

Wann welche Plättchenhemmer und Antikoagulanzen – und wie lange?

Optimales Management bei koronarer Herzkrankheit

Die aktuellen medikamentösen Optionen in der Behandlung akuter und chronischer Koronarerkrankungen waren ein breit dargestelltes Thema am 13. Zürcher Review-Kurs in Klinischer Kardiologie.

Halid Bas

Wie auch die Zahlen aus dem AMIS-Plus-Register zeigen, haben die therapeutischen Möglichkeiten der perkutanen Koronarintervention (PCI) mit medikamentenfreisetzenden Stents (drug eluting stents, DES) und die neueren antithrombotischen Medikamente zu einer deutlichen Verbesserung bei Mor-

talität und Morbidität nach Myokardinfarkten in der Schweiz geführt (1), so Prof. Peter Wenaweser, Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital Bern. Bemerkenswert ist jedoch, dass Patienten mit Non-STEMI-Infarkt zwar initial eine bessere Prognose haben als STEMI-Patienten, dass sich im Verlauf die Mortalitätskurven aber immer mehr annähern, diejenige für Non-STEMI also steiler ansteigt. Non-STEMI-Patienten haben eine diffuse Koronarerkrankung, die eine besonders aufmerksame Behandlung nach dem mit einem Stent oder Bypass therapierten akuten Ereignis erfordert.

Grosser Fortschritt mit Prasugrel und Ticagrelor

Zur Risikostratifikation wird der GRACE-Score beigezogen. Bei der Beurteilung der wiederholten Troponinbestimmungen ist die Dynamik wichtig: Ist eine deutliche Veränderung des Spiegels erkennbar, sind weitere diagnostische Schritte indiziert. Wie eine Studie gezeigt hat, hat das koronare Computertomogramm höchstens bei niedriger Prätestwahrscheinlichkeit für eine Koronarerkrankung seinen Platz (2). Das erwähnen auch die ESC-Guidelines (3).

Beim akuten Koronarsyndrom (ACS) bringt eine doppelte Dosis Acetylsalicylsäure (ASS) nichts (4). Während Clopidogrel (Plavix® oder Generika) den Nachteil des verzögerten Wirkungseintritts, der ausgeprägten interindividuellen Variabilität der Throm-

bozytenhemmung und der irreversiblen Wirkung aufwies, haben die neueren P2Y12-Antagonisten wie Prasugrel (Efient®) oder Ticagrelor (Brilique®) den Vorteil, dass keine Biotransformation erfolgen muss und die Wirkung am Plättchenrezeptor daher sehr rasch einsetzt. In der Sekundärprävention nach PCI und STEMI stünden diese beiden neueren Substanzen an vorderster Front, stellte Wenaweser klar. Prasugrel wirkt besonders gut bei Diabetikern (5). Für Ticagrelor wurde im Vergleich zu Clopidogrel eine Mortalitätsreduktion nachgewiesen, allerdings bei höheren Blutungsraten (5). Bei der antithrombotischen Therapie wird heute vor allem Fondaparinux (Arixtra®) eingesetzt. Zu Bivalirudin (Angiox®) laufen weitere Studien, um einen möglichen Therapievorteil besser zu dokumentieren.

Mit der neuen Generation der DES sind die Ergebnisse im Gegensatz zu den älteren DES viel besser und vergleichbar mit den unbeschichteten Stents (bare metal stents, BMS). «Es gibt heute keinen Grund mehr, einen BMS einzusetzen, nur weil der Patient ein ACS hat», so Wenaweser zu neueren Studien zum Thema (6, 7). Ein invasives Management bei Non-STEMI-Infarkt muss möglichst zeitnah erfolgen.

Paradigmenwechsel in der Primärprävention

Aufgrund der Daten der Antithrombotic Trialists' Collaboration galt lange Zeit die Auffassung, dass ASS in der Primärprävention kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle zu verhüten helfe, erklärte Prof. Franz Eberli, Chefarzt Kardiologie im Stadtspital Triemli, Zürich (10). Eine Metaanalyse bei Diabetikern, für die ASS als besonders nützlich galt, konnte jedoch einen klaren Nutzen nicht nachweisen (11).

MERKSÄTZE

- ❖ PCI mit medikamentenfreisetzenden Stents und neuere antithrombotische Medikamente haben zu einer deutlich geringeren Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt in der Schweiz geführt.
- ❖ In der Sekundärprävention nach PCI und STEMI stehen Prasugrel und Ticagrelor an vorderster Front.
- ❖ Paradigmenwechsel: In der Primärprävention ist Zurückhaltung mit Acetylsalicylsäure geboten.
- ❖ Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Vorhofflimmern bieten die direkten oralen Antikoagulanzen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten weniger thrombotische Ereignisse und weniger – vor allem intrazerebrale – Blutungen.
- ❖ In dieser Situation müssen jedoch immer die individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisiken gegeneinander abgewogen werden.

Kasten:

Palliativtherapie bei ACS

«Heutzutage gibt es nicht weniger als 35 aktuelle Richtlinien, wie man das akute Koronarsyndrom (ACS) behandeln soll. Aber die Realität sieht anders aus», sagte Dr. med. Dragana Radovanovic, Leiterin AMIS Plus Data Center, Universität Zürich. In den Empfehlungen ist aber wenig enthalten, was sich auf die palliative Behandlung bei ACS bezieht. Allenfalls erwähnen Richtlinien, dass die Behandlung und die Pflege individuelle Vorlieben und Bedürfnisse berücksichtigen sollen (8). Das nationale Herzinfarktregister AMIS Plus umfasst heute nahezu 50 000 Patienten über den Zeitraum 1997 bis 2014 aus 82 Spitälern in der Schweiz. Eine neue Studie unterschied drei Behandlungsgruppen bei ACS (9):

- ❖ palliative Behandlung: nur Acetylsalicylsäure (ASS) und Analgetika
- ❖ konservative Behandlung: Antithrombotika oder Antikoagulanzen, P2Y12-Inhibitoren, GPIIb/IIIa-Hemmer ohne pharmakologische oder mechanische Reperfusion
- ❖ Reperfusionstherapie: Thrombolyse oder PCI während der initialen Hospitalisation.

Von 45 091 ACS-Patienten erhielten nur 1485 eine palliative Behandlung. Diese Patienten waren deutlich älter als diejenigen in den anderen Gruppen, und sie litten signifikant häufiger an Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz, Diabetes, zerebrovaskulären Erkrankungen oder Demenz. Zudem trugen sie häufiger ein deutlich erhöhtes Risiko (Killip-Klasse III oder IV). Der Anteil der palliativ Behandelten nahm mit dem Alter steil zu und betrug bei den über 90-Jährigen 17 Prozent. Wenig überraschend lag die Mortalität ein Jahr nach der Akutbehandlung massiv höher.

Eine Trendanalyse zeigte, dass die palliative Behandlung vermehrt bei Frauen und bei mittelschwerer oder schwerer Niereninsuffizienz durchgeführt wurde, hingegen seltener bei Patienten unter 75 Jahren, bei Patienten mit STEMI, bei wiederbelebten Patienten, bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und akuter Dekompensation bei Eintritt.

Das ist die erste Studie, die mit Patienten mit ACS durchgeführt wurde, die deswegen hospitalisiert und nur palliativ behandelt wurden. Sie machten lediglich 3 bis 4 Prozent aller ACS-Patienten aus. «Es kann völlig angemessen sein, eine restriktive und palliative Behandlung bei älteren Patienten mit sehr schlechter Prognose durchzuführen. Der Verzicht auf eine aktive Therapie kann bei wenigen, wegen ACS hospitalisierten Patienten ein humaner und geeigneter Behandlungsansatz sein», resümierte Radovanovic.

Kürzlich hat eine randomisierte Studie an über 14 000 japanischen Patienten für die Primärprävention mit niedrig dosierter ASS überhaupt keinen Effekt auf Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse ergeben (12). «Wir erfahren einen Paradigmenwechsel für ASS in der Primärprävention. Seien sie in dieser Indikation also zurückhaltend mit ASS», betonte Eberli. Zwar empfehlen Guidelines Thrombozytenaggregationshemmer bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die Empfehlung basierten aber nicht auf randomisierten Studien. Zudem muss das Nebenwirkungsrisiko (Blutungen) immer einbezogen werden.

Anders sieht es für die Sekundärprävention aus. Hier empfehlen die Richtlinien eine lebenslange antithrombotische Therapie und für Patienten nach

ACS eine doppelte antithrombotische Therapie (DAPT) für ein Jahr, gefolgt von ASS oder Clopidogrel in Monotherapie. Allerdings hat die CHARISMA-Studie keinen zusätzlichen Effekt einer doppelten Plättchenhemmung gegenüber ASS allein im Langzeitverlauf belegt, ausser bei denjenigen Patienten, die einen Herzinfarkt durchgemacht haben (13). Die sekundärpräventive Wirkung von Ticagrelor wurde in der grossen randomisierten, plazebokontrollierten PEGASUS-TIMI-54-Studie untersucht (14). Nach drei Jahren hatte Ticagrelor plus ASS im Vergleich zu Plazebo plus ASS den primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Stroke um 1,2 Prozent, also um 0,4 Prozent pro Jahr, reduziert. Gleichzeitig bewirkte die DAPT jedoch signifikant mehr Blutun-

gen und mehr Dyspnoe. «Die Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel hat eine günstige Wirkung. Die doppelte antithrombotische Therapie bringt – bei Patienten nach Myokardinfarkt – einen moderaten zusätzlichen Gewinn, ist aber mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden, sodass man sich fragen kann, ob mit der DAPT der Punkt erreicht wird, an dem der Nutzen den Schaden nicht mehr überwiegt (15)», fasste Eberli den heutigen Wissensstand zur antithrombotischen Behandlung nach akutem ACS zusammen.

Die neueste Generation der DES sei sicherer als die erste Generation und vergleichbar mit BMS, erklärte auch Eberli (16).

Wie lange doppelte antithrombotische Therapie nach Stenteinlage?

Die neuesten europäischen Guidelines empfehlen eine DAPT-Dauer nach elektiver PCI mit BMS von einem Monat, nach elektiver PCI mit DES eine Dauer von sechs Monaten und für ACS-Patienten eine Dauer von zwölf Monaten und halten fest, dass gewisse Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko auch von einer noch längeren DAPT profitieren könnten (17). Kürzlich hat eine Studie die verschiedenen bis anhin durchgeführten Studien zu unterschiedlich langer DAPT nach koronarer Stenteinlage zusammengefasst (18). Allerdings war nur eine dieser Studien randomisiert, und alle hatten zu wenig statistische Aussagekraft. Insgesamt ergibt sich das Bild, dass eine kürzere (3–6 Monate) DAPT hinsichtlich Myokardinfarkthäufigkeit und -mortalität einer längeren (12 Monate) überlegen ist und weniger Nebenwirkungen hervorruft. In Studien mit DES kamen bei langer DAPT (36 Monate) etwas weniger Stentthrombosen und Myokardinfarkte vor, hingegen traten mehr Blutungen auf als bei kürzerer DAPT-Dauer (12 Monate). Bei der Dauer der DAPT ist also auf das individuelle ischämische Risiko und das Blutungsrisiko abzustellen.

Plättchenhemmung und orale Antikoagulation

2 bis 8 Prozent der für eine PCI zugewiesenen Patienten haben eine Indikation für eine orale Antikoagulation, so Prof. Hans Rickli, Klinik für Kardiologie, Kantonsspital St. Gallen. Bei



70 Prozent ist Vorhofflimmern der Grund, beim Rest sind es mechanische Herzklappen oder Status nach Thromboembolismus. Hinsichtlich der optimalen Behandlungsstrategie bei Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung nach PCI bestehen noch viele offene Fragen, so Rickli.

Ein grosses dänisches Register hat interessante Hinweise gegeben, worauf auch die europäischen Guidelines beruhen (19). So ist das Blutungsrisiko unter Tripeltherapie (TT) mit Vitamin-K-Antagonist sowie dualer Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel zu Beginn am höchsten. Ausserdem ist das Blutungsrisiko unter TT kontinuierlich vorhanden, es gibt also kein sicheres therapeutisches Fenster. Eine TT soll daher nur nach sorgfältiger Abklärung des Thromboembolie- und Blutungsrisikos erfolgen.

Die randomisierte, offene WOEST-Studie hat Warfarin und Clopidogrel ohne ASS nach Stenteinlage untersucht und fand ein halbiertes Blutungsrisiko ohne erhöhte Stentthromboserate bei reduzierter Mortalität (20). Die Vergleichsgruppe erhielt jedoch eine sehr aggressive TT.

Bis anhin nicht publizierte Daten aus dem Schweizer AMIS-Plus-Register zeigen, dass zunehmend mehr ACS-Patienten mit Vorhofflimmern mit einer TT aus dem Spital entlassen werden. Dabei kämen Vitamin-K-Antagonisten

oder die neueren direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) zusammen mit ASS und Prasugrel respektive Ticagrelor zum Einsatz, berichtete Rickli. Verlaufsinformationen nach einem Jahr fehlten jedoch noch.

Rund 15 bis 20 Prozent der Patienten, die in die grossen Behandlungsstudien mit DOAK bei nicht valvulärem Vorhofflimmern eingeschlossen wurden, hatten zuvor einen Myokardinfarkt durchgemacht (21). Ihre Verläufe unterschieden sich nicht von denjenigen ohne Infarktanamnese, und auch die Medikamentensicherheit verhielt sich gleich. Allerdings bleibt unklar, wie viele zusätzlich noch ASS erhielten und wie lange es verabreicht wurde. Es ist somit wahrscheinlich, dass bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Vorhofflimmern die Vorteile der DOAK im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten erhalten bleiben. Das bedeutet weniger thrombotische Ereignisse und weniger vor allem intrazerebrale Blutungen. Bei diesen Patienten sei es jedoch entscheidend, das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko gegeneinander abzuwägen, betonte Rickli. ❖

Halid Bas

Quelle: «Koronare Herzkrankheit: optimales Management», 13. Zürcher Review-Kurs in Klinischer Kardiologie, 9. April 2015 in Zürich.

Referenzen:

1. Radovanovic D et al.: Temporal trends in treatment of ST-elevation myocardial infarction among men and women in Switzerland between 1997 and 2011. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2012; 1(3): 183–191.
2. Stefanini GG et al.: Can coronary computed tomography angiography replace invasive angiography? Coronary computed tomography angiography cannot replace invasive angiography. *Circulation* 2015; 131(4): 418–425; discussion 426.
3. Hamm CW et al.: 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 (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32(23): 2999–3054.
4. Mehta SR et al.: Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376(9748): 1233–1243.
5. Pilgrim T et al.: Antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. *Heart* 2014; 100(22): 1750–1756.
6. Sabate M et al.: Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9852): 1482–1490.
7. Räber L et al.: Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012; 308(8): 777–787.
8. <http://www.nice.org.uk>
9. Erne P et al.: Outcome of patients admitted with acute coronary syndrome on palliative treatment: insights from the nationwide AMIS Plus Registry 1997–2014. *BMJ Open* 2015 Mar 2;5(3):e006218.
10. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9678): 1849–1860.
11. De Berardis G et al.: Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b4531.
12. Ikeda Y et al.: Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312(23): 2510–2520.
13. Bhatt DL et al.: Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354(16): 1706–1717.
14. Bonaca MP et al.: Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372(19): 1791–1800.
15. Keaney JF: Balancing the risks and benefits of dual platelet inhibition. *N Engl J Med* 2015; 372(19): 1854–1856.
16. Stefanini GG et al.: Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet* 2013; 382(9908): 1879–1888.
17. Kolh P et al.: ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *Eur Heart J* 2014; 35(46): 3235–3236.
18. Giustino G et al.: Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(13): 1298–1310.
19. Lamberts M et al.: Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126(10): 1185–1193.
20. Dewilde WJ et al.: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9872): 1107–1115.
21. Heidbuchel H et al.: European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15(5): 625–651.