

## Impaired platelet function 11 days after administration of clopidogrel – a case report of a patient with tako tsubo cardiomyopathy and epidural analgesia

S. Kampe<sup>1</sup> · C. Ketscher<sup>2</sup> · K. Moll<sup>3</sup> · Y. Stiegler<sup>4</sup> · G. Stamatis<sup>2</sup>

## Einschränkung der Thrombozytenfunktion 11 Tage nach Clopidogrel-Gabe

### Fallbericht eines Patienten mit Tako-Tsubo-Ereignis und Periduralanalgesie

1 Abteilung für Anästhesiologie und Schmerztherapie, Ruhrlandklinik – Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen

2 Abteilung für Thoraxchirurgie und thorakale Endoskopie, Ruhrlandklinik – Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen

3 Abteilung für Pneumologie, Ruhrlandklinik – Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen

4 Zentrum für Labormedizin und Mikrobiologie Essen GmbH, Essen

### Zusammenfassung

Wir berichten von einem 76-jährigen Patienten, der am 3. postoperativen Tag nach einer Re-Thorakotomie einen Troponin-positiven STEMI erlitt und im Anschluss an die Herzkatheteruntersuchung Clopidogrel 300 mg p.o. und ASS 100 mg/die erhielt. Die Thrombozytenfunktion war noch am 11. Tag nach Clopidogrel-Gabe, gemessen mittels Impedanzaggregometrie, beeinträchtigt. Am 11. Tag nach Clopidogrel-Gabe entschlossen wir uns, den Periduralkatheter (PDK) zu ziehen. Hierzu wurde die Heparinmorgenmedikation pausiert. Es wurden 0.3 µg/kg KG Desmopressin verabreicht. Eine Stunde nach Desmopressingabe konnte der PDK problemlos entfernt werden. Zwei Stunden nach Entfernung des PDK wurde die Heparin-Gabe fortgeführt und die ASS-Gabe wieder angesetzt. Zwei Tage später konnte der Patient entlassen werden.

### Summary

We report from a 76 year old patient who experienced a troponin-positive STEMI on the third postoperative day after re-thoracotomy and who received after coronary artery catheterization once 300 mg of clopidogrel and ASS 100 mg per day. Platelet function was impaired on the 11. day after administration of clopidogrel, measured with impedance aggregometry. On the 11. day after clopidogrel we decided to remove the epidural catheter. We stopped the heparin anticoagulation and administered 0.3 µg/kg desmopressine. One hour after the

desmopressine administration the epidural catheter could be removed. Two hours later heparin and ASS were continued. Two days later the patient was dismissed uneventfully.

### Der Fall

Wir berichten von einem 76-jährigen ASA-III-Patienten (180 cm, 96 kg), der sich bei Zustand nach Oberlappenresektion rechts mit radikaler Lymphadenektomie im Mai 2012 bei NSCLC (mittelgradig differenziertes, teils bronchoalveolar, teils papillär aufgebautes Adenokarzinom) und Zustand nach adjuvanter Chemotherapie im Januar 2013 einer pulmonalen Metastasektomie im linken Lungenunterlappen unterziehen musste. Bei dieser antero-axillären Re-Thorakotomie wurde eine Basalsegmentresektion li. durchgeführt, nachdem durch Keilexzisionen S 10 und S 8 mit Schnellschnittuntersuchung ein pulmonales Adenokarzinom vom papillären Typ nachgewiesen werden konnte. Bei dem Patienten war eine koronare 2-Gefäßerkrankung bekannt, mit Z.n. LAD-PTCA 1999, zudem eine arterielle Hypertonie und eine chronische Nierenkrankung Stadium 2. Die präoperative Medikation bestand aus Concor 5 mg (0.5 - 0 - 0.5) und Lisinopril 10 mg (0 - 0 - 0.5) per os.

Vor Narkoseeinleitung wurde dem Patienten in Höhe Th 5/6 ein Periduralkatheter gelegt (LOR bei 6 cm, Fixierung bei 20 cm Hautniveau). Die kontinuierliche epidurale Infusion von 4-5 ml Ropiva-

### Schlüsselwörter

Thrombozytenfunktion – Periduralanästhesie – Clopidogrel – Impedanzaggregometrie

### Keywords

Platelet Function – Epidural Analgesia – Clopidogrel – Impedance Aggregometry

cain 0.2% und 0.75 µg/ml Sufentanil wurde nach Narkoseeinleitung begonnen und kontinuierlich bis zur Entfernung des PDK am 14. postoperativen Tag (POD) durchgeführt.

Dem hiesigen Standard zufolge erhielt der Patient intraoperativ 2 h nach periduraler Punktion 5.000 IE Heparin s.c. und postoperativ 7.500 IE Heparin/24 h (Tab. 1). Ab dem 2. POD erhielt der Patient Clexane 0.4 mg. Nach unkompliziertem postoperativem Verlauf konnte der Patient am 1. POD von der Intensivstation auf die thoraxchirurgische Normalstation verlegt werden. Am 3. POD erlitt der Patient einen Tropinin-positiven STEMI im Sinne einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie mit reduzierter Pumpfunktion und Vorderwandakinesie ohne interventionspflichtige Koronarstenose. Die Diagnosesicherung erfolgte durch eine Herzkatheteruntersuchung, in deren Anschluss der Patient einmalig Clopidogrel 300 mg p.o. erhielt; die

lebenslange Gabe von ASS 100 mg/die wurde empfohlen. Bei postoperativ zunehmend eingeschränkter Nierenfunktion und mäßiger Thrombozytenzahl entschlossen wir uns am 6. Tag nach der Clopidogrel-Gabe und der Initiierung der ASS-100-Therapie zur Pausierung der ASS-Therapie. Ab dem 7. Tag nach Clopidogrel-Gabe wurden Thrombozytenfunktionsmessungen durchgeführt. Am 8. Tag nach Clopidogrel-Gabe entschlossen wir uns aufgrund der besseren Steuermöglichkeit, das Clexane 0.4 mg auf 2 x 7.500 IE Heparin s.c. umzustellen. Die Einstichstelle des PDK war während des gesamten Zeitraumes bis zur Entfernung reizlos, die Neurologie unauffällig (Entzündungsparameter laborchemisch s. Tabelle 1). Am 7. Tag nach Clopidogrel-Gabe hätte der PDK den Empfehlungen unserer Fachgesellschaft zufolge ohne Labortestung entfernt werden können. Zur Sicherheit entschlossen wir uns, die Thrombozytenfunktion mittels Vollblut-

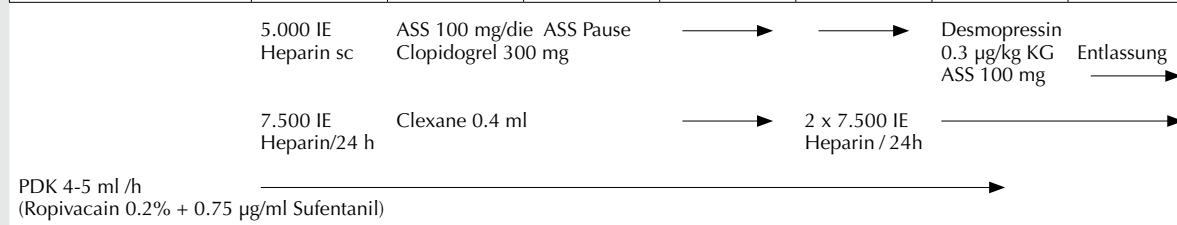
Impedanzaggregometrie zu messen (Multiplate®, Roche Diagnostics). Die Thrombozytenfunktionsmessung zeigte eine deutlich eingeschränkte Thrombozytenfunktion (Tab. 1).

Die Thrombozytenfunktion war noch am 11. Tag nach Clopidogrel-Gabe beeinträchtigt (Tab. 1). Am 11. Tag nach Clopidogrel-Gabe entschlossen wir uns, den PDK zu ziehen. Hierzu wurde die Heparinmorgenmedikation pausiert. Es wurden 0.3 µg/kg KG Desmopressin in 100 ml isotoner Kochsalzlösung über 30 min verabreicht. Eine Stunde nach Desmopressingabe konnte der PDK problemlos entfernt werden. Zwei Stunden nach Entfernung des PDK wurde die Heparingabe fortgeführt und die ASS-Gabe wieder angesetzt. Zwei Tage später konnte der Patient entlassen werden.

**Tabelle 1**

Zeitlicher Verlauf der Antikoagulation und der Gerinnungswerte.

	PDK	Tako-Tsubo		7. Tag nach Clopidogrel	8. Tag nach Clopidogrel	PDK ex	13. Tag nach Clopidogrel	
	↓	↓		↓	↓	↓	↓	
	14.1.2013	17.1.2013	23.1.2013	24.1.2013	25.1.2013	28.1.2013	30.1.2013	Referenzbereich
ASPI Test (AU* min)				151	89	732	80	(745-1361)
ADP Test (AU* min)				256	286	489	691	(634-1220)
TRAP Test (AU* min)				551	340	619	1316	(941-1563)
Quick	75		97		110	103	97	(70-100)
PTT (sek.)	21		22		18	22	22	(21-34)
INR (sek.)	1.12		1.02		0.98	1.02	1.02	(0.85-1.15)
Thrombozyten (Gl/L)	120		194	187	194	218	270	(150-400)
Creatinin (mg/dl)	1.2	1.4	2.1	1.9	1.7	1.5	1.2	(0.67-1.17)
GFR (ml/min/1.7 KÖF)	62	52	33	37	42	48	62	(>90)
Leukozyten (Gl/L)	9.6	6.3	8.5		8.0	7.8	9.0	(4-9)
CRP (mg/dl)	<0.6	1.4	1.9		0.9	<0.6	<0.6	(<1)



## Diskussion

Wir berichten über einen Patienten, der wegen eines Tako-Tsubo-Ereignisses (auch Gebrochenes-Herz-Syndrom, Stress-Kardiomyopathie) am dritten postoperativen Tag im Rahmen der diagnostischen Koronarangiographie einmalig Clopidogrel erhielt. Die Tako-Tsubo-Kardiomyopathie ist in der 2006 aktualisierten Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien der American Heart Association als primär erworbene Kardiomyopathie klassifiziert [1].

Es existieren bislang keine zuverlässigen Daten zur Inzidenz der Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, vermutlich leiden in Deutschland 2,3-2,6% der Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom an einer Stress-Kardiomyopathie [2].

Clopidogrel gehört u.a. zur antithrombozytären Standardmedikation bei Patienten mit koronaren Stents. Ein ernst zunehmendes Problem ist bei dieser Substanz die individuelle Variabilität in der Wirksamkeit [3]. So ist ein schlechtes Ansprechen assoziiert mit einem höheren Risiko für thromboembolische Komplikationen [4,5], während die reguläre Hemmung unter der Clopidogrel-bedingten ADP-Rezeptor-Hemmung oder gar eine Hyperresponse mit einem erhöhten Blutungsrisiko insbesondere bei diagnostischen oder therapeutischen Interventionen einhergehen [6,7,8].

Mittlerweile sind Methoden zum Monitoring der medikamentösen Thrombozytenfunktionshemmung gut etabliert. Im deutschsprachigen Raum werden für diese Fragestellung hauptsächlich die Bestimmung der „In-vitro-Blutungszeit“ mittels PFA-100® (Siemens Healthcare Diagnostics) und die Vollblut-Impedanzaggregometrie mit dem Multiplate (Roche Diagnostics) eingesetzt. Im Gegensatz zur Methode mittels PFA-100® ist ein Nachweis der Clopidogrel-Wirkung mit der Impedanzaggregometrie schon deutlich länger möglich, so dass hier bereits langjährige Erfahrungen und zahlreiche Studiendaten vorliegen [4,5,7,11]. Durch parallelen Einsatz verschiedener Induktoren ist hiermit eine rasche differenzierte Aussage zur Thrombozytenfunktion möglich.

Unser Patient wies 11 Tage nach Clopidogrel-Gabe noch eine eingeschränkte Thrombozytenfunktion auf. Den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin [9] (Tab. 2) und den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie [10] folgend, hätten wir den Periduralkatheter 7 Tage nach Clopidogrel-Gabe ohne Labortestung der Thrombozytenfunktion entfernen können. In vorliegender Kasuistik hat eine einmalige Clopidogrel-Gabe zu einer ungewöhnlich langen Thrombozyten-

funktionsstörung geführt, die zu einem potenziellen Konflikt mit dem Ziehen des PDK führte. Die Überwachung der Thrombozytenfunktion mit der Vollblut-impedanzaggregometrie zur Thrombozytenfunktionstestung (Multiplate®, Roche Diagnostics) lieferte wertvolle Hilfen für unser klinisches Vorgehen.

## Literatur

- Maron BJ, et al: Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. An American Heart Association Scientific Statement from the Council of Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcome Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006;113:1808-16
- Wedekind H, et al: Tako-Tsubo-Kardiomyopathie. Inzidenz bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Herz 2006;31:339-46
- Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al: Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. J Am Coll Cardiol 2007;49:1505-16
- Sibbing D, et al: Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. J Thromb Haemost 2010;8:250-6

**Tabelle 2**

Empfohlene Zeitintervalle vor und nach rückenmarksnaher Punktion bzw. Katheterentfernung (AWMF Register 001-005).

	Vor Punktion / Katheterentfernung*	Nach Punktion / Katheterentfernung*	Laborkontrolle
Unfraktionierte Heparine (Prophaxe, ≤ 15.000ID/D)	4 h	1 h	Thrombozyten bei Therapie >5 Tagen
Unfraktionierte Heparine (Therapie)	4-6 h	1 h (keine i.v. Bolusgabe)	aPTT, (ACT), Thrombozyten
Niedermolekulare Heparine (Prophylaxe**)	12 h	2-4 h	Thrombozyten bei Therapie >5 Tagen
Niedermolekulare Heparine (Therapie)	24 h	2-4 h	Thrombozyten (anti-Xa)
Fondaparinux (Prophylaxe, ≤ 2,5 mg/d)	36-42 h	6-12 h	(anti-Xa)
Vitamin-K-Antagonisten	INR <1,4	nach Katheterentfernung	INR
Hirudine (Lepirudin, Desirudin)	8-10 h	2-4 h	aPTT, ECT
Argatroban***	4 h	2 h	aPTT, ECT, ACT
Acetylsalicylsäure (100 mg)****	keine	keine	
Clopidogrel	7 Tage	nach Katheterentfernung	
Ticlopidin	10 Tage	nach Katheterentfernung	
NSAR	keine	keine	

\* alle Zeitangaben beziehen sich auf Patienten mit einer normalen Nierenfunktion

\*\* prophylaktische Dosierungen für NMH bei Hochrisikopatienten sind in Tabelle 3 [9] aufgeführt

\*\*\* verlängertes Zeitintervall bei Leberinsuffizienz

\*\*\*\* NMH einmalig pausieren, kein NMH 36-42 h vor der Punktion oder der geplanten Katheterentfernung.

5. Sibbing D, et al: Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost* 2010;103:151-9
6. Ranucci M, et al: Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg* 2011;91(1):123-9
7. Sibbing D, et al: Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 2010;8:250-6
8. Bergmann L, Kienbaum P, Görlinger K, Peters J: Uneventful removal of an epidural catheter guided by impedance aggregometry in a patient with recent coronary stenting and treated with clopidogrel and acetylsalicylic acid. *Reg Anesth Pain Med* 2007;32(4):354-7
9. AWMF Registernummer 001-005, Stand 02.12.2007: Rückenmarknahe Regionalanästhesien und Thromboembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation.
10. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al: Regional anaesthesia and anti-thrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(12):999-1015
11. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al: Consensus and Future Directions on the Definition of High On-Treatment Platelet Reactivity to Adenosine Diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(12):919-33.

### Korrespondenz- adresse

**Priv.-Doz. Dr. med.  
Sandra Kampe**



Abteilung für Anästhesiologie  
und Schmerztherapie  
Ruhrlandklinik – Westdeutsches  
Lungenzentrum am Universitäts-  
klinikum Essen  
Universität Duisburg-Essen  
Tüschen Weg 40  
45239 Essen, Deutschland  
Tel.: 0201 433 4031  
Fax: 0201 433 1434  
E-Mail: Sandra.kampe@  
ruhrlandklinik.uk-essen.de