

Leserbrief zum Beitrag von A. Zarbrock, Th. Prien, H. Van Aken und A. Meißner:**"Umgang mit Dauermedikation in der perioperativen Phase"**

Anästh Intensivmed 2004;45:361-371

Sehr geehrte Autoren,

mit großem Interesse haben wir Ihren guten Übersichtsartikel gelesen. Den Abschnitt zur präoperativen Gabe von Antikoagulantien halten wir in der gedruckten Version jedoch für inhaltlich inkorrekt:

„Zu den neueren Hemmstoffen der Plättchenfunktion zählen die Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten. Diese Stoffe führen durch nicht-kompetitiven Antagonismus am thrombozytären ADP-Rezeptor zur Inhibition der Plättchenaggregation. Ihre Wirkung entfalten diese Stoffe etwa 24 - 48 Stunden nach Administration, das Maximum der Wirkung entfalten sie nach drei bis fünf Tagen.“ (S. 368)

In diese Ausführungen der Autoren hat sich nach unserer Meinung folgender Fehler eingeschlichen: Der Wirkmechanismus der GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wurde mit der von Thienopyridinen (Ticlopidin, Clopidogrel) vermischt, die über den Mechanismus der Hemmung des ADP-Rezeptors am Thrombozyten wirken (s.u.).

Zur Klarstellung:

1. GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wirken **nicht** direkt über einen „nicht-kompetitiven Antagonismus am thrombozytären ADP-Rezeptor“, sondern über die Blockade des so genannten Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor (GPIIb/IIIa-Rezeptor). Der Wirkbeginn der GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten erfolgt innerhalb von Minuten, die Halbwertszeit beträgt in Abhängigkeit von der verwendeten Substanz ungefähr 15 - 150 Minuten (Schrör K, Weber AA. J Thromb Thrombolysis. 2003; 15(2):71-80.). Sind 80% dieser Rezeptoren eines Thrombozyten blockiert, so kommt es zu keiner klinisch relevanten Bindung zwischen Thrombozyt und Fibrin mehr (Coller BS et al. Ann NY Acad Sci 1991;614:193-213). Abciximab ist der erste klinisch eingesetzte GPIIb/IIIa-Blocker. Chemisch ist Abciximab das Fab-Fragment eines Antikörpers gegen den Rezeptor. Unter den GPIIb/IIIa-Antagonist bindet Abciximab relativ stabil am Rezeptor. Nach der üblichen Dosierung (Loading-dose von 0.25 mg/kg, anschließend Infusion mit 10 µg/kg/min) sind über 90% der GPIIb/IIIa-Rezeptoren blockiert. Stoppt man die Abciximab-Infusion, sind nach ca. 12 Stunden nur noch ca. 68% der Rezeptoren besetzt, d.h. der Thrombozyt ist potentiell wieder aggregationsfähig (Marscelli MA et al. Circulation 1998;97:1680-1688). Hierbei muss allerdings betont werden, dass für Abciximab die kurze Plasmahalbwertszeit von 15-30 Minuten überlagert ist durch die deutlich längere Plättchenhemmung, die bei 50 - 60% der Thrombozyten noch nach 24 Stunden nachweisbar ist. (Tcheng JE. Am Heart J. 2000 Feb;139(2 Pt 2):S38-45). Dieser Prozess ist ferner abhängig von der Nierenfunktion des Patienten. Diese Regeneration tritt bei den folgenden GPIIb/IIIa-

Antagonisten erheblich schneller ein: Eptifibatid, ein Heptapeptid, und Tirofiban, ein kleines Nicht-Peptid. Aufgrund der kurzen und relativ gut steuerbaren Wirksamkeit von Tirofiban wurde die erfolgreiche Antikoagulation unter Herz-Lungen-Maschine mit Hilfe dieses GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten schon mehrfach publiziert (Koster A et al. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2003 Apr;17(2):171-5 und von Segesser LK et al. Perfusion. 2002 Mar;17(2):411-416).

2. Neben der Acetylsalizylsäure (ASS) haben die Thienopyridine (Ticlopidin, Clopidogrel) zunehmend Einzug gehalten in die Behandlung der koronaren Herzerkrankung. In einigen Studien wurden sowohl die geringe Inzidenz von Nebenwirkungen unter der Therapie mit Clopidogrel (CAPRIE-Studie, Lancet 1996;348:1329-39), als auch die antithrombotische Effektivität der Thienopyridine in Kombination mit Acetylsalizylsäure (Schomig A et al. N Engl J Med 1996;334:1084-89 und Bossavy JP et al. Blood 1998;92:1518-1525) nachgewiesen. Thienopyridine blockieren irreversibel den ADP-Rezeptor auf der Oberfläche von Thrombozyten. Sie hemmen durch die Bindung an den ADP-Rezeptor P2Y12 über eine Stimulation der thrombozytären Adenylcyclase (Second-messenger-Mechanismus) die Aktivierung des Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptors. (Kam PCA, Nethery CM. Anaesthesia 2003; 58:28-35) Richtigerweise wird von den Autoren der langsame Wirkungsbeginn beschrieben, der durch die Gabe einer Loading dose auf 4 - 6 Stunden reduziert werden kann. Die zitierten Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin sagen zur Einnahme von Clopidogrel vor rückenmarksnahe Anästhesie aus: „Da bereits ein erster Fallbericht über ein spiniales epidurales Hämatom bei rückenmarksnahen Regionalanästhesien unter Clopidogrel existiert, muss von einer Durchführung zentraler Nervenblockaden bei zeitgleicher Einnahme von Thienopyridinen dringend abgeraten werden. Bei elektiven Eingriffen sollte Clopidogrel mindestens sieben Tage vor einem geplanten Eingriff abgesetzt werden.“ (Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe / Antithrombotische Medikation. Überarbeitete Empfehlungen der DGAI, Anästh Intensivmed 2003;44:218-230). Die Empfehlung für eine „mindestens 10-tägige Pause“ (S. 368) wird nicht gegeben.

Als Zusammenfassung kann festgehalten werden, dass sich die pharmakologischen Eigenschaften von GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten und Thienopyridinen grundsätzlich unterscheiden und keinesfalls zu den gleichen Konsequenzen für den Anästhesisten führen dürfen.

J.-P. Braun, C. v. Heymann und C. Spies, Berlin

Stellungnahme zum Leserbrief von J.-P. Braun, C. v. Heymann und C. Spies

Wir danken für den Leserbrief der Berliner Kollegen. Es trifft zu, dass sich im Rahmen der Kürzung des Manuskripts ein Fehler eingeschlichen hat.

Statt „zu den neueren Hemmstoffen der Plättchenfunktion zählen die Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten“ hätte es richtig heißen müssen „zu den neueren Hemmstoffen der Plättchenfunktion zählen die ADP-Rezeptorantagonisten“, wie sich auch aus dem weiteren Sinnzusammenhang ergibt.

Die Empfehlung der Berliner Kollegen zur präoperativen Karenz von Thienopyridinen vor rückenmarksnahen Anästhesien muss differenziert werden. So reichen bei Clopidogrel sieben Tage aus, während bei Ticlopidin mindestens zehn Tage notwendig sind (1, 2), wie in der Tabelle 6 unserer Arbeit angegeben.

Da für die Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten im Rahmen zentraler Nervenblockaden keine gesicherten klini-

schen Daten vorliegen, kann man eine Empfehlung nur aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften der einzelnen Substanzen aussprechen. Es muss beachtet werden, dass diese Substanzgruppe in der Regel in Kombination mit Heparin und Acetylsalicylsäure eingesetzt wird, so dass unter diesen Umständen eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie kontraindiziert ist.

Literatur

1. Kovesi T, Royston D. Is there a bleeding problem with platelet-active drugs? Br J Anaesth 2002; 88: 159-163
2. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Buerkle H. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. Anaesth Intensivmed 2003; 44: 218-230.

A. Zarbrock, Th. Prien, H. Van Aken und A. Meißner,
Münster

Vorankündigung zum 2. Mannheimer OP-Management Symposium

Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA)
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und
Intensivmedizin (DGAI)

26. November 2004

Universitätsklinikum Mannheim gGmbH, ZMF Haus 42,
Seminarraum 1, Theodor-Kutzer-Ufer 1 - 3,
D-68167 Mannheim

Themen:
Aktueller Stand OP-Management in Deutschland
Ambulantes Operieren
Medizinische Versorgungszentren
In- / Outsourcing.

Wissenschaftliche Leitung:
Prof. Dr. Dr. h.c. Klaus van Ackern, Dr. Alexander Schleppers
PD Dr. Götz Geldner, Dr. Jörg Martin

Aufgrund der begrenzten Kapazitäten ist eine Anmeldung erforderlich. Nach Anmeldung erhalten Sie Ihre Teilnahmebestätigung. Nach Erhalt Ihrer Teilnahmebestätigung wird eine Teilnahmegebühr in Höhe von 100,00 Euro (BDA / DGAI-Mitglieder) bzw. 200,00 Euro (Nicht-Mitglieder) fällig.

Weitere Informationen und Anmeldung:
Dr. A. Schleppers · Roritzerstraße 27 · D-90419 Nürnberg
Tel.: 0911 / 933780 · Fax.: 0911 / 3938195 · www.bda.de