

Wer braucht welche Therapie?

Thromboseschutz nach Stent

Die duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P2Y12-Inhibitor ist nach einer koronaren Stentimplantation unerlässlich. Ziel dieser medikamentösen Nachbehandlung: die Verhinderung von Stentthrombosen und die Prävention von kardiovaskulärem Tod und Herzinfarkt durch eine Progression der koronaren Grunderkrankung. Art und Dauer der DAPT lassen sich heute immer individueller anpassen und richten sich nach dem Ischämie- und Blutungsrisiko.

Stefan Brunner, Steffen Massberg

Die DAPT ist seit 23 Jahren wesentlicher Bestandteil der Medikation nach koronarer Stentimplantation (1). Durch die Weiterentwicklung der (beschichteten) Drug-eluting-Stents spielen (unbeschichtete) Bare-metal-Stents heute bei der Koronarintervention keine Rolle mehr: Die DAPT richtet sich nicht mehr nach dem Stenttyp, sondern individualisiert nach dem klinischen Erscheinungsbild sowie dem Ischämie- und Blutungsrisiko (2).

DAPT bei stabiler Angina pectoris

Die DAPT nach koronarer Stentimplantation bei stabiler Angina pectoris besteht aus ASS und dem P2Y12-Inhibitor Clopidogrel. In der Regel wird eine DAPT von 6 Monaten empfohlen (nach Metaanalysen). Abhängig von Ischämie- und Blutungsrisiko kann man im Einzelfall nach kritischer Risiko-Nutzen-Abwägung davon abweichen. Risikoscores helfen hier bei der Entscheidungsfindung (vgl. *Abbildung 1*). Bei erhöhtem Blutungsrisiko (PRECISE-DAPT-Score ≥ 25) kann der Arzt die DAPT auf 3 Monate verkürzen (3, 4) und eine weitere Kürzung (bei extrem hohem Blutungsrisiko, bei operativen Eingriffen) erwägen, darf dabei aber eine Minstdauer von 1 Monat nicht unterschreiten (5).

Für eine Verlängerung der antithrombozytären Therapie auf bis zu 30 Monate sollte man sich nur bei deutlich erhöhtem Ischämierisiko (DAPT-Score ≥ 2) und nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung entscheiden, da in der DAPT-Studie die Blutungskomplikationen stark erhöht waren (*Abbildung 2*) (6, 7).

Jede Verkürzung oder Verlängerung der DAPT sollte der Arzt mit dem kardiologischen Zentrum der Stentimplantation besprechen.

DAPT bei akutem Koronarsyndrom

Bei akutem Koronarsyndrom (ACS) besteht langfristig ein deutlich höheres ischämisches Risiko als bei stabiler Angina pectoris. Hier sollte man als P2Y12-Inhibitor Prasugrel oder Ticagrelor verordnen (8, 9). Clopidogrel kommt nur in Betracht, wenn die beiden potenteren P2Y12-Inhibitoren kontraindiziert sind, nicht vertragen werden oder bei zusätzlicher Indikation zur oralen Antikoagulation. Die aktuelle ISAR-REACT-5-Studie zeigt deutliche Vorteile von Prasugrel im Vergleich zu Ticagrelor hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse, sodass man diese Substanz bevorzugen (10), bei der Auswahl des P2Y12-Inhibitors allerdings immer Kontraindikationen und das Nebenwirkungsprofil berücksichtigen sollte. Bei ACS sollte man die DAPT für 12 Monate verordnen (8, 9, 11). Bei erhöhtem Blutungsrisiko (PRECISE-DAPT-Score ≥ 25) lässt sich die Dauer auf 6 Monate reduzieren (12, 13). In Abhängigkeit von einer Nutzen-Risiko-Abwägung kann auch beim ACS eine längere DAPT über 12 Monate hinaus sinnvoll sein. Vor allem bei hohem Ischämie- und niedrigem Blutungsrisiko kann man nach der PEGASUS-Studie eine DAPT-Verlängerung mit Ticagrelor in reduzierter Dosis (2-mal 60 mg/Tag) bis zu 3 Jahre nach Infarkt fortführen (*Abbildung 2*) (14). Auch hier ist die Rücksprache mit dem primär versorgenden Zentrum zu empfehlen.

DAPT-Deeskalation

Überwiegt beim ACS das Blutungsrisiko, kann eine Deeskalation von einem potenten P2Y12-Inhibitor (Prasugrel oder

MERKSÄTZE

- ▶ Die Studienergebnisse der vergangenen Jahre erlauben – abhängig vom Ischämie- und Blutungsrisiko des Patienten – die Verordnung einer zunehmend individualisierten DAPT nach Stentimplantation.
- ▶ Entsprechende Scores helfen dabei, das Risiko des einzelnen Patienten besser einschätzen zu können.
- ▶ Künftig könnten zudem Thrombozytenfunktionstests dazu beitragen, die antithrombozytäre Therapie optimal anzupassen.

	PRECISE-DAPT-Score	DAPT-Score	
Score-Berechnung	<p>Score-Nomogramm</p>	Alter ≥ 75: -2 Punkte 65 bis < 75: -1 Punkt < 65: 0 Punkte Rauchen: +1 Punkt Diabetes mellitus: +1 Punkt ACS bei Präsentation: +1 Punkt Vorausgegangenes ACS oder PCI: +1 Punkt Paclitaxelfreisetzender Stent: +1 Punkt Stentdiameter < 3 mm: +1 Punkt Herzinsuffizienz oder LVEF < 30%: +2 Punkte Stent in Venenbypass: +2 Punkte	
Score-Bereich	0 bis 100 Punkte	-2 bis 10 Punkte	
Cut-off-Werte	Score ≥ 25 → kurze DAPT Score < 25 → Standard-/lange DAPT	Score ≥ 2 → lange DAPT Score < 2 → Standard-DAPT	
Kalkulator	www.precisedaptscore.com	www.daptscore.org	

Abbildung 1: Risikoscores, validiert für die Dauer der dualen antithrombozytären Therapie (DAPT; ACS: akutes Koronarsyndrom, PCI: perkutane Koronarintervention, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion): Für die Berechnung des PRECISE-DAPT-Scores wird das Score-Nomogramm verwendet. Jeder Wert der 5 Variablen wird markiert, von der Markierung wird eine vertikale Linie zum Nomogramm gezogen und der entsprechende Wert bestimmt. Die Summe aller 5 Variablen ergibt den PRECISE-DAPT-Score (modifiziert nach Valgimigli et al. [2]).

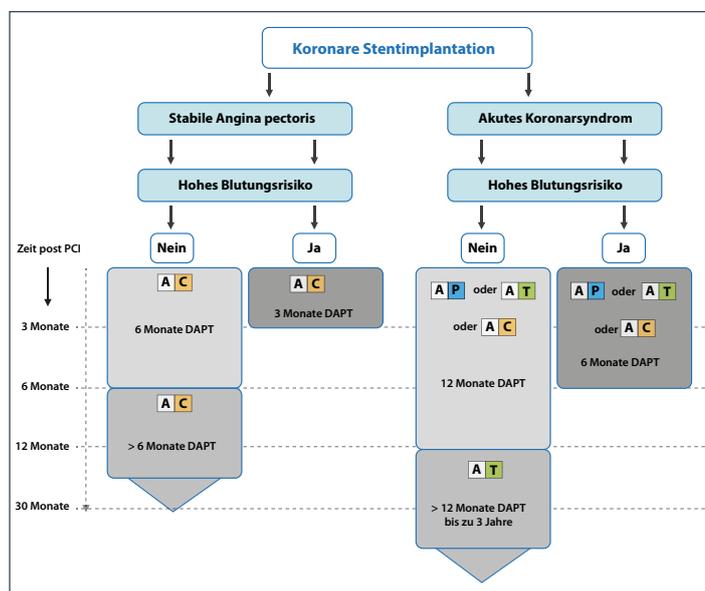


Abbildung 2: Algorithmus zur Dauer der DAPT (duale antithrombozytäre Therapie) bei stabiler Angina pectoris und bei akutem Koronarsyndrom (PCI: perkutane Koronarintervention, A: Acetylsalicylsäure [ASS], C: Clopidogrel, P: Prasugrel, T: Ticagrelor; modifiziert nach Valgimigli et al. [2])

kalation eines potenten P2Y12-Inhibitors zu Clopidogrel sowohl nach 1 Monat (TOPIC-Studie) als auch nach 1 Woche (TROPICAL-ACS-Studie) war gegenüber einer 12-monatigen Therapie mit einem potenten P2Y12-Inhibitor hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse nicht unterlegen. Die Deskalation, gesteuert durch das Ergebnis eines Thrombozytenfunktionstests zur Identifizierung von Clopidogrel-Nonrespondern (TROPICAL-ACS-Studie), könnte zusätzlich nutzen.

Dauertherapie nach DAPT

Nach einer DAPT wird in der Sekundärprophylaxe weiterhin die Dauertherapie mit ASS empfohlen (18). Bei ASS-Unverträglichkeit kann man alternativ den P2Y12-Inhibitor Clopidogrel verordnen (19). Die COMPASS-Studie untersuchte eine Intensivierung der sekundärprophylaktischen Therapie bei manifester koronarer Herzkrankheit (KHK) auf ASS plus den Faktor-X-Inhibitor Rivaroxaban in niedriger Dosis (2-mal 2,5 mg/Tag) (20, 21). Damit liess sich bei stabiler KHK das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse signifikant senken. Eine neue Studie zeigt, dass man durch Risikostratifizierung mit dem REACH- oder CART-Score die Patienten mit hohem ischämischen Risiko identifizieren kann, die besonders von der intensivierten Sekundärprophylaxe mit ASS plus Rivaroxaban profitieren (22). Eine abschliessende Empfehlung in den Leitlinien steht dafür aber noch aus.

Antikoagulation

Etwa 6 bis 8 Prozent aller Patienten mit koronarer Stentimplantation haben die Indikation für eine dauerhafte orale Antikoagulation. Die häufigste Indikation ist die Prävention

Ticagrelor) zu Clopidogrel innerhalb der ersten 4 Wochen nach Infarkt angedacht werden (15, 16), da der grösste Nutzen eines potenten P2Y12-Inhibitors im Vergleich zu Clopidogrel – die Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse in den ersten Tagen nach Infarkt – nachweisbar ist (17). Die Des-

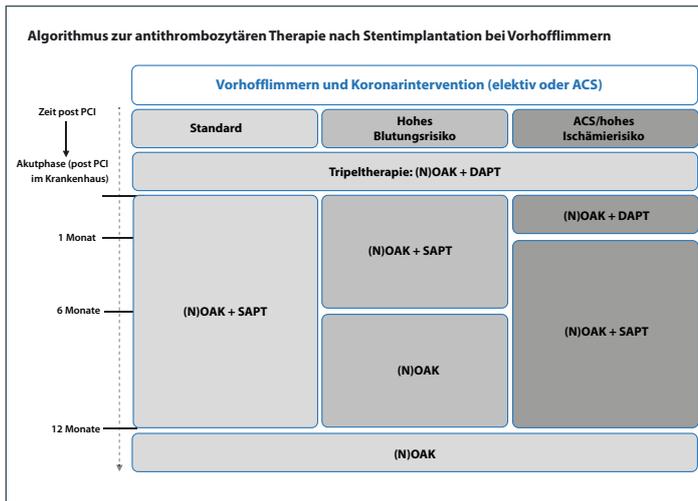


Abbildung 3: Algorithmus zur antithrombozytären Therapie nach Stentimplantation bei Patienten mit Vorhofflimmern analog zur Standard Operating Procedure (SOP) am Klinikum der Universität München (PCI: perkutane Koronarintervention, ACS: akutes Koronarsyndrom, NOAK: neue orale Antikoagulantien, OAK: orale Antikoagulantien [Vitamin-K-Antagonist], DAPT: duale antithrombozytäre Therapie, SAPT: singuläre antithrombozytäre Therapie; © Massberg)

des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern. Diese Patienten wurden bislang meist mit einer sogenannten Tripeltherapie aus oraler Antikoagulation plus DAPT behandelt. Allerdings führt dies zu einem 2- bis 3-fach erhöhten Blutungsrisiko (23–26). Eine DAPT allein schützt nur unzureichend vor Schlaganfall (27). Eine alleinige orale Antikoagulation ist der DAPT bei der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse nach Stentimplantation aber unterlegen (1).

In den letzten Jahren untersuchte man für diese Patienten in einigen Studien verschiedene Therapieoptionen, die bei maximalem Schutz vor kardio- und zerebrovaskulär ischämischen Ereignissen das Blutungsrisiko möglichst minimieren sollten (23, 28–30). Auf Basis dieser Daten sollte die Tripeltherapie so kurz wie möglich verordnet werden. Um in dieser Phase das Blutungsrisiko zu minimieren, sollte man präventiv vorgehen, etwa mit Protonenpumpenhemmern, und die orale Antikoagulation nicht mit potenten P2Y12-Inhibitoren (Prasugrel oder Ticagrelor) kombinieren.

Die Dauer der Tripeltherapie hängt von einer gründlichen Abklärung des Ischämie- und Blutungsrisikos ab. Bei vorwiegendem Ischämierisiko (z. B. bei ACS oder nach komplexen Interventionen) sollte diese 1 Monat dauern und sich ansonsten auf die periprozedurale Zeit des Krankenhausauf-

enthalts beschränken. Danach sollte man die orale Antikoagulation mit einem einzelnen Plättchenhemmer bis 12 Monate nach der Stentimplantation fortführen, bei hohem Blutungsrisiko die antithrombozytäre Therapie schon nach 6 Monaten absetzen (Abbildung 3). Das Blutungsrisiko lässt sich mit dem HAS-BLED-Score abschätzen.

Während der Tripeltherapie ist es ratsam, die Dosis der oralen Antikoagulation anzupassen. In Kombination mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sollte der International-Normalized-Ratio-(INR-)Wert am unteren Ende des empfohlenen therapeutischen Bereichs liegen (INR: 2,0–2,5 bei Vorhofflimmern). Bei der Verwendung der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) sollte der Patient während der Tripeltherapie die niedrigere zur Schlaganfallprophylaxe zugelassene Dosis erhalten. In Kombination mit einem einzelnen Plättchenhemmer kann bei der Verwendung sowohl von VKA als auch von NOAK die übliche zur Schlaganfallprophylaxe empfohlene Dosis verordnet werden. Eine Ausnahme ist dabei Rivaroxaban, das laut PIONEER-AF-PCI-Studie in Kombination mit einem einzelnen Plättchenhemmer auch eine niedrige Dosis möglich macht (1-mal 15 mg/Tag) (Abbildung 3).

Dauertherapie bei Indikation zur Antikoagulation

Bei einer Indikation zur dauerhaften oralen Antikoagulation kann man die antithrombozytäre Therapie in der Regel nach 12 Monaten vollständig absetzen. Eine zusätzliche Gabe von ASS über 1 Jahr hinaus ergab in den Studien keinen zusätzlichen Nutzen, sodass hier eine Monotherapie mit oraler Antikoagulation ausreicht (31). Die kürzlich publizierte AFIRE-Studie bestätigt das Konzept der alleinigen Antikoagulation (32).

Eine dauerhafte intensiviertere Therapie von oraler Antikoagulation mit ASS oder Clopidogrel sollte nur bei Patienten mit deutlich erhöhtem Ischämierisiko und mechanischer Klap-
▲

Prof. Dr. med. Stefan Brunner
 Prof. Dr. med. Steffen Massberg
 Klinikum der Universität München
 Medizinische Klinik und Poliklinik 1
 80336 München

Interessenlage: Stefan Brunner hat ein Beraterhonorar von Bayer erhalten, Stefan Massberg hat keine Interessenkonflikte.

Dieser Artikel erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 42/2019. Die leicht bearbeitete Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren.

Literatur:

1. Schömig A et al.: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334(17): 1084-1089.
2. Valgimigli M et al.: 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39(3): 213-260.
3. Feres F et al.: Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* 2013; 310(23): 2510-2522.
4. Kim BK et al.: A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(15): 1340-1348.
5. Mehran R et al.: Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013; 382(9906): 1714-1722.
6. Mauri L et al.: Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2155-2166.
7. Yeh RW et al.: Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(20): 2211-2221.
8. Wallentin L et al.: Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045-1057.
9. Wiviott SD et al.: Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001-2015.
10. Schüpke S et al.: Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381(16): 1524-1534.
11. Yusuf S et al.: Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494-502.
12. Costa F et al.: Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389(10073): 1025-1034.
13. Palmerini T et al.: Three, six, or twelve months of dual antiplatelet therapy after DES implantation in patients with or without acute coronary syndromes: an individual patient data pairwise and network meta-analysis of six randomized trials and 11 473 patients. *Eur Heart J* 2017; 38(14): 1034-1043.
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. Cuisset T et al.: Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017; 38(41): 3070-3078.
16. Sibbing D et al.: Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390(10104): 1747-1757.
17. Antman EM et al.: Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(21): 2028-2033.
18. Antithrombotic Trialists' Collaboration; Baigent C et al.: 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.
19. CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-1339.
20. Connolly SJ et al.: Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10117): 205-218.
21. Eikelboom JW et al.: Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1319-1330.
22. Anand SS et al.: Rivaroxaban plus aspirin versus aspirin in relation to vascular risk in the COMPASS trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(25): 3271-3280.
23. Dans AL et al.: Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127(5): 634-640.
24. Hansen ML et al.: Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170(16): 1433-1441.
25. Oldgren J et al.; RE-DEEM Investigators: Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32(22): 2781-2789.
26. Sørensen R et al.: Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009; 374(9706): 1967-1974.
27. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators; Connolly S et al.: Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526): 1903-1912.
28. Cannon CP et al.: Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377(16): 1513-1524.
29. Gibson CM et al.: Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375(25): 2423-2434.
30. Lopes RD et al.: Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380(16): 1509-1524.
31. Lamberts M et al.: Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014; 129(15): 1577-1585.
32. Yasuda S et al.: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019; 381(12): 1103-1113.