

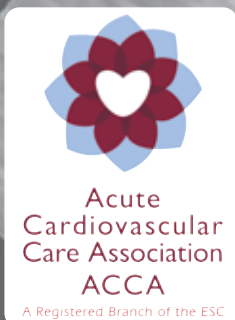
Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Orale Antikoagulation und antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention – unter besonderer Berücksichtigung von Dabigatran

K. Huber, G. Delle Karth, H. Frank, T. Gremmel, C. Madl, A. Niessner, T. Neunteufl, W. Pirker, B. Watschinger, F. Weidinger, T. Weiss, U. Hoppe, J. Auer, R. K. Binder, P. Siostrzonek, C. Steinwender, T. Sturmberger, M. Vosko, H. Wallner, R. Zweiker, H. Alber, K. Dritan, A. Kirsch, M. Kneihsl, R. Raggam, D. Scherr, V. Stadlbauer-Köllner, A. Zirlik



Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Tabellen und Abbildungen © Boehringer Ingelheim.

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Erstversorgung, Wilhelminenspital der Stadt Wien, A-1160 Wien, Montleartstraße 37.

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21.

Druck: Druck.at Druck- und Handelsgesellschaft mbH, A-2544 Leobersdorf, Aredstraße 7

Orale Antikoagulation und antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention – unter besonderer Berücksichtigung von Dabigatran

K. Huber¹, G. Delle Karth², H. Frank³, T. Gremmel⁴, C. Madl⁵, A. Niessner⁶, T. Neunteufl⁷, W. Pirker⁸, B. Watschinger⁹, F. Weidinger¹⁰, T. Weiss¹¹, U. Hoppe¹², J. Auer¹³, R. K. Binder¹⁴, P. Siostrzonek¹⁵, C. Steinwender¹⁶, T. Sturmberger¹⁷, M. Vosko¹⁸, H. Wallner¹⁹, R. Zweiker²⁰, H. Alber²¹, K. Dritan²², A. Kirsch²³, M. Kneihsl²⁴, R. Raggam²⁵, D. Scherr²⁶, V. Stadlbauer-Köllner²⁷, A. Zirlik²⁸

■ Einleitung

Wenn sich Patienten mit Vorhofflimmern einer perkutanen koronaren Intervention unterziehen müssen, stellt sich die Frage nach der anschließenden optimalen antithrombotischen Therapie. Vier Studien mit den vier verfügbaren Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien liefern einander ergänzende Erkenntnisse. Österreichische Expertinnen und Experten diskutierten im Rahmen von drei Meetings die Datenlage und das Vorgehen in der Praxis mit Fokus auf Dabigatran (Pradaxa®).

Die Auswahl der antithrombotischen Therapie für Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) mit akutem Koronarsyndrom (acute coronary syndrome; ACS) oder nach elektiver perkutaner koronarer Intervention (percutaneous coronary intervention; PCI) ist eine Herausforderung.

Bei Patienten mit VHF und einem CHA₂DS₂-VASc Score ≥ 2 ist eine orale Antikoagulation (OAK) indiziert, um Schlaganfälle und systemische Embolien zu verhindern [1, 2]. Umgekehrt benötigen Patienten, die sich einer PCI unterziehen,

eine duale Antiplättchentherapie, um das Risiko für neuerliche ischämische Ereignisse und Stentthrombosen zu reduzieren [3].

Die Kombination einer OAK mit Plättchenhemmern erhöht vor allem in der Tripletherapie das Blutungsrisiko [4].

■ Datenlage zur Dual- und Tripletherapie

Die 4 Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) wurden in der Standarddosis oder in einer reduzierten Dosis als Dualtherapie (DAT) im Rahmen von unterschiedlichen Therapieregimen bei Patienten mit VHF nach PCI mit einer Tripletherapie (TAT) mit Warfarin verglichen:

- Apixaban in der AUGUSTUS-Studie [5],
- Dabigatran in der RE-DUAL-PCI-Studie [6],
- Edoxaban in der ENTRUST-AF-PCI-Studie [7] und
- Rivaroxaban in der PIONEER-AF-PCI-Studie [8].

Unterschiede in den Studiendesigns machen die vergleichende Interpretation dieser Studien mit zum Teil komplementären Ergebnissen besonders schwierig (Tab. 1). Zu beachten ist, dass alle Studien ein Open-label-Design hatten. Lediglich

Tab. 1: NOAK-Studien zu VHF-Patienten nach PCI: Studiendesigns im Vergleich*

	RE-DUAL PCI [†]	AUGUSTUS [‡]	ENTRUST-AF-PCI [†]	PIONEER-AF-PCI [§]
NOAK	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Patientenanzahl	2.725	4.614	1.506	2.124
Hypothesenfestung	Ja	Ja	Ja	Nein – explorativ
Dauer bis zur Randomisierung	< 120 Stunden	6,6 Tage	45,1 Stunden	< 72 Stunden
Dauer der ASS-Gabe	I 1 Monat [¶] II 3 Monate [¶]	6 Monate [¶]	66 Tage [¶]	I,6 oder 12 Monate [¶]
Patientenanzahl hohe Dosierung	763	2.161	751	0
Patientenanzahl reduzierte Dosierung	981	216	147	696
Behandlungsdauer	12,3 Monate	6 Monate	12 Monate	12 Monate
Ticagrelor	12%	5,4%	7%	5,2%
NNT für den primären Endpunkt [¶]	9/18 (110 mg/150 mg)	24	33	10

NNT = Number Needed to Treat

* kein Head-to-Head-Vergleich der Studien untereinander

I In RE-DUAL PCI, AUGUSTUS und ENTRUST-AF-PCI waren der primäre Endpunkt definiert als schwere Blutungen nach ISTH-Kriterien oder CRNM-Blutungen. In der PIONEER-AF-PCI war der primäre Endpunkt definiert als eine Kombination aus schweren oder nicht-schweren Blutungen nach TIMI-Kriterien oder Blutungen, die einer medizinischen Beobachtung bedurften. In PIONEER-AF-PCI wurden bis zu 22% der Patienten 12 Monate lang mit einer Tripletherapie behandelt. Die Entscheidung für den Zeitpunkt des Absetzens von ASS oblag dem jeweiligen Studienarzt und war nicht im Studienprotokoll zeitlich vorgegeben. II 1 Monat ASS-Gabe in der Gruppe mit VKA und einem Bare Metal Stent. III 3 Monate ASS-Gabe in der Gruppe mit VKA und einem Drug Eluting Stent. IV 2x2 faktorielles Design mit dem Vergleich von Apixaban vs. VKA und Aspirin vs. Plazebo. V In der VKA-Gruppe war die Gabe von ASS für 1–12 Monate möglich – dies oblag der Entscheidung des jeweiligen Studienarztes. VI 50% der Patienten im VKA-Arm mit einer Tripletherapie – Dauer von 12 Monaten – die Dauer der ASS-Gabe oblag der Entscheidung des jeweiligen Studienarztes.

der Vergleich Acetylsalicylsäure (ASS) versus kein ASS in der AUGUSTUS-Studie [5] war verblindet.

Alle Studien waren für den primären Endpunkt Blutungen¹ gepowert, aber nicht für einzelne oder mehrere kombinierte Wirksamkeitsendpunkte. Die Analysen hierzu sind rein explorativ.

■ Apixaban (AUGUSTUS) [5]

In die AUGUSTUS-Studie wurden 4614 Patienten mit VHF und ACS oder nach einer PCI eingeschlossen, bei denen eine Therapie mit einem P2Y₁₂-Inhibitor geplant war. In einem 2×2 faktoriellen Design wurden Apixaban und Warfarin jeweils in der Dualtherapie und mit Acetylsalicylsäure (ASS) vs. Placebo verglichen. Die Studienarme waren:

- Apixaban in der VHF-Dosierung von 5 mg BID (Dosisreduktion auf 2,5 mg BID bei Erfüllung der Kriterien gemäß Fachinformation) plus P2Y₁₂-Inhibitor,
- Warfarin plus P2Y₁₂-Inhibitor,
- jeweils mit ASS 81 mg über 6 Monate oder
- ohne ASS.

Apixaban und Warfarin wurden offen verglichen, die ASS-Gabe war verblindet. Als P2Y₁₂-Inhibitor wurde zu 92,6 % Clopidogrel angewendet. Die Studiendauer betrug 6 Monate.

Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 14 Tagen nach ACS/PCI (mediane Zeit: 6,6 Tage; Interquartilen-Bereich: 3–10 Tage). Bis zur Randomisierung war die Therapie freigestellt/entsprach dem zentrumsüblichen Vorgehen. Die meisten Patienten dürften daher in diesem Zeitraum bis zum Studieneinschluss zusätzlich ASS erhalten haben und antikoaguliert gewesen sein und zwar mit VKA oder NOAK oder Heparin. Eine genaue Aufzeichnung liegt hier nicht vor.

Von insgesamt 4614 randomisierten Patienten beendeten 2161 Apixaban-Patienten und 2110 VKA-Patienten bzw. 2137 ASS-Patienten und 2145 VKA-Patienten die Studie. Die „Time in Therapeutic Range“ (TTR) lag in der Warfarin-Gruppe bei median 59 %.

Den **primären kombinierten Blutungsendpunkt** (schwere ISTH [International Society of Thrombosis and Hemostasis]-Blutungen und klinisch relevante nicht-schweren Blutungen) erreichten:

- 10,5 % der Patienten des Apixaban-DAT-Arms und
- 14,7 % der Patienten des Warfarin-DAT-Arms (Hazard Ratio [HR] 0,69; $p < 0,001$ sowohl für Nicht-Unterlegenheit als auch für Überlegenheit) sowie
- 16,1 % der Patienten der ASS-Kohorte und
- 9,0 % der Patienten der Placebo-Kohorte (ohne ASS) (HR 1,89; $p < 0,001$).

¹In RE-DUAL PCI, AUGUSTUS und ENTRUST-AF PCI war der primäre Endpunkt definiert als schwere Blutungen nach ISTH-Kriterien oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungen. In PIONEER-AF PCI war der primäre Endpunkt definiert als eine Kombination aus schweren oder nicht-schweren Blutungen nach TIMI-Kriterien oder Blutungen, die einer medizinischen Beobachtung bedurften.

Patienten im Apixaban-DAT-Arm hatten ein signifikant niedrigeres Risiko für den kombinierten sekundären Endpunkt aus **Tod oder Hospitalisierung** als Patienten im VKA-DAT-Arm (23,5 % vs. 27,4 %; HR 0,83; $p = 0,002$), hauptsächlich getriggert durch die Hospitalisierungsrate, bei einer vergleichbaren Inzidenz des sekundären kombinierten **Endpunkts aus Tod oder ischämischen Ereignissen** (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Stentthrombose oder dringende Revaskularisation).

Ischämische Ereignisse waren im ASS-Arm und im Placebo-Arm vergleichbar häufig (26,2 % vs. 24,7 %). **Schlaganfälle** (0,6 % vs. 1,1 %; 0,26–0,97) sowie **Hospitalisierungen** (22,5 % vs. 26,3 %; 0,74–0,93) waren im Apixaban-DAT-Arm signifikant seltener als im VKA-DAT-Arm.

Um eine schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutung zu vermeiden, müssen 24 Patienten ein halbes Jahr lang mit Apixaban anstelle eines VKAs behandelt werden.

In der Gruppe ohne ASS-Gabe waren die **Stentthromboserate** (0,5 % vs. 0,9 %; 0,25–1,08) und die **Myokardinfarkte** (2,9 % vs. 3,6 %; 0,59–1,12) gegenüber einer 6-monatigen ASS-Gabe numerisch erhöht [5].

Besonderheiten der Studie

- AUGUSTUS hat die größte Gesamtstudienpopulation der 4 NOAK-Studie zur Tripletherapie, die längste Tripletherapiephase unter Verwendung von ASS nach PCI bis zum Einschluss und eine Studiendauer von nur 6 Monaten.
- Apixaban in der VHF-Dosierung von 5 mg BID (unter Beachtung der Dosisreduktionskriterien) wurde im 2×2 faktoriellen Design mit einem VKA verglichen und in einem zweiten Schritt wurden die isolierten Effekte des Weglassens von ASS mit einer ASS-Therapie über 6 Monate untersucht.
- Bei 24 % der Patienten mit ACS wurde keine PCI durchgeführt, sie konnten daher auch keine Stentthrombosen entwickeln, andererseits ist diese konservativ-medikamentös behandelte Gruppe einzigartig innerhalb der bisherigen Studien.
- Es liegen keine Ergebnisse zur Dosisreduktion vor.
- Zum ersten Mal wurde hier ein NOAK als Bestandteil einer Tripletherapie getestet. Dennoch ist es kein Vergleich zwischen einer Apixaban-DAT und einer VKA-TAT.

Schlüsselergebnisse

- Am geringsten war die Blutungsrate unter der Dualtherapie Apixaban/ Clopidogrel (7,3 %), gefolgt von der Dualtherapie mit Warfarin/Clopidogrel (10,9 %) und der Tripletherapie mit Apixaban/Clopidogrel/ASS (13,8 %). Am höchsten war das Blutungsrisiko unter der Tripletherapie mit Warfarin/Clopidogrel/ASS (18,7 %).
- Es gab ein Signal für eine erhöhte Rate thrombotischer Ereignisse in den Gruppen ohne ASS.
- Die ischämischen Wirksamkeitsendpunkte sind ungenügend gepowert und haben keine allgemeingültige Aussagekraft.

■ Dabigatran (RE-DUAL PCI) [6]

Die RE-DUAL-PCI-Studie [6] umfasste 2725 Patienten mit VHF, die einer PCI unterzogen wurden (ca. 50 % der Patienten

mit ACS, > 50 % mit stabiler Angina pectoris oder positivem Stresstest). Die Patienten wurden zu einer

- Dualtherapie mit Dabigatran 150 mg BID plus P2Y₁₂-Inhibitor oder einer
- Dualtherapie mit Dabigatran 110 mg BID plus P2Y₁₂-Inhibitor oder einer
- Tripletherapie mit Warfarin plus P2Y₁₂-Inhibitor plus ASS für einen Monat (Bare-metal Stents) oder 3 Monate (Drug-eluting Stents) randomisiert.

Außerhalb der USA erhielten Patienten ≥ 80 Jahren (Japan: ≥ 70 Jahre) Dabigatran 110 mg BID.

Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 120 Stunden nach PCI. Die durchschnittliche Zeitspanne bis zur Randomisierung und die Dauer der ASS-Therapie in den beiden Dualtherapiegruppen ist nicht angegeben. Als P2Y₁₂-Inhibitor wurde zu 88 % Clopidogrel verwendet und in 12 % Ticagrelor. Die TTR in der Warfarin-Gruppe betrug durchschnittlich 64 %.

Die Studie wurde fortgesetzt, bis alle Patienten einen Follow-up von 6 Monaten aufwiesen und die angestrebte Zahl von Endpunkten erreicht war. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 12,3 Monate, der durchschnittliche Follow-up 14,0 Monate. Die Studie inkludierte 981 Patienten in der Dabigatran-110-mg-Dualtherapiegruppe, 763 Patienten in der Dabigatran-150-mg-Dualtherapiegruppe und 981/764 Patienten in der jeweils korrespondierenden Warfarin-Tripletherapiegruppe (jeweils auf Studienmedikation).

Den **primären Blutungsendpunkt** (schwere ISTH- oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungen) erreichten:

- 20,2 % der Patienten der Dabigatran-150-mg-Dualtherapie-Gruppe und
- 25,7 % der Patienten der korrespondierenden Warfarin-Tripletherapiegruppe, die außerhalb der USA keine älteren

Patienten umfasste (HR 0,72; $p < 0,0001$ für Nichtunterlegenheit; NNT = 18), sowie

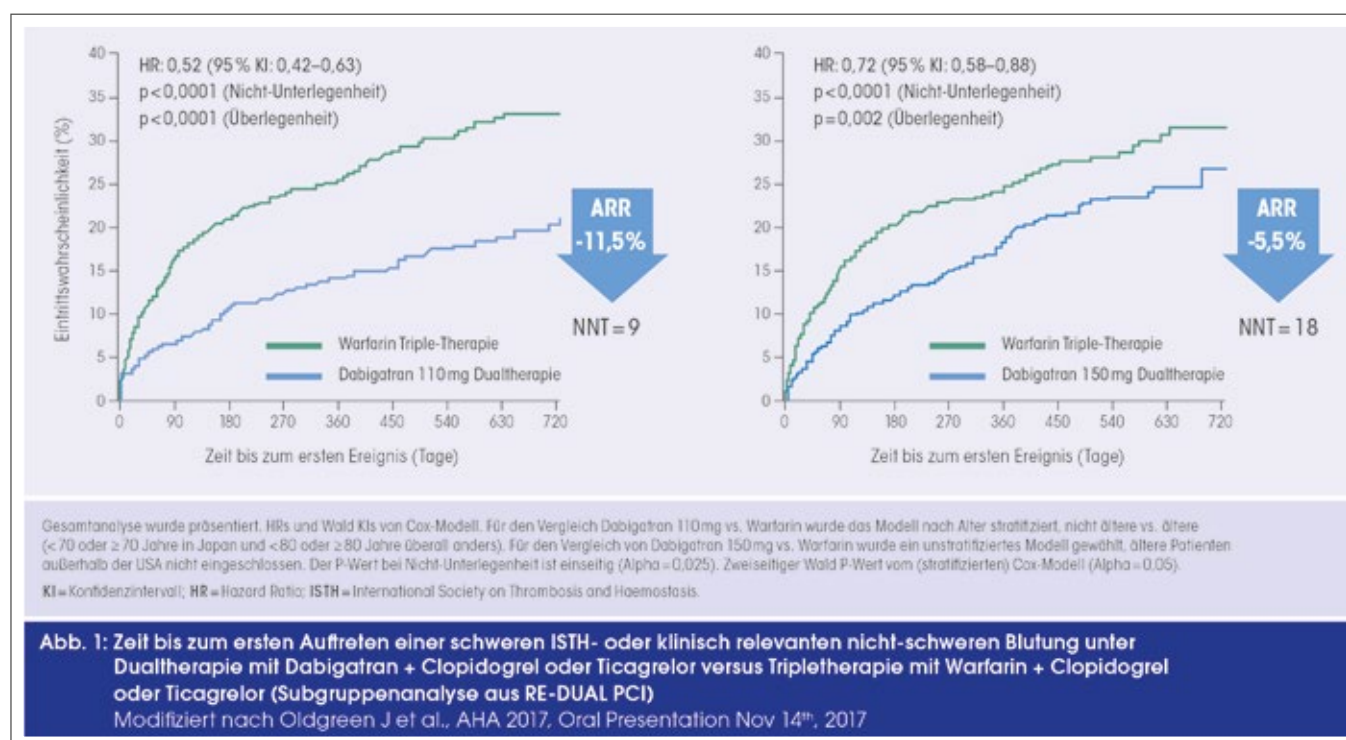
- 15,4 % der Patienten der Dabigatran-110-mg-Dualtherapie-Gruppe und
- 26,9 % der Patienten der korrespondierenden Warfarin-Tripletherapiegruppe (HR 0,52; $p < 0,001$ für Nichtunterlegenheit sowie für Überlegenheit; NNT = 9).

Schwere Blutungen waren in den Dabigatran-Gruppen jeweils signifikant seltener als in den Warfarin-Armen (Dabigatran 110 mg: 1,4 % vs. 3,8 %; $p = 0,0015$; Dabigatran 150 mg: 2,1 % vs. 3,9 %; $p = 0,028$). Die Rate intrakranieller Blutungen war unter Dabigatran 150 mg signifikant reduziert ($p = 0,047$); der Vorteil in der Dabigatran-110-mg-Gruppe hinsichtlich der reduzierten Rate an intrakraniellen Blutungen erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,064$).

In der RE-DUAL-PCI-Studie waren 12 % der Patienten auf Ticagrelor eingestellt. Dies war der größte Anteil aller 4 NOAK-Studien. Auch hier zeigte sich ein Trend für weniger Blutungen unter antithrombotischer Dualtherapie versus Tripletherapie. Unter Clopidogrel waren die Blutungsereignisse erwartungsgemäß seltener als unter Ticagrelor (Abb. 1) [9]. Insgesamt sind die Aussagen über eine Ticagrelor-Verwendung in dieser Indikation aber nicht ausreichend, um die routinemäßige Anwendung von Ticagrelor zu rechtfertigen. Die internationalen Leitlinien warnen noch immer vor dem Einsatz der stärker wirksamen P2Y₁₂-Inhibitoren Prasugrel oder Ticagrelor in dieser Indikation [1, 3].

Die **Inzidenz des kombinierten Wirksamkeitsendpunkts** aus thromboembolischen Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder systemische Embolie), Tod oder ungeplante Revaskularisation betrug

- 13,7 % in den beiden Dabigatran-Dualtherapiegruppen (kombinierte Auswertung) und



- 13,4 % in der Warfarin-Tripletherapiegruppe (HR 1,04; $p = 0,005$ für Nichtunterlegenheit).

Besonderheiten der Studie

- RE-DUAL PCI war die zweitgrößte der 4 Studien.
- Dabigatran wurde nicht im Rahmen einer Tripletherapie untersucht.
- RE-DUAL PCI ist die einzige Studie mit randomisierter Testung beider Dosierungen, die bei Vorhofflimmern getestet wurden.

Schlüsselergebnisse

- Unter den Dualtherapien mit Dabigatran 110 mg BID bzw. 150 mg BID war das Blutungsrisiko jeweils signifikant geringer als unter der Warfarin-Tripletherapie [6].
- Subgruppenanalysen zeigen, dass Patienten mit ACS und ohne ACS unter den Dualtherapien mit Dabigatran 110 mg BID und 150 mg BID ein geringeres Blutungsrisiko aufwiesen als Patienten unter Warfarin-Tripletherapie [10].
- Die Dualtherapie mit Dabigatran war der Warfarin-Tripletherapie bezüglich des kombinierten Wirksamkeitsendpunkts nicht unterlegen [6].
- Unter der Dualtherapie mit Dabigatran 110 mg BID war die Rate der Stentthrombosen und auch die Myokardinfarktrate im Vergleich zur Tripletherapie mit Warfarin numerisch erhöht. In der Dabigatran-150-mg-Gruppe zeigten sich diese Tendenzen nicht. CAVE: Auch diese Studie war für einzelne Wirksamkeitsendpunkte ungenügend gepowert [6].

Patienten mit ACS hatten unter der Dualtherapie mit Dabigatran 110 mg BID ein signifikant höheres Stentthromboserisiko (2,4 % vs. 0,6 %; 1,06–13,31) und ein signifikant höheres Myokardinfarkt-Risiko (6,3 % vs. 3,4 %; 1,02–3,4) als unter dem Warfarin-Regime. Im Dabigatran-150-mg-Arm lagen beide Risiken auf einem ähnlichen Niveau wie im Warfarin-Arm [10].

■ Edoxaban (ENTRUST-AF PCI) [7]

In die ENTRUST-AF PCI-Studie [7] wurden nur 1506 Patienten mit VHF mit ACS oder nach PCI eingeschlossen. Verglichen wurden:

- eine Dualtherapie mit Edoxaban in der VHF-Dosierung von 60 mg OD (Dosisreduktion auf 30 mg OD bei Erfüllung der Kriterien gemäß Fachinformation) plus P2Y₁₂-Inhibitor mit
- einer Tripletherapie mit Warfarin plus P2Y₁₂-Inhibitor plus ASS (100 mg 1× täglich für 1–12 Monate) über einen Zeitraum von 12 Monaten (Median 66 Tage).

Die Randomisierung war am kürzesten bei allen NOAK-Studien und erfolgte innerhalb von 4 Stunden bis 5 Tagen nach ACS/PCI (mediane Zeit: 45,1 Stunden; Interquartilen-Bereich: 22,2–76,2 Stunden). Als P2Y₁₂-Inhibitor wurde zu 93 % Clopidogrel angewendet.

Die Studie beendeten 616/751 Patienten des Edoxaban-Arms und 580/755 Patienten des Warfarin-Arms. Die Tripletherapie wurde median 66 Tage lang verabreicht, die Patienten des Warfarin-Arms waren median 63,1 % der Zeit im therapeutischen Bereich.

Den **kombinierten Blutungsendpunkt** (schwere ISTH und klinisch relevante nicht-schwere Blutungen) erreichten:

- 17 % der Patienten des Edoxaban-Arms und
- 20 % des Warfarin-Arms (HR 0,80; $p = 0,0010$ für Nicht-Unterlegenheit; Margin-HR 1,20; $p = 0,1154$ für und damit keine Überlegenheit).

Unmittelbar nach Behandlungsbeginn waren Blutungen unter Edoxaban/ P2Y₁₂-Inhibitor häufiger als unter der Tripletherapie mit Warfarin (Intention-to-treat-Analyse). Dies ist möglicherweise auf den rascheren Wirkeintritt von Edoxaban im Vergleich zu Warfarin zurückzuführen. Von Tag 2–7 waren 70 % der mit Warfarin behandelten Patienten noch nicht im INR-Zielbereich.

Den **kombinierten Wirksamkeitsendpunkt** (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose) erreichten:

- 7 % der der Patienten des Edoxaban/ P2Y₁₂-Inhibitor-Arms (annualisierte Ereignisrate 7,3 %) und
- 6 % des Warfarin/ P2Y₁₂-Inhibitor/ASS-Arms (annualisierte Ereignisrate 6,9 %; HR für Edoxaban 1,06 Konfidenzintervall 0,71–1,69).

In den ersten 30 Tagen traten unter dualer Therapie mit Edoxaban numerisch mehr Ereignisse² auf als unter der Tripletherapie mit Warfarin.

Besonderheiten der Studie

- ENTRUST-AF PCI war die kleinste der vier Studien.
- Eine Dualtherapie mit Edoxaban wurde mit einer Tripletherapie mit Warfarin verglichen.
- Mit median 45 Stunden nach dem Indexereignis hatte diese Studie den frühesten Einschlusszeitpunkt aller vier Studien.

Schlüsselergebnisse

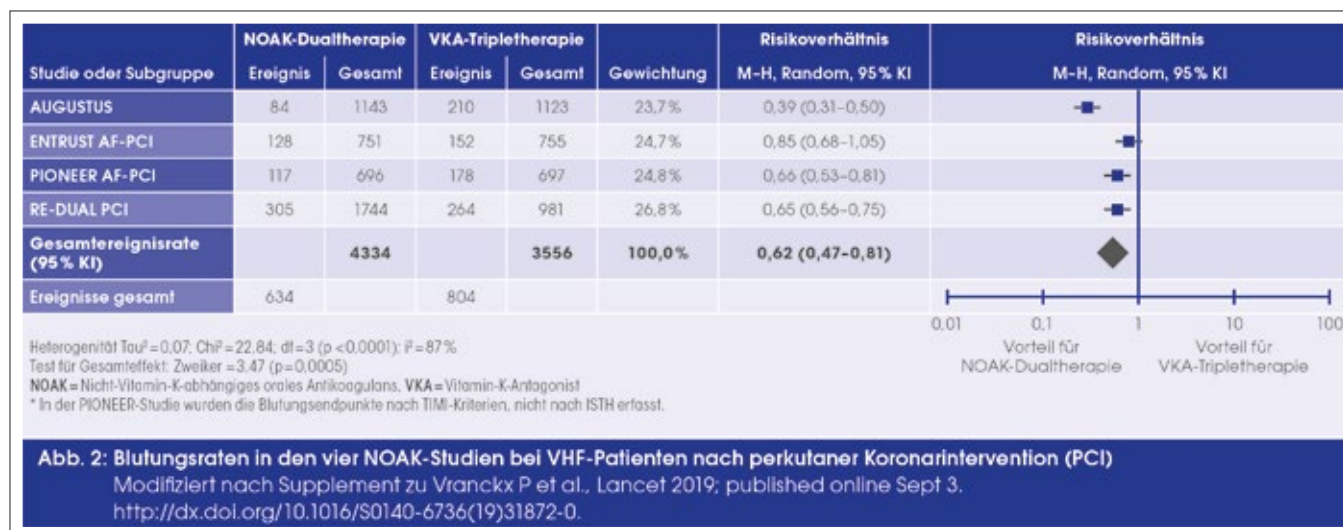
- Das Studienziel der Non-Inferiorität einer Dualtherapie mit Edoxaban gegenüber einer Tripletherapie mit Warfarin im Blutungsendpunkt wurde erreicht, aber es wurde keine Überlegenheit nachgewiesen.
- Sowohl die Blutungskomplikationen als auch die ischämischen Ereignisse waren in der Frühphase des Einschlusses in der DAT-Gruppe (Edoxaban plus Clopidogrel) numerisch höher als in der Tripletherapie Gruppe

■ Rivaroxaban (PIONEER AF-PCI) [8]

In die PIONEER AF-PCI-Studie [8] wurden 2124 Patienten mit VHF nach PCI mit Stentimplantation zu einer Studienmedikation randomisiert. Die Patienten erhielten im offenen Design 1:1:1

- eine Dualtherapie mit Rivaroxaban 15 mg OD (Dosisreduktion auf 1 × 10 mg bei Erfüllung des Kriteriums gemäß Fachinformation) plus P2Y₁₂-Inhibitor (für 12 Monate) oder
- eine Tripletherapie mit Rivaroxaban 2,5 mg BID plus P2Y₁₂-Inhibitor plus ASS (75 oder 100 mg pro Tag) für 1, 6 oder 12 Monate, nach Entscheidung der Prüfarzte (Patienten, die

²Ereignisse des primären Endpunktes, der zusammengesetzt war aus schweren Blutungen nach ISTH-Kriterien und klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen (CRNMB)



- dieses Regime für 1 oder 6 Monate erhielten, wurden anschließend bis Monat 12 mit Rivaroxaban 15 mg OD [bei moderater Nierenfunktionseinschränkung mit 10 mg OD] weiterbehandelt) oder
- eine Tripletherapie mit Warfarin plus P2Y₁₂-Inhibitor plus ASS für 1, 6 oder 12 Monate, nach Entscheidung der Prüfärzte.

Die Randomisierung erfolgte innerhalb von 72 Stunden nach Schleusenentfernung, sobald die INR $\leq 2,5$ lag. Die Entscheidung bezüglich Therapiedauer und des P2Y₁₂-Inhibitors wurde vor der Randomisierung gefällt. Als P2Y₁₂-Inhibitor wurde zu 94 % Clopidogrel verwendet. Die TTR im Warfarin-Arm lag bei 65 %.

Die Studie beendeten 563/709 Patienten der Rivaroxaban-15-mg-Gruppe, 585/709 Patienten der Rivaroxaban-2,5-mg-Gruppe und 501/706 Patienten der VKA-Gruppe.

Den **primären Blutungsendpunkt** (TIMI-Major- und TIMI-Minor-Blutungen oder Blutungen, die medizinische Aufmerksamkeit erfordern) erreichten

- 16,8 % der Patienten der Rivaroxaban-15-mg OD-Gruppe (HR vs. VKA 0,59; $p < 0,001$),
- 18,0 % der Patienten der Rivaroxaban-2,5-mg BID-Gruppe (HR vs. VKA 0,63; $p < 0,001$) und
- 26,7 % der Patienten der VKA-Gruppe.

Die Raten für den **zusammengesetzten Wirksamkeitsendpunkt** aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall waren in allen drei Gruppen ähnlich (Kaplan-Meier-Schätzung 6,5 % vs. 5,6 % vs. 6,0 %; jeweils nicht signifikant).

Besonderheiten der Studie

- PIONEER AF-PCI war die zweitkleinste der vier Studien. Es wurde keine formale Hypothese getestet.
- Rivaroxaban wurde nicht in der bei VHF wirksamen Voll-dosierung (1×20 mg/Tag) verwendet und nicht in einer Tripletherapie untersucht.
- Die Dauer der Tripletherapie war nicht einheitlich. Sie war bei 50 % der Patienten mit einer Dauer von einem Jahr in-adequat lang.

- Die Therapieabbruchrate war mit 20 % bzw. 30 % hoch. Häufigster Grund war die Entscheidung des Patienten (offene Studie).

Schlüsselergebnisse

- Unter der Dualtherapie mit Rivaroxaban 15 mg OD plus Clopidogrel und der niedrig dosierten Tripletherapie mit Rivaroxaban 2,5 mg BID war der kombinierte Blutungsendpunkt im Vergleich zur Tripletherapie mit Warfarin signifikant verringert.
- Bei der separaten Betrachtung der TIMI-Major und TIMI-Minor-Blutungen errechnete sich kein signifikanter Vorteil für Rivaroxaban.
- Die Rate kombinierter ischämischer Ereignisse war in allen drei Armen vergleichbar hoch – auch hier haben diese Ergebnisse eine ungenügende Power und daher, wie bei allen anderen NOAK-Studien keine allgemeingültige Aussagekraft.

■ Meta-Analyse aller vier NOAK-Studien nach PCI

Auch in einer Meta-Analyse der vier NOAK-Studien (Supplement zur ENTRUST-AF-PCI-Studie [11]) zeigt sich ein Vorteil einer NOAK-Dualtherapie gegenüber einer Warfarin-Tripletherapie hinsichtlich schwerer ISTH-Blutungen oder klinische relevanter nicht-schwerer Blutungen (HR 0,62; 0,47–0,81, Test für den Gesamteffekt $Z = 3,47$, $p = 0,0005$) (Abb. 2). Die Ergebnisse für Myokardinfarkt und für Stentthrombosen waren unter den NOAK-Regimen numerisch, jedoch nicht signifikant erhöht (HR 1,18, 0,93–1,52 bzw. HR 1,55, 0,99–2,41). Die Risikoerhöhung um 55 % für Stentthrombosen verfehlt die Signifikanz nur sehr knapp [11]. Die Meta-Analyse ohne ENTRUST AF kommt zu einem vergleichbaren Ergebnis, mit dem Hinweis darauf, dass eine Kombination von VKA, P2Y₁₂-Inhibitor und ASS im Allgemeinen vermieden werden sollte [12].

■ Allgemeine Diskussion

Sicherheitsprofil der NOAKs im Rahmen einer Dual- bzw. Tripletherapie

Als wichtigste Erkenntnis aus den vier Studien bewerteten die Experten das günstige Sicherheitsprofil der NOAKs im Rahmen einer DAT bzw. einer TAT. Das Blutungsrisiko war unter

einer Dualtherapie mit einem NOAK plus P2Y₁₂-Inhibitor geringer als unter einer Warfarin-Tripletherapie mit ASS. Die Gabe eines NOAKs an Stelle eines VKAs verringerte das Blutungsrisiko unter einer Dual- vs. einer Tripletherapie. Die Kombination eines NOAKs mit einem P2Y₁₂-Inhibitor kann demnach empfohlen werden.

Angemerkt wurde, dass eine Tripletherapie mit einem NOAK in den Studien mit Ausnahme der AUGUSTUS Studie nicht durchgeführt wurde.

Intensiv diskutiert wurde in allen drei Expertenmeetings die tendenziell höhere Stentthrombose- bzw. Myokardinfarktrate unter einer Dualtherapie mit einem NOAK oder Warfarin plus P2Y₁₂-Inhibitor im Vergleich zu einer Tripletherapie. Die tendenziell höhere Rate an Stentthrombosen war dabei knapp an der statistischen Signifikanz ($p < 0,06$) [11].

Wahl des P2Y₁₂-Inhibitors

Im Rahmen einer Dual- oder einer Tripletherapie geben die Experten Clopidogrel den Vorzug gegenüber Prasugrel oder Ticagrelor, da in den vier Studien nur sehr wenige Patienten mit Prasugrel oder Ticagrelor behandelt wurden. Bedingt durch die Studienergebnisse [6] (siehe Tab. 1 und Abb. 1) würde die Mehrzahl der Experten das Ticagrelor nur in Kombination mit Dabigatran einsetzen.

Wahl des oralen Antikoagulans

In Bezug auf die Wahl der oralen Antikoagulation divergierten die Ansichten der Experten in gewissen Aspekten. Die Mehrzahl der Experten sprach sich bei mit VKA vorthreatierten Patienten nach PCI für eine Umstellung auf ein NOAK aus. Zwar könne ein Compliance-Problem durch den Therapiewechsel nicht ganz ausgeschlossen werden, in der Regel seien die Patienten aber in einer solchen Situation einer Therapieanpassung gegenüber aufgeschlossen. In der Kommunikation mit dem Patienten sollte hervorgehoben werden, dass durch

Tab. 2: Empfehlungen der ESC 2019 zur Diagnose und Behandlung des chronischen Koronarsyndroms (CCS) bei Patienten mit VHF¹³

Antithrombotische Therapie bei Patienten mit CCS und VHF

Wenn orale Antikoagulation bei einem Patienten mit VHF eingeleitet wird, bei dem ein NOAK infrage kommt,¹ wird ein NOAK gegenüber einem VKA bevorzugt empfohlen.^{209,303,308-311}

I

A

Eine langfristige OAK-Therapie (NOAK oder VKA mit Zeit im therapeutischen Bereich >70%) wird bei Patienten mit VHF empfohlen, die einen CHA₂DS₂-VASc-Score² ≥ 2 (bei Männern) bzw. ≥ 3 (bei Frauen) aufweisen.²⁰⁹

I

A

Eine langfristige OAK-Therapie (NOAK oder VKA mit Zeit im therapeutischen Bereich >70%) ist bei Patienten mit VHF in Erwägung zu ziehen, die einen CHA₂DS₂-VASc-Score² von 1 (bei Männern) bzw. 2 (bei Frauen) aufweisen.²⁰⁹

IIa

B

Die Gabe von Aspirin 75–100 mg täglich (oder Clopidogrel 75 mg täglich) zusätzlich zur langfristigen OAK-Therapie kann bei Patienten mit VHF, MI in der Anamnese und einem hohen Risiko für rezidivierende ischämische Ereignisse erwogen werden, bei denen kein hohes Blutungsrisiko besteht.^{1,209,307,209}

IIb

B

Antithrombotische Therapie nach PCI bei Patienten mit VHF oder einer anderen Indikation für ein OAK

Es wird empfohlen, Patienten während der koronaren Stent-Implantation Aspirin und Clopidogrel zu verabreichen.

I

C

Bei Patienten, bei denen ein NOAK infrage kommt, wird empfohlen, ein NOAK (Apixaban 5 mg 2 x tgl., Dabigatran 150 mg 2 x tgl., Edoxaban 60 mg 1 x tgl. oder Rivaroxaban 20 mg 1 x tgl.) bevorzugt gegenüber einem VKA in Kombination mit einer antithrombotischen Therapie einzusetzen.^{300,307,308,310,311}

I

A

Wenn Rivaroxaban verwendet wird und Bedenken wegen des hohen Blutungsrisikos³ gegenüber Bedenken bezüglich einer Stentthrombose⁴ oder eines ischämischen Schlaganfalls⁵ überwiegen, sollte für die Dauer der begleitenden einfachen oder dualen antithrombotischen Therapie Rivaroxaban in der Dosierung 15 mg 1 x tgl. bevorzugt gegenüber der Dosierung 20 mg 1 x tgl. eingesetzt werden.^{300,303,308,310}

IIa

B

Wenn Dabigatran verwendet wird und Bedenken wegen des hohen Blutungsrisikos³ gegenüber Bedenken bezüglich einer Stentthrombose⁴ oder eines ischämischen Schlaganfalls⁵ überwiegen, sollte für die Dauer der begleitenden einfachen oder dualen antithrombotischen Therapie Dabigatran in der Dosierung 110 mg 2 x tgl. bevorzugt gegenüber der Dosierung 150 mg 2 x tgl. eingesetzt werden.^{300,303,308}

IIa

B

Nach komplikationsloser PCI ist ein frühzeitiges (≤ 1 Woche) Absetzen von Aspirin und die Fortsetzung der dualen Therapie mit einem OAK und Clopidogrel zu erwägen, wenn das Risiko einer Stentthrombose⁴ gering ist oder wenn Bedenken wegen des Blutungsrisikos gegenüber Bedenken bezüglich des Risikos einer Stentthrombose⁴ überwiegen, und zwar unabhängig davon, welche Art von Stent verwendet wurde.^{301,306-310}

IIa

B

Eine Triple-Therapie mit Aspirin, Clopidogrel und einem OAK für ≥ 1 Monat sollte erwogen werden, wenn das Risiko einer Stentthrombose⁴ gegenüber dem Blutungsrisiko überwiegt, wobei die Gesamtdauer (≤ 6 Monate) von der Einschätzung dieser Risiken abhängt und bei der Entlassung aus dem Krankenhaus eindeutig genannt werden soll.

IIa

C

Bei Patienten mit einer Indikation für einen VKA in Kombination mit Aspirin und/oder Clopidogrel sollte die Dosisstärke des VKA sorgfältig mit Blick auf einen INR-Zielwert im Bereich von 2,0–2,5 und die Zeit im therapeutischen Bereich >70% reguliert werden.^{300,307,308-310}

IIa

B

Bei Patienten mit einem mittleren oder hohen Risiko einer Stentthrombose⁴ kann eine duale Therapie mit einem OAK und entweder Ticagrelor oder Prasugrel als Alternative zur Triple-Therapie mit einem OAK, Aspirin und Clopidogrel in Erwägung gezogen werden, und zwar unabhängig davon, welche Art von Stent verwendet wurde.

IIb

C

Die Verwendung von Ticagrelor oder Prasugrel als Bestandteil einer dreifachen antithrombotischen Therapie mit Aspirin und einem OAK wird nicht empfohlen.

III

C

Verwendung von Protonenpumpenhemmern

Die gleichzeitige Anwendung eines Protonenpumpenhemmers wird bei Patienten empfohlen, die eine Monotherapie mit Aspirin, DAPT oder eine Monotherapie mit OAK erhalten und bei denen ein hohes Risiko für gastrointestinale Blutungen besteht.²⁰⁴

I

A

Fußnoten sind der Referenz 13 zu entnehmen.

	Hohes Blutungsrisiko ^a	Standardtherapie ^{ab}	Hohes Thromboserisiko ^{ac}	#
1 Woche	ca. 1 Woche TAT	1 Monat TAT	3–(6) Monate TAT	Hohes Blutungsrisiko (ca. 1 Woche TAT) bei: • St. p. Blutung oder • Anämie • und wenn keine Gründe für eine verlängerte TAT gegeben sind
1 Monat				## Standardtherapie (max. 1 Monat TAT)
3 Monate				### Verlängerte Tripletherapie (1–3 (6) Monate) bei: • Interventionen mit deutlich erhöhtem Stentthromboserisiko (z. B. >3 Stents, lange Stents (>60 mm), Bifurkation mit 2 Stents, CTO PCI, kleiner Stentdurchmesser, >3 intervenierte Stenosen, keine komplette Stentexpansion) • Intervention an vital relevanter Stelle (z. B.: Hauptstamm, Hauptstammäquivalent, dominantes Gefäß, letztes offenes Gefäß) • Patientenbezogene Risikofaktoren: - St. p. nicht erklärbarer Stentthrombose - Diabetes mellitus mit diffuser KHK - Chronische Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min) - Akutes Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI), besonders St. p., wenn rezidierend aufgetreten • und wenn kein Grund für eine verkürzte TAT gegeben ist
6 Monate	Dualtherapie	Dualtherapie	Dualtherapie	Referenzen: 1. Steffel J et al. Eur Heart J 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. 2. Haller PM et al. J Kardiologie 2018; 25: 7-8. 3. Voigtmiggi M et al. Eur Heart J 2018 Jan 14;39(3):213-260 4. Knuuti J et al. Eur Heart J 2019 5, Capodanno D et al. J Am Coll Cardiol. 2019 Jul 9;74(1):83-99
12 Monate		OAK Monotherapie		

Abb. 3: Empfehlungen zur Dual- und „triple“-Therapie bei VHF-Patienten nach Koronarintervention¹⁻⁵

die Umstellung auf ein NOAK nicht nur die INR-Messungen entfallen könnten, sondern dass damit auch das Risiko für schwere Blutungen, allen voran Hirnblutungen, gesenkt werden könnte.

Diskutiert wurde, ob bereits auf ein NOAK eingestellte Patienten nach PCI auf ein anderes NOAK umgestellt werden sollten. Dies wurde mehrheitlich verneint. Bei einer Ersteinstellung mit einem OAK wurden Apixaban und Dabigatran der Vorzug gegeben.

Für **Apixaban** sprechen die Daten der AUGUSTUS-Studie, die das NOAK in der VHF-Dosierung im Rahmen einer Dualtherapie untersuchte und eine Überlegenheit gegenüber der Dualtherapie mit Warfarin zeigte [5]. Als weiterer Vorteil wurde hier die 2× tägliche Gabe der Substanz genannt.

Dabigatran bietet sich aufgrund der Studiendaten und der Verfügbarkeit eines gut getesteten Antidots (Idarucizumab; Praxbind®) besonders bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko an.³ Als weiterer Vorteil wurde auch hier die 2× tägliche Gabe der Substanz genannt, die ein Vergessen eher verzeiht als ein Regime mit 1× täglicher Einnahme bzw. auch nicht zu initial hohen Wirkspiegeln wie bei einer Einmalgabe führt. Im Rahmen der Dual- und der Tripletherapie wird Dabigatran in der Dosis von 150 mg BID empfohlen, da diese Dosierung hinsichtlich der Verhinderung von ischämischen Ereignissen der niedrigeren Dosis überlegen ist. Wenn das Blutungsrisiko das Risiko für eine Stentthrombose oder einen ischämischen Schlaganfall übersteigt, kann Dabigatran 110 mg BID angedacht werden (Tab. 2). Es wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen, nach einem Jahr in diesem Fall die Dosis auf Dabigatran 150 mg BID zu steigern, die einen noch höheren Schutz vor Schlaganfällen bietet.

Dauer der Tripletherapie

Unmittelbar post interventionell sind die Patienten für die Dauer der Hospitalisierung auf einer Tripletherapie mit einem OAK (NOAK), einem P2Y₁₂-Inhibitor und ASS. Bei Patienten mit St. p. Blutung oder einer Anämie, bzw., wenn keine anderweitigen Gründe für eine TAT vorliegen (z. B. sehr hohes Ischämierisiko), sollte das ASS nach einer Woche (mit Spitalsentlassung) abgesetzt werden (Abb. 3).

Wenn das Thromboserisiko das Blutungsrisiko übersteigt, ist die Standardtherapie eine 4-wöchige TAT, gefolgt von einer DAT bis Monat 12 nach der Intervention. Bei einer kleinen Minderheit der Patienten, deren Thromboserisiko stark erhöht ist (z. B. mehr als 3 Stents, Hauptstammstenose, usw.) ist eine TAT für 3 (–6) Monate möglich (Abb. 3). In den Diskussionen wiesen die Experten darauf hin, dass eine wissenschaftliche Basis für die Entscheidung über die Dauer einer ASS-Therapie fehle. Eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Tripletherapie sollte generell von den interventionellen Kardiologen auf Basis der Gefäßsituation ausgesprochen werden.

Wichtig ist, die Indikation für die OAK und für die Möglichkeit eines NOAKs am Beginn einer DAT/TAT zu re-evaluieren. Des Weiteren ist darauf zu achten, dass 12 Monate *post interventionem* auf die jeweils für SPAF getestete Dosierung erhöht wird und die Dosisreduktionskriterien stets ihre Gültigkeit besitzen (Tab. 3).

Nephrologische Aspekte

Es gibt Hinweise darauf, dass der GFR-Abfall unter NOAKs geringer ist als unter Warfarin [14]. Die vier NOAKs wurden in den Studien bei Patienten mit einer GFR bis 30 ml/min⁴ untersucht. Zu Patienten mit einer stärkeren Nierenfunktionseinschränkung liegen keine Daten vor. Bis zur GFR-Grenze von

³Für die Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban steht mit Andexanet alpha eine Möglichkeit zur kompetitiven Hemmung dieser Substanzen bei Patienten mit nicht beherrschbaren oder lebensbedrohlichen Blutungen zur Verfügung.

⁴In der ARISTOTLE Studie wurde Apixaban bei VHF-Patienten bis zu einer CrCl > 25 ml/min gegeben

30 ml/min können gemäß Fachinformationen alle NOAKs angewendet werden, wobei je nach Substanz die Dosis zu reduzieren ist (siehe Fachinformationen). Bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min sollte nach Einschätzung der Experten der Faktor-Xa-Inhibitor oder ein VKA angewendet werden. Aus nephrologischer Sicht ist dieses Vorgehen bereits bei GFR < 35 ml/min zu überlegen, da Ereignisse wie Fieber, Diarrhoe, Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Exsikkose aufgrund von heißem Wetter, zu einem raschen GFR-Abfall und damit zu einem akuten Nierenversagen führen können. Generell ist zu berücksichtigen, ob die GFR seit Längerem auf niedrigem Niveau stabil ist oder sich graduell verschlechtert hat. Bei stabil niedriger GFR kann die Anwendung eines NOAKs überlegt werden. Vorsicht ist selbst bei GFR > 35 ml/min geboten, wenn in absehbarer Zeit ein weiterer Abfall der GFR in den kritischen Bereich zu erwarten ist.

Generell sollte die Nierenfunktion unter oraler Antikoagulation streng kontrolliert werden. Als Faustregel für das Intervall gilt: $GFR/10 = \text{Kontrollintervall in Monaten}$ (z. B. 4 Monate bei GFR 40 ml/min).

Gastroenterologische Aspekte

Ein wesentlicher Aspekt unter einer NOAK-Therapie ist ein potenziell erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen, das auf eine Demaskierung einer zugrundeliegenden gastrointestinalen Erkrankung zurückzuführen sein kann.

Die klinischen Studien ergaben für die NOAKs unterschiedliche Blutungsraten, was auch auf die unterschiedlichen Definitionen von Blutungen zurückzuführen sein dürfte, die eine Vergleichbarkeit erschweren. So war der primäre Endpunkt in RE-DUAL PCI [6], AUGUSTUS [5] und ENTRUST-AF PCI [7] als schwere Blutungen nach ISTH-Kriterien oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungen definiert, in PIONEER-AF PCI [8] hingegen als eine Kombination aus schweren oder nicht-schweren Blutungen nach TIMI-Kriterien oder Blutungen, die einer medizinischen Beobachtung bedurften.

Auch Real-World-Daten weisen für die verschiedenen NOAKs unterschiedliche Raten gastrointestinaler Blutungen aus [15, 16]. In einer rezenten Meta-Analyse von randomisierten klinischen Studien und von Real-World-Studien werden den NOAKs vergleichbare gastrointestinale Blutungsraten bescheinigt [17]. Bei der Interpretation der Daten ist abgesehen von den prinzipiellen Schwächen nicht-randomisierter Studien besonders zu beachten, dass ein nicht unbeträchtlicher Anteil der Patienten unter NOAK-Therapie als Komedikation ein nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) erhielt. NSAR erhöhen *per se* das Risiko für gastrointestinale Blutungen. Auch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) steigern in Monotherapie und besonders auch in Kombination mit ASS und NSAR das Risiko für gastrointestinale Blutungen deutlich [18, 19].

Die Experten waren sich darin einig, dass dem Schutz des Herzens und des Gehirns der Vorrang gegenüber der Prävention von gastrointestinalen Blutungen zu geben ist, zumal Blutungen im Bereich des Magens und des Dickdarms in der Regel endoskopisch beherrschbar sind. Schwieriger zu diagnostizieren und therapieren sind die häufig intermittierend auftretenden Dünndarmblutungen.

Für Dabigatran spricht aus gastroenterologischer Sicht die Verfügbarkeit eines Antidots. Damit kann es gelingen, auch Blutungen⁵ zu stillen, die endoskopisch nicht kontrolliert werden können.

Die Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie empfiehlt, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban am Tag von gastroenterologischen Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko zu pausieren [20]. Vor Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko variiert die Dauer des Pausierens je nach Substanz und Nierenfunktion zwischen 1 und 6 Tagen [20]. Nach einer Endoskopie sollte die NOAK-Therapie nach 2–3 Tagen (niedriges Blutungsrisiko) bzw. nach 5–7 Tagen (hohes Blutungsrisiko) wieder aufgenommen werden [20].

Gemäß ESC-Empfehlungen 2019 sollte jeder Patient unter dualer Antiplättchentherapie, ASS-Monotherapie oder einer OAK-Monotherapie einen Protonenpumpenhemmer erhalten [18].

Neurologische Aspekte

Die intrakranielle Blutung (Intracranial hemorrhage; ICH) ist eine von hoher Morbidität und Mortalität gekennzeichnete Komplikation gerinnungshemmender Therapien. Die vier NOAK-Studien zur antithrombotischen Therapie nach einer PCI mit Stentimplantation präsentierten diesbezüglich folgende Ergebnisse:

Unter **Apixaban** waren ICH tendenziell seltener als unter dem Warfarin-Regime. In den Regimen mit und ohne ASS war die ICH-Inzidenz vergleichbar [5].

Unter der Dualtherapie mit **Dabigatran** 110 mg waren ICH ebenfalls tendenziell seltener als unter der Warfarin-Tripletherapie [6].

Einzig unter der Dualtherapie mit **Dabigatran** 150 mg waren ICH signifikant seltener als unter der Warfarin-Tripletherapie [6].

Unter der Dualtherapie mit **Edoxaban** waren ICH vergleichbar häufig wie unter der Warfarin-Tripletherapie [7].

Für **Rivaroxaban** fehlen Daten zu ICH. Ausgewertet wurden lediglich „critical organ bleedings“, deren Inzidenzen in den drei Gruppen vergleichbar waren [8].

Die sehr niedrigen absoluten ICH-Zahlen (in allen Studien im niedrigen zweistelligen Bereich!) und die divergierenden Studiendesigns lassen allerdings eine tiefergreifende Interpretation der genannten Resultate nicht zu.

Aus den NOAK-Zulassungsstudien bei Vorhofflimmerpatienten ist jedoch bekannt, dass im Vergleich zu Warfarin Patienten mit NOAK-Therapie eine um ca. 50 % reduzierte ICH-Rate aufweisen [21]. NOAK-assoziierte ICH wurden zudem mit einer besseren Prognose vergesellschaftet als ICH unter Warfarin-Therapie [22].

⁵Eine Blutung kann mit Idarucizumab nicht gestillt werden. Mit Idarucizumab wird Dabigatran neutralisiert und eine physiologische Hämostase wieder ermöglicht.

Tab. 3: Adaptiert nach dem Europäischen Konsensus zum Management der antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmer-Patienten mit akutem Koronarsyndrom und/oder perkutaner Koronarintervention (PCI)

NOAK	Tagesdosierung bei verlängerter TAT	Tagesdosierung bei DAT
Apixaban	2x5mg ^a	2x5mg ^a
Dabigatran	2x150mg ^{a,b}	2x150mg ^a
Edoxaban	1x60mg ^a	1x60mg ^a
Rivaroxaban	1x15mg ^{a,c}	1x15mg ^{a,c}
NOAK	Dosisreduktionskriterien	
Apixaban	2 von 3 Faktoren (Alter ≥80 Jahre, Gewicht ≤60kg, Serumkreatinin ≥1,5mg/ml) → Reduktion auf 2x2,5mg	
Dabigatran	Alter ≥80 Jahre, Komorbidität mit Verapamil → Reduktion auf 2x110mg	
Edoxaban	Gewicht ≤60kg; CrCl 15–50ml/min; Komorbidität mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol → Reduktion auf 1x30mg	
Rivaroxaban	CrCl ≤50ml/min → Reduktion auf 1x10mg	

Unabhängig der gewählten antithrombotischen Therapie besitzen die Dosisreduktionskriterien immer ihre Gültigkeit. Keine routinemäßige Verwendung von Ticagrelor oder Prasugrel – in allen NOAK-PCI Studien war Clopidogrel der standardmäßig getestete P2Y₁₂-Inhibitor. 12 Monate post interventionem ist auf die jeweils für SPAF getestete Dosierung zu erhöhen. Indikation für die OAK und für die Möglichkeit eines NOAKs sollte bei Start einer TAT / DAT re-evaluiert werden.

^a Bei Vorliegen der Dosisreduktionskriterien Reduktion auf die niedrige Dosierung. ^b bei verlängerter TAT (>4 Wochen) und / oder erhöhtem Blutungsrisiko Reduktion auf 2x110mg. ^c kein Nachweis zur Sicherheit und Wirksamkeit bei SPAF-Patienten.

Modifiziert nach Lip GYH et al., EP-Europace 2018 DOI:10.1093/eurpace/euy174. Und Knuuti J et al., Eur Heart J. 2019 Aug 31; pii:ehz425. Erarbeitet unter der Mitwirkung von Ass. Prof. A. Niessner, Meduni Wien, und Univ.-Prof. Dr. K. Huber, WSP Wien, und den Teilnehmern der Expertengespräche vom 12.09.2019 Wien; 17.09.2019 Graz; 18.09.2019 Salzburg.

Rezente Meta-Analysen legen zudem Unterschiede verschiedener NOAKs hinsichtlich zerebraler Blutungskomplikationen bei VorhofflimmerpatientInnen nahe [23].

■ Spezielles zu Dabigatran (Pradaxa®) nach PCI

- Im Rahmen der Dual- und der Tripletherapie empfehlen die Experten Dabigatran in der Dosis von 150 mg BID, was auch den aktuellen CCS-Leitlinien gerecht wird.
- Dabigatran 110mg BID kann dann in Erwägung gezogen werden, wenn das Blutungsrisiko das Thromboserisiko übersteigen sollte – dies ist eine IIa-Empfehlung der aktuellen CCS-Guidelines.
- Dabigatran bietet sich aufgrund der Verfügbarkeit eines Antidots (Idarucizumab; Praxbind®) speziell bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko an.
- Die 2x tägliche Gabe von Dabigatran ist ein Sicherheits- und Wirksamkeitsfaktor.
- Für Dabigatran spricht die stärkere Schlaganfallprävention in der höheren Dosierung von 150 mg BID.
- Internationale Register und Meta-Analysen zeigen, dass Dabigatran 110 mg BID mit sehr niedrigen Blutungsereignissen im Vergleich zu anderen NOAKs vergesellschaftet ist (ähnliche Daten wie Apixaban 5 mg BID) [24, 25].

Die Empfehlungen zum Management der antithrombotischen Therapie bei Vorhofflimmer-Patienten mit akutem Koronarsyndrom und/oder perkutaner Koronarintervention (PCI) sind in Tabelle 3 und in Abbildung 3 dargestellt [3].

Quelle: Journal Clubs Wien, Salzburg, Graz

Journal Club Wien:

Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber¹

Teilnehmer: Priv.-Doz. Dr. Georg Delle Karth²; Univ.-Prof. Dr. Herbert Frank³; Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Gremmel⁴; Univ.-Prof. Dr. Christian Madl⁵; Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. Alexander Niessner⁶; Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Neunteufl⁷;

Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker⁸; Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger⁹; Univ.-Prof. Dr. Franz Weidinger¹⁰; Univ.-Prof. Dr. Thomas Weiss¹¹

Journal Club Salzburg:

Vorsitz: Prim. Univ. Prof. Dr. Uta Hoppe¹²

Teilnehmer: Prim. Univ. Prof. Dr. Johann Auer¹³; Prim. Priv.-Doz. Dr. Ronald Karl Binder¹⁴; Prim. Univ. Prof. Dr. Peter Siostrzonek¹⁵; Prim. Priv.-Doz. Dr. Clemens Steinwender¹⁶; OA Dr. Thomas Sturmberger¹⁷; OA Dr. Milan Vosko¹⁸; OA Dir. Dr. Hubert Wallner¹⁹

Journal Club Graz:

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker²⁰

Teilnehmer: Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber²¹; Prim. Dr. Keta Dritan²²; Dr. Alexander Kirsch²³; Dr. Markus Kneihsl²⁴; Priv.-Doz. Dr. Reinhard Raggam²⁵; Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Daniel Scherr²⁶; Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner²⁷; Univ.-Prof. Dr. Andreas Zirlik²⁸

¹3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivstation, Wilhelminenspital, und Sigmund Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien; ²Medizinische Abteilung für Kardiologie, KH Nord/Klinik Floridsdorf; ³Abteilung für Innere Medizin, Universitätsklinikum Tulln; ⁴Abteilung für Innere Medizin, Kardiologie und Nephrologie, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, und Klin. Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, AKH Wien; ⁵4. Medizinische Abteilung mit Zentrum für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen und Gastrointestinale Endoskopie mit Ambulanzen, KA Rudolfstiftung; ⁶Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, AKH Wien; ⁷Universitätsklinik für Innere Medizin der Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, Krems; ⁸Neurologische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien; ⁹Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III AKH Wien; ¹⁰2. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistische Intensivmedizin, KA Rudolfstiftung, Wien; ¹¹Sigmund Freud PrivatUniversität, Medizinische Fakultät, Wien; ¹²Universitätsklinik für Innere Medizin II, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg; ¹³Innere Medizin I

mit Kardiologie, Interne Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, Krankenhaus St. Josef Braunau; ¹⁴Abteilung für Innere Medizin II Kardiologie, Intensivmedizin, Klinikum Wels; ¹⁵Abteilung für Innere Medizin II – Kardiologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern; ¹⁶Interne 1 – Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz; ¹⁷Abteilung für Kardiologie, Angiologie und interne Intensivmedizin, Ordensklinikum Linz Elisabethinen; ¹⁸Klinik für Neurologie 2, Kepler Universitätsklinikum Med Campus III, Linz; ¹⁹Herzkatheterlabor, Kardinal Schwarzenberg Klinikum; ²⁰Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ²¹Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin, LKH Klagen-

furt; ²²Abteilung für Kardiologie, Bezirkskrankenhaus Lienz; ²³Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ²⁴Klinische Abteilung für allgemeine Neurologie, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz; ²⁵Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ²⁶Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ²⁷Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ²⁸Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz.

Literatur:

1. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37: 2893–962.
2. Steffel J, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; 39: 1330–93.
3. Lip GYH, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Europace 2019; 21: 192–3.
4. 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: 1433–41.
5. Lopes RD, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2019; 380: 1509–24.
6. Cannon CP, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2017; 377: 1513–24.
7. Vranckx P, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet 2019; 394: 1335–43.
8. Gibson CM, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016; 375: 2423–34.
9. Oldgren J, et al. Subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial dual antithrombotic therapy with dabigatran in Patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. Oral Presentation Nov 14th 2017. AHA 2017, Anaheim, CA, USA.
10. Oldgren J, et al. Dabigatran dual therapy with ticagrelor or clopidogrel after percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation patients with or without acute coronary syndrome: a subgroup analysis from the RE-DUAL PCI trial. Eur Heart J 2019; 40: 1553–62.
11. Supplement to: Vranckx P, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet 2019; published online Sept 3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0) (Link zuletzt gesehen: 17.04.2020)
12. Lopes RD, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A Network Meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA Cardiol 2019; [E-pub ahead of print].
13. Knuuti J, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41: 407–77.
14. Yao X, et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 2621–32.
15. DTB Team. EMA reviews bleeding risk with direct oral anticoagulants. Drug Ther Bull 2019; 57: 88.
16. Staerk L, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. J Intern Med 2018; 283: 45–55.
17. Gu ZC, et al. Risk of major gastrointestinal bleeding with new vs conventional oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18: 792–9.
18. [No authors listed]. Do SSRIs cause gastrointestinal bleeding? Drug Ther Bull 2004; 42: 17–8.
19. Anglin R, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with selective serotonin reuptake inhibitors with or without concurrent nonsteroidal anti-inflammatory use: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2014; 109: 811–9.
20. www.oeggh.at. Stand 2018
21. Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383: 955–62.
22. Kurogi R, et al. Comparing intracerebral hemorrhages associated with direct oral anticoagulants or warfarin. Neurology 2018; 90: e1143–e1149.
23. Lip GY, et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. Int J Cardiol 2016; 204: 88–94.
24. Graham DJ, et al. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. JAMA Intern Med 2016; 176: 1662–71.
25. Halvorsen S, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2017; 3: 28–36.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: kurt.huber@meduniwien.ac.at

Aussagen der beteiligten Experten

WIEN



Priv.-Doz. Dr. Georg Delle-Karth, Abteilung für Kardiologie, KH Nord

„Die Verfügbarkeit eines Antidots ist ein wesentliches Argument für Dabigatran.“



Univ.-Prof. Dr. Herbert Frank, Abteilung für Innere Medizin, Universitätsklinikum Tulln:

„Bei Clopidogrel-Nonrespondern würde ich im Rahmen einer Dualtherapie Ticagrelor 60 mg den Vorzug gegenüber Prasugrel geben.“



Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thomas Gremmel, Abteilung für Innere Medizin, Kardiologie und Nephrologie, Landesklinikum Wiener Neustadt und Universitätsklinik für Innere Medizin II, AKH Wien

„Die Entscheidung über Dual- oder Tripletherapie bei VHF und PCI sollte stets individuell

durch gewissenhafte Abwägung von Blutungs- und Ischämierisiko getroffen werden. Während in der Mehrzahl der Fälle die Dualtherapie aufgrund der deutlichen Reduktion der Blutungen der Tripletherapie überlegen ist, gibt es nach wie vor Patientinnen und Patienten mit hohem Stentthromboserisiko, die eine vorübergehende Tripletherapie benötigen.“



Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistische Intensivstation, Wilhelminenspital, und Sigmund Freud Privat-Universität, Medizinisch Fakultät, Wien

„Die Entscheidung über die Dauer der ASS-Therapie nach PCI bei Patienten mit Vorhofflimmern sollte aufgrund des Blutungs- und des Ischämierisikos gefällt werden. Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko empfiehlt sich die Anwendung eines NOAK, für das ein Antidot verfügbar ist. Das ist derzeit Dabigatran.“

Univ.-Prof. Dr. Christian Madl, 4. Medizinische Abteilung mit Zentrum für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen und Gastrointestinale Endoskopie mit Ambulanzen, KA Rudolfstiftung

„Herz und Hirn gehen vor Darm. Ein adäquater Schutz vor Stentthrombosen und vor Hirnblutungen hat höheres Gewicht als die Vermeidung von gastrointestinalen Blutungen, zumal gastrointestinale Blutungen in der Regel gut beherrschbar sind.“



Ass. Prof. Priv.-Doz. Dr. Alexander Niessner, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, AKH Wien

„Für NOAKs im Vergleich zu VKAs spricht neben dem geringeren Blutungsrisiko auch, dass sich die Nierenfunktion unter NOAKs langsamer verschlechterte als unter Warfarin.“



Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Neunteufl, Universitätsklinik für Innere Medizin der Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, Krems

„In der Praxis wird das bestehende NOAK auch nach einer PCI beibehalten werden. Bei hohem Blutungsrisiko ist Dabigatran sinnvoll, da dessen Wirkung mit Idarucizumab antagonisiert werden kann.“



Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Pirker, Neurologische Abteilung, Wilhelminenspital, Wien

„Aus neurologischer Sicht ist bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern die Gabe eines NOAKs anstelle eines VKAs auch im Rahmen einer Dualtherapie oder einer Tripletherapie nach PCI entscheidend. Für Dabigatran spricht die Verfügbarkeit eines Antidots und die zweimal tägliche Gabe als Sicherheits- und Wirksamkeitsfaktor.“



Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, AKH Wien

„NOAK sind für die Anwendung bei Patienten mit einer GFR > 30 ml/min zugelassen. Entscheidend ist der Verlauf der Nierenfunktion. Wenn mit einem rascheren Abfall der Nierenfunktion gerechnet werden muss, sollte die Grenze für eine NOAK-Anwendung bereits bei einer GFR von 35 ml/min gezogen werden.“



Univ.-Prof. Dr. Franz Weidinger, 2. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, KA Rudolfstiftung, Wien

„Das Blutungsrisiko unter einer Dualtherapie und auch unter einer Tripletherapie kann durch den Ersatz des Vitamin-K-Antagonisten durch ein NOAK verringert werden. Die Dauer der ASS-Therapie muss an die Risikosituation des individuellen Patienten angepasst werden.“



Univ.-Prof. Dr. Thomas Weiss, Lehrstuhlinhaber für nichtinvasive und experimentelle Kardiologie, Sigmund Freud Privat-Universität Wien

„Das Stentthromboserisiko war unter einer Dualtherapie tendenziell höher als unter einer Tripletherapie. Daher sollte bei Risikopatienten über eine verlängerte ASS-Gabe nachgedacht werden.“

GRAZ



Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

„Blutungen haben sehr große Auswirkungen auf die Prognose der Patienten. Mit der Kombination eines NOAKs mit einem P2Y₁₂-Inhibitor kann das Blutungsrisiko gegenüber einer Tripletherapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten verringert werden. Bei erhöhtem Stentthromboserisiko sollte über eine längere ASS-Gabe nachgedacht werden.“



Prim. Priv.-Doz. Dr. H. Alber, Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin, LKH Klagenfurt

„Die in den aktuellen kanadischen Leitlinien empfohlene ASS-Gabe über eine Woche nach PCI erscheint mir auch auf Basis dieser vier NOAK-Studien vernünftig. Damit erreicht man eine ASS-Wirkung von 10–12 Tagen und das Blutungsrisiko ist überschaubar. Eine laufende NOAK-Therapie würde ich nicht ändern. Bei Neueinstellung auf ein NOAK nach PCI würde ich Apixaban oder Dabigatran wählen. Für Edoxaban wurde hinsichtlich des Blutungsrisikos nur die Non-Inferiority gegenüber einem Warfarin-Regime gezeigt und Rivaroxaban wurde nicht in der Dosierung zur Schlaganfallprävention untersucht.“



Prim. Dr. Keta Dritan, Abteilung für Kardiologie, Bezirkskrankenhaus Lienz

„Über die Therapiestrategie nach einer PCI entscheiden wir im Katheterlabor. Ich bevorzuge Dabigatran gegenüber 1x täglich zu verabreichenden NOAKs, da die 2x tägliche Einnahme einen konstanteren Wirkspiegel gewährleistet. Dabigatran hat zudem sowohl in der Dosierung von 110 mg BID als auch 150 mg BID gute Daten bezüglich des Blutungsrisikos.“

Dr. Alexander Kirsch, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

„Dabigatran kann bei Patienten mit einer GFR bis 30 ml/min angewendet werden. Eine Subanalyse zeigt, dass der Nutzen von Dabigatran bis zu einem Cut-off von 30 ml/min von der Nierenfunktion unabhängig war.“



Dr. Markus Kneihsl, Klinische Abteilung für allgemeine Neurologie, Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Graz

„Daten rezenter RCTs unterstützen die Vorteile NOAK-basierter Dual-/Tripletherapien bei Vorhofflimmerpatienten nach perkutaner Koronarintervention. Aus akutneurologischer Sicht ist insbesondere das bessere Sicherheitsprofil im Vergleich zur klassischen VKA-basierten Kombinationstherapie hervorzuheben, wobei die Möglichkeit einer effektiven Antagonisierung bei der Substanzwahl berücksichtigt werden sollte.“



Priv.-Doz. Dr. Reinhard Raggam, Abteilung für Angiologie Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

„Diese Studien zeigen, dass alle NOAK die Blutungsrate im Rahmen einer Dualtherapie im Vergleich zur einer Tripletherapie mit Warfarin verringern. Wichtigstes Kriterium ist die Sicherheit einer Substanz. Die Dualtherapie mit Dabigatran war in beiden Dosierungen mit einem geringeren Hirnblutungsrisiko assoziiert als die Tripletherapie mit Warfarin.“



Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Daniel Scherr, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

„Dabigatran ist eine sehr gut getestete Substanz. Sowohl die Implantation eines Schrittmachers als auch eines Defibrillators als auch eine Katheterablation ist unter kontinuierlicher Dabigatran-Gabe bzw. bei Auslassen einer einzigen Gabe möglich.“



Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

„Für die Therapiewahl ist das individuelle Risiko-Profil entscheidend. Eine Substanz wie Dabigatran, zu der ein Antidot vorhanden ist, ist sehr zu begrüßen. Damit kann es gelingen, Blutungen zu stillen, die endoskopisch nicht kontrolliert werden können.“



Univ.-Prof. Dr. Andreas Zirlik, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

„Die vier Studien zu NOAKs rechtfertigen einen Paradigmenwechsel in der gerinnungshemmenden Therapie nach PCI, der bereits im letzten Jahr umgesetzt wurde. Man muss auf Blutungen achten und die Zeit auf Tripletherapie strikt limitieren. Eine längerfristige Tripletherapie sollten Patienten mit hohem Thromboserisiko vorbehalten bleiben.“

SALZBURG



Prim. Univ. Prof. Dr. Uta Hoppe, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg

„Unter einer Dualtherapie mit Dabigatran war sowohl das Risiko für nicht-schwere, klinische relevante Blutungen, als auch für schwere Blutungen signifikant gegenüber der VKA-Tripletherapie verringert. Unter dem Dabigatran-150-mg-Regime waren Stentthrombosen und Myokardinfarkt nicht häufiger als unter der VKA-Tripletherapie.“



Prim. Univ. Prof. Dr. Johann Auer, Innere Medizin 1 mit Kardiologie, Interne Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, Krankenhaus St. Josef Braunau

„Für Dabigatran im Rahmen einer Dualtherapie spricht ganz besonders die niedrige Stentthromboserate unter der 150-mg-Dosierung. Generell stellt sich die Frage nach der Dauer einer ASS-Therapie nach PCI. In allen Studien traten 60 % der Blutungen innerhalb der ersten 6 Wochen auf.“



Prim. Priv.-Doz. Dr. Ronald Karl Binder, Abteilung für Innere Medizin II Kardiologie, Intensivmedizin, Klinikum Wels

„Patienten nach PCI sollten standardmäßig eine vierwöchige Tripletherapie erhalten. Nur bei deutlich erhöhtem Risiko für Blutungen oder ischämische Ereignisse sollte die ASS-Gabe kürzer oder länger erfolgen.“



Prim. Univ. Prof. Dr. Peter Siostrzonek, Abteilung Innere Medizin II – Kardiologie, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern

„Die Kombination eines NOAKs mit einem P2Y₁₂-Inhibitor kann auf Basis dieser vier Studien empfohlen werden. Damit kann das Blutungsrisiko gegenüber der Kombination eines Vitamin-K-Antagonisten mit einem P2Y₁₂-Inhibitor verringert werden.“



Prim. Priv.-Doz. Dr. Clemens Steinwender, Interne 1 – Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

„Die Kombination eines Vitamin-K-Antagonisten mit einer dualen Antiplättchentherapie sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos vermieden werden. Die Gabe eines NOAKs anstelle eines VKAs im Rahmen einer Dualtherapie senkt das Blutungsrisiko. Bei jungen Patienten mit erhöhtem Traumarisiko, wie Motorradfahrern, ist Dabigatran, das NOAK der Wahl. Denn bei Auftreten schwerer Blutungen steht ein Antidot zur Verfügung.“



OA Dr. Thomas Sturmberger, Abteilung für Kardiologie, Angiologie und interne Intensivmedizin, Ordensklinikum Linz Elisabethinen

„Gemäß der Datenlage sollte eine Tripletherapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten vermieden werden. Patienten, die bereits mit einem VKA behandelt werden, sollten nach PCI auf ein NOAK umgestellt werden. Die Dauer der Tripletherapie sollte in Abhängigkeit vom Ischämierisiko festgelegt werden.“



OA Dr. Milan Vosko, Klinik für Neurologie 2, Kepler Universitätsklinikum Med Campus III, Linz

„Eine Dualtherapie mit Rivaroxaban kann auf Basis dieser Daten aus neurologischer Sicht nicht empfohlen werden, da nicht die Schlaganfallpräventive Dosierung untersucht wurde.“

Für Dabigatran spricht die Verfügbarkeit eines Antidots, mit dem die Wirkung in Notfallsituationen rasch antagonisiert werden kann.“



OA Dir. Dr. Hubert Wallner, Herzkatheterlabor, Kardinal Schwarzenberg Klinikum

„Apixaban setzt sich von den anderen NOAKs durch die geringste Blutungsrate in der AUGUSTUS-Studie ab. Zu beachten ist allerdings die Studiendauer von nur 6 Monaten. Die meisten Kritikpunkte gibt es an der PIONEER-Studie. Rivaroxaban wurde in Dosierungen getestet, deren Wirksamkeit in der Schlaganfallprävention nicht belegt ist.“

Pradaxa 75 mg Hartkapseln. Pradaxa 110 mg Hartkapseln. Pradaxa 150 mg Hartkapseln. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 75 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibringebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. Liste der sonstigen Bestandteile: *Pradaxa 75 mg Hartkapseln* Kapselinhalt: Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hyprollose (53.4-80.5% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen) Kapselhülle: Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Hypromellose Schwarze Druckfarbe: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid *Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln* Kapselinhalt: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hyprollose (53.4-80.5% m/m Hydroxypropoxy-Gruppen) Kapselhülle: Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin (E 132), Hypromellose Schwarze Druckfarbe: Schellack (entwacht), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid **Anwendungsgebiete:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) – Akute, klinisch relevante Blutung – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2), wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfractioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt – Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoproteinhemmern: systemisch verabreichtes Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein - Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com

Stand der Fachkurzinformation: Dezember 2019

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml. Idarucizumab wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium. Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure, Sorbitol, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist: – bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen – bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. **Gegenanzeigen:** Keine. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com

Stand der Fachkurzinformation: Jänner 2016