen

Die Plättchenhemmung unter ASS und Clopidogrel ist irreversibel, d.h. die Wirkung entspricht der Lebensdauer der Thrombozyten (rund zehn Tage). Nach Absetzen der Therapie geht also jeden Tag durch neu gebildete Thrombozyten etwa zehn Prozent der Wirkung verloren. Die Wirkung der GPIIb/IIIa-Inhibitoren (siehe Fußnote¹) ist reversibel. Die Halbwertszeit liegt für Abciximab (GPIIb/IIIa-Inhibitor) bei zwölf bis 14 Stunden. Zur Aufhebung der Wirkung von ASS, Clopidogrel und Abciximab werden Thrombozytenkonzentrate gegeben und/oder Desmopressin bei ASS/Clopidogrel-Einnahme.

Risiko für kardiale Ischämien bei Absetzen der Thrombozytenfunktionshemmer zwecks operativer Eingriffe

- Ein **hohes Risiko** liegt vor bei Stent-Implantation innerhalb der letzten vier Wochen, akutem Koronar-Syndrom innerhalb der letzten vier Wochen und bei stabiler Angina pectoris,
- ein **mittleres Risiko** bei bare-metall-Stent-Implantation innerhalb der letzten drei Monate, drug-eluting-Stent-Implantation innerhalb der letzten zwölf Monate und akutem Koronarsyndrom innerhalb der letzten drei Monate,
- sowie ein **niedriges Risiko** bei chronisch-asympptomatischer koronarer Herzkrankung.

Vorgehensweise bei operativen Eingriffen bei Patienten unter dualer Antiplättchentherapie:

Hier ist auf der einen Seite das Blutungsrisiko im Rahmen der Operation gegenüber der Gefahr der Stent-Thrombose abzuwägen.

Folgendes Vorgehen wurde empfohlen:

- **bei hohem Risiko einer Stent-Thrombose und**
 - hohem Blutungsrisiko: Beide Plättchenhemmer 10 Tage vorher absetzen, Überbrücken mit GP IIb/IIIa oder Antikoagulation (UFH/LMWH, Bivalirudin)
 - mittlerem Blutungsrisiko: Einen Plättchenhemmer fortführen, den anderen vier bis fünf Tage vor OP absetzen, Überbrücken mit GP IIb/IIIa oder Antikoagulation (UFH/LMWH, Bivalirudin)
 - niedrigem Blutungsrisiko: Beide Plättchenhemmer fortführen
- **bei mittlerem Risiko einer Stent-Thrombose und**
 - hohem Blutungsrisiko: Beide Plättchenhemmer zehn Tage vorher absetzen, Überbrücken mit GP IIb/IIIa oder Antikoagulation (UFH/LMWH, Bivalirudin)
 - mittlerem Blutungsrisiko: Einen Plättchenhemmer fortführen, den anderen mindestens acht bis zehn Tage vor OP absetzen
 - niedrigem Blutungsrisiko: Einen Plättchenhemmer fortführen, den anderen vier bis fünf Tage vor OP absetzen
- **bei niedrigem Risiko einer Stent-Thrombose und**
 - hohem Blutungsrisiko: Beide Plättchenhemmer zehn Tage vorher absetzen.
 - mittlerem Blutungsrisiko: Einen Plättchenhemmer mindestens acht bis ►

¹ Anmerkung: GP IIb/IIIa-Inhibitoren sind eine neue Klasse von Thrombozytenfunktionshemmer, die spezifisch den thrombozytären Fibrinogenrezeptor hemmen. Durch die Besetzung/Blockade des GP IIb/IIIa-Rezeptors wird die Vernetzung der Thrombozyten verhindert. Sie sind bisher die wirksamsten Substanzen gegen aktive Thrombozyten. Eine Gruppe von GP IIb/IIIa sind monoklonale Antikörper wie Abciximab (Reopro®); Abciximab wird i.v. appliziert und ist zugelassen zur Vermeidung ischämischer Komplikationen i.R. von perkutanen Koronarinterventionen und bei instabiler Angina pectoris; die Thrombozytenfunktion normalisiert sich innerhalb von 48 Stunden. Bivalirudin: Hirudin-Analogon und direkter, reversibler Thrombininhibitor, wird i.v. appliziert, Halbwertszeit 25 Min.; zugelassen im Rahmen von Herzkatheterinterventionen.

- zehn Tage vor OP absetzen, den anderen vier bis fünf Tage vor OP absetzen.
- niedrigem Blutungsrisiko: Einen Plättchenhemmer fortführen, den anderen mindestens acht bis zehn Tage vor OP absetzen

Vorgehensweise bei Endoskopien im Magen-Darm-Trakt

Bei diagnostischen Gastroskopien ohne oder mit Biopsien brauchen ASS, Clopidogrel und nicht-steroidale Antirheumatika in der Regel nicht abgesetzt werden. Bei ambulanten Koloskopien empfiehlt sich ein Pausieren von Clopidogrel über vier bis fünf Tage, ASS kann in der Regel weiter gegeben werden, nicht-steroidale Antirheumatika sollten am Vortag abgesetzt werden.

Bei hohem zu erwartendem Blutungsrisiko wie beispielsweise bei geplanter Polypektomie sollten ASS, Clopidogrel und nicht-steroidale Antirheumatika fünf Tage vor der Intervention unterbrochen werden.

Es bleibt jetzt abzuwarten, inwieweit diese empfohlenen Verfahrensweisen im Ärztenetz Rhein-Main einheitlich umgesetzt werden.

○ Interessenkonflikte: keine

Literatur:

- The perioperative management of antithrombotic therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest Jun.2008; 133 (6Supl); 2099S-339S
- Schepke M, Unkrig C, Sauerbruch T: Endoscopy in patients at risk for bleeding. Z.Gastroenterol. 1997; 35:147-53
- Schmelzeisen, R: Zahnärztliche Chirurgie bei Patienten mit Antikoagulanzen. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde V 2.0 Stand 7/01.

Das Arzt-Handbuch für die Pharmakotherapie

Das **Arzt Handbuch** zur Rationalen Pharmakotherapie vermittelt kurz, übersichtlich und zielorientiert die Grundlagen für ein auf die Bedürfnisse des Patienten ausgerichtetes Vorgehen in der Praxis. Gerade im hausärztlichen Bereich mit seinen vielen multimorbiden Patienten ist ein ganz individuelles Abwägen der Medikation unumgänglich, um nicht in eine unübersichtliche und risikobehaftete Medikamentenzusammenstellung zu geraten. Dies erfordert Erfahrung, pharmakotherapeutische Kompetenz und Verantwortungsgefühl. Hier will das Buch, unter dessen insgesamt 36 Autoren auch die Autoren der hausärztlichen Leitlinien mitgewirkt haben, auf 160 Seiten Hilfestellungen geben. Behandelt werden die 30 wichtigsten Themen aus der hausärztlichen Praxis.

Rationale Pharmakotherapie – Arzt Handbuch.
Erschienen im Verlag Urban und Vogel, München; Preis: 49,80 €; ISBN: 978-3-9809457-5-2

Ergänzung

In Heft 3/2009 hatten wir auf einige anzeigefreie und damit industrieunabhängige Zeitschriften hingewiesen. Die Redaktion der **Zeitschrift für Allgemeinmedizin** weist uns darauf hin, dass auch ihr Blatt anzeigefrei ist. Unsere Liste hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhoben, wir geben diesen Hinweis auf eine weitere deutschsprachige anzeigefreie Zeitschrift gerne als wertvolle Ergänzung unserer Liste weiter.

Erratum

Auf der Titelseite des Heftes 3/2009 war in der Überschrift zu lesen „Statt Antiepileptikum Gerinnungshemmer gespritzt“. Es hätte statt „gespritzt“ natürlich „gegeben“ heißen müssen, denn es ging im zugehörigen Beitrag nicht um Heparin, sondern um Phenprocoumon. Wir bitten den Fehler zu entschuldigen, auf den uns ein aufmerksamer Leser hingewiesen hat.