

# Varicose vein surgery under anti-platelet therapy

## Is perioperative discontinuation of anti-platelet blockers necessary?

Z. T. Miszczak, P.-M. Baier

Chirurgische Abteilung (Chefarzt: Dr. med. Peter-Matthias Baier), Venen-Clinic, Bad Neuenahr-Ahrweiler

### Keywords

Platelet function inhibitors, varicose vein surgery, haemorrhagic complications

### Summary

**Background:** Platelet function inhibitors (PFI) are used for prophylaxis of atherothrombosis. These drugs cause a prolongation of the bleeding time and should eventually be stopped before an elective operation. However, there is a risk that a perioperative pause of PFI lead to acute atherothrombosis. **Objective:** Our aim was to study whether a discontinuation of PFI therapy is necessary to avoid bleeding complications in patients undergoing varicose vein surgery. **Methods:** Selective review of the literature and retrospective analysis of clinical data of our own patients. **Results:** In the years 2002 to 2007 a total of 10 827 patients have been operated on varicose veins, 673 (6.2%) of these aged 32–86 years ( $67 \pm 7.9$ ) receiving permanent PFI therapy: 256 male patients (38.0%) and 417 female (62.0%), 39.1% categorized as ASA III patients: male 11.6%, female 27.5%. 38 patients who continued PFI therapy did not demonstrate haemorrhagic complications and none of those pausing anti-platelet medication experienced thromboembolic complications. The literature survey confirmed our finding that it is not necessary to suspend PFI medication for varicose vein surgery as the bleeding risk can be controlled for by technical means. **Conclusion:** Discontinuation of PFI therapy prior to interventions on varicose veins does not seem to be necessary, further studies are essential though.

### Schlüsselwörter

Thrombozytenfunktionshemmer, Varizenoperation, Blutungskomplikationen

### Zusammenfassung

Für die atherothrombotische Prophylaxe stehen Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) zur Verfügung. Diese Medikamentengruppe bewirkt eine Verlängerung der Blutungszeit und sollte somit vor einer elektiven Operation abgesetzt werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass eine perioperative Pausierung von TFH zu einer akuten Atherothrombose führen kann. **Ziel:** Der Versuch aufzuzeigen, dass zwecks Vermeidung akuter atherothrombotischer Komplikationen ein Absetzen der TFH bei an Krampfadern operierten Kranken nicht unbedingt erforderlich ist. **Methoden:** Selektive Literaturrecherche und Analyse des eigenen Krankengutes. **Ergebnisse:** In den Jahren 2002–2007 wurden 10827 Patienten an Varizen operiert, davon 673 Kranke (6,2%) im Alter 32–86 Jahre ( $67 \pm 7,9$ ) mit dauerhafter TFH-Therapie: 256 (38,0%) Männer und 417 (62,0%) Frauen. Diese Patienten wiesen sogar in 39,1% einen ASA-Status III auf: Männer 11,6%; Frauen 27,5%. Aus der Literaturrecherche geht hervor, dass bei Eingriffen, wo aus technischen Gründen das Blutungsrisiko beherrschbar ist, auf das Absetzen von TFH verzichtet werden kann. Auch bei den 38 Kranken, wo die TFH-Therapie fortgesetzt wurde, beobachteten wir nach standardisierten Kriterien keine hämorrhagischen Komplikationen. **Schlussfolgerung:** Das Absetzen der TFH-Therapie bei an Varizen zu operierenden Patienten scheint nicht erforderlich. Eine weitere Erforschung ist jedoch nötig.

### Varizenoperation und Thrombozytenfunktionshemmer

Ist eine perioperative Pausierung von Thrombozytenfunktionshemmern vor einer Varizenoperation erforderlich?

### Mots clés

Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire, opération pour varices, complications hémorragiques

### Résumé

Nous avons à disposition les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (IAP) pour la prophylaxie de l'artériosclérose. Cette catégorie de médicaments entraîne un allongement du temps de saignement et devrait être interrompue avant une intervention chirurgicale. Il a été cependant prouvé qu'une telle interruption pouvait entraîner une thrombose artérielle aiguë. **But:** Nous avons tenté de démontrer que l'on pouvait opérer sans arrêter les IAP afin d'éviter une complication thrombotique artérielle. **Méthodes:** Recherche dirigée de la littérature et analyse du problème. **Résultats:** Entre 2002 et 2007, 10827 ont été opérés de varices dont 673 (6,2 %) âgés de 32 à 86 ans ( $67 \pm 7,9$ ) avec traitement d'IAP continu : 256 hommes (38%) et 417 femmes (62%). 39,1% d'entre eux montraient un ASA-status III: 11,6% d'hommes; 27,5% de femmes. Il ressort de la littérature que lors d'interventions chirurgicales le risque de saignement est maîtrisable sans que l'arrêt des IAP soit nécessaire. Parmi les 38 patients qui n'ont pas interrompu le traitement par IAP, aucune complication hémorragique n'a été observée selon les critères standardisés. **Conclusion:** L'arrêt d'un traitement par IAP chez des patients variqueux à opérer ne semble pas nécessaire. Une recherche complémentaire est cependant nécessaire.

### Opération de varices et inhibition de l'agrégation plaquettaire

Un arrêt péri-opératoire d'un traitement par inhibiteur de l'activation plaquettaire est-il nécessaire avant une opération de varices?

Phlebologie 2008; 37: 287–291

Given the ageing of the population in Europe, we can reckon with an increasing number of patients who will be on antiplatelet therapy (APT) as a consequence of coronary heart disease (CHD), after a thrombotic episode and be-

cause of peripheral artery disease. Since the prevalence of varicose veins increases with age (28), it can be assumed that under these circumstances, surgeons performing venous procedures will be increasingly confronted with older patients who are on long-term

APT due to chronic venous insufficiency (CVI).

The intake of anti-platelet blockers such as acetylsalicylic acid (ASA) and / or Clopidrogel, leads to a disruption of haemostasis (19) that is manifest by a prolonged bleed-

Received: May 7, 2008; accepted in revised form: August 23, 2008

Phlebologie 6/2008

indication	men	women	total
coronary heart disease	108	157	265
status post PTCA/ stent	31	38	69
status post ACBO	16	6	22
status post myocardial infarction	14	16	30
peripheral artery disease	31	24	55
status post bypass surgery	7	0	7
status post stroke	13	16	29
status post transient ischaemic attack	7	23	30
carotid artery stenosis	6	14	20
status post abdominal aorta prosthesis	4	0	4
heart valve incompetence	9	14	21
cardiac rhythm disturbance	12	32	34
diabetes mellitus	46	82	128
thrombophilic diathesis	13	30	33
others	29	37	66

PTCA: percutaneous coronary angioplasty, ACBO: aortocoronary bypass operation

**Tab. 1**  
Indications for platelet function inhibitors in 673 patients (256 men and 417 women); double citations possible

ing time (16). Since the continuation of APT presents a serious risk in surgery, it should be discontinued before an elective procedure.

The reports about early and late atherothromboses or stent thromboses after discontinuation of ASA and / or Clopidogrel are interesting (13, 14, 18). A review based on retrospective studies of a total of 49,500 patients, shows that in 10.2% of the patients, the preoperative discontinuation of ASA leads to an acute cardiovascular syndrome 9–26 days later, and also to cerebrovascular and peripheral artery atherothrombotic events (4). By this estimate, a considerably higher number of severe acute atherothrombotic complications occur following an interruption of APT than the number of haemorrhagic complications prevented by continuing therapy. Consequently, the question

arises of whether ASA and / or Clopidogrel need to be discontinued before up-coming varices surgery where the risk of bleeding during surgery as well as post-operatively, can be controlled by a suitable surgical technique and compression therapy.

## Patients, methods

This work is based on selective research of the literature and our own group of patients on long-term APT, who underwent a surgical reconstruction of the superficial venous system as in-patients in our Varicose Vein Clinic between January 2002 and December 2007. The following patient data was retrospectively collected from the medical documentation: age and gender, indications for APT, ASA risk classification (American Society of Anaesthesiologists), and for patients under APT, also the type of surgery and any bleeding complications occurring up until the 14<sup>th</sup> postoperative day.

In order to determine haemorrhagic complications, the following criteria according to Miszczak (23) were used.

- postoperative anaemia due to blood loss with a haemoglobin for men of <12.5g/dl and for women <11.5g/dl
- haematoma requiring evacuation.

- Marked haematoma or infiltrate larger than normally found on average in a varices operation, and requiring after care for longer than four weeks.

## Results

Between January 2002 and December 2007, 10 827 patients were operated on as in-patients for varicose veins: 2426 (22.4%) men, and 8401 (77.6%) women. From these patients, 673 (6.2%) aged between 32 and 86 years, ( $67 \pm 7.9$ ), were on APT. Under long-term APT, were 256 (38.0%) men between the ages of 41 and 84 years, ( $64.1 \pm 6.0$ ) and 417 (62.0%) women between the ages of 32 and 86 years ( $68.5 \pm 7.6$ ). The indications for APT using ASA and Clopidogrel (641 and 32 patients respectively) are given in Table 1.

The ASA status of the patients operated on while taking APT, after anaesthetic assessment, is summarised in Table 2 and Figure 1.

In the case of 38 patients, it was decided preoperatively to continue the APT and to operate under this treatment. The type of surgery is shown in Table 3. No haemorrhagic complications occurred in these patients either during or after surgery.

## Discussion

### Thrombopoiesis and thrombocyte function

Thrombocytes are essential for an intact haemostasis, but are also responsible for thrombo-embolic events in the presence of atheromatous changes of the vessel wall.

Thrombocytes come from megacaryocytes, whereby there is a simultaneous stimulation of thrombopoietin, which results in the proliferation and stimulation of megacaryocyte precursors. (2, 11) Through repeated endomitotic division, the megacaryocytes generally stop after the formation of eight cell colonies. The thrombocytes are released through fragmentation of the extensive cytoplasm with countless

**Tab. 2** ASA-classification in the total population

ASA classification	gender		total	
	men	women	n	%
I	85	70	155	23
II	93	162	255	37.9
III	78	185	263	39.1
total	256	417	673	100

organelles. 1000–4000 thrombocytes are produced from each megacaryocyte. The maturation of the determinate precursor to a mature thrombocyte takes about 5–10 days. Every day an average of  $35 \cdot 10^9$  thrombocytes/kg body weight are produced. About 70% of the thrombocytes are in the blood, and about 30% are selectively stored in the spleen (spleen-pool). The thrombocytes have a life span of 7–12 days in the circulation. After this they are recognised as aged and are eliminated by the reticulo-endothelial system. (3, 26, 27)

As cellular elements of the haemostasis system, thrombocytes perform important functions. A thrombocyte is made up of

- a peripheral zone, which is chiefly responsible for the adhesion,
- sol-gel zone, which serves for contractility, and
- organelle zone with secretary function.

Most important for the characteristic surface antigens of the thrombocyte are the glycoproteides of the cell membrane, which act as agents of interaction with the cellular surfaces of other thrombocytes or plasma proteins. (7) By way of adhesion to exposed sub-endothelial structures, the thrombocytes form a haemostatically effective clot in response to vessel damage. Through the activation of the plasma coagulation factors, they encourage thrombin formation on their surface. Furthermore, they contribute to wound healing through the release of thrombocyte substances, which cause vasoconstriction, thrombocyte aggregation and the acceleration of plasma coagulation (5, 12, 29).

## Thrombocyte function inhibitors

Medications that block thrombocyte function are used

- for secondary recurrence prophylaxis of atherothrombotic complications.
- for reocclusion prophylaxis after bypass surgery.
- during interventional cardiology procedures.
- as primary prevention against atherosclerosis in diabetes mellitus

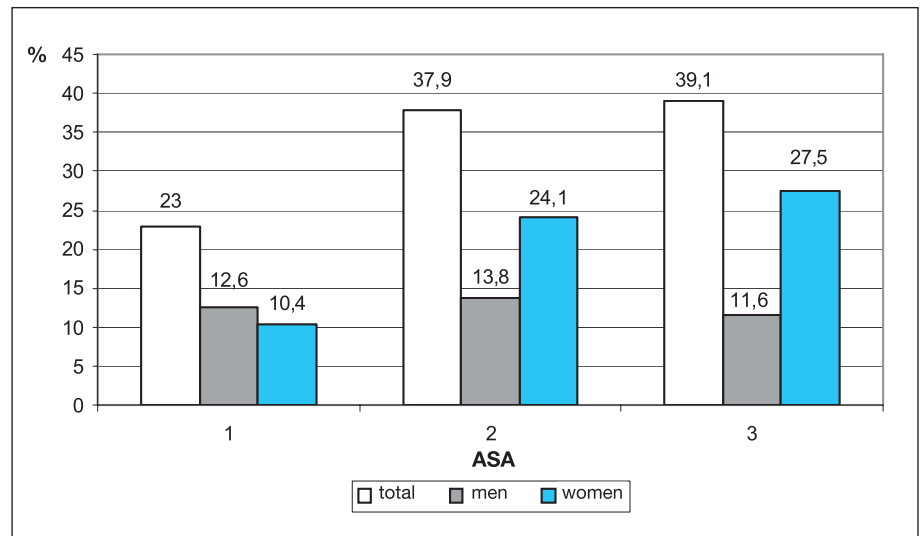


Fig. 1 ASA categories in the total group (n=673) by gender (256 men, 417 women)

Tab. 3

Surgery in 38 patients (59 extremities) where the administration of platelet aggregation blockers was continued

type of operation		number	%
crossectomy and stripping of the venous saphenous	magna	42	71.2
	parva	8	13.6
revision of	groin	4	6.8
	popliteal fossa	1	1.7
stripping of branch varices, ligation of perforating vessel		3	5.0
endoscopic subfascial dissection of perforating vessel		1	1.7
total		59	100

Currently three groups of medications are used clinically for the therapeutic inhibition of thrombocyte coagulation:

- acetylsalicylic acid (ASA),
- adenodiphosphat (ADP) receptor antagonists: Thienopyridine (e.g. Ticlopidin<sup>®</sup>, Tiklyd<sup>®</sup>) and Clopidrogel. (e.g. Iscover<sup>®</sup> and Plavix<sup>®</sup>),
- glycoprotein-IIb/IIIa receptor antagonists (Abciximab<sup>®</sup>, Eptifibatit<sup>®</sup>, Tirofiban<sup>®</sup>)

The commonest APT medications in everyday medical use are ASA and Clopidrogel. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors are primarily used in cardiology. They effectively reduce ischaemic events in patients who have undergone a percutaneous coronary intervention. (6, 7, 10, 15, 32)

After taking ASA 100mg, the maximum ASA plasma level is already reached after about 30 minutes. ASA alkylates a reactive serine in the cyclooxygenase (COX) and inactivates the enzyme with consecutive inhibition of prostaglandin and thromboxansynthesis. Since thrombocytes do not have a nucleus, they are not able to synthesise new COX, and the cyclooxygenase is blocked for the whole life span of the thrombocyte (6, 7, 15, 27, 32)

The ADP receptor antagonists Clopidrogel and Ticlopid are thienopyridinderivate, which inhibit thrombocyte adhesion to the sub-endothelium and inhibit the intimal proliferation.

After taking 400 mg of Clopidrogel, its APT effect already develops after 2 hours, reaching a maximum at 6–72 hours. This ef-

fect lasts until four to ten days after discontinuation of the administration (6, 9, 12, 26).

## Surgery with and without APT

Every operation carries its own individual risk of bleeding. Haemorrhagic complications can be a consequence of imprecise intraoperative haemostasis, which depends on the complexity of the site and the experience of the operator. They can also occur as a result of a congenital or acquired abnormality of haemostasis e.g. after taking anti-platelet blockers. In principle, the continuation of APT represents an increased risk of bleeding complications. It has, however, been demonstrated in aorto-coronary bypass surgery, that, when compared with patients whose APT has been discontinued, patients who continue taking anti-platelet blockers have a 4.5 fold increased requirement for repeat surgery for complications associated with bleeding, and a 2.5 fold increased need of packed cells, but that the operative mortality because of a smaller number of ischaemic complications, remains unchanged. Also in other surgical fields or invasive procedures, given the fact of differing degrees of bleeding complications, the APT can be continued e.g. colonoscopy, including polypectomy, in diagnostic measures with heart catheters, including planned PTCA, or in tooth extraction (1, 17, 30, 31)

Burger et al. (4) showed that when ASA is discontinued preoperatively, 10.2% of the patients developed an acute coronary symptom complex  $8.5 \pm 3.6$  days later.

Although the ratio of haemorrhagic complications in the group where APT was continued was 1.5 times higher, there was not a greater intensity of these bleeding complications, with the exception of intracranial operations or transurethral prostatectomy.

The perioperative discontinuation of ASA can even lead to acute cerebrovascular events several weeks later (after  $14.3 \pm 11.3$  days) or for acute PVD ( $25.8 \pm 18.1$  days) (8, 14). In these cases, older patients – often with CHD – are especially at risk (13).

In this paper, the age of the group of patients undergoing APT was  $67 \pm 7.9$  years

old, whereby the women were on average 4.4 years older than the men and represented 62% of this group. These patients showed evidence preoperatively of changes in their general condition and, furthermore, 39.1% had cardiac, pulmonary, cerebrovascular or metabolic disease, which restricted their functional performance. According to anaesthetic estimation, they were classified as ASA class III. The women had a clearly worse ASA status than the men. (diag. 1). 10.3% of the patients aged 65 or older who were operated on in our clinic, had an ASA status III (22). From this, it emerges that patients undergoing APT are classified as ASA class III approximately four times more frequently than the rest of the over 65 year olds. Thus these patients pose a special risk for acute cardiovascular, cerebrovascular or PAD complications after the discontinuation of APT treatment.

Varicose vein surgery is one of the most commonly performed procedures in Germany. In the adult population, 4.5% of the men and 8.8% of the women undergo varicose surgery. (28). In 2002, 168 627 varicose veins operations were carried out as inpatient procedures. 158 349 varicose veins procedures were carried out in 2001 by doctors in ambulatory clinics (25). Out of a total of 10 827 operations, 6.2% of our patients were taking anti-platelet blockers. It can be assumed that about 20 000 patients taking anti-platelet blockers undergo operative treatment of varicosities every year in Germany.

Although varicose surgery is usually associated with haematoma formation, there is a relatively low risk of bleeding. The reason for this is the technical control of the intra and postoperative risk of bleeding. With suitable surgical technique and postoperative care, haemorrhagic complications can be considerably minimised even in those patients anti-coagulated with vitamin K antagonists, who have a considerably higher tendency to bleed (23). 38 patients in this study who were operated on under continuation of APT, did not experience any bleeding complications either during or after surgery.

The results of this small group of patients have no significance in terms of classical vascular surgery under APT. However, as a

pilot study, they can, to a certain extent, provide the information that the patients have no significantly increased risk of bleeding. Haemorrhagic complications, which are associated with a prolonged bleeding time under anti-platelet blocker use, can successfully be avoided by skilled operative technique, with electrocoagulation, in special cases with the local use of fibrinogen containing sponges to improve haemostasis, and with adequate post operative compression. Thus it would seem that this group of patients could be operated on without discontinuation of treatment. An exception to this is patients who undergo surgery under spinal anaesthesia. Their APT should be discontinued before surgery.

Hippocrates principle *primum nihil nocere* (21), the guiding theme for physicians, should also be observed in the case of patients on APT undergoing varicose vein surgery.

## Conclusion

It would appear that it is not necessary to discontinue anti platelet therapy perioperatively in patients undergoing varicose vein surgery, where an acute coronary syndrome, acute cerebrovascular event, or atheroembolic event in peripheral artery disease are to be avoided, because of the ability to control the increased tendency to bleed. However more research is necessary.

## References

1. Allrad RH, Baart JA. Antithrombotic therapy and dental surgery with bleeding. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2004; 111: 428–485.
2. Archimbaud E, Ottmann OG, Yin JA et al. A randomized, double-blind placebo-controlled study with pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) as an adjunct to chemotherapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94: 3694–3701.
3. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of “hypersplenic” thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45: 645–657.
4. Burger W, Chemnitz J-M, Kneissel GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks with ist continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399–414.

5. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068–2101.
6. Caprie Steering Committee: A randomised blind trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
7. Collier BS. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future direction. *Thromb Haemost* 2001; 86: 427–443.
8. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–2367.
9. Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997; 54: 745–750.
10. Cura FA, Bhatt DL, Lincoff AM et al. Pronounced benefit of coronary stenting and adjunctive platelet glykoprotein IIb/IIIa inhibition in complex atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 102: 28–34.
11. Eaton DL, de Sauvage FJ. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis. *Exp Hematol* 1997; 25: 1–7.
12. Gawaz M (ed). *Das Blutplättchen*. Stuttgart: Thieme 2001.
13. Gerson MC, Hurst JM, Hertzberg VS et al. Prediction of cardiac and pulmonary complications related to elective abdominal and noncardiac thoracic surgery in geriatric patients. *Am J Med* 1990; 88: 101–107.
14. Grines CL, Bonow RO, Casey DE et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 734–739.
15. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA et al. A prospective, blind determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961–965.
16. Harrison P. The role PFA-100® testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br J Haematol* 2005; 130: 3–10.
17. Hui AJ, Wong RM. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 44–48.
18. Kapetanakis EI, Medlam DA. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: The cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005; 26: 576–583.
19. Koscielny J, Radtke H, Ziemer S et al. Normalisierung der Thrombozytenfunktion durch Desmopression. Präoperativer Einsatz bei durch Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidale Analgetika induzierter Thrombozytopathie. *Anästhesie Intensivmedizin* 1995; 36: 205–219.
20. Kozek-Langenecker SA, Fries D, Gütl M et al. Lokoregionalanästhesien unter gerinnungshemmender Medikation. *Der Anaesthesist* 2005; 54: 476–484.
21. Littré E. *Introduction et commentaires médicaux sur tous les livres Hippocratiques*, 10. vols. Paris 1839–1861; 8: 476–509.
22. Miszczak Z, Baier P-M. Varizenoperation bei älteren Menschen. Prospektive Studie bei 117 Patienten im Alter  $\geq 65$  Jahre. *Vasomed* 2008; 20: 13–17.
23. Miszczak Z. Varizenoperation bei Patienten unter oraler Antikoagulation. *Phlebologie* 2008; 37: 73–81.
24. Müller I, Besta F, Schulz C et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stabile angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783–787.
25. Noppeney T, Eckstein HH, Niedermeier H et al. Ergebnisse des Qualitätssicherungsprojekts Varizenchirurgie der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie. *Gefäßchirurgie* 2005; 10: 121–128.
26. Oh JJ, Robon MJ, Akers WS. Optimizing antiplatelet and anticoagulant agents in the perioperative orthopedic surgery patients. *Orthopedics* 2005; 28/5: 453–458.
27. Patrono C, Collier B, Fitz-Gerald GA et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness and side effects: the Seventh SCCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 234–264.
28. Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 2003; 3: 1–14.
29. Reiniger AJ, Heinen HF, Schumann H et al. Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high stress. *Blood* 2006; 107: 3537–3545.
30. Schepke M, Pöttsch B. Leitlinien der DGVS, Endoskopie bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. [www.DCVS.de/Leitlinien/1.3.Blutungsrisiko.pdf](http://www.DCVS.de/Leitlinien/1.3.Blutungsrisiko.pdf).
31. Steinhubl SR, Berger PB. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
32. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.

**Correspondence to:**

Dr. med. Dr. Zbigniew Tadeusz Miszczak  
 Chirurgische Abteilung der Venen-Clinic  
 Hochstr. 23, 53474 Bad Neuenahr-Ahrweiler  
 E-Mail: z.miszczak@t-online.de

# Varizenoperation und Thrombozytenfunktionshemmer

## Ist eine perioperative Pausierung von Thrombozytenfunktionshemmern vor einer Varizenoperation erforderlich?

Z. T. Miszczak, P.-M. Baier

Chirurgische Abteilung (Chefarzt: Dr. med. Peter-Matthias Baier), Venen-Clinic, Bad Neuenahr-Ahrweiler

### Schlüsselwörter

Thrombozytenfunktionshemmer, Varizenoperation, Blutungskomplikationen

### Zusammenfassung

Für die atherothrombotische Prophylaxe stehen Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) zur Verfügung. Diese Medikamentengruppe bewirkt eine Verlängerung der Blutungszeit und sollte somit vor einer elektiven Operation abgesetzt werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass eine perioperative Pausierung von TFH zu einer akuten Atherothrombose führen kann. **Ziel:** Der Versuch aufzuzeigen, dass zwecks Vermeidung akuter atherothrombotischer Komplikationen ein Absetzen der TFH bei an Krampfadern operierten Kranken nicht unbedingt erforderlich ist. **Methoden:** Selektive Literaturrecherche und Analyse des eigenen Krankengutes. **Ergebnisse:** In den Jahren 2002–2007 wurden 10827 Patienten an Varizen operiert, davon 673 Kranke (6,2%) im Alter 32–86 Jahre ( $67 \pm 7,9$ ) mit dauerhafter TFH-Therapie: 256 (38,0%) Männer und 417 (62,0%) Frauen. Diese Patienten wiesen sogar in 39,1% einen ASA-Status III auf: Männer 11,6%; Frauen 27,5%. Aus der Literaturrecherche geht hervor, dass bei Eingriffen, wo aus technischen Gründen das Blutungsrisiko beherrschbar ist, auf das Absetzen von TFH verzichtet werden kann. Auch bei den 38 Kranken, wo die TFH-Therapie fortgesetzt wurde, beobachteten wir nach standardisierten Kriterien keine hämorrhagischen Komplikationen. **Schlussfolgerung:** Das Absetzen der TFH-Therapie bei an Varizen zu operierenden Patienten scheint nicht erforderlich. Eine weitere Erforschung ist jedoch nötig.

Phlebologie 2008; 37: 287–291

**A**ngesichts der Altersentwicklung der europäischen Bevölkerung ist mit einer zunehmenden Zahl von Patienten zu rechnen, die wegen einer koronaren Herzerkrankung (KHK), nach zerebroischämischen Ereignissen und

wegen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) mit Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) behandelt werden. Da die Prävalenz der Varikosis mit dem Lebensalter zunimmt (28), ist anzunehmen, dass in dieser Konstellation die

Phlebochirurgen öfter mit älteren Kranken mit chronischer venöser Insuffizienz (CVI) unter TFH-Langzeittherapie konfrontiert werden.

Die Einnahme von TFH wie Azetylsalicylsäure (ASS) und/oder Clopidogrel führt

Eingegangen: 7. Mai 2008; angenommen mit Revision: 23. August 2008

Phlebologie 6/2008

Indikation	Männer	Frauen	insgesamt
koronare Herzkrankheit	108	157	265
Zustand nach PTCA / Stent	31	38	69
Zustand nach ACBO	16	6	22
Zustand nach Herzinfarkt	14	16	30
periphere arterielle Verschlusskrankheit	31	24	55
Zustand nach Bypass-Operation	7	0	7
Zustand nach Apoplex	13	16	29
Zustand nach transitorisch ischämischer Attacke	7	23	30
A.-carotis-Stenose	6	14	20
Zustand nach Bauchaorta-Prothese	4	0	4
Herzklappeninsuffizienz	9	14	21
Herzrhythmusstörungen	12	32	34
Diabetes mellitus	46	82	128
thrombophile Diathese	13	30	33
andere	29	37	66

PTCA: perkutane transluminale koronare Angioplastie, ACBO: aortokoronare Bypass-Operation

zu einer Hämostasestörung (19), die sich in einer verlängerten Blutungszeit manifestiert (16). Da die Fortführung der TFH-Therapie ein ernsthaftes Blutungsrisiko bei Operationen darstellt, sollte sie vor einem elektiven Eingriff abgesetzt werden.

Interessant sind die Berichte über frühe und späte Atherothrombosen oder Stentthrombosen nach Absetzen von ASS und/oder Clopidogrel (13, 14, 18). Eine auf retrospektiven Studien an insgesamt 49 500 Patienten basierende Übersicht zeigt, dass die präoperative Pausierung von ASS 9 bis 26 Tage später in 10,2% zu akuten kardiovaskulären Syndromen, aber auch zu zerebrovaskulären und peripheren arteriellen atherothrombotischen Ereignissen führte (4). Nach dieser Berechnung bewirkt eine Pausierung von TFH, dass wesentlich mehr schwere akute atherothrombotische Komplikationen auftreten als hämorrhagische Komplikationen durch ihr Absetzen verhindert werden. Somit entsteht die Frage, ob eine ASS- und/oder Clopidogrel-Medikation bei einer anstehenden Varizenoperation, wo ein intra- und postoperatives Blutungsrisiko durch eine entsprechende Operationstechnik und Kompressionstherapie beherrschbar ist, abgesetzt werden muss.

## Patienten, Methoden

Diese Arbeit basiert auf selektiver Literaturrecherche und dem eigenen Patientenkollektiv unter Langzeit-TFH-Therapie, bei dem eine operative Sanierung des oberflächlichen Venensystems im Zeitraum von Januar 2002 bis Dezember 2007 in der Venen-Clinic stationär durchgeführt wurde. Folgende Patientendaten wurden aus der ärztlichen Dokumentation retrospektiv erhoben: Alter und Geschlecht, Indikation zu TFH-Therapie, ASA-Risikoklassifizierung (American Society Anesthesiologists), darüber hinaus bei Kranken unter TFH-Therapie die Art der Operation sowie eventuelle Blutungskomplikationen bis zum 14. postoperativen Tag.

Zur Feststellung hämorrhagischer Komplikationen wurden folgende Kriterien nach Miszczak (23) verwandt:

Tab. 2 ASA-Klassen im Gesamtkollektiv

ASA-Klasse	Geschlecht		insgesamt	
	Männer	Frauen	n	%
I	85	70	155	23
II	93	162	255	37,9
III	78	185	263	39,1
total	256	417	673	100

Tab. 1

Indikation zur thrombozytenaggregationshemmenden Therapie bei 673 Patienten (256 Männer und 417 Frauen); Doppelnennungen möglich

- postoperative Blutungsanämie mit Hämoglobin bei Männern < 12,5 g/dl und bei Frauen < 11,5 g/dl,
- ausräumungsbedürftige Hämatome,
- ausgeprägte Hämatome bzw. Infiltrationen, die größer als bei einer durchschnittlichen Varizenoperation ausfielen, und deren Nachbehandlung länger als vier Wochen dauerte.

## Ergebnisse

Von Januar 2002 bis Dezember 2007 wurden 10 827 Patienten stationär an Krampfadern operiert: 2426 (22,4%) Männer und 8401 (77,6%) Frauen, davon 673 (6,2%) im Alter von 32 bis 86 Jahren ( $67 \pm 7,9$ ) mit TFH-Therapie. Unter dauerhafter TFH-Medikation befanden sich 256 (38,0%) Männer im Alter von 41 bis 84 Jahren ( $64,1 \pm 6,0$ ) und 417 (62,0%) Frauen im Alter von 32 bis 86 Jahren ( $68,5 \pm 7,6$ ). Die Indikation zur TFH-Therapie mittels ASS (641 Patienten) bzw. Clopidogrel (32 Patienten) geht aus Tabelle 1 hervor.

Der ASA-Status der unter TFH-Behandlung operierten Patienten nach anästhesiologischer Einschätzung ist in Tabelle 2 und Abbildung 1 zusammengefasst.

Präoperativ wurde bei 38 Kranken eine TFH-Therapie nicht abgesetzt und entschieden, unter Fortsetzung dieser Therapie zu operieren. Die Art der Operationen zeigt die Tabelle 3. Bei diesen Kranken traten keine intra- oder postoperativen hämorrhagischen Komplikationen auf.

## Diskussion

### Thrombopoese und Thrombozytenfunktion

Thrombozyten (TZ) sind für eine intakte Hämostase lebenswichtig, sind aber auch bei atheromatösen Veränderungen der Gefäßwandstruktur für thromboembolische Ereignisse verantwortlich.

TZ entstehen aus Megakariozyten (MKZ), wobei es dabei für die Proliferation

und Differenzierung megakariozytärer Vorläufer zu einer Stimulation von Thrombopoetin kommt (2, 11). Durch wiederholte endomitotische Teilung kommen die MKZ in der Regel nach Bildung von acht Zellkernen zum Stillstand. Durch Fragmentation des umfangreichen Zytoplasmas mit zahlreichen Organellen lösen sich die TZ. Aus jedem MKZ entstehen 1000–4000 TZ. Die Reifung der determinierten Vorläufer zu reifen TZ dauert etwa 5–10 Tage. Täglich werden durchschnittlich  $35 \cdot 10^9$  TZ/kg Körpergewicht produziert. Etwa 70% der TZ befindet sich im Blut und ca. 30% sind in der Milz selektiv gespeichert (Milz-Pool). In der Zirkulation haben TZ eine Lebensdauer von 7 bis 12 Tagen. Danach werden sie als gealtert erkannt und durch das retikuloendotheliale System eliminiert (3, 26, 27).

TZ erfüllen als zelluläre Elemente des Hämostasesystems wichtige Funktionen. Ein TZ setzt sich zusammen aus der

- peripheren Zone, die vor allem für die Adhäsion verantwortlich ist,
- Sol-Gel-Zone, die der Kontraktion dient, und
- Organellzone mit sekretischer Funktion.

Die wichtigsten für die TZ charakteristischen Oberflächenantigene sind die Glykoproteide der Zellmembrane, welche die Interaktion mit zellulären Oberflächen, anderen TZ oder Plasmaproteinen vermitteln (7). Durch Adhäsion an freigelegten subendothelialen Strukturen sorgen die TZ nach Gefäßverletzung für die Entstehung eines hämostatisch wirksamen Pfropfes. Durch Aktivierung der plasmatischen Gerinnungsfaktoren fördern sie die Thrombinbildung auf ihrer Oberfläche. Darüber hinaus tragen sie zur Wundheilung durch die Freisetzung von TZ-Inhaltsstoffen bei, welche die Vasokonstriktion, die Thrombozytenaggregation und die Akzeleration der plasmatischen Gerinnung bewirken (5, 12, 29).

## Thrombozytenfunktionshemmer

Medikamente, die die Thrombozytenfunktion hemmen, werden eingesetzt

- in der sekundären Rezidivprophylaxe von atherothrombotischen Komplikationen,

**Tab. 3**  
Operationen bei 38 Patienten (59 Extremitäten) bei Fortsetzung der thrombozytenaggregationshemmenden Therapie

Art der Operation		Anzahl	%
Krossektomie und Stripping der	Vena saphena magna	42	71,2
	Vena saphena parva	8	13,6
Revision der	Leiste	4	6,8
	Fossa poplitea	1	1,7
Astvarizenexhairese, Perforans-Ligaturen		3	5,0
endoskopisch subfasziale Perforantendissektionen		1	1,7
insgesamt		59	100

- in der Reokklusionsprophylaxe nach Bypass-Operation und
- bei interventionellen kardiologischen Eingriffen oder
- als primäre atherosklerotische Prävention bei Diabetes mellitus.

Klinische Anwendung finden aktuell drei Gruppen von Medikamenten, die therapeutisch zur Inhibition der thrombozytären Gerinnung verwendet werden:

- Azetylsalizylsäure (ASS),
- Adenodiphosphat(ADP)-Rezeptorantagonisten: Thienopyridine (z. B. Ticlopidin<sup>®</sup>, Tiklyd<sup>®</sup>) und Clopidogrel (z. B. Iscover<sup>®</sup> und Plavix<sup>®</sup>),
- Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Abciximab<sup>®</sup>, Eptifibatil<sup>®</sup>, Triofiban<sup>®</sup>).

Die häufigsten TFH-Medikamente im medizinischen Alltag sind ASS und Clopidogrel. Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren werden vor allem in der Kardiologie eingesetzt. Sie reduzieren effektiv ischämische Ereignisse bei Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterzogen haben (6, 7, 10, 15, 32).

Nach Einnahme von ASS 100 mg stellt sich der maximale ASS-Plasmaspiegel bereits nach ca. 30 Minuten ein. ASS alkyliert ein reaktives Serin in der Zyklusoxigenase (COX) und inaktiviert das Enzym mit konsekutiver Inhibition der Prostaglandin- und der Thromboxansynthese. Da TZ keinen Zellkern besitzen, sind sie nicht in der Lage, COX neu zu synthetisieren, die Zyklusoxigenase ist für die gesamte thrombozytäre Lebensdauer irreversibel blockiert (6, 7, 15, 27, 32).

Die ADP-Rezeptorantagonisten Clopidogrel und Ticlopidin sind Thienopyridinde-

ivate, welche die TZ-Adhäsion an das Subendothel inhibieren und die Intimaprolieration hemmen. Eine Einnahme von 400 mg Clopidogrel entfaltet ihre TFH-Wirkung schon nach 2 Stunden mit einem Maximum bei 6–72 Stunden. Dieser Effekt hält nach Absetzen vier bis zehn Tage an (6, 9, 12, 26).

## Operation mit und ohne TFH

Bei jeder Operation besteht ein individuelles Blutungsrisiko. Hämorrhagische Komplikationen können durch eine unpräzise intraoperative Blutstillung entstehen, was von der Komplexität des Situs und von der Erfahrung des Operateurs abhängt. Sie können auch in Folge einer angeborenen oder erworbenen Hämostasestörung auftreten, z. B. nach der Einnahme von TFH. Die Fortführung der TFH-Therapie stellt prinzipiell ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen dar. Es wurde jedoch gezeigt, dass sich in der aorto-koronaren Bypass-Chirurgie bei Patienten unter fortgeführter im Vergleich zu pausierter TFH-Therapie das Risiko einer blutungsassoziierten Reoperation oder der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten 4,5- bzw. 2,5fach erhöht, die Operationsmortalität aber auf Grund einer geringeren Zahl von ischämischen Komplikationen unverändert bleibt (18). Auch in anderen chirurgischen Gebieten oder invasiven Maßnahmen kann auf Grund des unterschiedlichen Schweregrades der Blutungskomplikationen die TFH-Therapie fortgeführt werden, z. B. bei Koloskopien, auch mit Polypektomie, bei Herzkatheterdiagnostik, auch mit geplanter PTCA, oder bei Zahnextraktion (1, 17, 30, 31).

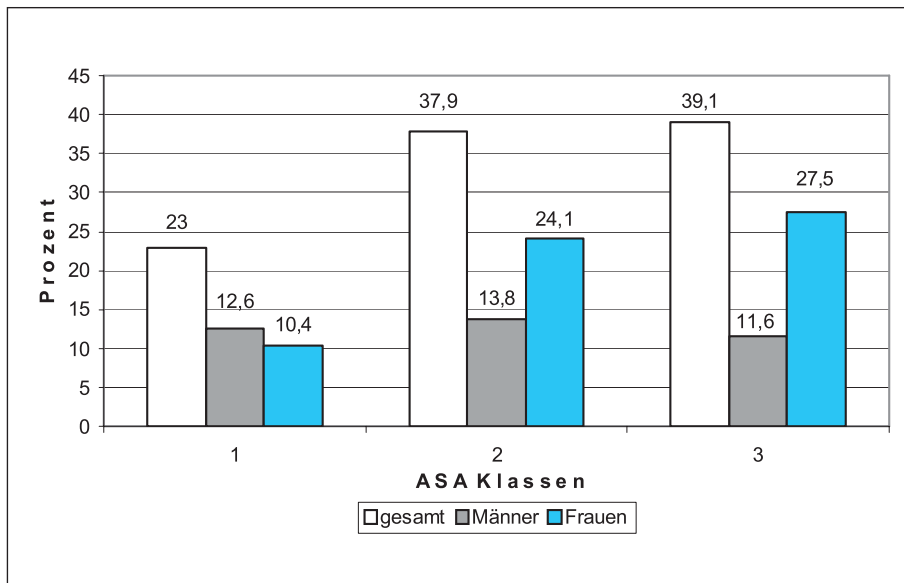


Abb. 1 ASA-Klassen im Gesamtkollektiv (n = 673) unter Berücksichtigung des Geschlechts (256 Männer, 417 Frauen)

Burger et al. (4) zeigten, dass das präoperative Absetzen von ASS  $8,5 \pm 3,6$  Tage später bei 10,2% der Patienten das Auftreten eines akuten kardiovaskulären Symptomenkomplexes verursachte. Obwohl die Rate an hämorrhagischen Komplikationen bei den unter Fortführung der TFH-Therapie Operierten 1,5fach erhöht war, kam es nicht zu einer höheren Intensität dieser Blutungskomplikationen mit Ausnahme von intrakraniellen Operationen oder einer transurethralen Prostatektomie. Die perioperative Pausierung von ASS kann sogar einige Wochen später Ursache für akute zerebrovaskuläre Ereignisse (nach  $14,3 \pm 11,3$  Tagen) oder für akute pAVK ( $25,8 \pm 18,1$  Tagen) sein (8, 14). In diesen Fällen sind insbesondere ältere Patienten – häufig mit KHK – risikobehaftet (13).

Beim Patientenkollektiv dieser Arbeit betrug das Lebensalter unter TFH-Therapie  $67 \pm 7,9$  Jahre, wobei die Frauen durchschnittlich um 4,4 Jahre älter als die Männer waren und 62,0% dieses Kollektivs bildeten. Diese Patienten zeigten präoperativ Veränderungen ihres Allgemeinzustandes und darüber hinaus in 39,1% die Leistungsfähigkeit einschränkende kardiale, pulmonale, zerebrovaskuläre oder metabolische Erkrankungen. Nach anästhesiologischer Einschätzung wurden sie in die ASA-Klasse III eingestuft. Die Frauen wiesen dabei ei-

nen deutlich schlechteren ASA-Status als die Männer auf (Abb. 1). Die Patienten im Alter  $\geq 65$  Jahre, die an Krampfadern in unserer Klinik operiert wurden, zeigten ASA-Status III in 10,3% (22). Daraus geht hervor, dass Patienten unter TFH-Behandlung etwa vierfach öfter in die ASA-Klasse III eingestuft wurden als die übrigen über 65-Jährigen. Diese Patienten stellen demnach eine besondere Risikogruppe für akute kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre oder pAVK-Komplikationen nach Absetzen der TFH-Therapie dar.

Die Varizenoperationen gehören in Deutschland zu den häufigsten Eingriffen. In der erwachsenen Bevölkerung sind 4,5% der Männer und 8,8% der Frauen an Krampfadern operiert (28). Im Jahr 2002 betrug die Anzahl der stationär durchgeführten Varizenoperationen 168 627. Niedergelassene Ärzte führten im Jahr 2001 158 349 Krampfaderingriffe durch (25). Von unseren eigenen Patienten waren bei 10 827 Operationen 6,2% unter TFH-Therapie. Man kann also annehmen, dass jährlich in Deutschland bei ca. 20 000 Patienten unter TFH-Behandlung Krampfadern operativ saniert werden.

Obwohl Varizenoperationen gewöhnlich mit Hämatombildung verbunden sind, stellen sie ein relativ niedriges Blutungsrisiko dar. Grund dafür ist die technische Beherrschbar-

keit des intra- und postoperativen Blutungsrisikos. Auch bei Patienten unter Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten mit deutlich erhöhter Blutungsneigung kann man durch entsprechende Operationstechnik und postoperative Nachsorge hämorrhagische Komplikationen wesentlich minimieren (23). Bei 38 Patienten dieser Arbeit, die bei Fortführung der TFH-Therapie operiert wurden, traten keine intra- oder postoperativen Blutungskomplikationen auf.

Die Ergebnisse dieser kleinen Patientengruppe besitzen keine Aussagekraft hinsichtlich der klassischen Phlebochirurgie unter TFH-Therapie. Sie können jedoch als Pilotuntersuchung in einem gewissen Maße Auskunft darüber geben, dass die Patienten kein gravierend erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Durch geschickte Operationstechnik, auch mit Elektrokoagulation, in besonderen Fällen durch lokale Anwendung eines fibrinogenhaltigen Schwammes zur Verbesserung der Hämostase und durch eine postoperative adäquate Kompressionstherapie können hämorrhagische Komplikationen, die mit einer verlängerten Blutungszeit unter TFH-Therapie verbunden sind, erfolgreich verhindert werden. Es scheint also, dass diese Patientengruppe ohne Therapiepause operiert werden kann. Eine Ausnahme sind Patienten, bei denen die Krampfaderoperation in Spinalanästhesie vorgesehen ist. Bei ihnen sollte die TFH-Therapie vor der Operation abgesetzt werden (20).

Das Prinzip von Hippokrates *primum nihil nocere* (21), das Leitmotiv für den Arzt, soll auch bei an Krampfadern operierten Patienten unter TFH-Therapie beachtet werden.

## Schlussfolgerung

Bei an Krampfadern zu operierenden Patienten scheint eine perioperative Pausierung von Thrombozytenfunktionshemmern, die ein akutes Koronarsyndrom, akute zerebrovaskuläre oder atheroembolische Ereignisse bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit vermeiden soll, auf Grund der Beherrschbarkeit der erhöhten Blutungsneigung nicht erforderlich. Die weitere Erforschung ist jedoch nötig.

## Literatur

- Allrad RH, Baart JA. Antithrombotic therapy and dental surgery with bleeding. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2004; 111: 428–485.
- Archimbaud E, Ottmann OG, Yin JA et al. A randomized, double-blind placebo-controlled study with pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor (PEG-rHuMGDF) as an adjunct to chemotherapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94: 3694–3701.
- Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45: 645–657.
- Burger W, Chemnitz J-M, Kneissel GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks with its continuation – review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005; 257: 399–414.
- Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994; 84: 2068–2101.
- Caprie Steering Committee: A randomised blind trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
- Coller BS. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future direction. *Thromb Haemost* 2001; 86: 427–443.
- Collet JP, Montalescot G, Blanchet B et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–2367.
- Coukell AJ, Markham A. Clopidogrel. *Drugs* 1997; 54: 745–750.
- Cura FA, Bhatt DL, Lincoff AM et al. Pronounced benefit of coronary stenting and adjunctive platelet glykoprotein IIb/IIIa inhibition in complex atherosclerotic lesions. *Circulation* 2000; 102: 28–34.
- Eaton DL, de Sauvage FJ. Thrombopoietin: the primary regulator of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis. *Exp Hematol* 1997; 25: 1–7.
- Gawaz M (ed). *Das Blutplättchen*. Stuttgart: Thieme 2001.
- Gerson MC, Hurst JM, Hertzberg VS et al. Prediction of cardiac and pulmonary complications related to elective abdominal and noncardiac thoracic surgery in geriatric patients. *Am J Med* 1990; 88: 101–107.
- Grines CL, Bonow RO, Casey DE et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 734–739.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA et al. A prospective, blind determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961–965.
- Harrison P. The role PFA-100® testing in the investigation and management of haemostatic defects in children and adults. *Br J Haematol* 2005; 130: 3–10.
- Hui AJ, Wong RM. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 44–48.
- Kapetanakis EI, Medlam DA. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: The cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005; 26: 576–583.
- Koscielny J, Radtke H, Ziemer S et al. Normalisierung der Thrombozytenfunktion durch Desmopressin. Präoperativer Einsatz bei durch Acetylsalicylsäure (ASS) und nichtsteroidale Analgetika induzierter Thrombozytopathie. *Anästhesie Intensivmedizin* 1995; 36: 205–219.
- Kozek-Langenecker SA, Fries D, Gütl M et al. Lokoregionalanästhesien unter gerinnungshemmender Medikation. *Der Anaesthesist* 2005; 54: 476–484.
- Littre E. *Introduction et commentaires médicaux sur tous les livres Hippocratiques*, 10. vols. Paris 1839–1861; 8: 476–509.
- Miszczak Z, Baier P-M. Varizenoperation bei älteren Menschen. Prospektive Studie bei 117 Patienten im Alter ≥65 Jahre. *Vasomed* 2008; 20: 13–17.
- Miszczak Z. Varizenoperation bei Patienten unter oraler Antikoagulation. *Phlebologie* 2008; 37: 73–81.
- Müller I, Besta F, Schulz C et al. Prevalance of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thromb Haemost* 2003; 89: 783–787.
- Noppeney T, Eckstein HH, Niedermeier H et al. Ergebnisse des Qualitätssicherungsprojekts Varizenchirurgie der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie. *Gefäßchirurgie* 2005; 10: 121–128.
- Oh JJ, Robon MJ, Akers WS. Optimizing antiplatelet and anticoagulant agents in the perioperative orthopedic surgery patients. *Orthopedics* 2005; 28/5: 453–458.
- Patrono C, Collet B, Fitz-Gerald GA et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness and side effects: the Seventh SCCP Conference on Anti-thrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 234–264.
- Rabe E, Pannier-Fischer F, Bromen K et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 2003; 3: 1–14.
- Reiniger AJ, Heinen HF, Schumann H et al. Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high stress. *Blood* 2006; 107: 3537–3545.
- Schepke M, Pötzsch B. Leitlinien der DGVS, Endoskopie bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. [www.DCVS.de/Leitlinien/1.3.Blutungsrisiko.pdf](http://www.DCVS.de/Leitlinien/1.3.Blutungsrisiko.pdf).
- Steinhubl SR, Berger PB. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 288: 2411–2420.
- Yusuf S, Zhao F, Metha SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dr. Zbigniew Tadeusz Miszczak  
Chirurgische Abteilung der Venen-Clinic  
Hochstr. 23, 53474 Bad Neuenahr-Ahrweiler  
E-Mail: z.miszczak@t-online.de