

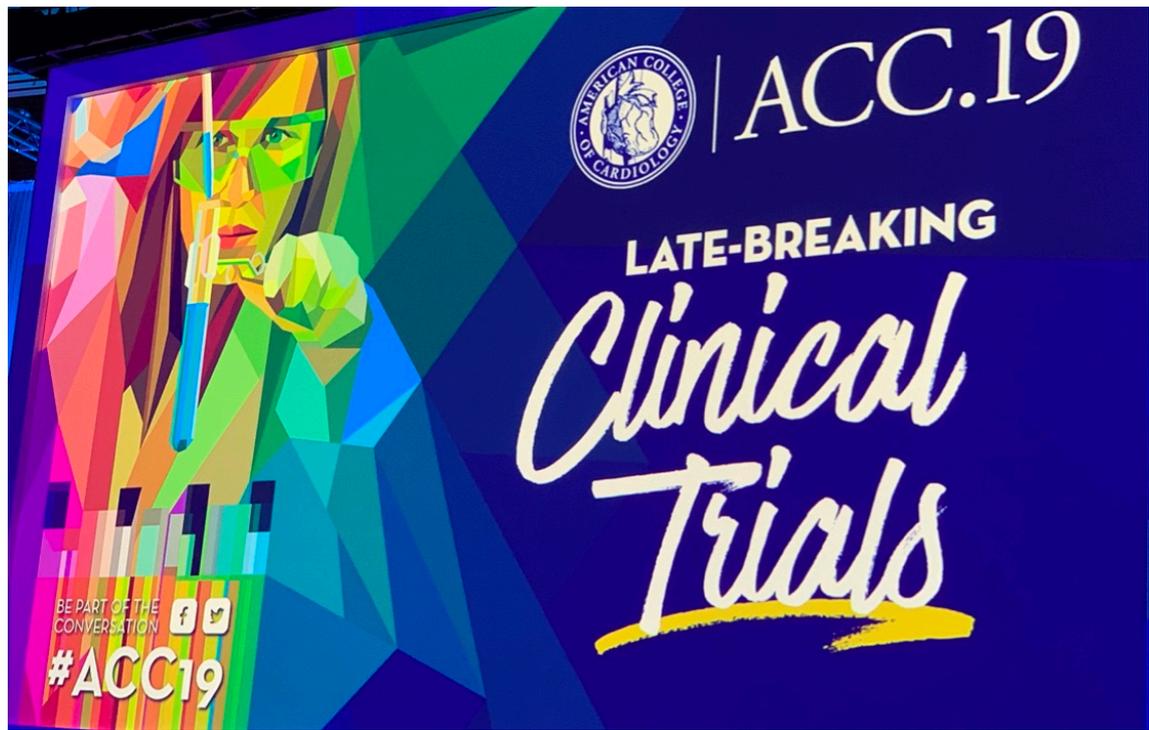
# KLINIKUM KARLSBURG

## HERZ- UND DIABETESZENTRUM

### Plättchen-Hemmung und orale Antikoagulation nach Koronarintervention (PCI)

- Update 2019 -

gültig ab 01.08.2019



Die hier vorgelegten internen Leitlinien sollen eine Orientierung geben und sind keine „Kochrezepte“. Entscheidend ist allerdings immer das kritische Unterscheidungs- und Entscheidungsvermögen im **Einzelfalle** und nicht empirisch bewährtes Handeln nach Art der „Kochrezept-Medizin“ im Sinne eines naiven Rationalismus. „Leitlinien“ sollen nicht naiv und kritiklos befolgt werden!

Die interventionelle Koronartherapie ist ein wesentlicher Schwerpunkt im Klinikum Karlsburg. Die Klinik hat sich in den letzten Jahren auch profiliert auf dem Gebieten der **CHIP-Interventionen** (CHIP= **C**omplex **H**igh **R**isk and **I**ndicated **P**ercutaneous interventions) und der **CTO Eingriffe** (**C**hronic **T**otally **O**ccluded **V**essels).

In der Regel erfolgen sämtliche Eingriffe nach einer Vordilatation mit einem Ballon, bei stark verkalkten Gefäßen wird zusätzlich eine **Rotablation** durchgeführt. Nach Schaffung eines adäquaten Lumens werden in > 90% aller Interventionen ein oder mehrere **Drug Eluting Stents (DES)** implantiert. Unter Umständen kommt auch die **Cutting Balloon**-Technik zum Einsatz. Instentrezidive behandeln wir auch mit dem **Drug Eluting Ballon (DEB)**. **Bare Metal Stent (BMS)** werden nicht mehr implantiert. Stattdessen wird der „**Synergy**“-**Stent** bei besonderen patientenseitigen Gegebenheiten wie harte Kontraindikationen gegen einer längeren dualen Thrombozytenaggregationshemmung implantiert. Beim „**SYNERGY™**-Stent“ ist nur eine DAPT über 4 Wochen notwendig, da dieser ein abluminales schnell resorbierbares Polymergerüst hat.

Neu

Unklare Stenosen werden mit der **FFR-Methode** oder **intravaskulärem Ultraschall (IVUS)** quantitativ beurteilt.

## Hintergrund für eine differenzierte Thrombozytenaggregations-Hemmung:

Das Prinzip der Medikamenten eluierenden Stents (DES) ist eine Beschichtung der Metallstreben mit einem Polymer, aus dem ein Zytostatikum freigesetzt wird, das die postinterventionelle Intimahyperplasie inhibiert. Abhängig vom verwendeten Polymer und dem in das Polymer eingebrachten Medikament wird die Neointimabildung über einen Zeitraum von 3 - 6 Wochen bis zu mehreren Monaten gehemmt und so die Entwicklung der Rezidivstenose verhindert. Eine Alternative ist die Nachdilatation mit einem Medikamenten-freisetzenden Ballon (DEB). In diesem Ballon die Substanz in den Ballon eingebaut und wird im Rahmen der Entfaltung und dem Kontakt zum Endothel freigesetzt.

Allerdings ist das in den Koronargefäßen zirkulierende Blut in dieser Phase der verzögerten Intimabildung, die das eigentliche Wirkprinzip der Medikamenten freisetzenden Stents darstellt, einer thrombogenen Oberfläche ausgesetzt. In dieser Phase ist eine duale Thrombozytenaggregations-Hemmung mit Acetylsalicylsäure und den Thienopyridinen (P2Y-Inhibitoren) Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor notwendig. Acetylsalicylsäure hemmt den Cyclooxygenase-Pathway und Clopidogrel/Prasugrel den ADP-Rezeptor der Thrombozyten. Durch diese duale pharmakologische Beeinflussung unterbleiben die

interne Aktivierung der Thrombozyten und eine Aktivierung ihrer Integrin-Rezeptoren. Eine alleinige Behandlung mit einer dieser Substanzen ist nicht ausreichend.

### Neo-Intimabildung nach Implantation eines unbeschichteten-Stents (BMS)

**A. Direkt nach Stent-Implantation**



**B. Adäquate Neointimabildung**



**C. Überschießende Neointimabildung = Rezidiv-Stenose**



Durch die überschießende Neointimabildung kommt es in 10 – 20 % nach Implantation von nicht-beschichteten Stents zum Rezidiv.

### Neo-Intimabildung nach Implantation eines beschichteten-Stents (DES)

**A. Direkt nach Stent-Implantation**



**B. Verzögerte Neointimabildung = thrombogene Oberfläche**



**C. Abgeschlossene Neointimabildung**



Beim beschichteten Stent ist die Neointimabildung verzögert. Dadurch ist die Rezidivrate deutlich niedriger (< 5%) als beim unbeschichteten Stent. Allerdings liegt länger eine thrombogene Oberfläche vor, die eine medikamentöse Behandlung erfordert. Auch nach Einsatz von medikamentenfreisetzenden Ballons (DEB) besteht eine verzögerte Intimabildung durch das lokal freigesetzte Zytostatikum.

## **Duale Antiplättchen-Therapie nach PCI (DAPT)**

**ASS 100 mg/Tag + Clopidogrel 75 mg/Tag oder**

**+ Prasugrel 10 mg/Tag\* oder**

**+ Ticagrelor 90 mg/2 mal täglich**

Nach DAPT Fortführung der Antikoagulation mit ASS 100 mg/Tag bis auf weiteres

### **DAPT Dauer**

**Medikamenten-beschichtete Stents (DES) z.B. PROMUS™:**

1 DES/Kranzgefäß und/oder Länge  $\leq$  18 mm **6 Monate\*\***

2 und mehr DES/Kranzgefäß und/oder Länge > 18 mm **12 Monate\*\***

**Medikamenten-beschichteter Stent „SYNERGY™“:** **1 Monat\*\*\***

**Neu**

**Unbeschichteter Ballon (POBA):** **1 Monat\*\***

**Drug Eluting Ballon (DEB):** **1 Monat\*\***

**Individuelle Risikokonstellationen: nach Anordnung des Untersuchers**

\* Nicht bei Patienten > 75 Jahre oder KGW < 60 kg oder Z.n. TIA/Insult oder Z.n. Ulcusblutung oder schwere Leberfunktionsstörung (Quelle: BfArM-Leitfaden 09.01.2019)

\*\* Z. n. AKS/NSTEMI/STEMI immer 12 Monate (Leitlinien!)

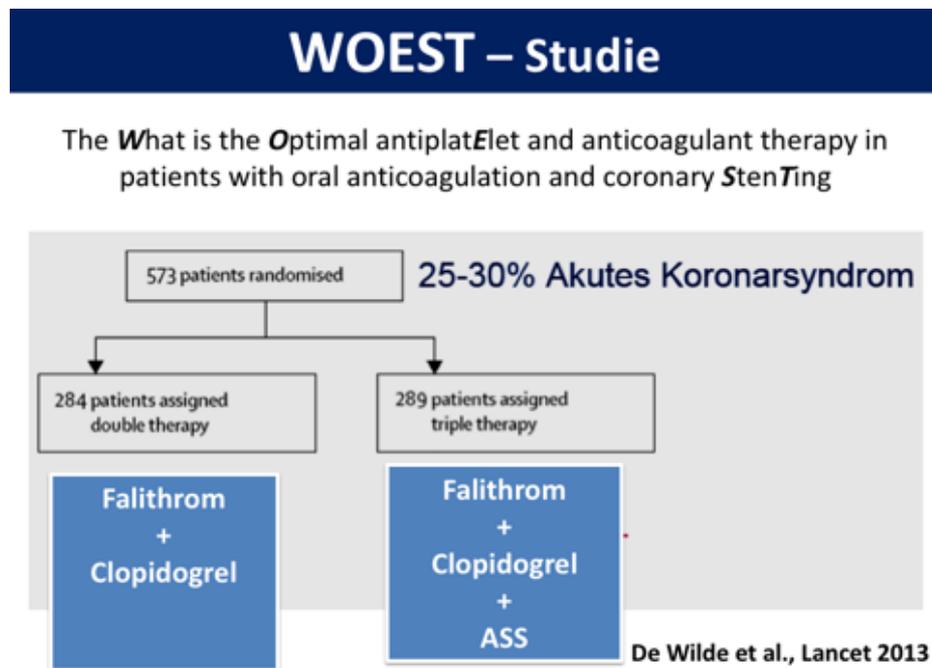
\*\*\* mit einem abluminal schnell bioresorbierbaren Polymergerüst



Ein wesentliches Problem ist die Kombinationstherapie bei Indikation für eine OAK, die eine Stent-Implantation erhalten. Die orale Antikoagulation ersetzt die duale Plättchenhemmung nicht. Andererseits kann die duale plättchenhemmende Therapie die orale Antikoagulation nicht ersetzen. Dies bedeutet, dass Patienten mit einer Doppelindikation für eine antithrombozytäre Therapie (duale Plättchenhemmung z.B. nach DE-Stent-Implantation) und oraler Antikoagulation (z.B. wegen Vorhofflimmern, Kunstklappenimplantation etc.) einer Triple-Therapie bedürfen. Bisher führt man bei dieser Situation eine sogenannte Triple Therapie durch, um keinen Kompromiss weder zu Ungunsten der Thrombozytenaggregationshemmung noch zu Ungunsten der oralen Antikoagulation einzugehen. Allerdings besteht bei diesem Vorgehen eine erheblich erhöhte Blutungsgefahr. Deswegen wurden in den letzten Jahren komplexe und differenzierte Behandlungsalgorithmen entwickelt.

## WOEST-Studie

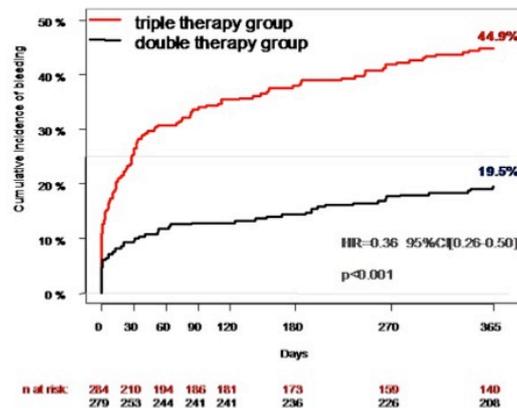
In der im August 2012 vorgestellten WOEST-Studie wurde die Tripletherapie, also ASS+Clopidogrel/Prasugrel+ Phenprocoumon(Falithrom®) mit einer Kombinationstherapie aus Thienopyridinen (Clopidogrel/Prasugrel) und Phenprocoumon(Falithrom®) unter Weglassen von ASS verglichen über einen Zeitraum von 12 Monaten.



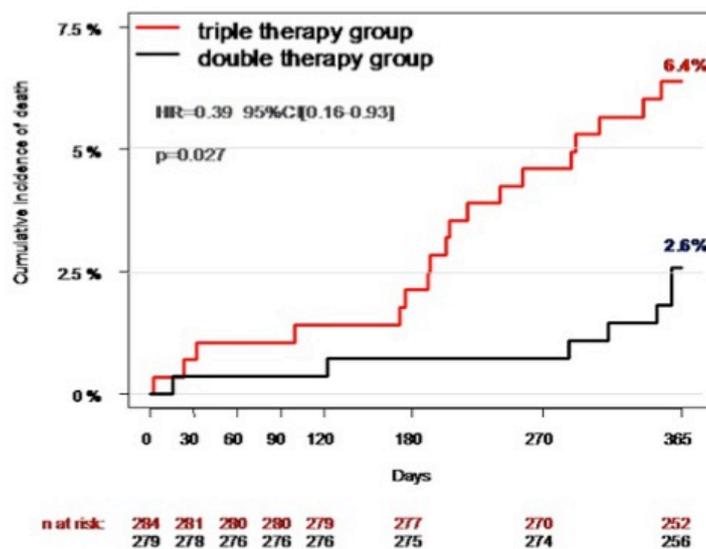
Es zeigte sich, dass der Verzicht auf ASS zu einer fast um 50% niedrigeren Blutungsrate bei vergleichbarer Sicherheit (Aufreten von Schlaganfällen und Stentthrombosen) führte. Auch wenn die WOEST-Studie (De Wilde et al, Lancet 2013) keine hohe Fallzahl aufweist, war diese Studie konzeptionell wegweisend.

**Ergebnisse der WOEST- Studie:**

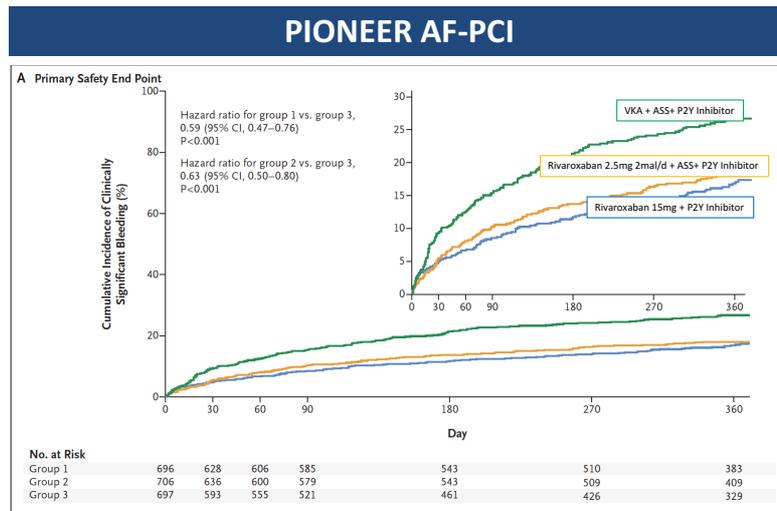
Omission of aspirin from antiplatelet regimen reduces incidence of bleeding without compromising safety in patients taking oral anticoagulants and having coronary stent placement: the WOEST study



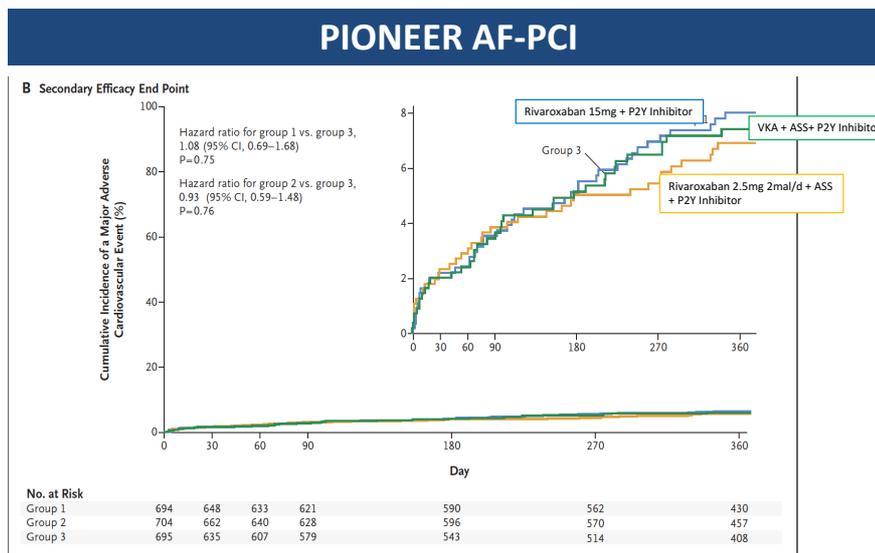
Omission of aspirin from antiplatelet regimen reduces incidence of bleeding without compromising safety in patients taking oral anticoagulants and having coronary stent placement: the WOEST study



## PIONEER AF-PCI Studie



This article was published on November 14, 2016, at NEJM.org.



This article was published on November 14, 2016, at NEJM.org.

In der Pioneer AF-PCI Studie wurde die klassische Triple-Therapie mit VKA+ASS+P2Y<sub>12</sub> Inhibitor wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor (grün) mit einem am WOEST-Schema angelehnten Protokoll mit niedrig dosiertem DOAC\* (Rivaroxaban 15 mg/täglich) und einem P2Y<sub>12</sub> Inhibitor wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor (blau) verglichen. Es zeigte sich ein signifikantes niedriges Blutungsrisiko unter dem DOAC\* Rivaroxaban (15 mg/täglich) (blaue Linie) und einem P2Y<sub>12</sub> Inhibitor gegenüber der üblichen Triple-Therapie mit VKA+ASS+P2Y<sub>12</sub> Inhibitor (grüne Linie).

Dagegen war die kumulative Ereignisrate zwischen beiden Untersuchungsarmen vergleichbar. Einschränkend muss man sagen, dass die Studie nicht die statistische Power hatte, die Ereignisrate zu beurteilen. **Die Studie zeigt, dass eine Kombinationsbehandlung mit Clopidogrel und dem niedrig-dosierten DOAC\* Rivaroxaban (15mg/Tag) die Blutungsrate gegenüber der konventionellen Triple-Therapie mit Vitamin-K-Antagonist (z.B. Falithrom), ASS und dem P2Y<sub>12</sub>Inhibitor wie Clopidogrel oder Prasugrel signifikant reduziert** ohne offensichtlich die Ereignisrate von kardiovaskulären Ereignissen zu erhöhen.

\* DOAC: Direkte orale Antikoagulantien, früher Neue orale Antikoagulantien (NOAC)

## AUGUSTUS Studie **Neu!**

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

### Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation

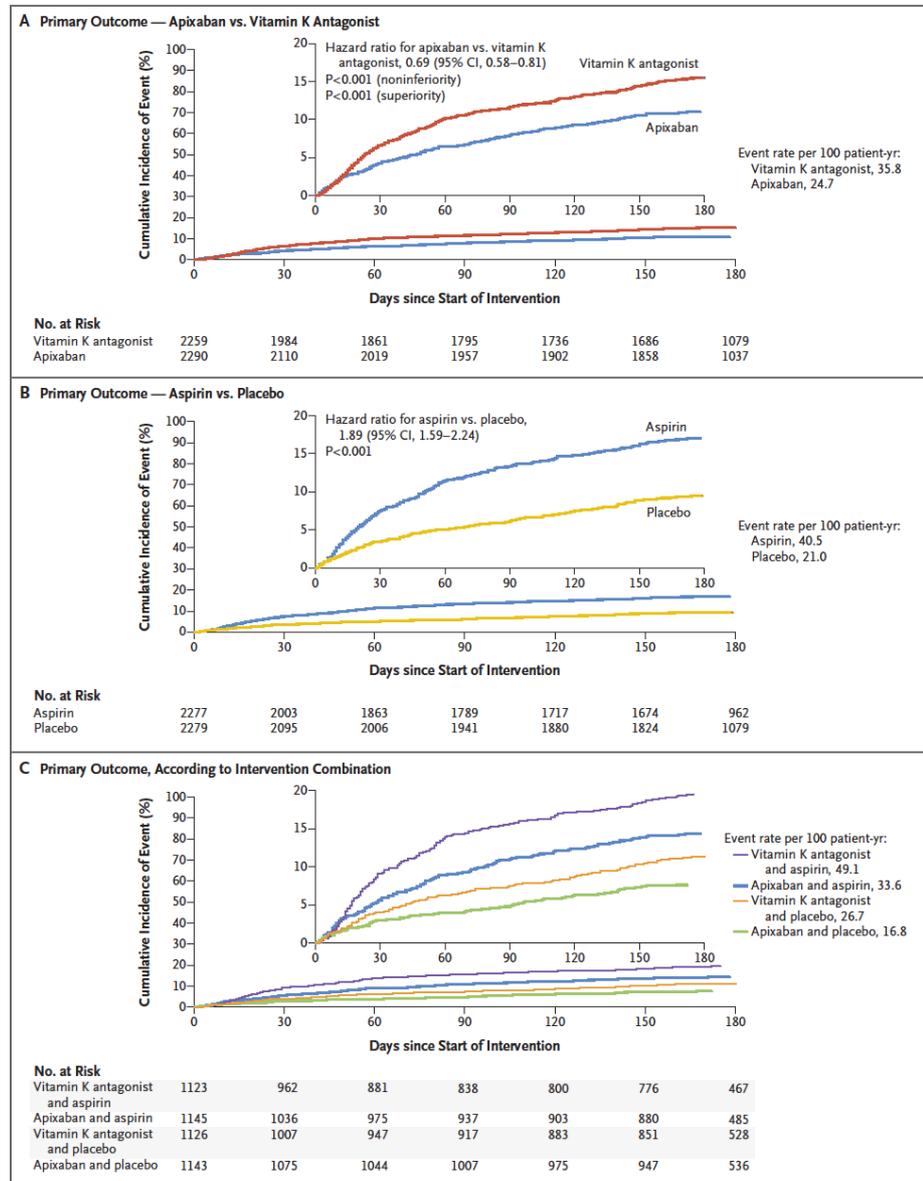
Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Gretchen Heizer, M.S., Ronald Aronson, M.D., Amit N. Vora, M.D., M.P.H., Tyler Massaro, Ph.D., Roxana Mehran, M.D., Shaun G. Goodman, M.D., Stephan Windecker, M.D., Harald Darius, M.D., Jia Li, Ph.D., Oleg Averkov, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Otavio Berwanger, M.D., Ph.D., Andrzej Budaj, M.D., Ph.D., Ziad Hijazi, M.D., Ph.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Ph.D., Peter Sinnaeve, M.D., Ph.D., Robert F. Storey, M.D., Holger Thiele, M.D., Dragos Vinereanu, M.D., Ph.D., Christopher B. Granger, M.D., and John H. Alexander, M.D., M.H.S., for the AUGUSTUS Investigators\*

Am 17. März 2019 wurde die AUGUSTUS Studie publiziert (New England J. Medicine). In dieser Studie wurde bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem kürzlich durchgemachten akuten Koronarsyndroms oder PCI, die mit einem P2Y<sub>12</sub> Inhibitor (94% der Patienten erhielten Clopidogrel) behandelt wurden, zur Schlaganfallprophylaxe ein antithrombotisches Regime mit (i) Apixaban mit (ii) einem Vitamin K Antagonisten (z.b. Falithrom) verglichen.!

**Es zeigte sich, dass unter Apixaban weniger Blutungskomplikationen beobachtet wurden als bei Patienten, die mit einem Vitamin K Antagonisten behandelt wurden ohne eine Zunahme ischämischer Ereignisse.**

Das sehr frühe Weglassen von Aspirin bereits überwiegend nach 7 Tagen führte zu einer weiteren Abnahme von Blutungskomplikationen, allerdings bei einem Trend zu mehr ischämischen Ereignissen.

## Ergebnisse der AUGUSTUS-Studie:



## Schlussfolgerungen aus der AUGUSTUS-Studie:

**Zukünftig Apixaban (DOAK) gegenüber Marcumar/Falithrom (VKA) bei der Notwendigkeit einer Kombination einer oralen Antikoagulation mit Thrombozytenaggregationshemmern (ASS, Copidogrel) bevorzugen!**

**Folgendes Vorgehen gilt im Klinikum Karlsburg:**

Zuerst wird das Thromboembolie-Risiko



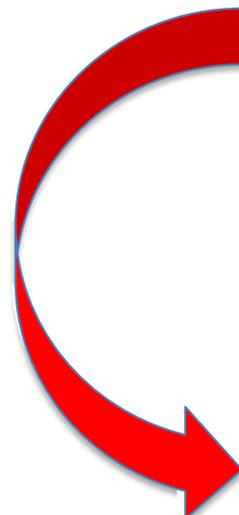
**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score**

	Klinischer Befund	Punkte
Congestive Heart Failure	Herzinsuffizienz bzw. LV Dysfunktion (EF ≤ 40%)	1
Hypertension	Hochdruck	1
Age	Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes	Diabetes mellitus	1
Stroke or TIA	Schlaganfall, TIA, Embolie	2
Vascular Disease	KHK, pAVK, Aortenplaque, Carotiserkrankung	1
Age	65-74 Jahre	1
Sex category	Weiblich	1
<b>Summe</b>		

- > Niedriges Thromboembolierisiko: 1-2 (exkl. Stroke/TIA)
- > Mittleres Thromboembolierisiko: 3-4 (exkl. Stroke/TIA)
- > Hohes Thromboembolierisiko: > 5

und

das Blutungs-Risiko eingeschätzt!



**HAS-BLED Score**

	Klinischer Befund	Punkte
<b>H</b>	Hochdruck (>160 mmHg systolisch)	1
<b>A</b>	Schwere abnorme Nieren- und Leberfunktion (je 1 Punkt)	1 oder 2
<b>S</b>	Schlaganfall in der Vorgeschichte	1
<b>B</b>	Stattgehabte Blutung oder Blutungsneigung	1
<b>L</b>	Labile INR-Werte (<60% im Zielbereich)	1
<b>E</b>	Elderly (Alter < 65 Jahre)	1
<b>D</b>	Medikamentenabhängigkeit (z.B. NSAR) oder Alkoholismus (je 1 Punkt)	1 oder 2

**Danach** folgt die Entscheidung über das Antikoagulationsregime:

**Neu!**

Risiko für Thromboembolie	1. Monat nach Intervention (PCI)	2. - 6. Monat bzw. 2. - 12. Monat nach PCI*
<b>Niedrig:</b> CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc < 2	Duale Thrombozyten-Hemmung (DAPT) <u>und</u> Unterbrechung der OAK während DAPT.	Duale Thrombozyten-Hemmung (DAPT) <u>und</u> Unterbrechung der OAK während DAPT.
<b>Mäßig und Hoch:</b> CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc > 3 -4	<u>Nach Vorgabe des Untersuchers:</u> - ASS + Apixaban** + P2Y <sub>12</sub> Inhibitor** <u>oder</u> - Apixaban** + P2Y <sub>12</sub> -Inhibitor***	Apixaban** + P2Y <sub>12</sub> -Inhibitor***
*Bei AKS: immer 12 Monate!		
** Apixaban-Dosierung: Wenn 2 Kriterien aus (i) Alter>80J, (ii) Kreat.>133mmol/l, (iii) KGW≤60 kg: 2 mal 5 mg/Tag 2 mal 2,5 mg/Tag		
***P2Y <sub>12</sub> -Inhibitor: in der Regel Clopidogrel		
<b>Besteht ein hohes Blutungsrisiko Vorhoffibr-Okkluder erwägen !</b>		

**Medikamenten-beschichteter Stent „SYNERGY™“: Kombinierte Antikoagulation nur während des 1. Monats nach Intervention (PCI).**

Bei einer gegebenen Doppel-Indikation für eine OAK (z.B. Vorhofflimmern) und Thrombozytenaggregationshemmung z.B. nach PCI wird:

- **Apixaban (5mg/zweimal täglich)** als Standard Substanz gegeben. Wenn 2 Kriterien aus (i) Alter>80J, (ii) Kreat.>133mmol/l, (iii) KGW≤60 kg vorhanden: **2,5 mg/ zweimal täglich** (ABC Regel:Age,Body Weight, Creatinine.)
- Als P2Y<sub>12</sub> Inhibitor wird **Clopidogrel** gegeben, da 94% aller Patienten in der AUGUSTUS-Studie mit Clopidogrel behandelt wurden.
- **Falithrom** wird nur noch in **Ausnahmefällen** z.B. bei mechanischer Herzklappenprothese und Faktor V Mangel gegeben.
- **Bei hohem Blutungsrisiko (Kontraindikation für OAK nach abgelaufener intracranieller oder lebensbedrohlicher Blutung oder HAS-BLED-Score ≥ 3): LAA Verschluss erwägen!**

**Dies ist eine Leitlinie und kein starres Behandlungsschema.** Abhängig von patientenseitigen Gegebenheiten (Koronarbefund, Begleiterkrankungen) oder Gegebenheiten im Rahmen der Intervention

wie

- ❖ stattgehabte Stentthrombose,
- ❖ ausgeprägte Dissektion,
- ❖ kritische Hauptstammintervention,
- ❖ „letztes“ Gefäß,
- ❖ „Bail out Situation“ etc.

muss von den Leitlinien abgewichen werden. Letztendlich entscheidet der Untersucher! Bei Unklarheiten oder neuen Patienteninformationen Rücksprache halten!

**Die Antikoagulationsempfehlung muss detailliert im Arztbrief exakt mitgeteilt werden. Insbesondere die zeitliche Abfolge der gerinnungshemmenden Therapiebestandteile sollte mit Datum angegeben werden.**

Allen Patienten muss nach einer Stentimplantation ein **Implantatausweis** ausgehändigt werden. Zusätzlich auch unser **Gerinnungsausweis**.

