



Entfernung von Antithrombotika bei herzchirurgischen Eingriffen

Prof. Dr. med. Michael Schmoeckel, München

Zertifizierung

Landesärztekammer Hessen

Mit freundlicher
Unterstützung von
CytoSorbents
Europe GmbH

CytoSorbents™

Einleitung

Eine der wichtigsten aktuellen Herausforderungen in der Herzchirurgie ist der Umgang mit Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Vorbehandlungen mit antithrombotischen Substanzen (wie Ticagrelor, Clopidogrel oder direkten oralen Antikoagulanzen) ein erhöhtes Risiko für schwere perioperative Blutungen aufweisen. Besonders bei dringlichen oder notfallmäßigen Operationen stellt die eingeschränkte Kontrollierbarkeit dieser Medikamente ein erhebliches Problem dar, da das Blutungsrisiko und damit auch Morbidität und Mortalität signifikant steigen können. Die Integration eines Hämoadsorbents in den Kreislauf der Herz-Lungen-Maschine während der Operation stellt hierbei einen innovativen Ansatz dar, um bestimmte antithrombotische Substanzen aus dem Blutkreislauf zu entfernen und dadurch potentiell das Blutungsrisiko zu reduzieren.

Diese Fortbildung vermittelt einen Überblick über den Einsatz, die wissenschaftliche Evidenz und die klinische Wirksamkeit dieser Hämoadsorptions-Methode. Vorgestellt werden zentrale Studienergebnisse (u. a. die randomisierte kontrollierte STAR-T-Studie und Registerdaten), die den potenziellen klinischen Nutzen von Hämoadsorption im Hinblick auf Blutungsereignisse, Transfusionsbedarf und Operationszeiten untersuchen. Des Weiteren werden Ergebnisse aus internationalen Studien und europäischen Registern sowie klinische Erfahrungen und Vergleiche mit anderen Therapiestrategien vorgestellt und erläutert.

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mein Name ist Michael Schmoeckel, ich bin Herzchirurg an der Universitätsklinik in München und darf Sie heute auf eine Reise mitnehmen, die ich über die letzten zehn Jahre begleiten durfte. Es hat sich hier tatsächlich einiges getan bei unseren Möglichkeiten in der Herzchirurgie bei Patienten, die unter antithrombotisch wirksamen Substanzen akut operiert werden müssen, diese Substanzen mit einem Adsorber aus der Zirkulation herauszubekommen und damit das Risiko einer schweren Blutung während der Operation oder Nachblutung auf der Intensivstation zu verringern. Ich habe den Vorteil gehabt, dass ich dieses ganze Konzept aktiv begleiten konnte, weil wir in unserer Hamburger Zeit damals, praktisch von Bench-to-Bedside, die Entwicklung dieser Adsorber mit begleitet haben. Die waren bereits für eine andere Indikation länger auf dem Markt, haben sich dann aber experimentell für diese Indikation als sehr wirksam herausgestellt.

Ich möchte Sie zunächst noch einmal darauf hinweisen, warum wir eigentlich dieses Konzept überhaupt entwickelt haben und auch warum das ein größeres Problem für die Herzchirurgie dargestellt hat.

Wie Sie wahrscheinlich wissen, sind seit vielen Jahren mehrere neuere antithrombotische Substanzen auf dem Markt, insbesondere nach der Implantation von Stents, insbesondere Koronarstents. Speziell im Bereich der Herzmedizin ist die doppelte Plättchenhemmung, bestehend aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel oder Prasugrel oder Ticagrelor, ein Muss, insbesondere in der frühen Phase nach der Stentimplantation. Darüber hinaus hat die Verbreitung der neuen, direkt wirksamen oralen Antikoagulantien, wie Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban oder auch Dabigatran eine große Verbreitung erfahren, speziell bei Patienten, die sich im Vorhofflimmern befinden. Da im Rahmen der Herzchirurgie das Durchschnittsalter bei 70 Jahren liegt, können Sie sich vorstellen, dass die Anzahl an Patienten, die mit diesen Medikamenten vorbehandelt sind, eher im Wachstum begriffen ist. Diese Medikamente stellen aufgrund der schlechteren Antagonisierbarkeit im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten immer wieder eine Herausforderung für uns dar. Insbesondere, wenn es sich um dringliche oder um Notfalloperationen handelt. Dass das eine Bedeutung hat, sehen Sie an diesem Beispiel: Bei Einnahme von Ticagrelor 24 Stunden vor einer Bypassoperation, kann der Anteil an schweren Blutungen während oder nach dieser Operation bei bis zu 38 % liegen, was dieses schwedische Register einmal untersucht hat. Schwere Blutungen sind eine Gefahr nicht nur für die Morbidität, sondern auch für die Mortalität dieser Patienten.

00:03:50

Bei massiven Nachblutungen steigt das Mortalitätsrisiko auf das Zehnfache im Vergleich zu insignifikanter Nachblutung.

Normalerweise sollte eine Bypassoperation, ohne dass die Patienten voroperiert sind oder schwere Nebenerkrankungen aufweisen, mit einer sehr geringen Letalität einhergehen. Die liegt in Deutschland ungefähr bei 2-3 %. Bei wenig Nachblutung oder in insignifikanter Nachblutung, liegt die Mortalität sogar nur bei 0,8 %. Bei schweren oder gar massiven Nachblutungen verzehnfacht sich dieses Mortalitätsrisiko auf 7,8 %. Dies ist ein wirklich relevantes Problem in der Herzchirurgie. Daher sind wir sehr froh, dass wir jetzt neuere Möglichkeiten besitzen.

Direkte orale Antikoagulantien sollen laut Hersteller 48 Stunden vor einer Operation abgesetzt werden.

Zu den direkten oralen Antikoagulantien kann man sagen, dass die Hersteller dieser Substanzen generell empfehlen, dass diese innerhalb von 48 Stunden vor der Operation nicht mehr genommen werden sollen. Man soll möglichst zwei Tage vor der Operation Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban oder Edoxaban absetzen. Handelt es sich um Patienten mit einer Niereninsuffizienz, dann ist sogar empfohlen, diesen Zeitraum auf drei bis vier Tage auszudehnen, insbesondere bei Dabigatran. Wir haben auch die Erfahrung gemacht, dass dies durchaus auch bei anderen Patienten der Fall ist.

Bereits 2018 haben wir in meiner Zeit, in der ich noch in Hamburg tätig war, eine Studie gemacht, wie es mit den Nachblutungen ist, wenn die Patienten noch vor der Operation Neue Orale Antikoagulantien (NOAK) oder Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK), einen dieser Xabane, eingenommen haben. Es hat sich gezeigt, wenn man innerhalb von 48 Stunden nach Einnahme operiert, dass dort eine sehr hohe Blutungsneigung vorhanden ist. Unmittelbar nach Einnahme liegt das Drainagevolumen im Schnitt bei 650 ml, nach zwei Tagen reduziert es sich auf 550 ml, wobei die Kurve über einige Tage weiter abflacht. Wir sind damals zu dem Schluss gekommen, dass, wenn immer möglich, man bis zu zehn Tage warten sollte, bevor man eine solche Operation durchführt. Erst dann ist man im flachen Teil dieser abfallenden Kurve angekommen. Man kann dann davon ausgehen, dass die Patienten kein erhöhtes Blutungsrisiko mehr haben. Nun ist es aber leider so, dass wir nicht immer so lange warten können. Das liegt

zum einen daran, dass die Operationen manchmal dringlicher sind, also sofort gemacht werden müssen. Das andere ist, dass die Patienten oft nicht so lange warten wollen, bis sie einen Eingriff bekommen. Daher haben wir immer nach Möglichkeiten gesucht, wie man diese Substanzen frühzeitig aus der Zirkulation wieder herausbekommen könnte.

00:06:53

Da gab es eine experimentelle Arbeit, die im Jahr 2017 von Angheloiu publiziert wurde. Es wurde in einer Mock-Circulation, einem Kreislauf, nur ein Gemisch aus Albumin und Kochsalzlösung durchgepumpt, das mit Ticagrelor versetzt war. Dort konnte er zeigen, dass man mit einem Adsorber, den man in diesen künstlichen Kreislauf einschaltet, der eine Operation an der Herz-Lungen-Maschine simuliert, mit einer Effizienz von über 99 % das Ticagrelor herausabsorbieren kann. Diese 99 % erreicht man allerdings erst, wenn man zehn Stunden rezirkuliert. Das entspricht nicht der normalen Dauer einer Bypassoperation, aber nach drei bis vier Stunden hat man schon 94 % reduziert. Wir haben damals, als wir Kenntnis von dieser Studie bekommen haben, gesagt, das sei super. Damit könnten wir uns möglicherweise stundenlanges Warten beziehungsweise Blutstillung im OP ersparen. Oft war es so, dass wir bei solchen Herzoperationen sehr, sehr lange Hämostase betreiben mussten, uns auf Erythrozyten-Jagd begeben mussten. Durch diese Antikoagulations-Substanzen war die Blutgerinnung stark eingeschränkt, so dass die Operationsdauer entscheidend verlängert wurde und die Nachblutungstendenz immer noch sehr hoch war.

00:08:37

Es gab nicht nur zu Ticagrelor eine solche abfallende Kurve, sondern in einer späteren Studie konnte Tripathi zeigen, dass auch die Konzentration der Xabane innerhalb relativ kurzer Zeit auf nahezu Null reduziert wurde. Es betraf also nicht nur die Plättchenhemmer, sondern auch die Faktor-zehn-A-Hemmer entsprechend. Bei den beiden am häufigsten verwendeten Xabanen, nämlich Rivaroxaban und Apixaban, konnte bereits nach 120 Minuten einer solchen Rezirkulation über den Adsorber die Konzentration dieser beiden Substanzen auf nahe Null reduziert werden. Dies zeigte sowohl für Plättchenhemmer wie Ticagrelor als auch für die Xabane eine enorm gute Wirksamkeit des Adsorbers.

Wir haben daher begonnen, diesen Adsorber in unseren Herz-Lungen-Maschinen-Kreislauf zu integrieren. Die venöse Leitung führt das Blut normalerweise vom Patienten vom rechten Vorhof in ein Reservoir. Von diesem Reservoir geht es über die Herz-Lungen-Maschine über den Oxygenator dann wieder zurück in den Patienten. Macht man nach der Rollerpumpe einen Kurzschluss über diesen Adsorber, der das Blut zurückführt in das Blutreservoir, kann man, während die Herz-Lungen-Maschine läuft, mit einem Fluss von circa 400 bis 500 ml pro Minute über diesen Adsorber diese Substanzen deutlich in ihrer Konzentration reduzieren.

Das ist in einem kleinen Film dargestellt (siehe Video). Der Kardiotechniker montiert an die Rollerpumpe den mit Kochsalz gefüllten Adsorber. Der wird entsprechend wieder über die Leitung, die aus dem Adsorber herauskommt, an das Reservoir der Herz-Lungen-Maschine, mit Stöpseln angeschlossen. Damit hat man diesen Kurzschluss über die Herz-Lungen-Maschine und hat die Möglichkeit, im Rahmen der Bypassoperation diese Substanzen herauszufiltern. In der Regel hat man Bypasszeiten von ungefähr 90 Minuten, in denen man an der Herz-Lungen-Maschine angeschlossen ist.

00:11:10

Das hat einen Effekt gehabt in unserer Pilotstudie, die wir 2019 publiziert haben. Wir konnten zeigen, dass wir, wenn wir Patienten hatten, die unter Rivaroxaban standen und wir sie nicht mit Adsorber operiert haben, dann ein Drainagevolumen von ungefähr 600 ml, aber auch bis zu 1000 ml in den Pleura- und Perikarddrainagen hatten. Haben wir den Adsorber verwendet, hat sich das deutlich reduziert auf im Schnitt 300 bis 400 ml. Das Gleiche gilt ebenfalls signifikant für Ticagrelor, wo auch hier die Blutungsmenge signifikant reduziert werden konnte. Wir haben damals geschlussfolgert, dass das offensichtlich eine sehr effektive Methode ist, um den Blutverlust von diesen Patienten zu reduzieren.

Wir haben, um das Ganze zu beweisen, dann auch die Spiegel gemessen vom Ticagrelor. Die vor einem kardiopulmonalen Bypass erhöhten Spiegel wurden entsprechend reduziert bei einer durchschnittlichen kardiopulmonalen Bypasszeit von 97 Minuten im Schnitt. Bei einer Flussrate von 400 bis 500 ml pro Minute konnten diese Spiegel signifikant reduziert werden. Im Schnitt wurde der Spiegel ungefähr um 67 %, also um zwei Drittel reduziert. Man kann kritischer Weise sagen, dass ein Drittel noch dringeblichen

Sowohl Ticagrelor als auch Xabane können mittels Adsorber während einer Bypass-Operation entfernt werden.

Die Blutflussrate über den Adsorber während der Bypassoperation beträgt ca. 400–500 ml/min.

Durch den Adsorber wurde der Ticagrelor-Spiegel intraoperativ im Schnitt um 67 % reduziert.

sei. Wir haben jedoch gesagt, wer heilt hat recht. Die Blutungsneigung hat trotzdem deutlich abgenommen, auch wenn noch ein Drittel verblieb. Klinisch war offensichtlich diese Adsorption dann doch signifikant.

00:13:00

STAR-T randomisierte Studie und STAR-R Register

Seit dieser Pilotstudie sind auch größere Studien durchgeführt worden. Bekanntheit hat vor allem die randomisierte Studie, die in den USA und Kanada durchgeführt wurde, mit dem Namen STAR-T. Wir haben hier in Europa ein Register eingeführt. Wir wollten, ehrlich gesagt, keine randomisierte Studie mehr machen mit einer Kontrollgruppe, die den Adsorber nicht erhält, weil wir bereits gezeigt hatten, dass es wirksam ist. Wir haben praktisch nur ein Register genommen, in dem wir alle Anwendungen gesammelt haben, und zwar europaweit. Was mittlerweile mit 25 Zentren, die schon über 700 Patienten beigesteuert haben, gefüllt wurde und dadurch eine sehr solide Datenbasis liefert.

Nach der Richtlinie soll Ticagrelor drei Tage vor einer Bypassoperation abgesetzt werden. Wir haben Patienten untersucht, die noch unter Ticagrelor standen, und in den USA bei der Safe and Timely Antithrombotic Removal (STAR)-T-Studie, die randomisiert war, wurden Patienten entweder mit dem Adsorber behandelt oder mit einer Kartusche, die äußerlich wie ein Adsorber aussah, aber innen keine Polymer-Kugeln enthielt und somit keine Adsorption von Ticagrelor erlaubte. Das sind die Patienten, die in diese Studie randomisiert wurden. Es wurde eins zu eins randomisiert. Die Chirurgie wurde bei dringlichen Patienten immer innerhalb von zwei Tagen, also innerhalb der Periode, in der Ticagrelor abgesetzt werden sollte, durchgeführt. Die kardiopulmonale Bypassdauer war ähnlich, wie wir es gerade eben schon gesehen haben.

Hat man sich die Patienten angeschaut, hat man vor allem auf fatale Blutungen, die extrem selten waren, auf schwere massive Blutungen achtgegeben. UDPB steht für Universal Definition of perioperative Bleeding. Das ist eine Definition von schweren Blutungen vom Grad III, die insbesondere für die Herzchirurgie definiert wurde. Das bedeutet, dass mehr als 1000 ml Drainageblut innerhalb von zwölf Stunden gefördert werden und dass in der Regel ungefähr fünf Blutkonserven transfundiert werden müssen. Die sekundären Endpunkte waren darüber hinaus schwere massive Blutungen beziehungsweise eine Chest-Tube-Drainage über 1000 ml in der amerikanischen Studie.

00:15:48

Wir haben dann diese Daten gepoolt. Das heißt, wir haben die Kontrollgruppe aus der randomisierten Studie genommen und haben die Patienten aus dem Register, die auch die Einschlusskriterien der randomisierten Studie erfüllten, zur Device-Gruppe hinzugefügt. Das waren 153 Patienten insgesamt aus dem Register und dieser randomisierten Studie und in der Kontrollgruppe 60 Patienten aus der randomisierten Studie.

Schaut man sich die Daten vor der Operation an, kann man sagen, es gibt im Wesentlichen keinen Unterschied in den beiden Gruppen. Die Dauer von der letzten Gabe von Ticagrelor war aber tatsächlich in der Kontrollgruppe länger. Das sind schon fast die geforderten 48 Stunden des Herstellers. 38 Stunden waren es nach der letzten Einnahme in der Kontrollgruppe, während in der Device-Gruppe der Abstand zur letzten Einnahme nur 28 Stunden betrug. Im Grunde müsste man erwarten, dass in der Device-Gruppe die Patienten noch stärker geblutet hätten als in der Kontrollgruppe. Daraus wurden dann Paare gebildet. Ich will nicht in die Details dieser Untersuchung hineingehen, aber was sich zeigte, ist, dass tatsächlich eine hochsignifikante Verringerung der Nachblutung herauskam. Wir hatten in der Kontrollgruppe deutlich mehr Nachblutungen als in der Device-Gruppe, also in der Adsorber-Gruppe.

00:17:30

Stellt man das graphisch dar, kann man sehen, dass der Anteil an diesen schwereren Nachblutungen in der Device-Gruppe nur 8,5 % betrug, wo der Adsorber verwendet wurde, während es fast doppelt so viele in der Kontrollgruppe waren. Das Gleiche trifft noch einmal zu, wenn man sich nur auf diesen Messwert, mehr als 1000 ml Blut in den Drainagen, einschränkt. Da war es eine Verdopplung von 7,8 % auf 15 %. Das war signifikant, sodass man sagen kann, in dieser kombinierten Auswertung war das eine deutliche signifikante Risikoreduktion um 13,7 %. Letztlich war es auch eine relativ niedrige Anzahl an Patienten, die man behandeln muss, um einen signifikanten Nutzen zu haben. Nur sieben Patienten, die mit dem Adsorber behandelt werden, reichen bereits aus, um eine

Im Fokus der Studie stand das Auftreten von fatalen und schweren massiven Blutungen bei Patienten während und nach dringenden Operationen.

Um eine relevante Einsparung bei Bluttransfusionen, OP- und Intensivzeit zu erzielen müssten nur sieben Patienten mit dem Adsorber behandelt werden.

signifikante Einsparung an Bluttransfusion, an OP-Dauer und an Intensivstationsdauer zu bekommen.

Wir haben innerhalb dieser STAR-Daten, sowohl in der randomisierten Studie als auch im Register, zeigen können, dass die Nachblutung und die perioperative Blutung reduziert werden. Dass dieser Effekt bereits bei geringen N-Zahlen signifikant ist und dass daher ein sehr, sehr gutes Nutzen-Risikoprofil besteht.

Das hat die Europäische Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin dazu veranlasst, dann auch eine entsprechende Guideline herauszubringen. Aufgrund der Tatsache, dass es sich hier um Registerdaten handelt, war dies nur mit einer 2C-Evidenz. Immerhin jedoch, dass bei Notfalloperationen oder dringlichen Operationen für Patienten, die unter Ticagrelor oder Rivaroxaban stehen, die Hämoadsorption während der Operation als adjuvante Therapie angesehen wird, um entsprechende Blutungskomplikationen während des Eingriffs zu verringern.

00:19:48

Es gibt nicht nur die Entfernung dieser Antithrombotika durch die Adsorber, sondern es gibt auch die üblichen normalen Möglichkeiten, eine Blutung zu reduzieren. Das ist zum Beispiel PPSB, das ist Fresh-Frozen-Plasma, also FFPs, das ist auch Vitamin K, wobei die Wirkung hier etwas verzögert eintritt. Tranexamsäure wird bei nahezu jedem herzchirurgischen Eingriff ohnehin schon eingesetzt. So kann man ebenfalls die Gerinnung verbessern, aber das findet grundsätzlich immer statt. Dann gibt es noch spezifischere Antagonisten für die entsprechenden Medikamente. Das Andexanet alfa als Antagonist zum Beispiel für Rivaroxaban, Apixaban ist mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen verbunden. Es kam immer wieder zu Thrombosen, auch zu generalisierten Thrombosen, Lungenembolien, Schlaganfällen, so dass das Medikament in den USA zurückgezogen wurde von der Firma, da die FDA mit einer Reduktion oder gar einem Zurückziehen der Zulassung drohte.

Ich muss sagen, ich selbst habe einmal dieses Medikament eingesetzt, einmal und nie wieder, wenn ich so sagen darf. Das war eine Herztransplantation, bei der der Patient bei eingeschränkter Nierenfunktion völlig überladen war mit Apixaban und wir trotz Adsorber immer noch eine erhebliche Wirkung auch im Blut nachweisen konnten. Wir haben dann mehr oder weniger aus der Verzweiflung heraus Andexanet alfa gegeben, was aber mit einer generalisierten Thrombosierung mehr oder weniger in allen Arterien beantwortet wurde und der Patient uns dann leider verstorben ist. Ich kann in dem Fall fast nur davor warnen, Andexanet alfa hier einzusetzen.

Zu Bentracimab, das ist der Antikörper gegen das Ticagrelor, habe ich persönlich keine Erfahrung. Ich kann aber auch hier nur sagen, wenn man diese Medikamente gibt, haben die Patienten oft bereits einen Koronarstent, der zur doppelten Plättchenhemmung oder auch zur Ticagrelor-Gabe geführt hat. Da will man auch keine komplette Antagonisierung von Ticagrelor haben, weil es sonst zur Stent-Thrombose kommen kann. Mein Rat wäre auch, da eher zurückhaltend zu sein, denn das kann eventuell zu überschießenden Effekten führen, die möglicherweise für den Patienten auch deletär enden können. Daher halte ich Drug Removal über den Adsorber für die günstigere Variante. Sie ist schonender, sie entfernt langsamer die Substanzen aus dem Blut. Sie hinterlässt immer noch einen geringen Rest, der aber potenziell vielleicht für den Effekt, den man damit haben will, nötig ist.

00:22:55

Die duale Plättchenhemmung mit ASS und einem weiteren Plättchenhemmer wie Ticagrelor oder Clopidogrel ist oft ein Thema für uns bei Patienten, die mit einer PCI, also einer perkutanen Coronarintervention schon vorbehandelt waren und deswegen bereits Stents haben. Immerhin, die Blutungsrate ist deutlich erhöht, in der Literatur bei bis zu einem Drittel der Patienten. Da wir wissen, dass wir mit dem Adsorber Ticagrelor aus dem Kreislauf herausziehen können, haben wir unsere Daten, nämlich Ticagrelor und ASS und intraoperative Hämoadsorption aus dem STAR-Register verglichen mit Daten aus dem nordrheinwestfälischen Myokardinfarkt-Register. Da sind allerdings Patienten eingeschlossen, bei denen Clopidogrel mit ASS kombiniert wurde. Clopidogrel eignet sich nicht so gut für den Adsorber, weil Clopidogrel eine irreversible Bindung mit den Thrombozyten eingeht, während Ticagrelor eine reversible Bindung eingeht. So kann ein dynamisches Gleichgewicht entstehen und man kann über den Adsorber auch bereits gebundenes Ticagrelor entfernen, während das beim Clopidogrel nur mit dem

Als Antagonist von z. B. Rivaroxaban und Apixaban diente das Arzneimittel Andexanet alfa, das aber wegen nicht unerheblichen Nebenwirkungen vom Markt genommen wurde.

Ticagrelor bindet reversibel an Thrombozyten, Clopidogrel hingegen irreversibel.

überschüssigen Clopidogrel möglich ist, was noch, ohne an Thrombozyten gebunden zu sein, zirkuliert.

Die Blutungsraten wurden verglichen, sowohl aus dem STAR-Register als auch aus dem nordrhein-westfälischen Register. Wir hatten vorhin die UDPB-Blutung, das ist eine Definition, die hauptsächlich von Herzchirurgen kommt. Die BARC-Blutung ist eher eine kardiologische Einteilung. BARC bedeutet Bleeding Academic Research Consortium, und BARC-4 ist ähnlich wie die UDPB-3-Blutung. Das sind in dem Fall mehr als 2000 ml Drainageblut über 24 Stunden, da auch wiederum ungefähr fünf Erythrozytenkonzentrate Transfusionsbedarf, also auch hier wieder die Blutungsmenge als Zielparame-ter.

Vergleicht man die beiden Gruppen miteinander, dann ist der Unterschied bei Gruppe 1, dass die alle das Ticagrelor aus dem STAR-Register bekommen haben, während in Gruppe 2 alle das Clopidogrel bekommen haben. Ansonsten waren die Daten relativ gut vergleichbar. Das Alter in der Gruppe 2, also im nordrhein-westfälischen Register, war etwas höher, genauso wie umgekehrt der Anteil an Niereninsuffizienz in unserem STAR-Register etwas höher war. Macht man ein Propensity-Score-Matching, also schaut, dass man diese Unterschiede herauskürzt, hat man hier deutlich vergleichbare Gruppen. Was man sieht, ist, dass die kardiopulmonale Bypassdauer nahezu identisch ist mit anderthalb Stunden und die OP-Dauer geringfügig eine Viertelstunde länger war in der Gruppe, die mit dem Ticagrelor zu kämpfen hatte. Während im nordrhein-westfälischen Register die OP-Dauer bei ungefähr vier Stunden lag.

00:26:26

Die Rate schwerer BARC-4-Blutung lag in der Clopidogrel-Gruppe bei 32,6 %.

Schaut man auf das Outcome, waren die Ergebnisse signifikant unterschiedlich bezüglich dieser schweren BARC-4-Blutungen. Dazu kam es in 32,6 % in der Clopidogrel-Gruppe, während nur 8,9 % in der Adsorber-Gruppe mit dem Ticagrelor zu verzeichnen waren. Diese fünf EKs wurden bei jedem fünften Patienten in der Clopidogrel-Gruppe erreicht, in der Ticagrelor-Gruppe nur bei 4 % mit dem Adsorber. Auch das Drainageblut über 2000 ml, was die Definition von BARC-4 ist, wurde bei 20 % in der Clopidogrel-Gruppe erreicht versus 5,5 % in der Ticagrelor-Gruppe. Dies war letztlich wieder eine signifikante Verringerung der Blutungsneigung. Auch hier kann man sagen, dass die doppelte Plättchenhemmung in Kombination mit Acetylsalicylsäure, auch wenn das ASS über den Adsorber nicht herausfiltriert wird, dennoch deutlich reduziert werden kann, da man die zweite Komponente, in dem Fall Ticagrelor, sehr gut entfernt bekommt.

Hier ist es noch einmal zusammengefasst, Ticagrelor ist Blutplättchen-reversibel bindend, während Clopidogrel irreversibel ist und sich daher nicht so gut eignet für die Hämoabsorption, wenn man auch sagen kann, man kann den Spillover, also das ungebundene Clopidogrel, dennoch adsorbieren. Muss man bei dem akuten Koronarsyndrom, was durch eine PCI nicht in den Griff zu bekommen ist, eine akute Koronarbypassoperation machen, ist es wesentlich günstiger, wenn die Patienten Ticagrelor genommen haben und nicht Clopidogrel, weil man da über die Hämoabsorption dieses Medikament entfernen kann. Deswegen sage ich bei allen Vorträgen immer den kardiologischen Kollegen, sie sollen lieber Ticagrelor geben als Clopidogrel. Mit dem Ticagrelor haben wir einen Antagonisten an der Hand, was beim Clopidogrel leider nur in sehr eingeschränkter Form zur Verfügung steht.

00:28:35

Noch einmal zurück zur Hämoabsorption von den direkten oralen Antikoagulanzen. Das sind die Patienten, die primär meistens wegen Vorhofflimmerns mit diesen Substanzen behandelt werden. Man kann in vitro, also in solchen Mock-Circulation-Experimenten, sehr schön zeigen, dass zeitabhängig zum Beispiel Rivaroxaban enorm reduziert werden kann. Nach 2 Stunden ist fast gar kein Rivaroxaban mehr in der Zirkulation und nach einer Stunde sind bereits 91 % entfernt. Das Gleiche gilt für Apixaban, was heutzutage das am häufigsten verwendete Xaban in Deutschland darstellt. Auch hier sieht man in sehr kurzer Zeit einen steilen Abfall, wenn man dieses Medikament in einer Zirkulation, also in einem Schlauchsystem, rezirkulieren lässt und über einen Adsorber laufen lässt. So ist bereits nach anderthalb Stunden praktisch keine Substanz mehr nachweisbar.

Das Gleiche kann man für Edoxaban zeigen und für Dabigatran, so dass man letztlich sagen kann, dass alle dieser antithrombotisch wirksamen neueren Antikoagulantien einer Therapie mittels Adsorber zugänglich sind. Daher wurde das Ganze auch bereits in der Klinik eingesetzt. Wir haben schon Daten aus den Registern gesehen. Hier wurde zunächst einmal eine Studie gestartet, die aus finanziellen Gründen frühzeitig abgebrochen wurde. Den Spiegel der Patienten, die eingeschlossen wurden, kann man aber hier

Alle diese antithrombotisch wirksamen neueren Antikoagulantien sind einer Therapie mittels Adsorber zugänglich.

sehen. Die roten Linien stellen die Patienten dar, die diese Sham-Kartusche bekommen haben im Rahmen der randomisierten Studie, in der gar keine Polymerkugeln drin waren. Da liegt die Reduktion, die über die Hämodilution an der Herz-Lungen-Maschine erzielt wird, ungefähr bei 20 bis 30 %.

In der eigentlichen Device-Gruppe, bei den Patienten, die mit dem Adsorber behandelt wurden, können wir sehen, dass die Reduktion bei den bereits für Ticagrelor nachgewiesenen 60 bis 70 % liegt. Man kann auch hier sagen, dass in der Klinik signifikant eine Reduktion der DOAKs erzielt werden kann. Man ist dadurch nicht zwingend daran gebunden, diese 48 bis 72 Stunden abzuwarten vor einer Operation bei Patienten, die mit diesen Medikamenten vorbehandelt sind. Größere randomisierte Studien sind allerdings bislang noch nicht vorhanden und sind sicherlich, bevor man hier endgültige Aussagen treffen kann, noch erforderlich.

Wir haben in unserem STAR-Register noch einmal speziell die Patienten angesehen, die entsprechend mit solchen DOAKs vorbehandelt waren. Das waren letztlich 42 Patienten von einer Großzahl von Patienten, die überwiegend mit Ticagrelor vorbehandelt waren. Man kann wieder sagen, das ist ein typisches herzchirurgisches Patientenaufgebot mit einem Alter durchschnittlich um die 70 Jahre. Der EuroSCORE ist gar nicht so niedrig mit 7,4 %, ein Vorhofflimmern besteht bei der Mehrzahl der Patienten. Das wird hauptsächlich die Indikation gewesen sein für den Einsatz der DOAKs. Die letzte Gabe war innerhalb eines Tages gewesen. Vor 25,5 Stunden im Schnitt war die letzte DOAK-Gabe, so dass man bei diesen Patienten auf jeden Fall unterhalb der empfohlenen 48-Stunden-Absetzphase war.

00:32:19

Auch bei uns waren es hauptsächlich Patienten, die mit Apixaban vorbehandelt waren, ungefähr die Hälfte, ein Viertel mit Rivaroxaban und das restliche Viertel hat sich auf Edoxaban und Dabigatran verteilt. Die kardiopulmonale Bypasszeit lag typischerweise bei 90 bis 110 Minuten und die Klemmzeit bei 67 Minuten. Man muss letztlich davon ausgehen, dass man wahrscheinlich wieder zwei Drittel der Substanz reduzieren konnte, wenn man diese BARC-4, also die schwere Blutung, anschaut. Nur bei 4,8 % der Patienten wurde das gesehen. Das waren letztlich zwei Patienten, bei denen auch eine stärkere, also eine massivere Transfusion, mehr als fünf Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 48 Stunden, nötig war. Da kam es zu einer erhöhten Nachblutung.

Die kardiopulmonale Bypasszeit lag typischerweise bei 90 bis 110 Minuten und die Klemmzeit bei 67 Minuten.

00:33:22

Schaut man sich aber die historischen Daten an, die wir bei unserer Pilotstudie von 2017 publiziert haben, hatten wir bei einem Viertel der Patienten eine BARC-4-Blutung. Hier kann man sagen, dass das offensichtlich klinisch eine deutliche Reduktion dieser Komplikation ist. Wie ich Ihnen ganz zu Anfang bereits gezeigt hatte, sind Nachblutungen kein Pappenstiel. Man muss nicht nur transfundieren, die Patienten haben längere OP-Zeiten, sie haben längere Intensivzeiten und letztlich eine höhere Mortalität. Wir sind sehr froh, dass wir mit diesen Adsorbern die Möglichkeit haben, diesen Schweregrad der Nachblutung und der perioperativen Blutung deutlich zu reduzieren.

00:34:11

Die Interimsauswertung legt nahe, dass es einfach und sicher durchführbar ist und mit einer geringeren Rate an schweren Blutungskomplikationen assoziiert ist. Obwohl die Patienten in 2 Fällen bei diesen 42 Patienten immerhin eine BARC-4-Blutung mit mehr als fünf EKs hatten, kam es tatsächlich noch nicht einmal zu einer Reoperation. Die mussten nicht noch einmal reoperiert werden, sondern konnten mit konservativen Maßnahmen stabilisiert und auch weiter betreut werden. Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit und hoffe, Sie davon überzeugt zu haben, dass wir jetzt auch Patienten, die unter diesen Substanzen stehen, sicher und mit einem niedrigeren Risiko operieren können, und verabschiede mich damit.

Literatur

- Angheloiu, A et al. „In-Vitro Sorbent-Mediated Removal of Edoxaban from Human Plasma and Albumin Solution.“ *Drugs R D* 20, Nr. 3 (May 2020): 217-223.
- Angheloiu, A et al. „Removal of dabigatran using sorbent hemadsorption.“ *Int J Cardiol* 293 (Oct 2019): 73-75.
- Angheloiu, GO et al. „Ticagrelor Removal From Human Blood.“ *JACC Basic Transl Sci* 2, Nr. 2 (Apr 2017): 135-145.
- Cao, D et al. „Reversal and removal of oral antithrombotic drugs in patients with active or perceived imminent bleeding.“ *Eur Heart J* 44, Nr. 20 (May 2023): 1780-1794.
- Collet, JP et al. „2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.“ *European Heart Journal* 42, Nr. 14 (2021): 1289-1367.
- Hansson, E et al. „Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study.“ *Eur Heart J* 37, Nr. 2 (Jan 2016): 189-197.
- Hansson, EC et al. „Platelet inhibition and bleeding complications in cardiac surgery: A review.“ *Scand Cardiovasc J* 50 (2016): 349-354.
- Hassan, K et al. „Bleeding Complications After Use of Novel Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Cardiac Surgery.“ *Ann Thorac Surg* 105, Nr. 3 (Mar 2018): 702-708.
- Hassan, K et al. „Cytosorb Adsorption During Emergency Cardiac Operations in Patients at High Risk of Bleeding.“ *Ann Thorac Surg* 108, Nr. 1 (Jul 2019): 45-51.
- Hassan, K et al. „Intraoperative ticagrelor removal via hemoadsorption during on-pump coronary artery bypass grafting.“ *JTCVS Open*, Sept 2023: 190-196.
- Hassan, K et al. „Removal of Apixaban during Emergency Cardiac Surgery Using Hemoadsorption with a Porous Polymer Bead Sorbent.“ *J. Clin. Med.* 11, Nr. 19 (2022): 5889.
- Kietaibl, S et al. „Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022.“ *Eur J Anaesthesiol*, 2023: 226-304.
- Koertge, A et al. „Extracorporeal Hemoperfusion as a Potential Therapeutic Option for Critical.“ *Blood Purif.* 45, Nr. 1-3 (2018): 126-128.
- Mack, MJ et al. „Randomized, sham-controlled trial of intraoperative ticagrelor removal to reduce perioperative bleeding.“ *J Thorac Cardiovasc Surg*, Jul 2026: 128-137.e4.
- „Safe and Timely Antithrombotic Removal (STAR) Registry.“ *ClinicalTrials.gov* ID NCT05077124. 2025.
- Tripathi, R et al. „Antithrombotic drug removal from whole blood using Haemoabsorption with a porous polymer bead sorbent.“ *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 8, Nr. 8 (Dec 2022): 847-856.
- Whitlock, R. „Intraoperative Removal of Direct Oral Anticoagulants in Patients Undergoing Urgent Cardiothoracic Surgery.“ *EACTS 2025 Annual Meeting*. 2025.

Bildquellen

Titel: © Varos – stock.adobe.com

Impressum

Entfernung von Antithrombotika bei herzchirurgischen Eingriffen

Autor

Prof. Dr. med. Michael Schmoeckel
Facharzt für Herzchirurgie
Herzchirurgische Klinik und Poliklinik
LMU Klinikum – Campus Großhadern
Marchioninistrasse 15
81377 München

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Ärztliche Leitung

Dr. med. Alexander Voigt
Spartaweg 7
97084 Würzburg

Redaktion, Veranstalter und Technik

health&media GmbH
Landwehrstraße 54
64293 Darmstadt
redaktion@arztcme.de
www.arztcme.de

ISSN 2512-9333

Transparenzinformation arztCME

Die Inhalte unserer Veranstaltungen werden produkt- und dienstleistungsneutral gestaltet. Wir bestätigen, dass die wissenschaftliche Leitung und die Referenten potentielle Interessenkonflikte gegenüber den Teilnehmern offenlegen.

Der Referent/Autor Professor Schmoeckel gibt folgende Interessenkonflikte an: CytoSorbents Europe GmbH.

Diese Fortbildung wird für den aktuellen Zertifizierungszeitraum von 12 Monaten mit 7.500 EUR durch CytoSorbents Europe GmbH unterstützt. Die Gesamtaufwendungen der Fortbildung in diesem Zeitraum belaufen sich auf 7.500 EUR.

Diese Fortbildung wird ab dem Start des Zertifizierungszeitraums auf www.arztCME.de online verfügbar sein. Die Transparenzinformationen sind dort ebenfalls auf der Übersichtsseite vorab einsehbar.

Das Online-Lernmodul, die zertifizierende Ärztekammer und den Bearbeitungszeitraum finden Sie unter:

www.arztcm.de/antithrombotika-herzchirurgie

Zur Teilnahme am Test scannen Sie bitte den QR-Code mit Ihrem Mobilgerät.



Lernkontrollfragen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie hoch ist das Mortalitätsrisiko bei massiven Nachblutungen nach herzchirurgischen Eingriffen im Vergleich zu insignifikanter Nachblutung?

 - a. es bleibt etwa gleich
 - b. es ist halb so groß
 - c. es verdoppelt sich
 - d. es verzehnfacht sich
 - e. es ist nur minimal höher

2. Wie lange sollte laut Herstellerempfehlung ein direktes orales Antikoagulans (z. B. Apixaban) vor einer geplanten Herzoperation abgesetzt werden?

 - a. 12 Stunden
 - b. 24 Stunden
 - c. 48 Stunden
 - d. 5 Tage
 - e. 7 Tage

3. Welche Substanzen können nach experimentellen Studien durch einen Adsorber während einer Bypass-Operation aus dem Blut entfernt werden?

 - a. Nur Ticagrelor
 - b. Nur Clopidogrel
 - c. Weder Ticagrelor noch Xabane
 - d. Ticagrelor UND Xabane (z. B. Rivaroxaban, Apixaban)
 - e. Nur Dabigatran

4. Mit welcher Blutflussrate wird der Adsorber typischerweise während der Bypassoperation betrieben?

 - a. 50–100 ml/min
 - b. 100–200 ml/min
 - c. 200–300 ml/min
 - d. 400–500 ml/min
 - e. 600–700 ml/min

5. Um wie viel Prozent konnte der Ticagrelor-Spiegel im Schnitt intraoperativ mithilfe des Adsorbers reduziert werden?

 - a. 10 %
 - b. 33 %
 - c. 50 %
 - d. 67 %
 - e. 99 %

6. Wie viele Patienten müssten mit Adsorber behandelt werden, um eine relevante Einsparung bei Bluttransfusionen, OP- und Intensivzeit zu erzielen (NNT)?

- a. 1
- b. 3
- c. 7
- d. 14
- e. 21

7. Welche Substanz wurde in den USA als Antagonist von Rivaroxaban und Apixaban eingesetzt, aber wegen Nebenwirkungen wie Thrombosen von der Firma zurückgezogen?

- a. Idarucizumab
- b. Tranexamsäure
- c. Andexanet alfa
- d. Unfraktioniertes Heparin
- e. Vitamin K

8. Wodurch unterscheidet sich Ticagrelor von Clopidogrel in Bezug auf die Bindung an Thrombozyten?

- a. Clopidogrel bindet reversibel, Ticagrelor irreversibel
- b. Beide binden irreversibel
- c. Beide binden reversibel
- d. Ticagrelor bindet reversibel, Clopidogrel irreversibel
- e. Keine Bindung an Thrombozyten

9. Wie hoch war die Rate schwerer BARC-4-Blutungen in der Clopidogrel-Gruppe im nordrheinwestfälischen Register?

- a. 8,9 %
- b. 5,5 %
- c. 32,6 %
- d. 16,4 %
- e. 0 %

10. Welcher Vorteil besteht bei Ticagrelor gegenüber Clopidogrel bei der Hämoabsorption?

- a. Es gibt keinen Vorteil
- b. Ticagrelor kann besser adsorbiert werden, da es reversibel gebunden ist. Nur freies Clopidogrel kann adsorbiert werden, da Clopidogrel irreversibel gebunden ist.
- c. Clopidogrel wird besser entfernt
- d. Beide werden gleich gut entfernt
- e. Keines von beiden kann entfernt werden.



Zertifizierte Fortbildung