

KLINIKUM KARLSBURG

HERZ- UND DIABETESZENTRUM

Thrombozytenaggregations- Hemmung und orale Antikoagulation nach Koronarintervention (PCI)

Update 2017

gültig ab 01.03.2017



Die interventionelle Koronartherapie ist ein wesentlicher Schwerpunkt im Klinikum Karlsburg. Die Klinik hat sich in den letzten Jahren auch profiliert auf den 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**cluded Vessels).

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 nur noch in Ausnahmefällen bei besonderen patientenseitigen Gegebenheiten wie harte Kontraindikationen gegen eine längere duale Thrombozytenaggregationshemmung implantiert.

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 ist die Substanz in den Ballon eingebaut und wird im Rahmen der Entfaltung und dem Kontakt zum Endothel freigesetzt.

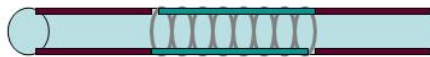
Allerdings ist das in den Koronargefäßen zirkulierende Blut in dieser Phase der verzögerten Intimabildung, die das eigentliche Wirkprinzip der Medikamenten freisetzenden Stents darstellt, einer thrombogenen Oberfläche ausgesetzt. In dieser Phase ist eine duale Thrombozytenaggregations-Hemmung mit Acetylsalicylsäure 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 Implantation von bioabsorbierbaren Stents) oder nach Einsatz von medikamentenfreisetzenden Ballons (DEB) besteht eine verzögerte Intimabildung durch das lokal freigesetzte Zytostatikum.

Duale Thrombozytenaggregationshemmung nach PCI

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

+ Prasugrel 10 mg/Tag oder

(+ Ticagrelor 90 mg/2 mal täglich)

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

Medikamenten-beschichtete Stents (DES):

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

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

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

Drug Eluting Balloon (DEB) **1 Monat***

Nicht beschichtete Stents (BMS): **1 Monat***

Individuelle Risikokonstellationen: nach Anordnung des Untersuchers

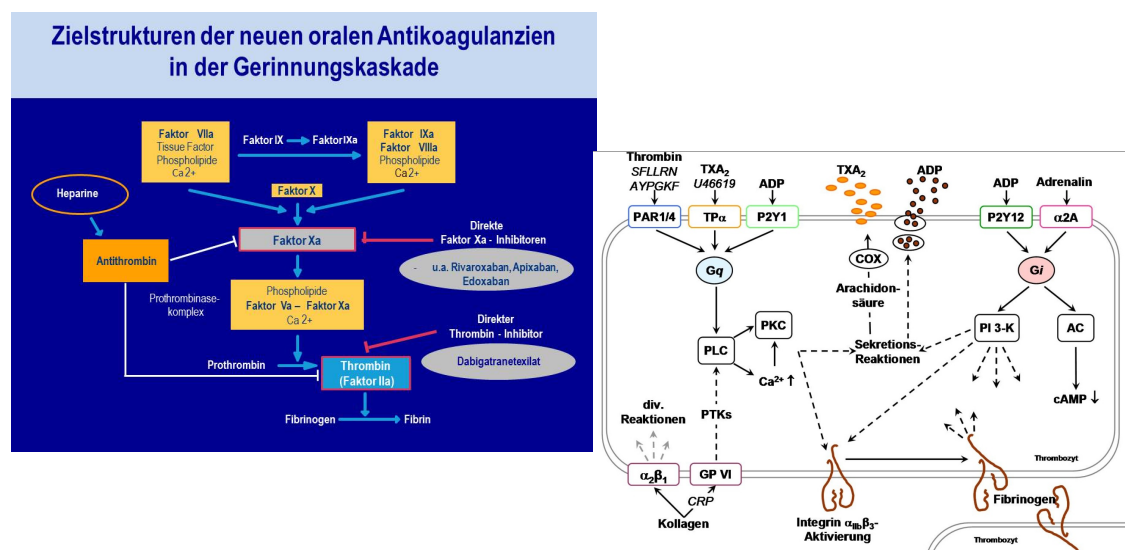
*** Z. n. AKS/NSTEMI/STEMI immer 12 Monate (Leitlinien!)**

Dies ist eine Leitlinie und kein starres Behandlungsschema. Abhängig von patientenseitigen Gegebenheiten (Koronarbefund, Begleiterkrankungen) oder Gegebenheiten im Rahmen der Intervention muss von den Leitlinien abgewichen werden. Letztendlich entscheidet der Untersucher!

Thrombozytenaggregations-Hemmung nach PCI bei gleichzeitiger Indikation für eine orale Antikoagulation (OAK).

Problem: Doppelindikation:

- **Orale Antikoagulation + Thrombozyten-Aggregationshemmung**
z.B. bei Vorhofflimmern + Z. n. PCI (Stent)



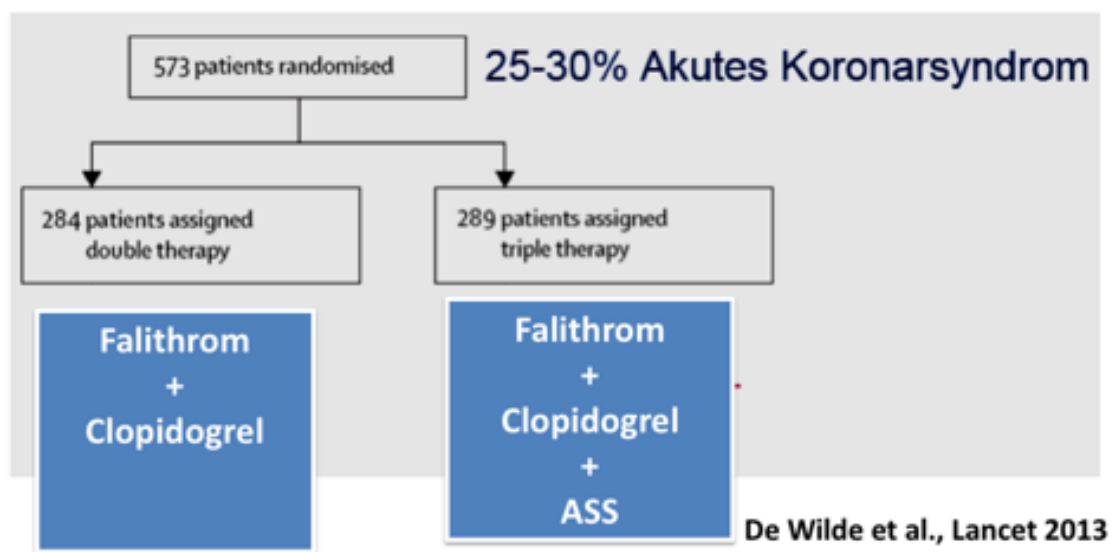
Ein wesentliches Problem ist die Kombinationstherapie bei Indikation für eine OAK, die eine Stent-Implantation erhalten. Die orale Antikoagulation ersetzt die duale Plättchenhemmung nicht. Andererseits kann die duale plättchenhemmende Therapie die orale Antikoagulation nicht ersetzen. Dies bedeutet, 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.

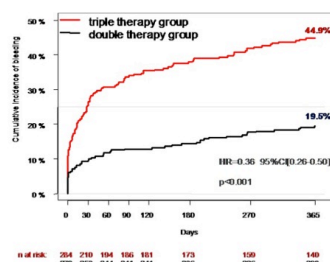
WOEST – Studie

The **W**hat is the **O**ptimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary **S**tent **T**ing

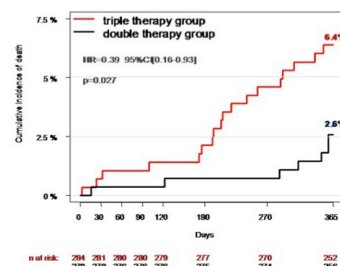


Es zeigte sich, dass der Verzicht auf ASS zu einer fast um 50% niedrigeren Blutungsrate bei vergleichbarer Sicherheit (Auftreten von Schlaganfällen und Stentthrombosen) führte. Auch wenn die WOEST-Studie (De Wilde et al, Lancet 2013) keine hohe Fallzahl aufwies, war diese Studie wegweisend.

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

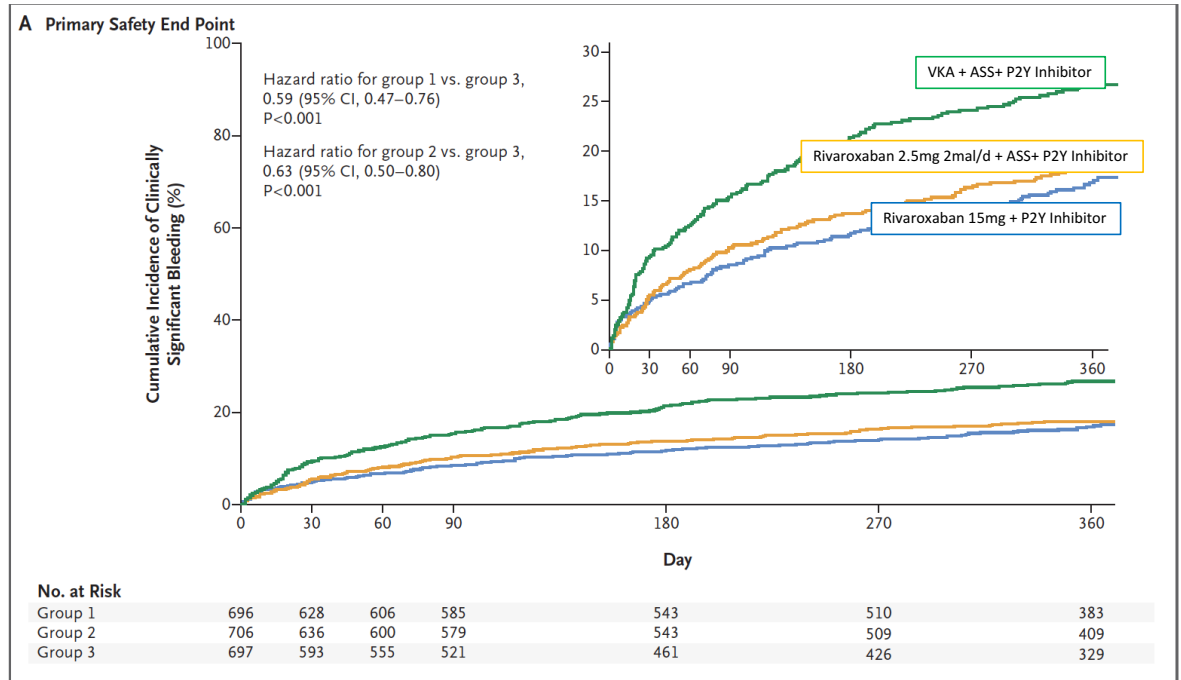


Omission of aspirin from antiplatelet regimen reduces incidence of bleeding without compromising safety in patients taking oral anticoagulants and having coronary stent placement: the WOEST study



Pioneer AF-PCI Studie

PIONEER AF-PCI



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

In der Pioneer AF-PCI Studie (N Engl J Med 2016; 375:2423-2434) wurde die klassische Triple-Therapie mit VKA+ASS+P2Y Inhibitor wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor (grün) mit einem am WOEST-Schema angelehnten Protokoll mit niedrig dosiertem NOAC (Rivaroxaban 15 mg/täglich) und einem P2Y Inhibitor wie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor (blau) verglichen. Es zeigte sich ein signifikant niedrigeres Blutungsrisiko unter Rivaroxaban (15 mg/täglich) (blaue Linie) in Kombination mit einem P2Y Inhibitor gegenüber der üblichen Triple-Therapie mit VKA+ASS+P2Y Inhibitor (grüne Linie).

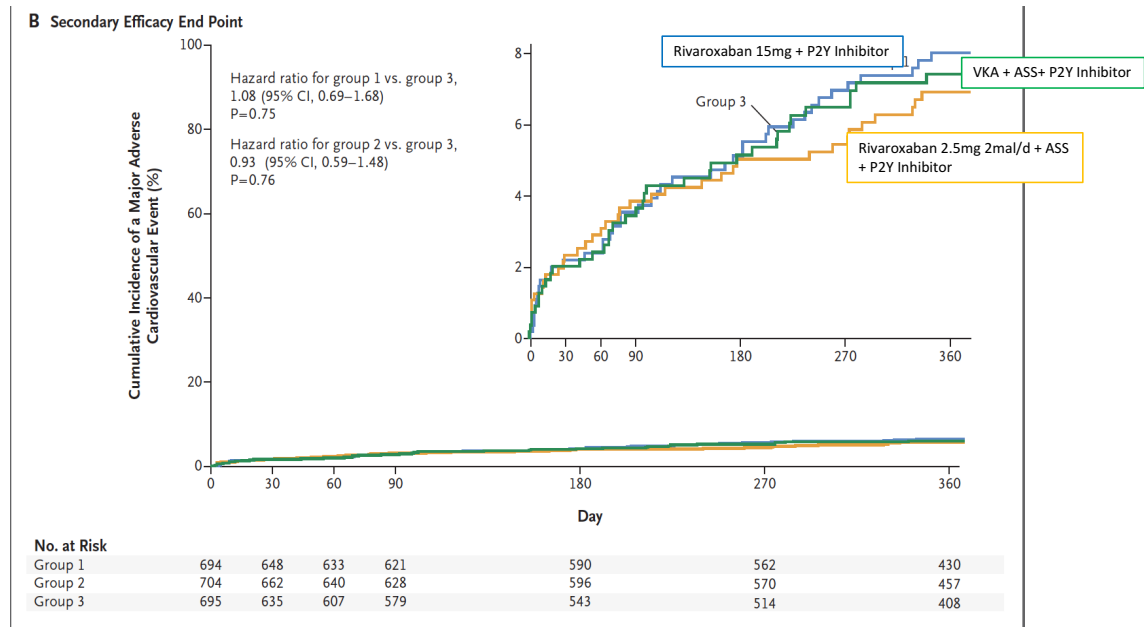
Dagegen war die kumulative Ereignisrate zwischen beiden Untersuchungsarmen vergleichbar (siehe unten). Einschränkend muss man sagen, dass die Studie nicht die statistische Power hatte, die Ereignisrate zu beurteilen. Die Studie zeigt, dass eine Behandlung mit dem niedrig-dosierten NOAC Rivaroxaban (15mg/Tag)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

Ähnlich günstige Effekte zeigte auch eine extrem niedrige Rivaroxaban-Dosis (2.5 mg zweimal täglich) plus duale Thrombozytenaggregations-Hemmung mit ASS und P2Y Inhibitor (DAPT) über einen Zeitraum von 1, 6, oder 12 Monaten (orange Kurven).

Da die Studiengröße nicht ausreicht, die beiden Rivaroxaban-Arme hinsichtlich ihrer statistischen Effizienz in der Verhütung von Schlaganfällen und Embolien zu beurteilen, **ist es sinnvoll, die Kombination Rivaroxaban 15 mg/Tag in Kombination mit einem P2Y Inhibitor zu bevorzugen**. Rivaroxaban 15 mg/Tag ist in der Verhütung von Endpunkten bei Patienten mit Niereninsuffizienz effektiv. Mit der extrem niedrigen Rivaroxaban-Dosis (2.5 mg zweimal täglich) haben wir keine Erfahrung.

Auch wenn es noch keine Studien-Daten für die anderen NOAC's wie Dabigatran, Apixaban und Edoxaban in Kombination mit Thrombozytenaggregations-Hemmern gibt, gehen wir von einer Gleichwertigkeit aller NOAC's aus. Darauf beruhen unsere Klinik-internen Leitlinien.

PIONEER AF-PCI



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

Folgendes Vorgehen gilt im Klinikum Karlsburg bei Doppelindikation für OAK und Thrombozytenaggregations-Hemmung nach PCI:

Zuerst werden das Thromboembolierisiko

CHA₂DS₂-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, Carotis- erkrankung	1
Age	65-74 Jahre	1
Sex category	Weiblich	1
Summe		

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

und

das Blutungsrisiko eingeschätzt

HAS-BLED Score

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

THROMBOZYTENHEMMUNG NACH PCI



Risiko Gruppe für Thromboembolie (TE)	Mechanische Herzklappe	Vorhofflimmern	Venöse Thromboembolie (VTE)
Hoch	- Mitralklappenprothese - Starr-Edwards Klappe in Aortenposition - Zerebrovaskuläres Ereignis/TIA < 6 Monate	- CHA2DS2-VASc-Score > 4 - Zerebrovaskuläres Ereignis/TIA < 3 Monate - Rheumatische Herzklappenerkrankung	- VTE < der letzten 3 Monate - Schwere Thrombophilie*
Mäßig	Doppelklipscheibe in Aortenposition mit/ohne weiteren Risikofaktoren	CHA2DS2-VASc-Score 3 - 4	- VTE < 3-12 Monate - Weniger schwere Thrombophilie* - Rez. VTE - Tumorerkrankung
Niedrig		CHA2DS2-VASc-Score 2 oder weniger ohne vorheriges zerebrovaskuläres Ereignis/TIA	VTE > 12 Monate ohne weitere Risikofaktoren

*Thrombophilie: Defizit bei Protein C, S oder Antithrombin, antiphospholipid Antikörper

J Am Coll Cardiol 2015; 66(12):1392-1403

Danach folgt die Entscheidung über das Antikoagulationsschema:

Risiko Gruppe für Thromboembolie	über 4 Wochen	Restzeit abhängig von Art der Intervention 6-12 Monate oder länger
Hoch und Mäßig	Alter < 80 Jahre: → Triple* Hohes Blutungsrisiko*** (z. B. HASBLED > 3-4): → WOEST ** - Schema Alter > 80 Jahre: → WOEST ** - Schema	WOEST ** - Schema WOEST ** - Schema WOEST ** - Schema
Niedrig	Duale Thrombozyten-Hemmung <u>und</u> Unterbrechung der OAK	Duale Thrombozyten-Hemmung <u>und</u> Unterbrechung der OAK

*Triple: OAK+ASS+Clopidogrel

**WOEST-Schema: OAK + Clopidogrel

***Hohes Blutungsrisiko: Klin. Kontraindikationen gegen OAK oder hoher HASBLED-Score

Triple-Therapie

Vorbehandlung mit:

➤ Falithrom	Falithrom* + ASS + Clopidogrel (*Ziel-INR: 2.5)
➤ NOAK	NOAK** + ASS + Clopidogrel (**reduzierte Dosis)
Dabigatran (Pradaxa®):	110 mg 2 mal/täglich
Rivaroxaban (Xarelto®):	15 mg 1 mal/täglich
Apixaban (Eliquis®):	2.5 mg 2 mal/täglich
Edoxaban (Lixiana®):	30 mg 1 mal/täglich

WOEST-Schema (Weglassen von ASS !)

Vorbehandlung mit:

➤ Falithrom	Falithrom* + Clopidogrel (*INR: 2.5)
➤ NOAK	NOAK** + Clopidogrel (**reduzierte Dosis)
Dabigatran (Pradaxa®):	110 mg 2 mal/täglich
Rivaroxaban (Xarelto®):	15 mg 1 mal/täglich
Apixaban (Eliquis®):	2.5 mg 2 mal/täglich
Edoxaban (Lixiana®):	30 mg 1 mal/täglich

Neu ist, dass wir jetzt auch die NOAC's als Falithrom-Äquivalent in unser Behandlungsschema aufgenommen haben. Angelehnt an die Pioneer AF-PCI Studie haben wir uns entschlossen, den **niedrigen NOAC** Dosierungen bei Kombination mit Thrombozytenaggregations-Hemmern den Vorzug zu geben. Niedrige Dosierungen werden von den Herstellern auch z. B. bei hohem Alter und Niereninsuffizienz empfohlen ohne dass die Wirksamkeit der niedrigen Dosierungen auch in den jeweiligen klinischen Studien belegt ist. Unsere Empfehlung ist von der Pioneer-AF-PCI Studie abgeleitet. Neuere Studien kommen im August 2017 und 2018 (REDUAL-PCI, AUGUSTUS, ENTRUST AF PCI). Eventuell müssen wir dann unser Vorgehen kurzfristig überarbeiten. **Bei Patienten mit einem sehr hohen Thromboembolierisiko bzw. nach mehreren definitiv abgelaufenen Embolien, sollten die NOAC's auch voll ausdosiert werden.**

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!

Die Antikoagulation muss detailliert im Arztbrief exakt mitgeteilt werden.

Seit 1.10.2015 muss allen Patienten nach einer Stentimplantation ein **Transplantatausweis** ausgehändigt werden. Zusätzlich auch unser **Antikoagulationsausweis**.