

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

GTH Akademie
Highlights 2019
Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

Medikamentös bedingte Thrombozytenfunktionsstörungen

PD Dr. Thomas Thiele
Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin
Universitätsmedizin Greifswald

29.03.2019

Universitätsmedizin
GRIEFSWALD

GTH Akademie
Highlights 2019

Urheberrecht, Copyright und Produkthaftung

Veranstalter und Herausgeber:
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.
Geschäftsstelle
Hansaring 61
34073 Bielefeld / Germany
Telefon +49 221 3612-516
Telefax +49 221 3612-100
mail@gth-online.org
www.gth-online.org

Wissenschaftliche Leitung/ Steering Committee:
Prof. Dr. Andreas Tiede, Hannover
PD Dr. Jan Beyen-Meestersdorf, Dresden
Prof. Dr. Andreas Greinacher, Greifswald
Prof. Dr. Ingrid Rabeniger, Wien
Prof. Dr. Barbara Zieger, Freiburg

© Dieses Dokument ist urheberrechtlich geschützt. Die Weitergabe der Inhalte, Texte, Grafiken, Zeichnungen, Tabellen, Bilder o. Ä. im Ganzen oder in Teilen, ist grundsätzlich untersagt. Es dürfen keinerlei Kopien oder Abschriften – auch in digitaler Form – gefertigt werden. Ausnahmen bedürfen der schriftlichen Genehmigung der GTH.

Produkthaftung:
Die Informationen der erhaltenen Beiträge sind von den Autoren mit der beruflichen Sorgfalt erbracht und auf der Grundlage des jeweils neuesten Standes der Wissenschaft entstanden. Die Autoren und der Veranstalter übernehmen keinerlei Haftung für etwaige Personen- oder Sachschäden, die durch den Rückgriff auf die wissenschaftlichen Beiträge entstanden sind.

2

GTH Akademie
Highlights 2019

Interessenskonflikte

Forschungsunterstützung (letzte 5 Jahre):
keine

Honorare für Vorträge und Beratung (letzte 5 Jahre):
Novartis, Bristol Myers Squibb, Bayer, Pfizer, Daiichi Sankyo

Unterstützung für Teilnahme an Kongressen und Fortbildungen (letzte 5 Jahre):
Bristol Myers Squibb, Bayer, Pfizer

Sonstiges (letzte 5 Jahre):
keine

Blutungen

GTH Akademie
Highlights 2019

Plättchenhemmer im Einsatz

Cyclooxygenase - Inhibitoren
Aspirin (irreversibel)

P2Y₁₂ (ADP)-Rezeptor - Inhibitoren
Clopidogrel (irreversibel)
Prasugrel (irreversibel)
Ticagrelor (reversibel)

Protease-activated receptor-1 – (PAR-1) Inhibitoren
Vorapaxar (reversibel, funktionell irreversibel)

Blutungen

GTH Akademie
Highlights 2019

Thrombozytenfunktionshemmer erhöhen das Blutungsrisiko

- Acetylsalicylsäure erhöht das Blutungsrisiko um das 1,4 fache
- ADP-Rezeptor-Antagonisten verdoppeln in etwa dieses Risiko
- Risikofaktoren: erhöhtes Alter, arterielle Verschlüsse oder Blutungen in der Vergangenheit

Garcia Rodriguez et al PLoS One. 2016; Li L et al. Lancet. 2017; Hao et al. BMJ. 2018

Blutungen

GTH Akademie
Highlights 2019

Blutungen unter Plättchenhemmern

Notaufnahmen wegen schwerer Blutungen unter Plättchenhemmern
n=420, 380 ASS, 40 duale Plättchenhemmung

Lokalisation	%
Gastrointestinal*	42 %
Intrakraniell	39 %
andere äußere Blutungen	13 %
Muskeleinblutungen	4 %
andere innere Blutungen	9 %

* Häufiger obere gastrointestinale Blutungen

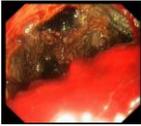
adaptiert nach Bouget et al. Thrombosis Res. 2015; Pannach et al. J Gastroenterol 2017

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Blutungen

GTH Highlights 2019

Was tun bei akuten Blutungen unter Plättchenhemmern?



Blutungen

GTH Highlights 2019

Maßnahmen bei Blutungen unter Plättchenhemmern

1. Atmungs- und Kreislaufstabilisation (Airway, Breathing, Circulation)
2. Blutungsstelle lokalisieren und verschließen
3. Prohämostatische Therapie
4. Fortsetzung der Plättchenhemmung bei Hochrisikopatienten, wenn die Blutung steht

Blutungen

GTH Highlights 2019

Prohämostatische Therapien

Indirekte Hämostaseverbesserung (kein Einfluss auf Plättchenhemmer):

- Thrombozytentransfusionen
- Tranexamsäure
- Desmopressin (DDAVP)
- rFVIIa

Direkte Hämostaseverbesserung (Einfluss auf Plättchenhemmer):

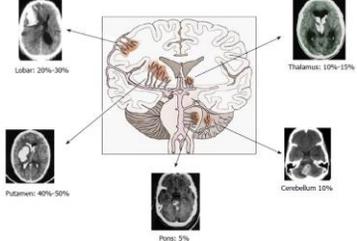
- Spezifische Antidote

Blutungen

GTH Highlights 2019

Spontane intrazerebrale Blutungen

Ursachen: *hypertensiv*: Ruptur von Arterien und Arteriolen, *nichthypertensiv*: Amyloidangiopathie



Ungünstige Prognose

Glascow Coma Scale Score
ICB-Volumen > 30ml
Infratentorielle Lokalisation
Intraventrikuläre Blutung
Alter > 80

Godoy et al. World J Crit Care Med. 2015

Blutungen

GTH Highlights 2019

Funktioneller Status nach ICB

The Modified Rankin Scale (mRS)

The scale runs from 0–6, running from perfect health without symptoms to death.

- 0 - No symptoms.
- 1 - No significant disability. Able to carry out all usual activities, despite some symptoms.
- 2 - Slight disability. Able to look after own affairs without assistance, but unable to carry out all previous activities.
- 3 - Moderate disability. Requires some help, but able to walk unassisted.
- 4 - Moderately severe disability. Unable to attend to own bodily needs without assistance, and unable to walk unassisted.
- 5 - Severe disability. Requires constant nursing care and attention, bedridden, incontinent.
- 6 - Dead.

Broderick et al. Stroke 2017

Highlight 1

GTH Highlights 2019

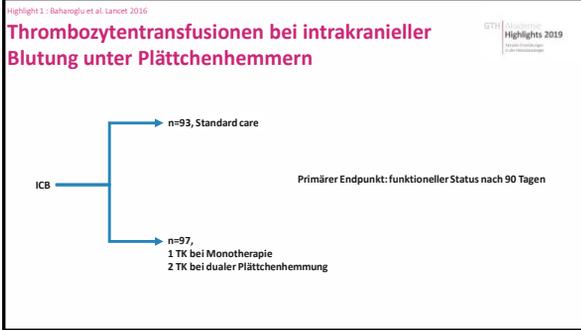
Thrombozytentransfusionen bei intrakranieller Blutung unter Plättchenhemmern

Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial

M Irem Bahargju, Charlotte Cordonnier*, Rustam Al-Shahi Salman*, Koen de Gans, Maria M Koopman, Anneke Brand, Charles B Majoie, Ludo F Beenen, Henk A Manjering, Marinus Vermeulen, Paul J Nederkoorn, Rob J de Haan, Yvo B Roos, for the PATCH Investigators†*

Lancet 2016

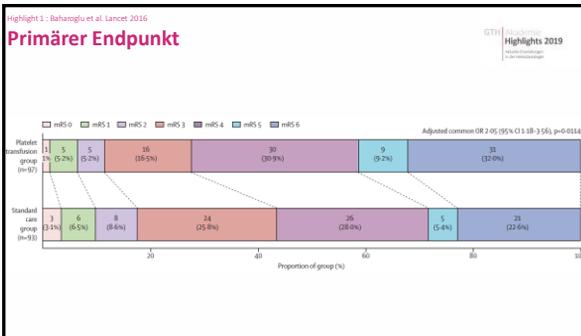
© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.



Highlight 1 : Bahargolu et al. Lancet 2016

Thrombozytentransfusionen bei intrakranieller Blutung unter Plättchenhemmern

	Transfusion	Standard care	Befragung Stroke Unit (HGW):
Age >80 years	28 (29%)	34 (37%)	... Das ICB-Volumen von > 30 ml und die lobäre Lokalisation ("atypisch") in Gruppe 1 (links) lassen eine schlechtere Prognose vermuten. Auch das mediane ICH-Volumen ist in dieser Gruppe größer...
GCS score			
5-12	19 (20%)	11 (12%)	
3-4	1 (1%)	0	
ICH volume >30 mL	32 (34%)	19 (21%)	
Intraventricular extension	12 (13%)	20 (22%)	
Infratentorial ICH location	2 (2%)	0	
Antiplatelet therapy pre-ICH*			
COX inhibitor alone	71 (73%)	78 (84%)	
COX inhibitor and dipyridamole	18 (19%)	13 (14%)	
ADP inhibitor alone	4 (4%)	1 (1%)	
COX inhibitor and ADP inhibitor	3 (3%)	1 (1%)	



Highlight 1 : Bahargolu et al. Lancet 2016

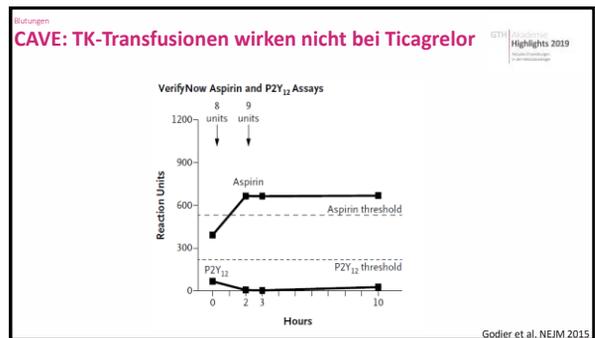
Sekundäre Endpunkte

	Platelet transfusion group (n=97)	Standard care group (n=93)	Odds ratio (95%CI)	p value
Alive at 3 months (survival)	66 (68%)	72 (77%)	0.62 (0.33-1.19)	0.15
mRS score 4-6 at 3 months	70 (72%)	52 (56%)	2.04 (1.12-3.74)	0.0195
mRS score 3-6 at 3 months	86 (89%)	76 (82%)	1.75 (0.77-3.97)	0.18
Median ICH growth at 24 h (mL)*	2.01 (0.32-9.34)	1.16 (0.03-4.42)	..	0.81

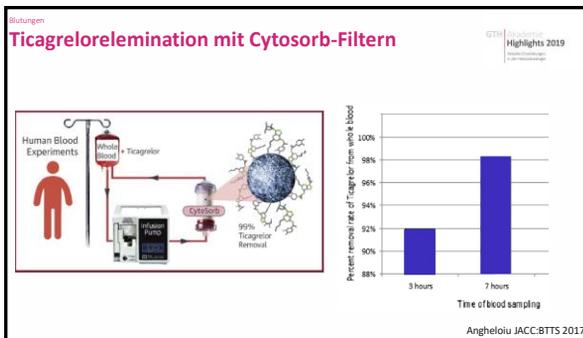
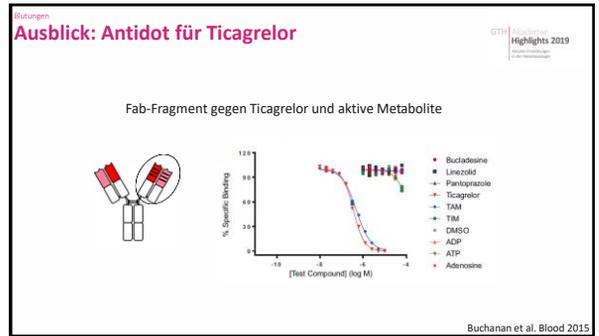
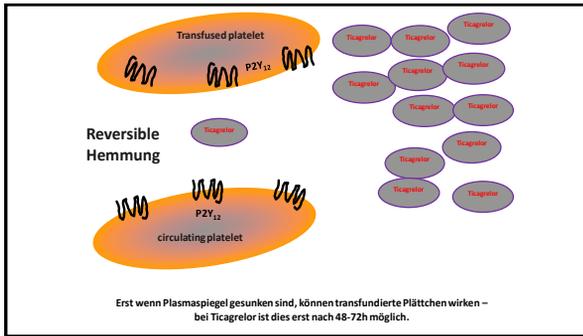
Data are n (%) or median (IQR). mRS=modified Rankin Scale. ICH=intracerebral haemorrhage. *n=80 in platelet transfusion group and 73 in standard care group.

Table 2: Secondary outcomes in the intention-to-treat population

- Highlight 1 : Bahargolu et al. Lancet 2016
- Thrombozytentransfusionen bei spontanen intrazerebralen Blutungen unter Plättchenhemmern vermutlich unwirksam
 - schlechteres Outcome in PATCH kann nicht ausschließlich auf Thrombozytentransfusionen zurückgeführt werden
 - bei intrakraniellen Blutungen mit Indikation für operative Therapie könnten Thrombozytentransfusionen weiterhin indiziert sein



© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.



Thrombozyten nur wirksam, wenn keine Plättchenhemmer (+Metaboliten) mehr zirkulieren!

Name	Time to peak level	Half-life
Aspirin	30-40 min	15-30 min
Clopidogrel	1 h for circulating drug; 3-7 d for maximal antiplatelet effect	8 h for circulating drug
Prasugrel	30 min	7 h

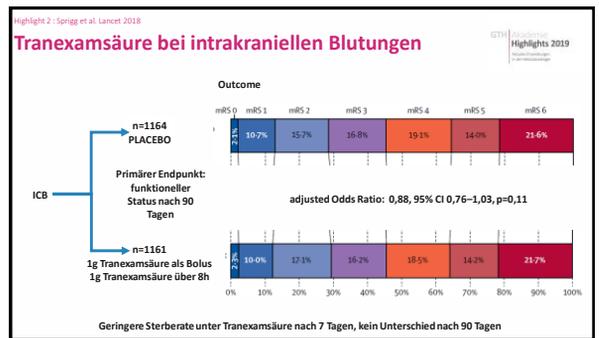
Adapted from Ortel : Blood 2012

Tranexamsäure bei intrakraniellen Blutungen

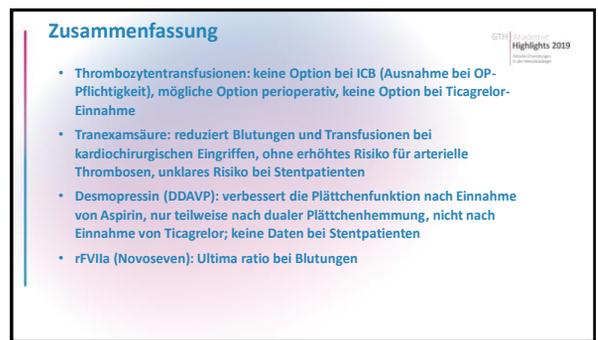
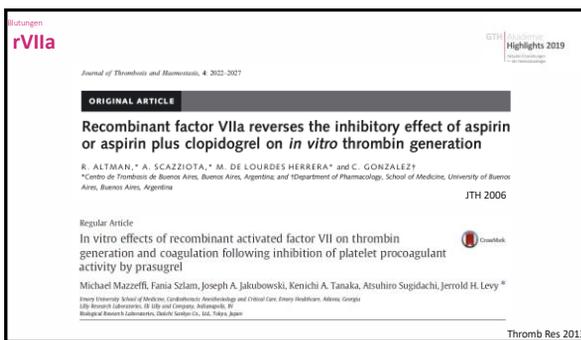
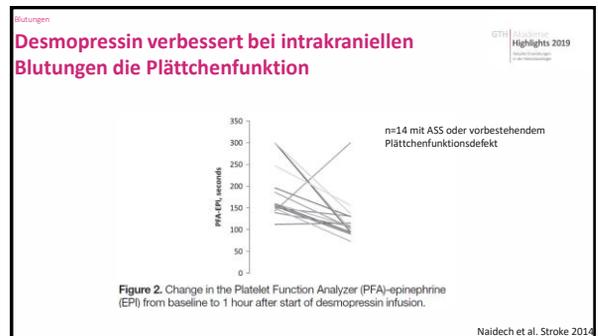
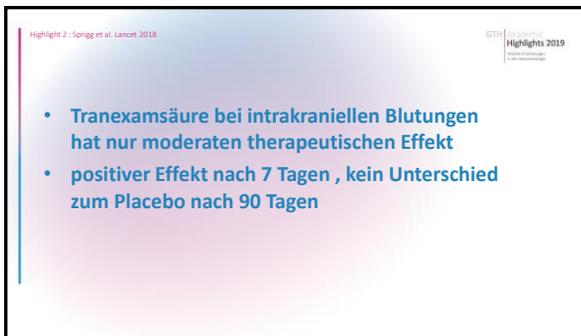
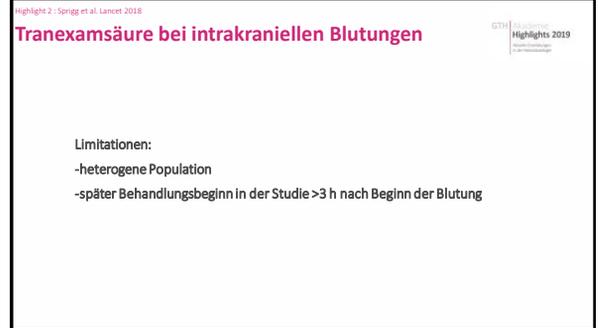
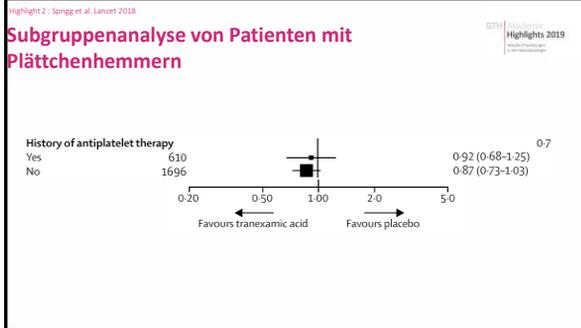
Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial

Nikola Sprigg, Katie Flaherty, Jason P Appleton, Rustam Al-Shahi Salman, Daniel Berezcki, Maia Beridze, Hanne Christensen, Alfonso Ciccone, Ronan Collins, Anna Czlonkowska, Robert A Dineen, Lela Duley, Juan Jose Egea-Guerrero, Timothy J England, Kailash Krishnan, Ann Charlotte Laska, Zhe Kang Low, Sarfraz Ozturk, Stuart J Pocock, Ian Roberts, Thompson G Robinson, Christine Roffe, David Seiffge, Polly Scott, Jegan Thanabalan, David Werring, David Whynes, Philip M Bath, for the TICH-2 Investigators*

Lancet 2018



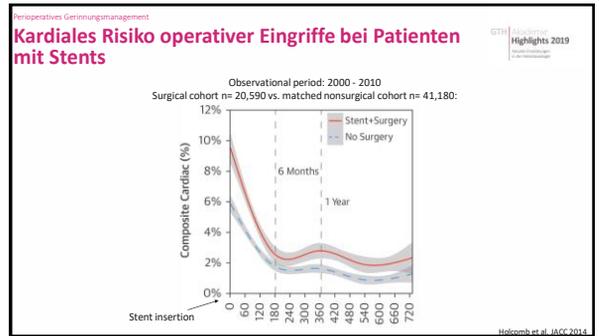
© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.



© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

GTH University of Tübingen
Highlights 2019

Was tun bei dringender OP-Indikation unter Plättchenhemmern?

GTH University of Tübingen
Highlights 2019

MACE = Stentthrombose?

Autopsy of stented coronary vessel 3 months after Sirolimus-Stent implantation



Hao et al. Circ J. 2011

GTH University of Tübingen
Highlights 2019

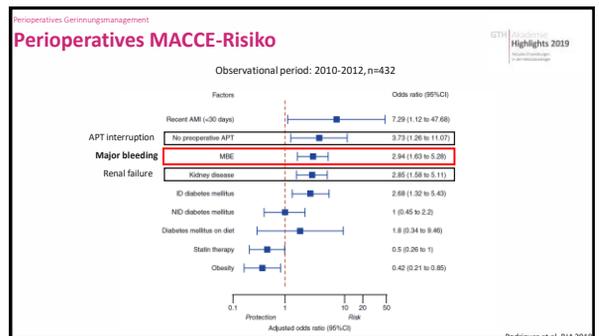
Definitionen MACE vs. MACCE

MACE: major adverse cardiac events

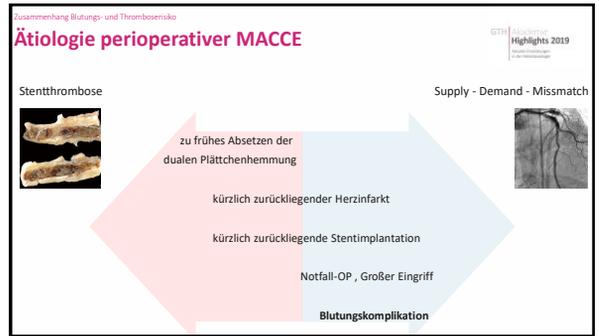
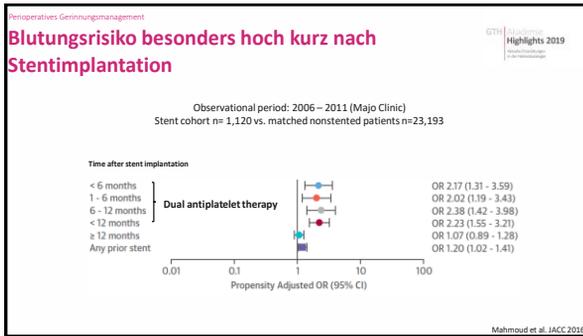
MACCE: major adverse cardiac and cerebrovascular events

Kombinierte Endpunkte: Stentthrombose, Myokardinfarkt, Herzversagen, Supply Demand-Mismatch, Schlaganfall

Welche Risikofaktoren sind bei Stentpatienten mit perioperativen MACE/MACCE assoziiert?



© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.



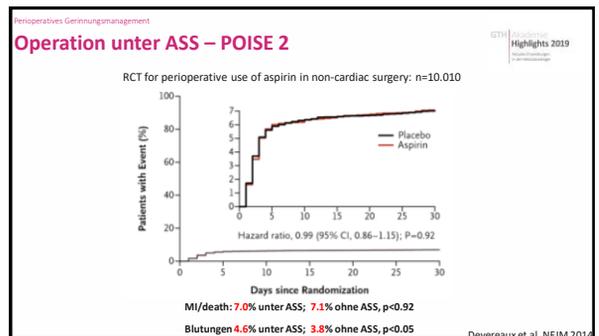
- Perioperatives Gerinnungsmanagement
Konsequenzen für die OP-Planung
GTH Highlights 2019
- Prävention von Stentthrombosen:**
- Elektive OP auf mindestens 6 Monate nach Stentimplantation verschieben (absolute Indikation für duale Plättchenhemmung)
 - müssen Eingriffe vorher stattfinden, sollte die duale Plättchenhemmung möglichst nicht pausiert werden
- Prävention von Supply/Demand-Mismatches:**
- möglichst minimal invasiver Verfahren (geringeres Blutungsrisiko)
 - Gute chirurgische Blutstillung
 - Vermeidung von Kreislaufdepression

Perioperatives Gerinnungsmanagement
MACCE: Risikostratifizierung
GTH Highlights 2019

Anamnese	High risk >10%/year	Moderate risk 5-10%/year	Low risk <5%/year
Drug eluting stent	< 12 month	>12 ; <24 month	> 24 month
Bare metal stent	< 3 month	> 3 ; <12 month	> 12 month
Myocardial infarction	< 3 month	> 3 month	-
CHADS ₂ -score	5-6	2-4	0-1
Stent thrombosis	yes	-	-
Platelet inhibition	dual	mono/dual	mono

Spyropoulos et al. JTH 2013

- Perioperatives Gerinnungsmanagement
Zusätzliche angiographische Risikofaktoren
GTH Highlights 2019
- Lange oder multiple Stents (>60mm, ≥3 Stents)
 - Geringer Stentdurchmesser (<2,5mm)
 - Inkomplette Revaskularisation
 - Bifurkationsläsionen
 - Totalverschlüsse
- Rossini et al. JACC:CI 2018



© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Perioperatives Gerinnungsmanagement
POISE – 2 Kernaussagen
 GTH Highlights 2019

Perioperative ASS –Gabe verhindert keine Herzinfarkte in Patienten

Perioperative ASS-Gabe erhöht das Blutungsrisiko

ASS 3 Tage präoperativ absetzen

ASS 7 Tage postoperativ fortsetzen

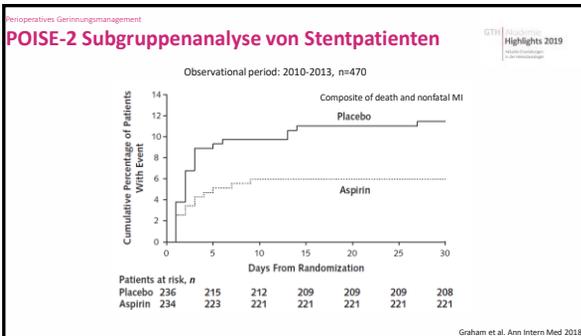
Devereaux et al. NEJM 2014

Perioperatives Gerinnungsmanagement
CAVE: Ausschlusskriterien von POISE-2
 GTH Highlights 2019

8. drug-eluting coronary stent <1 year before surgery;

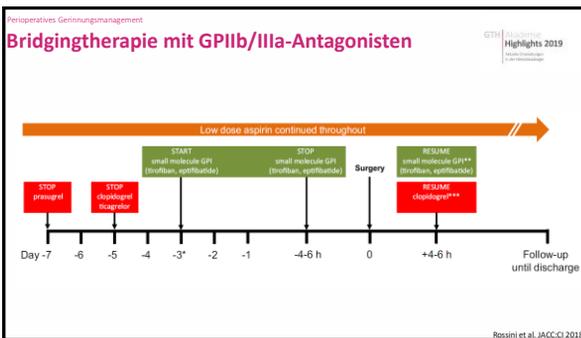
9. bare-metal coronary stent <6 weeks before surgery;

Devereaux et al. NEJM 2014



Perioperatives Gerinnungsmanagement
Optionen zum perioperativen Management von Patienten mit dualer Plättchenhemmung
 GTH Highlights 2019

- Bridging mit GP IIb/IIIa Antagonisten
- Bridging mit Cangrelor
- Bridging mit Thrombozytentransfusionen



Perioperatives Gerinnungsmanagement
Bridgingtherapie mit GPIIb/IIIa-Antagonisten
 GTH Highlights 2019

Metaanalysis: 280 patients (125 cardiac, 155 non-cardiac surgery)

Outcome	Pooled estimate rate (%)	95% CI
Major bleeding	7.4%	2.8–14.1
Any bleeding	20.6%	4.8–43.2
MACE	4.6%	2.5–7.3
Stent thrombosis	1.3%	0.3–3.0

Warshauer et al. Cath Cardio Interv 2015

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Perioperatives Gerinnungsmanagement
Bridging mit GPIIb/IIIa Antagonisten
 GTH Highlights 2019

Vorteile:

- sehr kurze Unterbrechung der Plättchenhemmung

Nachteile:

- nicht für Notfälle geeignet
- i.v. Medikation mit langer Hospitalisierung vor dem Eingriff

Perioperatives Gerinnungsmanagement
Bridging mit Cangrelor
 GTH Highlights 2019

Footnotes:

- *Initiate within 72 hours from P2Y₁₂ inhibitor discontinuation at a dose of 0.75 µg/kg/min (no bolus) for a minimum of 48 hours and a maximum of 7 days.
- **If oral administration not possible
- ***With 300-600 mg loading dose, as soon as oral administration possible. Prasugrel or ticagrelor discouraged

Bossini et al. JACC-Q 2018

Perioperatives Gerinnungsmanagement
Cangrelor vs. Placebo vor Herchirurgie: Bridge
 GTH Highlights 2019

Figure A: Platelet reactivity during study

Day	Placebo (PRU)	Cangrelor (PRU)
Baseline	~250	~250
1	~250	~50
2	~250	~50
3	~250	~50
4	~250	~50
5	~250	~50
6	~250	~50
7	~250	~50

Angiolillo et al., JAMA 2012

Perioperatives Gerinnungsmanagement
Cangrelor vs. Placebo before Cardiac Surgery : Bridge RCT
 GTH Highlights 2019

Events	Cangrelor n=106	Placebo n=104	p-Wert
Major Bleeding (CABG-related)	11.8%	10.8%	n.s.
Ischemic events (death, MI, Stroke) prior to surgery	2.8%	4.0%	n.s.

Angiolillo et al., JAMA 2012

Perioperatives Gerinnungsmanagement
Bridging mit Cangrelor
 GTH Highlights 2019

Vorteile:

- sehr kurze Unterbrechung der Plättchenhemmung
- sehr kurze Halbwertszeit (Minuten! Perfusor abstellen bei Blutung möglich)

Nachteile:

- nicht für Notfälle geeignet
- i.v. Medikation mit langer Hospitalisierung vor dem Eingriff
- kaum Evidenz außerhalb der Kardiochirurgie

Perioperatives Gerinnungsmanagement
„Greifswalder Platelet Bridging Protokoll“
 GTH Highlights 2019

Thiele et al. JTH 2012

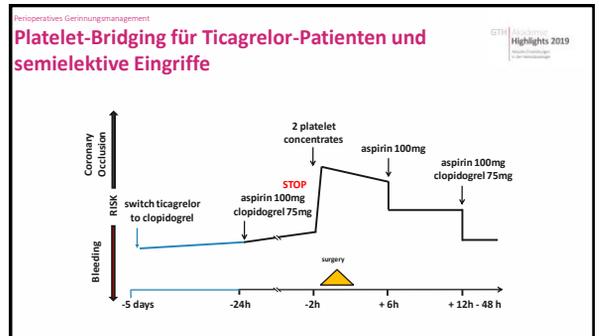
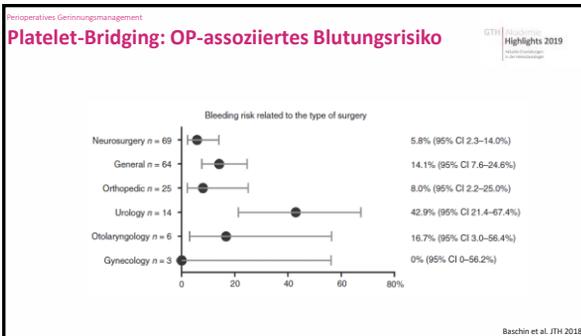
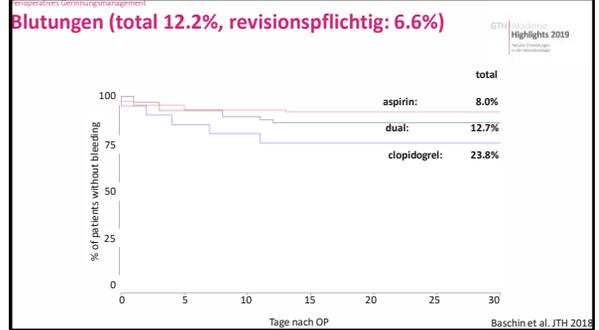
© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Perioperatives Gerinnungsmanagement
Cardiac adverse events (total: 5.5%, MACE: 3.9%)

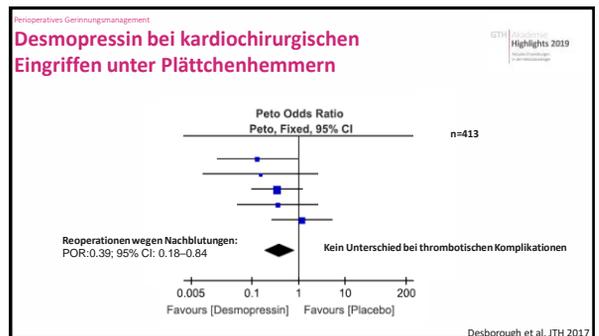
Event*	onset after surgery [days]	Intervention	MACCE - Risiko	Coronare Stents	Plättchenhemmung
NSTEMI	2	General surgery	high	DES	ASA
NSTEMI	29	General surgery	high	DES	ASA
STEMI	1	General surgery	high	DES	ASA
Cardiac failure	1	General surgery	moderate	BMS	no
Cardiac failure	10	Orthopaedic	high	none	ASA
Cardiac failure	14	Orthopaedic	high	none	ASA
Cardiac failure	9	Neurosurgery	moderate	none	ASA
Troponin	2 hours	General surgery	moderate	none	ASA
Troponin	23	Neurosurgery	high	none	ASA
Troponin	1	General surgery	high	DES	ASA

*Keine Stentthrombosen! Alle Events wurden als supply / demand mismatches gewertet

Baschin et al. JTH 2018



- Perioperatives Gerinnungsmanagement
Wann transfundieren wir TKs prophylaktisch?
- Neurochirurgische Notfallingriffe (Bandscheibenprolaps, Trepanation)
 - offene Abdominal- und Thoraxeingriffe
 - Eingriffe, bei dem der Operateur ein sehr hohes Blutungsrisiko annimmt



© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Perioperatives Gerinnungsmanagement

Tranexamsäure bei kardiochirurgischen Eingriffen

GTH Akademie Highlights 2019

n=4662, ca. 17% nahmen ASS

Outcome	Tranexamsäure 100mg/KG 30min vor OP*	Placebo	p-Wert
Tod, MI, Apoplex, Thrombosen	16,7%	18,1%	n.s.
Reoperation wegen Blutung	0,8%	2,1%	<0.001
EK-Transfusion	32,8%	46,8%	<0.001

*Halbierung der Dosis nach 1392 Patienten

adapted from Myles et al. NEJM 2017

Perioperatives Gerinnungsmanagement

GTH Akademie Highlights 2019

v.a. Patienten mit dualer Plättchenhemmung haben hohes Blutungs- und Thromboserisiko

Bei niedrigem MACCE-Risiko kann ASS perioperativ pausiert werden (Cave: Stentpatienten)

TK-Bridging für Stentpatienten eine vielversprechende Option bei nichtkardiochirurgischen OPs

Tranexamsäure und Desmopressin sinnvoll in der Kardiochirurgie, Risiko bei Stentpatienten unklar

Herzlichen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit.

GTH Akademie Highlights 2019

GTH Akademie
Highlights 2019

Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

GTH Highlights 2020

Save the date: 08. – 09. Mai 2020

Besuchen Sie uns unter gth-online.org unter „Termine“