

# Empfehlungen für die Anwendung von Ticagrelor im perioperativen Setting bei Patienten mit Status nach Akutem Koronarsyndrom (ACS)\*

Spahn DR, Borgeat A, Ravussin P, Kern C, Korte W, Chassot PG: Expertengruppe «Ticagrelor & Anesthesiology» Juli 2013

Ticagrelor ist ein neuer, hochpotenter Thrombozytenaggregationshemmer. Im Gegensatz zu den Thienopyridinen Clopidogrel und Prasugrel, gehört Ticagrelor zur chemischen Klasse der Cyclopentyl-Triazolopyrimidine (CPTP) und ist der erste reversibel bindende ADP-P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonist. Zudem wirkt Ticagrelor nach enteraler Resorption direkt. Obwohl die Wirksamkeit und Sicherheit von Ticagrelor bei über 18'000 Patienten nachgewiesen wurde, sind die Erfahrungen im perioperativen Bereich noch begrenzt.

Diese Expertengruppe hat daher Empfehlungen für die perioperative Anwendung – einschliesslich regionaler und rückenmarksnaher Anästhesie – von Ticagrelor erarbeitet. Dem hier empfohlenen Vorgehen liegen die Originaldaten der PLATO Studie<sup>7,15</sup>, der ONSET/OFFSET Studie<sup>5,14</sup> und die Schweizer Fachinformation<sup>16</sup> sowie aktuelle internationale Empfehlungen verschiedener Fachgesellschaften<sup>3,4,6,9,12,13</sup> zugrunde.

Prof. Dr. med. Donat R. Spahn und Prof. Dr. med. Alain Borgeat  
Vorsitzende der Expertengruppe «Ticagrelor & Anesthesiology»

## Generelle Anwendungsinformation<sup>16</sup>

### Indikation

Zur Prävention thrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung [NSTEMI] bzw. mit ST-Streckenhebung [STEMI]) – in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS). Hierzu zählen Patienten unter medikamentöser Therapie sowie solche, die mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) oder koronarer Bypassoperation (CABG) behandelt werden.

### Behandlungsdauer

Die Behandlung sollte über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten fortgeführt werden, es sei denn, ein Absetzen von Ticagrelor ist klinisch angezeigt. Bei Patienten mit ACS führt das vorzeitige Absetzen der antithrombozytären Therapie angesichts der Grunderkrankung des Patienten zu einem erhöhten Risiko für eine Stentthrombose, einen kardiovaskulären Tod oder Myokardinfarkt.

### Dosierung

- Ladedosis (LD) 180 mg (zwei Tabletten zu 90 mg), dann 2x täglich 90 mg.
- Ticagrelor kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
- Fixe Dosis – unabhängig von Alter (>18 Jahre), Gewicht, Geschlecht, Nierenfunktion.
- Unterbrechungen der Therapie sollten vermieden werden. Hat ein Patient die Einnahme von Ticagrelor versäumt, sollte er lediglich eine Tablette zu 90 mg (die nächste Dosis) zum geplanten Zeitpunkt einnehmen.
- Die Therapie kann von Clopidogrel auf Ticagrelor umgestellt werden, ohne dass die Thrombozyten hemmende Wirkung unterbrochen wird. Die erste Dosis von Ticagrelor wird 24 Stunden nach der letzten Dosis von Clopidogrel verabreicht. Für einen schnelleren Wirkeintritt wird eine LD von 180 mg empfohlen.

## Pharmakologie

### Pharmakokinetik<sup>5,16</sup>

Der wichtigste Metabolit von Ticagrelor (ARC124910XX) ist ebenfalls aktiv und wird wie Ticagrelor in erster Linie über Metabolisierung in der Leber eliminiert. Eine eingeschränkte Leberfunktion kann zur Akkumulation von Ticagrelor führen.

	Ticagrelor	Aktiver Metabolit
Max. Plasmaspiegel erreicht [T <sub>max</sub> ]	1.5 h	2.5 h
Halbwertszeit [T <sub>1/2</sub> ]	6.9 h (4.5–12.8 h)	8.6 h (6.5–12.8 h)
Regeneration der Thrombozytenfunktion	80% nach 72 h	

\*Die aktuelle Version dieser Empfehlungen finden Sie auf der Website [www.sgar-ssar.ch](http://www.sgar-ssar.ch). Die Expertengruppe «Ticagrelor and Anesthesiology» wird von der AstraZeneca AG (Schweiz) unterstützt. Die Inhalte geben nur die Meinungen der Mitglieder der Expertengruppe wieder.

**Pharmakodynamik<sup>5,14</sup>**

**Einsetzen der Wirkung:** Ticagrelor zeigt ein rasches Einsetzen der pharmakologischen Wirkung, was sich 1 Stunde nach einer Initialdosis von 180 mg Ticagrelor in einer mittleren Hemmung der Thrombozytenaggregation (IPA = Inhibition of Platelet Aggregation) von ca. 79% zeigte. Der maximale IPA-Effekt von 89% wurde innerhalb von 2–4 Stunden nach Dosierung erreicht und hielt zwischen 2–8 Stunden an. Die interindividuelle Variabilität ist gering; so betrug bei 90% der Patienten 2 Stunden nach Dosierung das endgültige Ausmass der IPA >70%.

**Abklingen der Wirkung:** Aufgrund der reversiblen Bindung von Ticagrelor erfolgt die Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion unter Ticagrelor rascher als unter Clopidogrel. Jedoch kommt es durch Diffusion von Ticagrelor und seinem aktiven Metaboliten zwischen den Thrombozyten zu einer verlängerten Thrombozytenaggregationshemmung bis zu 72 Stunden nach der letzten Einnahme.

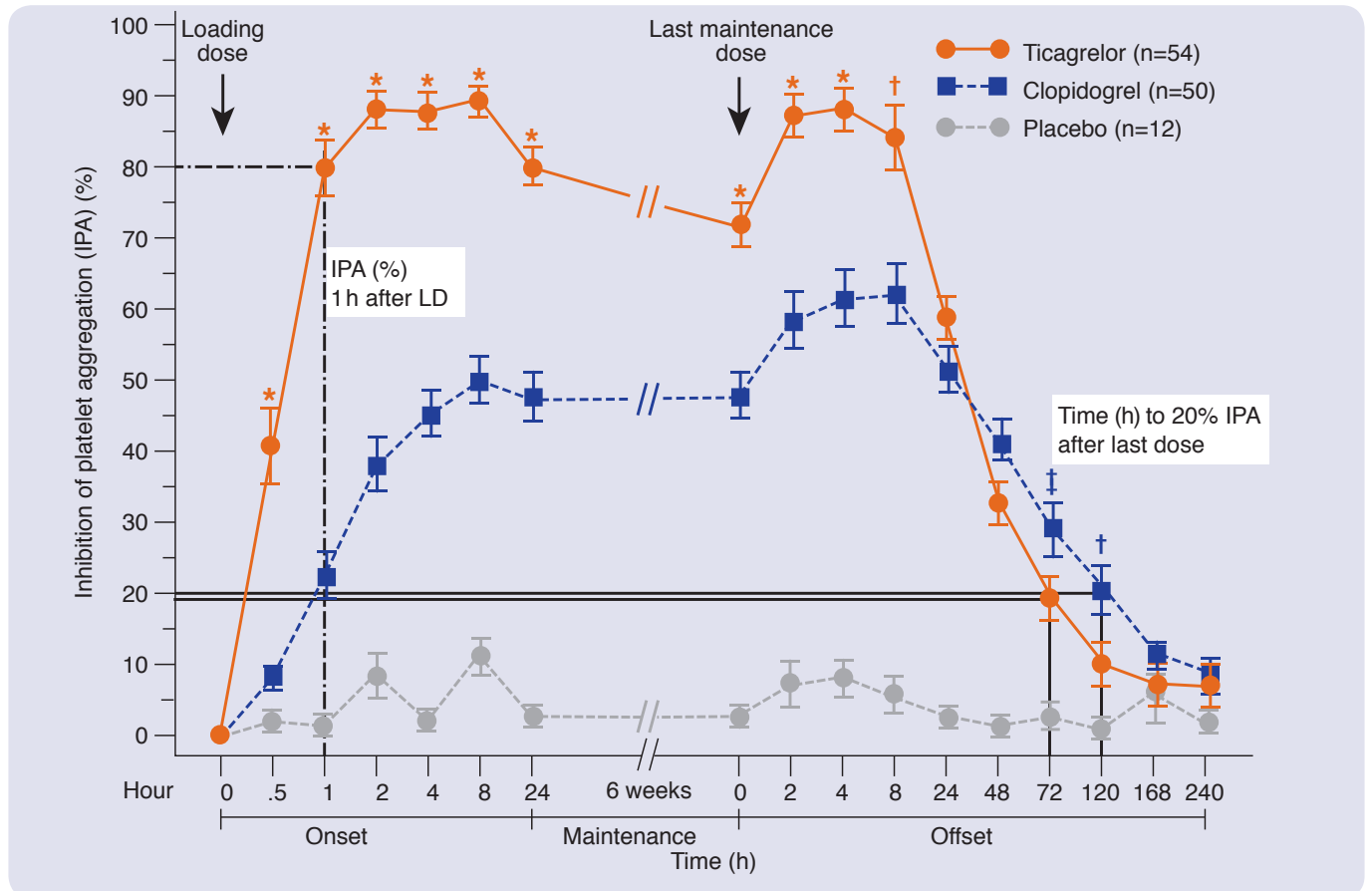


Abb. 1: Hemmung der Thrombozytenaggregation IPA (%) unter Ticagrelor und Clopidogrel bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit in der ONSET/OFFSET<sup>5</sup> Studie. Nach Absetzen der Therapie erfolgt die Wiederherstellung der Thrombozytenfunktion unter Ticagrelor rascher als unter Clopidogrel; die mittlere IPA 3 Tage nach letzter Verabreichung von Ticagrelor (20% Plättchenhemmung) ist vergleichbar mit der mittleren IPA unter Clopidogrel 5 Tage nach letzter Verabreichung. **Cave:** Diese Angaben zur Thrombozytenfunktion sind nicht direkt in klinische Outcomes übertragbar.

**Regionalanästhesie<sup>4</sup>**

Operationen, die eine Regionalanästhesie erfordern, sollen bis zur Beendigung der dualen Thrombozytenhemmung verschoben werden.

**Oberflächliche Blöcke** können unter dualer Thrombozytenhemmung durchgeführt werden.

**Spinal- und Epiduralanästhesie, sowie tiefe Blöcke**

Ticagrelor sollte 5 Tage vorher gestoppt werden.

Die Therapie mit Ticagrelor sollte erst 6 Stunden nach Punktion oder Ziehen eines Spinal- oder Epiduralkatheters wieder aufgenommen werden.

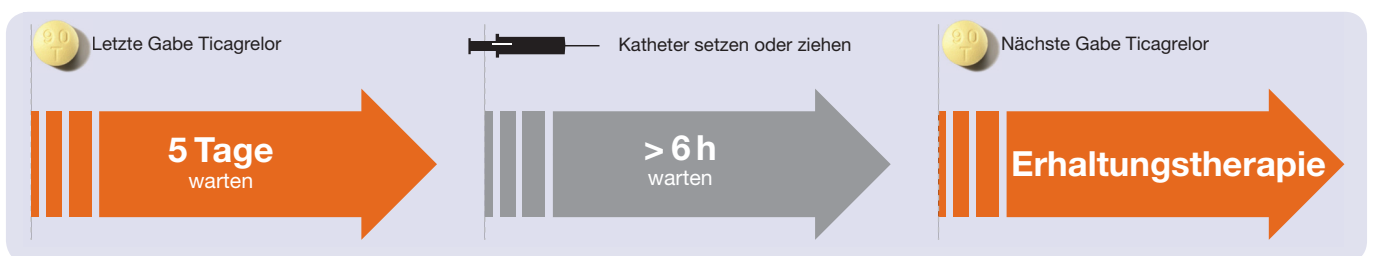


Abb. 2: Zeitintervall für die Spinal- und Epiduralanästhesie

## Perioperatives Management<sup>1,2,3,5,6,7,8,9,14</sup>

- Elektive Operationen sollen bis zur Beendigung der dualen Antiplättchentherapie (DAPT) verschoben und wenn immer möglich unter laufender Therapie mit Aspirin durchgeführt werden.
- Wenn bei einem Patienten eine Operation erforderlich ist, muss das mit einem Absetzen der Medikation verbundene thrombotische Risiko und das Blutungsrisiko bei einem Eingriff unter DAPT sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.
- Bei Patienten unter DAPT, sollte ASS perioperativ nicht abgesetzt werden, ausser wenn unter Fortführen der Therapie mit schweren oder fatalen Blutungskomplikationen gerechnet werden muss.

Art der Operation	Vorgehen mit Ticagrelor
<b>Elektiv</b>	Verschieben des Eingriffs bis zur Beendigung der DAPT
<b>Semi-dringlich oder vitale Operation*</b> (*Operation innerhalb von 3 Monaten notwendig)	
<b>Geringes Blutungsrisiko</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter fortgesetzter DAPT durchführen</li> </ul>
<b>Hohes Blutungsrisiko</b> Operation in geschlossenem Raum (intrakranielle und spinale Eingriffe, hintere Augenkammer) oder Eingriffe mit massiver Blutung und schwieriger Hämostase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Tage vorher absetzen</li> <li>• Bridging mit kurzwirksamen GPIIb/IIIa Inhibitoren erwägen – 3 Tage präoperativ beginnen</li> <li>• Monitorieren der Thrombozytenfunktion erwägen (Multiplate® oder VerifyNow®)</li> </ul>
<b>Notfall (innerhalb 24h)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cave:</b> Thrombozytenhemmung 24 h nach letzter Gabe noch ca. 50-60%. Zirkulierendes Ticagrelor hemmt auch transfundierte Thrombozyten.</li> <li>• Vorbereitungen für vermehrte Blutungen treffen.</li> </ul>
<b>Aorto-koronarer Bypass</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Tage vorher absetzen; kein Bridging</li> <li>• Monitorieren der Thrombozytenfunktion erwägen (Multiplate® oder VerifyNow®)</li> </ul>
<b>Postoperativ: Wiederaufnahme der dualen antithrombotischen Therapie (90 mg Ticagrelor) innerhalb von 24 Stunden.</b>	

## Blutungsmanagement<sup>10,11,12,16</sup>

Generell sollte eine prokoagulatorische Therapie aufgrund ihrer prothrombotischen Wirkung bei Patienten mit ACS nur eingesetzt werden, um einen Blutverlust zu verringern; nicht als präventive Massnahme.

- Anwenden der spitalüblichen Massnahmen und Behandlungsalgorithmen (chirurgisch, Volumenersatz etc.) zur Blutstillung einer aktiven Blutung.
- Antifibrinolytika: Tranexamsäure (1–2 g, danach alle 6 h iv. oder oral oder kontinuierliche Gabe von 1 mg/kg/h solange nötig) oder Aminocaprinsäure (LD 150 mg/kg danach kontinuierliche Gabe von 15 mg/kg/h)
- Desmopressin: Obwohl die gleichzeitige Gabe von Ticagrelor und Desmopressin die Blutungszeit nicht verminderte<sup>16</sup>, ist die Gabe von Desmopressin zusammen mit anderen Massnahmen möglicherweise angebracht<sup>10</sup>.
- Sollte trotz den obigen Massnahmen eine Thrombozytentransfusion notwendig sein, ist zu beachten, dass zirkulierendes Ticagrelor auch transfundierte Thrombozyten hemmt, und daher Thrombozytentransfusionen mit hoher Wahrscheinlichkeit weniger wirksam sind als bei irreversiblen ADP-Rezeptorantagonisten.
- Bei Mangel an spezifischen Gerinnungsfaktoren sollten diese substituiert werden, um die plasmatische Gerinnung zu optimieren (Zielwerte: Fibrinogen >1.5 g/l, v Willebrand Faktor und F VIII > 60%, F XIII > 70% etc.).
- Die Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentrat (15–20 UI/kg) oder rekombinantem Faktor VIIa (rFVIIa 10–20 mcg/kg) kann als letztes Mittel bei schweren Blutungen erwogen werden.

## Vorsichtsmassnahmen<sup>16</sup>

### Blutungsrisiko

In der PLATO Studie waren ein erhöhtes Risiko für Blutungen, klinisch bedeutsame Thrombozytopenie oder Anämie, intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte, gastrointestinale Blutung innerhalb der vergangenen 6 Monate oder eine grössere Operation innerhalb der vergangenen 30 Tage die Hauptausschlusskriterien. Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die mit Ticagrelor und ASS behandelt wurden, zeigten ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen, die nicht auf die CABG zurückzuführen waren, sowie generell für Blutungen, die der ärztlichen Behandlung bedurften (allerdings NICHT für tödliche oder lebensbedrohliche Blutungen). Wie bei anderen Thrombozytenaggregationshemmern sollte daher vor der Anwendung von Ticagrelor bei Patienten mit einem bekannten erhöhten Blutungsrisiko dieses Blutungsrisiko gegen den Nutzen einer Vorbeugung thrombotischer Ereignisse abgewogen werden.

### Interaktionen

Ticagrelor ist vor allem ein CYP3A4-Substrat (siehe Kontraindikationen) und ein leichter Inhibitor von CYP3A4; ebenfalls ein P-gp-Substrat und ein schwacher P-gp-Inhibitor.

Nicht empfohlen sind daher Kombinationen mit:

- Starke CYP3A4 induzierende Substanzen (z.B. Rifampicin, Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut)
- CYP3A4 Substraten mit einer engen therapeutischen Breite (z.B. Cisaprid und Mutterkornalkaloide), ggfs. unter engmaschiger klinischer und laborchemischer Kontrolle
- Simvastatin oder Lovastatin in Dosen grösser als 40 mg
- Potenten P-gp-Inhibitoren (z.B. Verapamil, Chinidin, Cyclosporin)

### Dyspnoe

Unter Behandlung mit Ticagrelor kann Dyspnoe auftreten. Sie ist üblicherweise von leichter bis mittelschwerer Intensität und geht oft zurück, ohne dass ein Absetzen der Therapie erforderlich ist. Bei anhaltenden Beschwerden sollte die Ursache vollständig abgeklärt werden.

### Bradykardie

Die Einnahme von Ticagrelor geht in der akuten Phase des ACS mit einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Pausen >3 Sekunden einher, vor allem bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Damit verbunden sind keine nachteiligen klinischen Folgen (einschliesslich Synkope oder Implantation eines Herzschrittmachers).

Allerdings sollte Ticagrelor bei Patienten ohne Schrittmacher mit Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block 2. oder 3. Grades oder bradykardiebedingter Synkope nur mit Vorsicht angewendet werden.

### Kontraindikationen

- Aktive pathologische Blutung
- Vorgeschichte einer intrakraniellen Blutung
- Mässige bis schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh B oder C)
- Gleichzeitige Verabreichung von Ticagrelor mit starken CYP3A4 Inhibitoren (z.B. Ketokonazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir)
- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe

### Referenzen

1. Chassot PG et al. (2010) Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician* 82: 1484-9.
2. Eberli D et al. (2010) Urological surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. *J Urol* 183: 2128-36.
3. Ferraris VA et al. (2012) 2012 Update to The Society of Thoracic Surgeons guideline on Use of Antiplatelet Drugs in Patients Having Cardiac and Noncardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 94:1761-81
4. Gogarten W et al. (2010) Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 27:999-1015
5. Gurbel PA et al. (2009) Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 120:2577-2585
6. Hamm CW et al. (2011) ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 32:2999-3054
7. Held C et al. (2011) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 57:672-684
8. Huang P et al. (2012) Recommendations for Management of Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Elective Noncardiac Surgery After Coronary Stent Implantation. *Crit Pathways in Cardiol* 11: 177-185
9. Korte W et al. (2011) Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *J Thromb Haemost* 105:743-9
10. Reiter RA et al. (2003) Desmopressin antagonizes the in vitro platelet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood* 102:4594-9
11. Roberts I for the CRASH-2 collaborators (2011) The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 377(9771):1096-101
12. Spahn DR et al. (2013) Alternatives to blood transfusion. *Lancet* 381(9880):1855-1865
13. Steg G et al. (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33: 2569-2619
14. Storey RF et al. (2011) Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *J Thromb Haemost* 9:1730-7
15. Wallentin L et al. (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361:1045-1057
16. Fachinformation BRILIQUE™ (Oktober 2012), [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)