

Schweizer Konsensus zur Therapie mit Thrombozyten-Funktionshemmern in der Angiologie

Kurt A. Jäger^a, Beatrice R. Amann-Vesti^b, Martin Banyai^c, Iris Baumgartner^d, Manuela Birrer^e, Henri Bounameaux^f, Corina R. Canova^g, Ulrich Frank^h, Beat Frauchigerⁱ, Augusto F. Gallino^j, Ernst Gröchenig^k, Daniel Holtz^l, Regula M. Jenelten^m, Lucia Mazzolaiⁿ, Hans Stricker^o, Daniel Desalmand^p

Thrombozytenfunktionshemmer – oder Plättchenhemmer – reduzieren bei Patienten mit Atherothrombose das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und verlangsamen die Krankheitsprogression. Hochrisikopatienten, insbesondere solche mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK), scheinen von Alternativen zur alleinigen Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) zu profitieren. Die Angiologen aller A- und B-Kliniken der Schweiz haben sich Ende 2008 zu einer Konsensuskonferenz getroffen, um die empfohlene Therapie je nach Risikopopulation angiologischer Patienten zu definieren.

Hintergrund

Die Indikation für Plättchenhemmer bei etablierter kardiovaskulärer Krankheit ist in der Literatur gut belegt. Diese reduzieren das relative Risiko im Vergleich zu Placebo für schwere kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit PAVK um ca. 23% [1]. Der positive Effekt scheint bei koronarer Krankheit noch etwas grösser, bei zerebrovaskulärer Krankheit etwas geringer zu sein. Aufgrund der geringen Kosten ist ASS der Standard-Plättchenhemmer der ersten Wahl. Clopidogrel hat sich bei PAVK-Patienten gegenüber ASS jedoch als effektiver erwiesen – insbesondere bei komplexeren Durchblutungsstörungen und bei Diabetikern (relative Risikoreduktion 23%) [2, 3]. Am meisten scheinen Patienten mit dem höchsten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse von Clopidogrel zu profitieren [4].

Die Expertengruppe hat sich auch Fragen zu den durch die Guidelines potentiell verursachten Kosten gestellt. Mitglieder dieser Arbeitsgruppe haben für die Schweiz exemplarisch die Kosten berechnet und festgestellt, dass der Gewinn durch verhinderte Ereignisse wesentlich grösser ist als die durch die Medikamenteneinnahme verursachten Mehrkosten. Die Expertengruppe weist zudem darauf hin, dass auch niedrig dosierte (100 mg/d) ASS-Dosen sowie Clopidogrel und v. a. die duale Thrombozytenfunktionshemmung zu einer vermehrten Blutungsneigung führen können [4].

Die beiden bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren bei PAVK sind Rauchen und Diabetes mellitus. Eine In-vitro-Studie hat gezeigt, dass die Hemmung der Thrombozyten durch Clopidogrel bei Rauchern ausgeprägter sein soll als bei Nichtrauchern, die klinische Bedeutung dieser Erkenntnisse bleibt jedoch unklar [5]. Beim Diabetiker ist der Benefit durch eine aggressivere Plättchenhemmung allgemein akzeptiert; bei Hochrisikopatienten mit schwerer und progressiver kardiovas-

kulärer Erkrankung wird gemäss den Richtlinien der American Diabetes Association eine Kombination von ASS und Clopidogrel empfohlen [6].

Eine wesentliche Bedeutung für die Risikobeurteilung eines PAVK-Patienten hat der ABI (Knöchel-Arm-Index): Bei einem ABI <0,6 besteht gegenüber einem ABI von 1,0 bereits ein mehr als vierfach erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis [7]. Diese Erkenntnis macht ausserdem deutlich, dass das Risiko mit zunehmendem PAVK-Stadium ansteigt; Patienten mit einer kritischen Ischämie (Stadium III oder IV) haben in der Regel einen ABI <0,4. Interventionen an den Gefässen (PTA, Gefässchirurgie, Amputation) und Komorbiditäten beeinflussen das Risiko und damit die Prognose von PAVK-Patienten zusätzlich.

Die Berücksichtigung aller genannten Faktoren, welche das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis beim individuellen PAVK-Patienten mitbestimmen, kann dem praktizierenden Arzt kaum zugemutet werden. Deshalb haben sich die Leiter der Angiologischen A- und B-Kliniken der Schweiz zu einer Konsensuskonferenz getroffen, um für jede einzelne angiologische Risikopopulation zu definieren, welche antithrombotische Therapie aufgrund der bis heute publizierten Literatur zu empfehlen ist. Richtlinien aufgrund einer Konsensuskonferenz sind durchaus vertretbar; selbst in den amerikanischen Guidelines zur Therapie der PAVK basieren lediglich ein Viertel der Empfehlungen auf einem Evidenz-Grad A und lediglich 13,4% auf einer optimalen Klasse-I-A-Evidenz.

^a Klinik Angiologie, Universitätsspital, Basel

^b Klinik Angiologie, Universitätsspital, Zürich

^c Abteilung Angiologie, Kantonsspital, Luzern

^d Angiologie, Inselspital, Bern

^e Gefässzentrum – Angiologie, Kantonsspital, Baden

^f Service d'angiologie et d'hémostase, HUG, Genève

^g Angiologie Graubünden, Chur und Schiers

^h Angiologie, Kantonsspital Graubünden, Chur

ⁱ Abteilung Angiologie, Spital Thurgau AG, Frauenfeld

^j Kantonale Tessiner Angiologie, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, Bellinzona

^k Abteilung Angiologie, Kantonsspital, Aarau

^l Fachbereich Angiologie, Kantonsspital, St. Gallen

^m Angiologische Abteilung, Kantonsspital, Winterthur

ⁿ Service d'angiologie, CHUV, Lausanne

^o Kantonale Tessiner Angiologie, Ospedale regionale, Locarno

^p Mediscope, Zürich

Das Projekt wurde durch einen Grant der Firmen Bristol-Myers Squibb und Sanofi Aventis finanziell unterstützt, wobei die Firmen keinen Einfluss auf die Konsensuskonferenz oder die Abfassung des Manuskripts hatten.

Die Experten teilten die Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit in drei Hauptgruppen ein: Solche mit Basisbehandlung, solche mit Kathethertherapie und solche mit Gefässoperationen. Zusätzlich wurden Empfehlungen für das perioperative Management von Patienten mit Plättchenhemmern erstellt.

Basisbehandlung

Bei Patienten mit asymptomatischer und stabiler symptomatischer PAVK (Stadium I und II nach Fontaine, Tab. 1 ↩) wird grundsätzlich ASS als Plättchenhemmer empfohlen. Der Ersatz von ASS durch Clopidogrel wurde an der Konsensuskonferenz für Patienten mit stabiler PAVK und zusätzlichem Diabetes – plus allenfalls Nikotinkonsum – diskutiert. Auf jeden Fall indiziert ist ein Wechsel auf Clopidogrel, wenn unter ASS neu Symptome einer zerebralen Durchblutungsstörung auftreten.

Patienten mit kritischer Ischämie, das heisst einer PAVK Stadium III oder IV, profitieren wahrscheinlich mehr von einer unbefristeten Plättchenhemmung mit Clopidogrel. Beim diabetischen Fuss wird als Plättchenhemmer ASS empfohlen, grundsätzlich auch dann, wenn nicht die ischämische Komponente im Vordergrund steht (d.h. vorwiegend durch Mikro- und nicht durch Makroangiopathie bedingt).

Bei Karotisstenose ist als Thrombozytenfunktionshemmer ASS indiziert, unabhängig davon, ob diese asymptomatisch oder symptomatisch ist. Wenn allerdings unter ASS zerebrale Symptome auftreten und keine hochgradige Stenose vorliegt, ist ein Wechsel auf Clopidogrel angezeigt. Besteht eine Karotidisdissektion, hängt der Entscheid über den Plättchenhemmer vom Auftreten von Embolien ab: Ohne Embolien wird ASS empfoh-

len; beim Auftreten von Embolien wird gelegentlich eine I.v.-Heparinisierung bzw. orale Antikoagulation eingeleitet. Die Vertebralisdissektion ist mit ASS zu behandeln.

Liegt eine symptomatische oder asymptomatische Stenose der oberen Extremitäten vor, ist ASS der Plättchenhemmer erster Wahl. Beim Schultergürtel-Kompressions-Syndrom ist eine Hemmung der Thrombozytenaggregation primär nicht notwendig, da es sich um eine nicht atherosklerotische Genese handelt. Liegt jedoch eine sekundäre, bildgebend dokumentierte Gefässwandveränderung wie Stenose oder Aneurysma vor, wird ASS empfohlen.

Eine Kurzübersicht, bei welchen Patienten mit Basisbehandlung welche Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen wird, gibt Tabelle 2 ↩.

Patienten mit Kathethertherapie

Ist bei Claudicatio intermittens eine PTA *oberhalb des Knies* (aorto-iliacale oder femoro-popliteale perkutane Angioplastie) notwendig, kann der Patient grundsätzlich mit ASS behandelt werden. Ist allerdings eine kritische Ischämie die Indikation für die PTA, wird die Umstellung von ASS auf Clopidogrel unbefristet empfohlen.

Bei der Angioplastie *unterhalb des Kniegelenks* empfehlen die Experten aufgrund der zarteren Gefässe und des damit geringeren Flusses eine duale Plättchenhemmung mit ASS/Clopidogrel während eines Monats. Nach dem ersten Monat kann unbefristet auf ASS gewechselt werden, sofern nicht eine kritische Ischämie vorliegt. Analog den Empfehlungen bei PTA am Oberschenkel gilt auch beim Unterschenkel, dass bei kritischer Ischämie Clopidogrel indiziert ist.

Bei alleiniger Ballon-PTA einer Stenose der oberen Extremitäten, der Nierenarterien, von Transplantatarterien oder von Hämodialyse-Shunts genügt eine Hemmung der Thrombozytenaggregation mit ASS.

Die Empfehlung für die Plättchenhemmung bei PTA aufgrund von Restenosen und Verschlüssen ist die gleiche wie bei PTA wegen primären Stenosen; mit einem Unterschied: Erfolgt am Unterschenkel eine PTA aufgrund einer Restenose, wird während eines Monats die duale Behandlung mit ASS/Clopidogrel und danach unbefris-

Tabelle 1. Klassifikation der PAVK nach Fontaine.

Stadium	Klinik
I	Asymptomatisch
IIa	Leichte Claudicatio
IIb	Moderate bis schwere Claudicatio
III	Ruhschmerz
IV	Ulzeration oder Gangrän

Tabelle 2. Empfehlungen für Patienten mit Basisbehandlung.

Risikokonstellation	Empfohlene Behandlung
PAVK Stadium I	Unbefristet ASS
Stabile PAVK Stadium II	Unbefristet ASS
Stabile PAVK plus neue zerebrale Symptome unter ASS*	Unbefristet Clopidogrel
PAVK Stadium III/IV – Kritische Ischämie	Unbefristet Clopidogrel
Diabetischer Fuss mit oder ohne Wunden	Unbefristet ASS
Karotisstenose symptomatisch/asymptomatisch	Unbefristet ASS
Karotisstenose mit Rezidivsymptomatik unter ASS*	Unbefristet Clopidogrel
Karotidisdissektion ohne Embolien/Vertebraldissektion	Unbefristet ASS
Karotidisdissektion mit Embolien	Eventuell i.v.-Heparin/orale Antikoagulation
Stenose supraaortal/obere Extremitäten symptomatisch oder asymptomatisch	Unbefristet ASS
Thoracic-Outlet-Syndrom	Keine antithrombotische Therapie

* Ohne operationsbedürftige Karotisstenose.

Tabelle 3. Empfehlungen für Patienten mit PTA.

Risikokonstellation	Empfohlene Behandlung
PTA oberhalb des Knies wegen Stenose, Restenose oder Verschluss bei Claudicatio	Unbefristet ASS
PTA oberhalb des Knies wegen Stenose, Restenose oder Verschluss bei kritischer Ischämie	Unbefristet Clopidogrel
PTA am Unterschenkel wegen Stenose oder Verschluss bei Claudicatio	1 Monat dual ASS/Clopidogrel, danach ASS unbefristet
PTA am Unterschenkel wegen Restenose bei Claudicatio	1 Monat dual ASS/Clopidogrel, danach Clopidogrel unbefristet
PTA am Unterschenkel wegen Stenose, Restenose oder Verschluss bei kritischer Ischämie	1 Monat dual ASS/Clopidogrel, danach Clopidogrel unbefristet
PTA von Stenosen der oberen Extremitäten, der Nierenarterien, von Transplantatarterien oder von Hämodialyse-Shunts	Unbefristet ASS
Stent Ober- oder Unterschenkelarterie bei Claudicatio	1 Monat dual ASS/Clopidogrel, danach ASS unbefristet
Stent Ober- oder Unterschenkelarterie bei kritischer Ischämie	1 Monat dual ASS/Clopidogrel, danach Clopidogrel unbefristet
Stent supraaortale Arterie, Nierenarterie, Transplantatarterie oder Karotis	1 Monat dual ASS/Clopidogrel, danach ASS unbefristet
Stent Hämodialyse-Shunt	Unbefristet ASS

tet mit Clopidogrel empfohlen, auch wenn keine kritische Ischämie besteht.

Wird bei der PTA ein Stent implantiert, ist in fast jedem Fall eine initial duale Plättchenhemmung mit ASS/Clopidogrel während eines Monats indiziert. Die Ausnahme bildet der Stent im Hämodialyse-Shunt, wo eine duale Therapie aufgrund des guten Flusses in der Regel nicht notwendig ist. Nach einem Monat steht dann die Umstellung auf eine unbefristete Monotherapie an und zwar auf Clopidogrel, wenn eine kritische Ischämie besteht, in allen anderen Fällen auf ASS.

Die duale Therapie und vor allem deren Dauer wurden im Expertengremium kontrovers diskutiert, da die Datenlage noch nicht eindeutig ist. Die Empfehlung, während eines Monats dual zu behandeln, entspricht einem realisierbaren Kompromiss. In einer grundlegenden Arbeit zur PTA mit Stenteinlage in den peripheren Arterien wurden die Patienten während 3 Monaten dual behandelt [8]. Bei analoger kardialer Intervention wurde zwischenzeitlich die Dauer der dualen Therapie bis auf 12 Monate verlängert.

Eine Kurzübersicht, bei welchen Patienten mit PTA welche Thrombozytenaggregationshemmung empfohlen wird, gibt Tabelle 3 [↩](#).

Patienten mit Gefässoperationen

Bei gefässchirurgisch behandelten Patienten unterscheidet man grundsätzlich drei Interventionsmöglichkeiten: Die Thrombendarterektomie, die Kunststoffbypassimplantation und die Versorgung mittels Venenbypass. Für die Entscheidung über die zu wählende Plättchenhemmung sind vor allem zwei Faktoren ausschlaggebend: Die Lokalisation der zu überbrückenden Läsion sowie die Situation distal des Bypasses. Besteht distal der Überbrückung ein schlechter Abfluss, was unterhalb des Knies bei PAVK-Patienten häufig der Fall ist, spricht man üblicherweise von einem «Poor runoff».

An der Konsensuskonferenz bestand Einigkeit darüber, dass nach Endarterektomie eine Plättchenhemmung mit ASS ausreichend ist, unabhängig davon, ob die Inter-

vention an der Carotis, aorto-iliacal oder femoral erfolgt. Bei der Implantation eines Kunststoffbypasses wird in den meisten Fällen die Verabreichung von ASS empfohlen. Nach Implantation von femoro-supragenualen Implantaten mit Poor runoff sowie femoro-infragenualen Bypässen mit oder ohne Poor runoff hingegen ist eine zwölfmonatige duale Plättchenhemmung mit ASS/Clopidogrel und danach eine unbefristete Monotherapie mit Clopidogrel die Therapie der Wahl. Ebenfalls als nicht ausreichend wird eine alleinige Therapie mit ASS beim axillo-femorale Bypass beurteilt; hier ist eine unbefristete duale Therapie mit ASS/Clopidogrel – bei Poor runoff sogar eher eine orale Antikoagulation – indiziert. Bei Implantation eines Venenbypasses genügt die Plättchenhemmung mit ASS immer dann, wenn distal des eingebrachten Transplantats ein guter Abfluss herrscht. Wenn jedoch ein Poor runoff besteht, empfehlen die Experten eine unbefristete orale Antikoagulation. Bei supraaortalem Venenbypass sowie beim Hämodialyse-Shunt ist ASS der Plättchenhemmer der Wahl. Eine Kurzübersicht, bei welchen Patienten mit Gefässoperationen welche Thrombozytenfunktionshemmung empfohlen wird, gibt Tabelle 4 [↩](#).

Umgang mit Thrombozytenfunktionshemmern perioperativ

Die Empfehlungen der Schweizer Angiologen zum perioperativen Umgang mit Plättchenhemmern beruhen auf den Guidelines des American College of Chest Physicians [9]. Der Entscheid, ob Plättchenhemmer während einer Operation abgesetzt werden sollen oder nicht, muss immer auf einer Abwägung zwischen dem perioperativen Blutungs- und dem individuellen Thromboserisiko beruhen und sollte mit dem Operateur abgesprochen werden. Meistens ist das Risiko der vermehrten Blutungsneigung deutlich geringer einzuschätzen als das Risiko des akuten atherothrombotischen Verschlusses. Falls sich die behandelnden Ärzte für eine Unterbrechung entscheiden, sollten die Patienten ihre Plättchenhemmer 7–10 Tage vor Operation absetzen. Sobald die

Tabelle 4. Empfehlungen für Patienten mit Gefässoperationen.

Risikokonstellation	Empfohlene Behandlung
Thrombendarterektomie	Unbefristet ASS
Kunststoffbypass supraaortal und bis oberhalb des Knies (bei gutem Abfluss)	Unbefristet ASS
Kunststoffbypass femoro-supragenual bei Poor runoff	12 Monate dual ASS/Clopidogrel, danach Clopidogrel unbefristet
Kunststoffbypass femoro-infragenual mit oder ohne Poor runoff	12 Monate dual ASS/Clopidogrel, danach Clopidogrel unbefristet
Kunststoffbypass axillo-femoral mit gutem Abfluss	Unbefristet dual ASS/Clopidogrel
Kunststoffbypass axillo-femoral mit Poor runoff	Orale Antikoagulation
Venenbypass mit gutem Abfluss	Unbefristet ASS
Venenbypass mit Poor runoff	Unbefristet orale Antikoagulation

Hämostase wieder gesichert ist (üblicherweise am Abend der Operation oder am nächsten Morgen), sollte der Plättchenhemmer wieder eingenommen werden. Je nach Eingriff und atherothrombotischem Risiko gelten folgende Richtlinien:

Kleinere (zahnchirurgische, dermatologische) Eingriffe

- Nach Möglichkeit perioperative Weiterführung einer ASS-Monotherapie.
- Bei dualer Therapie mit ASS/Clopidogrel ist eine Unterbrechung der Clopidogrel-Therapie zu erwägen, ausser es besteht ein hohes Risiko für eine Stent-Thrombose.

Nichtkardiale Chirurgie

- Absetzen der Plättchenhemmer, wenn das Risiko für ein atherothrombotisches Ereignis gering ist.
- Weiterführung einer ASS-Therapie, wenn ein hohes Risiko für ein kardiales Ereignis besteht.
- Clopidogrel sollte spätestens 5, optimalerweise 7–10 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Herzchirurgie

- Perioperative Beibehaltung der Behandlung mit ASS bei Patienten, welche sich einer Bypassoperation (CABG) unterziehen müssen.

- Wenn ASS abgesetzt wird, sollte es 6–48 Stunden nach der Operation wieder verabreicht werden.
- Clopidogrel sollte spätestens 5, optimalerweise 7–10 Tage vor der Operation abgesetzt werden.

Operationen bei Patienten mit koronaren Stents

- Nicht beschichtete (bare metal) Stents: Werden innerhalb von 6 Wochen nach Stentimplantation Eingriffe unbedingt notwendig, sind ASS und Clopidogrel perioperativ weiter einzunehmen.
- Medikamentenbeschichtete (drug eluting) Stents: Bei innerhalb von 12 Monaten nach Stentimplantation unbedingt notwendigen Eingriffen sind ASS und Clopidogrel perioperativ weiter einzunehmen.

Korrespondenz:

Prof. Kurt A. Jäger
 Chefarzt Klinik für Angiologie
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4
 CH-4031 Basel
jaegerk@uhbs.ch

Literatur

- 1 ATC. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J.* 2002;324(7329):71e86.
- 2 Jäger KA et al. Schweizer Richtlinien zum Management von PAVK-Patienten in der Grundversorgerpraxis. *Swiss Med Forum.* 2007;7:621–8
- 3 CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996;348:1329–39.
- 4 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(6 Suppl):815S–843S.
- 5 Bliden KP, Diachara J, Lawal L, Singla A, Antonino MJ, Baker BA et al. The association of cigarette smoking with enhanced platelet inhibition by clopidogrel. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:531–3.
- 6 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2008. *Diabetes Care.* 2008, Suppl 1: S12–S54
- 7 Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:197–208.
- 8 Schillinger M, Sabeti S, Loewe C, Dick P, Amighi J, Mlekusch W. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1879–88.
- 9 Douketis JD et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008;133(6 Suppl):299S–339S.