

Die neue S3-Leitlinie zur Thromboembolieprophylaxe – Bedeutung für unser Fachgebiet*

New guidelines on thromboembolism prophylaxis – implications for our specialty

W. Gogarten und H. Van Aken

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Münster
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. H. Van Aken)

► **Zusammenfassung:** In der perioperativen Thromboseprophylaxe ist ein Paradigmenwechsel zu beobachten. Während früher das Diktum galt, dass die medikamentöse Thromboseprophylaxe in Europa präoperativ begonnen wird, gilt heute nur noch, dass sie präoperativ begonnen werden kann. Dies trägt sowohl dem fehlenden Nachweis einer Überlegenheit der präoperativen Gabe Rechnung als auch der Tatsache, dass mittlerweile mehr Substanzen für eine postoperative als für eine präoperative Thromboseprophylaxe zugelassen sind. Ein weiterer Paradigmenwechsel ist in der perioperativen Fortsetzung der Acetylsalicylsäureeinnahme zu beobachten, um das perioperative kardiovaskuläre Risiko insbesondere bei Patienten mit einem koronaren Stent zu senken. Obwohl Acetylsalicylsäure das Blutungsrisiko erhöht, sind die Blutverluste mit Ausnahme von neurochirurgischen Operationen, Prostataeingriffen und Tonsillektomien nur minimal und machen in der Regel keine Transfusionen erforderlich. Um Blutungskomplikationen unter Acetylsalicylsäure zu vermeiden, soll bei diesen Patienten grundsätzlich erst postoperativ mit der medikamentösen Thromboseprophylaxe begonnen werden, dies gilt insbesondere für Patienten mit einer rückenmarksnahen Regionalanästhesie.

► **Schlüsselwörter:** Thromboembolieprophylaxe – Präoperative Gabe – Rückenmarksnaher Regionalanästhesie – Koronare Stents – Aspirin – Heparin-induzierte Thrombozytopenie.

► **Summary:** All German specialties have issued new guidelines on thromboembolism prophylaxis in a combined effort. Major issues pertaining to anaesthesiology include heparin-induced thrombocytopenia, timing of thromboembolism prophylaxis, prophylaxis in intensive care units, and the inclusion of guidelines on neuraxial blockade and thromboembolism prophylaxis. A major paradigm shift includes the timing of thromboembolism prophylaxis. There is no evidence that the European approach of starting preoperatively is superior to US regimens with a postoperative start. In addition, newer anticoagulants are only approved postoperatively. Another paradigm

shift is the continuation of acetylsalicylic acid in the perioperative period in order to reduce cardiovascular events, especially in patients with recent stent implantation. Although acetylsalicylic acid may increase bleeding, blood losses are usually limited except for patients undergoing neurosurgery, prostate resections or tonsillectomies. In the presence of acetylsalicylic acid, thromboembolism prophylaxis should be started postoperatively in all patients, including patients undergoing neuraxial blockade.

► **Keywords:** Thromboembolism Prophylaxis – Timing – Neuraxial Blockade – Coronary Artery Stents – Aspirin – Heparin-induced Thrombocytopenia.

Einführung

Die bisher bestehende S2-Leitlinie zur Thromboembolieprophylaxe aller Fachgesellschaften ist nunmehr als S3-Leitlinie verabschiedet, inhaltlich aktualisiert und mit wissenschaftlicher Evidenz hinterlegt. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, dass diese Leitlinie von insgesamt 27 Fachgesellschaften bzw. Berufsverbänden verabschiedet und konsentiert wurde, eine sicherlich nicht immer einfache Aufgabe. Für jede Fachgesellschaft existiert neben dem allgemeinen Teil ein spezielles Unterkapitel, welches die Durchsicht erleichtert und einen einfachen Zugriff trotz des Umfangs des Dokuments ermöglicht. Neben einer Langversion, welche über die Webseite der AWMF abgerufen werden kann (<http://leitlinien.net/>), ist geplant, für die einzelnen Fachgebiete Kurzversionen mit den für das Fachgebiet relevanten Abschnitten zu erstellen. Von Nachteil ist, dass aufgrund des langen Konsensusprozesses von S3-Leitlinien die Aufnahme der neu zugelassenen oralen Substanzen Dabigatran und Rivaroxaban nicht mehr möglich war, so dass die Leitlinie etwas von ihrer Aktualität einbüßt. Aus der Sicht unseres Fachgebietes sind 4 Themengebiete von besonderer Bedeutung: (1) die Heparin-induzierte Thrombozytopenie, (2) der Beginn der

* Rechte vorbehalten

► medikamentösen Thromboembolieprophylaxe, (3) die Thromboseprophylaxe in der Intensivmedizin sowie (4) die Aufnahme der Leitlinie zur rückenmarksnahen Regionalanästhesie und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation in die aktuelle S3-Leitlinie.

Empfehlungsgrade

Bei den Empfehlungen wird entsprechend internationalem Standard in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Evidenz sowie der Härte der Empfehlung zwischen drei Empfehlungsgraden unterschieden, die mit „soll“, „sollte“ oder „kann“ ausgedrückt werden. „Soll“ entspricht dem höchsten Empfehlungsgrad mit einer hohen Evidenzstärke, während „kann“ lediglich eine offene Empfehlung mit schwacher Evidenz bedeutet. In Einzelfällen kann eine Auf- oder Abwertung der Empfehlungsgrade erfolgen, d.h. es ist trotz schwacher Evidenz möglich, aufgrund der klinischen Relevanz einer Thematik einen hohen Empfehlungsgrad auszusprechen. Dies ist zum Beispiel beim Einhalten der Zeitintervalle zwischen rückenmarksnaher Punktion und der Gabe von Antithrombotika erfolgt.

Einschätzung des Risikos von Beinvenenthrombosen

Tiefe Beinvenenthrombosen (TVT) entstehen in Abhängigkeit von dispositionellen und expositionellen Risiken mit einer Häufigkeit von 10-80 %, wenn keine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe durchgeführt wird. Zu den dispositionellen Risiken gehören angeborene oder erworbene Faktoren, die das Risiko für eine TVT erhöhen (Tab. 1), während das expositionellen Risiko durch Art und den Umfang des operativen Eingriffes bzw. die akute Erkrankung bestimmt werden. Dementsprechend ist das Ein-

Tab. 1: Dispositionelle Risikofaktoren mit absteigender relativer Bedeutung.

- Thrombophilien
- Frühere Beinvenenthrombose oder Lungenembolie
- Malignome
- Höheres Alter (> 60 Jahre)
- Thromboembolien bei Verwandten 1. Grades
- Herzinsuffizienz, früherer Herzinfarkt
- Übergewicht (Body-Mass-Index > 30 kg/m²)
- Akute Infektionen/entzündliche Erkrankungen mit Immobilisation
- Therapie mit oder Blockade von Sexualhormonen
- Schwangerschaft und Postpartalperiode
- Nephrotisches Syndrom
- Stark ausgeprägte Varikosis

schätzen des individuellen Thromboembolierisikos bei jedem Patienten erforderlich.

Das individuelle Thromboembolierisiko wird in drei Risikokategorien unterteilt:

niedriges Thromboembolierisiko

- kleinere operative Eingriffe mit geringem Weichteilschaden ohne dispositionelle Risikofaktoren
- Risiko tiefer Beinvenenthrombosen <10 %, tödlicher Lungenembolien <0,1 %
- Basismaßnahmen, keine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe

mittleres Thromboembolierisiko

- längere Operationen, gelenkübergreifende immobilisierende Hartverbände der unteren Extremität ohne zusätzliche dispositionelle Risikofaktoren
- Risiko tiefer Beinvenenthrombosen 10-40 %, tödlicher Lungenembolien 0,1-1 %
- Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe plus Basismaßnahmen

hohes Thromboembolierisiko

- größere Operationen bei Tumoren oder Entzündungen, größere Eingriffe im Thorax, Abdomen oder Becken, Operationen an Wirbelsäule, Becken, Polytrauma, Hüft- und Kniegelenkersatz
- Risiko tiefer Beinvenenthrombosen 40-80 %, tödlicher Lungenembolien >1 %
- Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe plus Basismaßnahmen.

Während beim niedrigen Risiko Basismaßnahmen (Frühmobilisation, Eigenübungen, medizinische Kompressionsstrümpfe) ausreichend sind, wird bei mittlerem und hohem Risiko eine zusätzliche medikamentöse Thromboembolieprophylaxe empfohlen. Dispositionelle Risiken sind bei Patienten mit niedrigem und mittlerem expositionellen Risiko von Bedeutung und können zu einer Einstufung in eine höhere Risikokategorie führen, während sie die Einstufung oder die Dosierung der Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit einem eingriffsspezifischen hohen Risiko (z.B. elektiver Knie- oder Hüftgelenkersatz, Tumoroperationen) nicht beeinflussen.

Beginn und Art der medikamentösen Thromboembolieprophylaxe

Die perioperative medikamentöse VTE-Prophylaxe mit Heparinen wird unter der Vorstellung einer intraoperativen Thromboseentstehung in Europa üblicherweise präoperativ begonnen, in Nordamerika dagegen grundsätzlich postoperativ. Es gibt keine Daten, die eine überlegene Wirksamkeit oder ►

► Sicherheit des einen gegenüber dem anderen Regime belegen. So existiert bisher nur eine einzige Studie, die die Gabe von Dalteparin 2 Stunden vor der Operation mit einer Gabe 4 Stunden nach der Operation verglich [1]. Während die Rate an Thromboembolien nicht verschieden war, benötigten Patienten, die Dalteparin 2 Stunden präoperativ erhalten hatten, signifikant mehr Transfusionen. Eine Metaanalyse zum Vergleich von präoperativem versus postoperativem Start zeigte keine Senkung der Thrombose-raten [2]. Dies ist nicht überraschend, da niedermolekulare Heparine in Europa meist 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden und somit die Anti-Xa-Aktivität bei normaler Nierenfunktion am Operationstag morgens auf Ausgangswerte abgesunken ist, d.h. der Patient intraoperativ vermutlich nicht wirksam geschützt ist [3].

Umstände, die das unmittelbar perioperative Blutungsrisiko erhöhen, wie zum Beispiel die zeitnahe Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern, legen den postoperativen Beginn der medikamentösen Prophylaxe nahe. Um sowohl der mangelnden Evidenz als auch einem potentiell höheren Blutungsrisiko bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure gerecht zu werden, wird nunmehr nur noch konstatiert, dass mit einer Thromboembolieprophylaxe präoperativ begonnen werden kann. Bei Patienten, welche Acetylsalicylsäure erhalten, wird zur Reduktion des Blutungsrisikos hingegen ein postoperativer Beginn empfohlen. Bei Eingriffen am ZNS soll grundsätzlich postoperativ begonnen werden, da die präoperative Gabe unabhängig von Acetylsalicylsäure mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden ist [4]. Es existieren mittlerweile mit Fondaparinux, Dabigatran und Rivaroxaban drei Substanzen, die ausschließlich für den postoperativen Beginn zugelassen sind, wobei bei jeder einzelnen Substanz auf das empfohlene Zeitintervall zwischen dem Ende der Operation und der ersten Gabe zu achten ist (Fondaparinux >6 Stunden, Dabigatran 1-4 Stunden, Rivaroxaban 6-10 Stunden). Das Zeitintervall von Fondaparinux kann ohne Wirkungsverlust auf 20 Stunden ausgedehnt werden [5]. Bei Trauma-Patienten soll die medikamentöse Prophylaxe zeitnah zum Auftreten des Thrombose-risikos begonnen werden, jedoch eng mit der Operation sowie dem Anästhesieverfahren abgestimmt werden.

Die Dauer der medikamentösen Thromboseprophylaxe richtet sich nach dem Fortbestehen von Risikofaktoren, bei Tumoroperationen und Hüftgelenkersatz wird eine verlängerte Prophylaxe über einen Zeitraum von 4-5 Wochen empfohlen.

Bei der Auswahl geeigneter Substanzen gelten niedermolekulare Heparine (NMH) mittlerweile unter

Berücksichtigung der Effektivität sowie des Blutungs- und HIT-II-Risikos als Mittel der Wahl und sollen gegenüber unfractionierten Heparinen (UFH) bevorzugt eingesetzt werden. In einer Reihe von Indikationen (z.B. elektiver Knie- oder Hüftgelenkersatz, Abdominalchirurgie, Innere Medizin) kann alternativ Fondaparinux eingesetzt werden. Sowohl bei NMH als auch bei Fondaparinux muss an das Risiko einer Akkumulation bei Niereninsuffizienz gedacht werden. Niedermolekulare Heparine sind deshalb bei einer Kreatininclearance unter 30 ml/min, Fondaparinux bei einer Kreatininclearance unter 20 ml/min kontraindiziert, wobei bei einer Kreatininclearance zwischen 20 und 50 ml/min die übliche Dosierung von Fondaparinux von 2,5 mg/Tag auf 1,5 mg/Tag reduziert wird. Als Alternative gilt bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz unfractioniertes Heparin. Obwohl Fondaparinux nicht zur Prophylaxe oder Therapie bei Patienten mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie II formal zugelassen ist, wird es mittlerweile sowohl von der AWMF als auch vom ACCP (American College of Chest Physicians) zur Thromboembolieprophylaxe bei Patienten mit einer positiven HIT-Anamnese als Off-label-Anwendung empfohlen [6]. Fondaparinux führt wie niedermolekulare Heparine zu einer Bildung von Plättchenfaktor 4/Heparin-Antikörpern, diese Antikörper reagieren jedoch nicht gegen Plättchenfaktor 4/Fondaparinuxkomplexe, sondern nur gegen Plättchenfaktor 4/Heparinkomplexe, so dass mit einer Thrombozytopenie nur gerechnet werden muss, wenn unter der Gabe von Fondaparinux Antikörper gebildet werden und der Patient anschließend Heparine erhält [7]. Unter Fondaparinux existiert bisher ein einziger Verdachtsfall einer HIT II [8], während eine Vielzahl von Patienten mit nachgewiesener HIT II mit Fondaparinux behandelt wurden [9]. Die Kontrolle der Thrombozyten ist unter Fondaparinux im Gegensatz zu unfractionierten oder niedermolekularen Heparinen deshalb nicht erforderlich. Vitamin-K-Antagonisten und Acetylsalicylsäure werden in Deutschland zur medikamentösen Thromboembolieprophylaxe nicht eingesetzt, sondern bleiben anderen Indikationen vorbehalten.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Bei der Gabe von UFH oder NMH muss das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT II) bedacht werden. Zwischen dem 5. und 14. Therapietag sind deshalb regelmäßige Kontrollen der Thrombozyten erforderlich. Typisch für eine HIT II ist ein Abfall der Thrombozyten um 50 % nach Ausschluss anderer Ursachen, Nekrosen oder entzündliche Infiltrationen im Bereich der Heparin- ►

- ▶ injektionsstellen sowie begleitende Thrombosen, die sowohl venös als auch arteriell entstehen können.
- Beim Verdacht auf eine HIT II müssen Heparine sofort abgesetzt und auf alternative Antikoagulantien umgestellt werden (z.B. Argatroban, Danaparoid oder Lepirudin).
- In der Akutphase soll auf Thrombozytenkonzentrate verzichtet werden
- Mit der Gabe von Vitamin-K-Antagonisten soll erst nach Normalisierung der Thrombozytenzahl begonnen werden
- Eine Duplexsonographie zum Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose kann sinnvoll sein.
- Jede Episode einer HIT II soll im Nachhinein dahingehend bewertet werden, ob es sich wirklich um eine HIT II gehandelt hat, und in diesem Fall für den Patienten ein Ausweis ausgestellt werden.

Intensivmedizin

Patienten in der Intensivmedizin sind in der Regel der Hochrisikokategorie für Thrombosen zuzuordnen, da zusätzlich zum eingriffsspezifischen Risiko das Risiko erhöhende Faktoren wie eine Immobilisation, Beatmung, zentralvenöse Katheter und/oder Sepsis hinzukommen. Das intensivmedizinische Patientengut ist insgesamt sehr heterogen und reicht von akut erkrankten internistischen Patienten bis zu Patienten aller operativen Fachgebiete einschließlich Polytrauma oder Schädelhirntrauma. Die Inzidenz von Thromboembolien reicht von 7,4 bis 44% mit medikamentöser Thromboembolieprophylaxe bis zu 10 bis 88 % ohne medikamentöse Prophylaxe [10,11]. Auch wenn die Datenlage speziell für die Intensivmedizin begrenzt ist, richtet sich die Thromboseprophylaxe nach der zugrunde liegenden Erkrankung bzw. Operation, so dass die Evidenz hieraus abgeleitet werden sollte. Die Surviving Sepsis Campaign empfiehlt bei allen Sepsis-Patienten eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe mit UFH oder NMH, wobei Patienten mit einem hohen Risiko in Analogie zu anderen Hochrisikopatienten bevorzugt NMH erhalten sollen [12]. Das ACCP empfiehlt bei allen Intensivpatienten ohne Blutungen eine medikamentöse Prophylaxe mit UFH oder NMH, bei Hochrisikopatienten, z.B. Trauma oder orthopädische Patienten, die Gabe von NMH [13]. Der Beginn der medikamentösen Thromboseprophylaxe erfolgt nach dem Sistieren von Blutungen bzw. unter Abschätzung des individuellen Blutungsrisikos, die Dauer wird durch die Dauer der Erkrankung und Immobilität bestimmt.

Eine Umfrage auf operativen Intensivstationen in Deutschland zeigt, dass 50 % aller Kliniken ausschließlich niedermolekulare Heparine verwenden,

16 % verwenden ausschließlich unfractionierte Heparine und 33 % der Kliniken wenden sowohl unfractionierte als auch niedermolekulare Heparine an [14]. Hiervon erscheint das Nebeneinander von unfractionierten Heparinen und niedermolekularen Heparinen unter Berücksichtigung von Nierenfunktion und hämodynamischer Stabilität am sinnvollsten, da die Wirksamkeit der subkutanen Gabe von UFH oder NMH bei Patienten mit einem niedrigen Herzminutenvolumen oder unter einer Therapie mit Vasopressoren durch eine verminderte Resorption beeinträchtigt sein kann. In einer prospektiven Fall-Kontrollstudie wurden bei 16 intensivmedizinischen Patienten im Vergleich zu Patienten einer Normalstation signifikant niedrigere Anti-Xa-Spiegel nach subkutaner Gabe von NMH beobachtet [15]. Die niedrigeren Anti-Xa-Spiegel waren direkt mit dem Apache-II-Score als Ausdruck der Schwere der Erkrankung korreliert. Dörffler-Melly et al. [16] zeigten in einer prospektiven Fallserie von 45 Patienten, dass maximale Anti-Xa-Spiegel nach subkutan verabreichtem NMH bei katecholaminpflichtigen Patienten deutlich geringer als bei nicht katecholaminpflichtigen intensivmedizinischen Patienten sind. In einer weiteren Fallserie von 68 intensivmedizinischen Patienten wurden nur bei 28 % aller Patienten Anti-Xa-Spiegel von 0,1-0,3 IU/ml 3 Stunden nach Gabe eines NMHs erreicht. Niedrigere Anti-Xa-Spiegel waren mit niedrigeren Antithrombinspiegeln und der Notwendigkeit einer Vasopressortherapie korreliert [17]. Ursächlich kann neben einer verminderten Bioverfügbarkeit auch eine Veränderung der Anti-Xa-Spiegel durch eine zunehmende Akutphasereaktion bei Intensivpatienten diskutiert werden. Die Bedeutung der niedrigen Anti-Xa-Spiegel bei intensivmedizinischen Patienten bezüglich des Thromboembolierisikos ist nicht bekannt.

Im Gegensatz hierzu kann es bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz unter der Gabe von NMH zu einer Akkumulation mit erhöhtem Blutungsrisiko kommen. Eine Metaanalyse bei 4.971 internistischen Patienten zeigt, dass NMH bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance unter 30 ml/min akkumulieren und zu einer erhöhten Rate an schweren Blutungen führen [18]. Das Blutungsrisiko wurde durch eine empirische Dosisanpassung reduziert. Die amerikanische Food and Drug Administration empfiehlt ab einer Kreatinin-clearance unter 30 ml/min eine Halbierung der NMH-Dosis für Enoxaparin, in Deutschland sind die meisten NMH bei einer Kreatinin-clearance unter 30 ml/min und Fondaparinux bei einer Kreatinin-clearance unter 20 ml/min kontraindiziert. Werden sie dennoch eingesetzt, so sollte die Anti-Xa-Aktivität regelmäßig überprüft und die Dosis entsprechend angepasst werden. Dies ▶

► wird sowohl von der American Food and Drug Administration als auch vom American College of Chest Physicians empfohlen [13] (www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/lovenox). Obwohl Patienten unter Berücksichtigung der Effektivität und des Blutungsrisikos bevorzugt NMH erhalten sollen, wurde die intravenöse Gabe von unfractionierten Heparinen trotz der geringen Datenlage bei Niereninsuffizienz oder unsicherer Resorption als Alternative in die S3-Leitlinie mit aufgenommen.

Rückenmarksnahe Regionalanästhesie

Ergebnisse der letzten Jahre weisen darauf hin, dass spinale epidurale Hämatome wesentlich häufiger auftreten, als bisher angenommen. So wird die Inzidenz nach Epiduralanästhesien mittlerweile auf 1:2700 – 1:18.000 und nach Spinalanästhesien auf 1:40.800 bis 1:156.000 geschätzt [19,20,21]. Das Risiko wird von der Art des chirurgischen Eingriffs, dem Alter und Geschlecht der Patienten, einer begleitenden Niereninsuffizienz, Schwierigkeiten bei der Punktion, dem Einführen oder Entfernen eines Epiduralkatheters sowie von der Gabe von Antithrombotika oder bestehenden Gerinnungsstörungen beeinflusst [22,23]. Die höchste Komplikationsrate wird bei weiblichen Patienten in der Orthopädie sowie in der Gefäßchirurgie beobachtet, während junge Frauen in der Geburtshilfe mit 1:100.000 bis 1:168.000 das geringste Risiko haben [24,25].

Die Leitlinie Rückenmarksnahe Regionalanästhesie und medikamentöse Thromboembolieprophylaxe [26] beruht vor allem auf Fallberichten sowie auf der Pharmakokinetik der einzelnen Substanzen, da prospektive randomisierte Studien zur Inzidenz von spinalen epiduralen Hämatomen aufgrund der Seltenheit des Ereignisses nicht durchgeführt werden können. Sie hat damit den Status einer S1-Leitlinie, d.h. es handelt sich vor allem um eine Expertenmeinung ohne formalen Konsensusprozess. Die Empfehlungen wurden in die S3-Leitlinie zur Thromboseprophylaxe unverändert mit aufgenommen, so wird bestätigt, dass die Gabe einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe nur in sicherem zeitlichem Abstand zur rückenmarksnahen Punktion bzw. Katheterentfernung erfolgen soll. Das bedeutet, dass trotz der schwachen Evidenz ein hoher Empfehlungsgrad zum Einhalten von Zeitintervallen ausgesprochen wird. Gleichzeitig unterstützt die aktuelle S3-Leitlinie die Empfehlung, bei Patienten, die Acetylsalicylsäure erhalten und bei denen eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie geplant ist, mit

der Thromboembolieprophylaxe erst postoperativ zu beginnen, da dieses Vorgehen nunmehr unabhängig von einer Regionalanästhesie bei allen Patienten unter Acetylsalicylsäure empfohlen wird.

Patienten mit koronaren Stents

Acetylsalicylsäure wird zur medikamentösen Thromboseprophylaxe aufgrund der geringeren Wirksamkeit im Vergleich mit anderen Substanzen nicht empfohlen, hat jedoch einen hohen Stellenwert in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Risikopatienten und ist in dieser Indikation den Heparinen überlegen. Die Mortalität wird unter Acetylsalicylsäure ca. um 15 %, die Rate an erneuten kardiovaskulären Ereignissen um 30 % gesenkt [27]. Obwohl Patienten mit koronaren Stents sowie die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern nicht Gegenstand der S3-Leitlinie zur Thromboembolieprophylaxe sind, sollen sie hier aufgegriffen werden.

Fallanalysen der letzten Jahre zeigen, dass das akute perioperative Absetzen von Acetylsalicylsäure innerhalb weniger Tage zu kardiovaskulären Ereignissen führen kann [28]. Dieses Risiko scheint bei Patienten mit einer koronaren Stentimplantation besonders hoch [29,30]. Hierfür wird unter anderem ein Rebound-Phänomen nach Absetzen von Acetylsalicylsäure mit einer Aktivierung der Thrombozytenaggregation verantwortlich gemacht. Die American Heart Association hat deshalb im Jahr 2007 Empfehlungen für den perioperativen Umgang mit Patienten mit einem koronaren Stent herausgegeben (Abb. 1) [31,32]. Für alle Koronarinterventionen gilt eine initiale Phase einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. In dieser Zeit sollen keine elektiven Operationen durchgeführt werden, während sie anschließend unter fortgeführter Gabe von Acetylsalicylsäure möglich sind. Die Phase der dualen Thrombozytenaggregationshemmung beträgt für eine Ballondilatation 14 Tage, für einen Metall-Stent 5-6 Wochen und für einen Medikamenten-freisetzen-den Stent 1 Jahr. Kommt es zu nicht aufschiebbaren Operationen innerhalb dieser Zeitfenster, so sollen Eingriffe in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko möglichst unter einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel durchgeführt werden, um eine akute Stentthrombose zu verhindern [33]. Die fortgesetzte Gabe von Acetylsalicylsäure gilt aber längst nicht mehr nur für koronare Stents, sondern wird auch bei Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom oder einem Myokardinfarkt ohne Stentimplantation empfohlen [34]. Bei gefäßchirurgi- ►

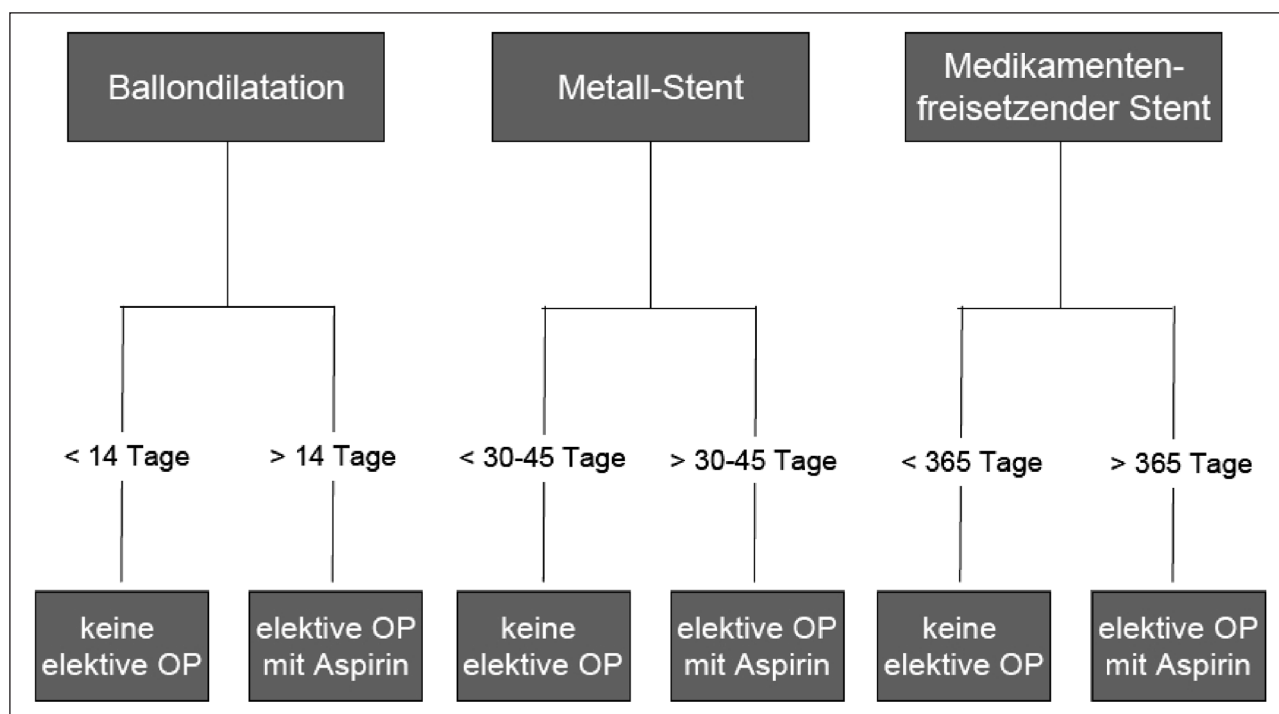


Abb. 1: Vorgehen bei Patienten mit einer koronaren Stent-Implantation, modifiziert nach [32].

► schon Eingriffen soll Acetylsalicylsäure sogar präoperativ angesetzt werden [35]. Dies bedeutet, dass Acetylsalicylsäure in Zukunft ein ständiger Begleiter in der perioperativen Medizin sein wird. Das Blutungsrisiko unter Acetylsalicylsäure ist vermutlich deutlich geringer als bisher befürchtet. So zeigte eine Metaanalyse, dass Blutverluste insgesamt sehr gering und mit Ausnahme von Prostataresektionen und Tonsillektomien meist nicht transfusionspflichtig sind [28]. Eine weitere Ausnahme stellt die Neurochirurgie dar, da bereits gering erhöhte Blutungsmengen fatale Konsequenzen haben können.

Literatur

1. Hull RD, Pineo GF, MacIsaac S. Low-molecular-weight heparin prophylaxis: preoperative versus postoperative initiation in patients undergoing elective hip surgery. *Thromb Res* 2000;101:V155-V162.
2. Strebel N, Prins M, Agnelli G, Büller HR. Preoperative or postoperative start of prophylaxis for venous thromboembolism with low-molecular-weight heparin in elective hip surgery. *Arch Intern Med* 2002;162:1451-1456.
3. Sanderink GJ, Guimart CG, Ozoux ML, Jariwala NU, Shukla UA, Boutouyrie BX. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res* 2002;105:225-231.
4. Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 1998;43:1074-1081.
5. Colwell CWJ, Kwong LM, Turpie AG, Davidson BL. Flexibility

in administration of fondaparinux for prevention of symptomatic venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Arthroplasty* 2006;21:36-45.

6. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:340S-380S.

7. Warkentin TE, Cook RJ, Marder VJ, et al. Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving anti-thrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin. *Blood* 2005;106:3791-3796.

8. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *New Engl J Med* 2007;356:2653-2655.

9. Lobo B, Finch C, Howard A, Minhas S. Fondaparinux for the treatment of patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 2008;99:208-214.

10. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001;161:1268-1279.

11. Limpus A, Chaboyer W, McDonald E, Thalib L. Mechanical thromboprophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Crit Care* 2006;15:402-410.

12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.

13. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.

14. Hilbert P, Teumer P, Stuttmann R. Thrombembolieprophylaxe auf deutschen Intensivstationen. Ergebnisse einer bundesweiten Umfrage. *Anaesthesist* 2008;57:242-250.

15. Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill? *Crit Care Med* 2003;31:1405-1409.

16. Dörffler-Melly J, de Jonge E, de Pont AC, et al. Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. *Lancet* 2002;359:849-850.

- **17. Jochberger S, Mayr V, Luckner G, et al.** Antifactor Xa activity in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis with standard dosages of certoparin: a prospective, clinical study. *Crit Care* 2005;9:R541-8.
- 18. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA.** Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006;144:673-684.
- 19. Christie IW, McCabe S.** Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anaesthesia* 2007;62:335-341.
- 20. Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM.** Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 2008;101:832-840.
- 21. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA.** Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. *Br J Anaesth* 2009;102:179-190.
- 22. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J.** Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-1177.
- 23. Gogarten W.** The influence of new antithrombotic drugs on regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:545-550.
- 24. Lee LA, Posner KL, Domino KB, Caplan RA, Cheney FW.** Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s. A closed claims analysis. *Anesthesiology* 2004;101:143-152.
- 25. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L.** Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004;101:950-959.
- 26. Gogarten W, Van Aken H, Büttner J, Riess H, Wulf H, Buerkle H.** Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation. 2. überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. *Anaesth Intensivmed* 2007;48:S109-S124.
- 27. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G, Hirsh J, Roth G.** Antiplatelet Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:199-233.
- 28. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G.** Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257:399-414.
- 29. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B.** Coronary syndromes following aspirin withdrawal A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:456-459.
- 30. Rabbitts JA, Nuttall GA, Brown MJ, et al.** Cardiac risk of noncardiac surgery after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Anesthesiology* 2008;109:596-604.
- 31. Grines CL, Bonow RO, Casey DE, 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. *Circulation* 2007;115:813-818.
- 32. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al.** ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Anesth Analg* 2008;106:685-712.
- 33. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al.** The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:299S-339S.
- 34. Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al.** The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:776S-814S.
- 35. Sobel M, Verhaeghe R.** Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:815S-843S.

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Wiebke Gogarten
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster
Deutschland
E-Mail: gogarten@anit.uni-muenster.de