

## **Koronare Herzerkrankung mit und ohne Vorhofflimmern: Die Rolle von Plättcheninhibition und Antikoagulation**

PD Dr. med. Christopher Stremmel<sup>1</sup> und Prof. Dr. med. Steffen Massberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität, 80336 München, Deutschland

Die Initiierung einer dualen antithrombozytären Therapie (DAPT) nach Koronarinterventionen ist einer oralen Antikoagulation (OAK) in Bezug auf die Prävention von Stentthrombosen und sonstigen kardiovaskulären Ereignissen signifikant überlegen (30-Tages-Eventrate 1,6% [DAPT] vs. 6,2% [OAK]; relatives Risiko [RR] 0,25 [0,06; 0,77])<sup>1</sup>. Gleichzeitig gibt es eine große Anzahl von Patienten mit Vorhofflimmern, für die gezeigt werden konnte, dass eine orale Antikoagulation zu deutlich weniger Schlaganfällen und systemischen Embolien führt, als es unter alleiniger DAPT der Fall ist (jährliche Eventrate 3,9% [OAK] vs. 5,6% [DAPT]; RR 1,44 [1,18; 1,76])<sup>2</sup>.

Es besteht somit ein Dilemma bei der Wahl der optimalen Behandlung für Patienten nach Koronarinterventionen, bei denen gleichzeitig eine klassische Indikation zur Antikoagulation vorliegt. Gängige Praxis über viele Jahre hinweg war es, diesem Kollektiv eine sogenannte Triple-Therapie zu verordnen, in der ASS, Clopidogrel und eine OAK unter Inkaufnahme höherer Blutungskomplikationen gleichzeitig angewendet wurden. Spätestens mit dem Erscheinen der WOEST Studie im Jahr 2013 wurde diese Strategie jedoch zunehmend zugunsten einer dualen Therapie aus OAK plus Clopidogrel verlassen, da dies die Blutungsereignisse signifikant reduzierte (Blutungen im 1. Jahr 44,4% [Triple-Therapie] vs. 19,4% [duale Therapie]; Hazard Ratio [HR] 0,36 [0,26; 0,50]), ohne einen Einfluss auf thrombotische Komplikationen zu haben<sup>3</sup>.

Zahlreiche Studien haben in der Folge die klassische Triple-Therapie aus einem Vitamin-K-Antagonisten plus DAPT mit einer dualen Therapie aus einem neuen oralen Antikoagulant (NOAK) plus Clopidogrel verglichen und somit letztere unabhängig voneinander als Behandlung der Wahl etabliert. Zusammenfassend haben die maßgeblichen Studien PIONEER AF-PCI<sup>4</sup>, REDUAL-PCI<sup>5</sup>, AUGUSTUS<sup>6</sup> und ENTRUST<sup>7</sup> in einer Metaanalyse dabei Folgendes gezeigt: Die duale Therapie führt im Vergleich zur Triple-Therapie zur weniger schwerwiegenden Blutungsereignissen (RR 0,59 [0,41; 0,83]) einschließlich Hirnblutungen (RR 0,33 [0,17; 0,65]), wobei gleichzeitig eine leicht höhere Rate an Stentthrombosen zu beobachten ist (RR 1,59 [1,01; 2,50]). Sowohl in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität als auch in Bezug auf die Gesamtmortalität waren keine Unterschiede nachweisbar<sup>8</sup>.

In der Gesamtbetrachtung hat die vorangehend geschilderte Studienlage dazu geführt, dass in der aktuellen Leitlinie für Patienten nach Koronarintervention mit gleichzeitig bestehender Indikation zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern die duale Therapie bestehend aus einem NOAK plus Clopidogrel eindeutig favorisiert wird (Klasse I)<sup>9</sup>. Dabei ist eine Triple-Therapie nur in der intrahospitalen Frühphase über maximal eine Woche empfohlen, die dann von einer dualen Therapie über 12 Monate abgelöst wird. Die Antikoagulation sollte dabei in der normalen Dosierung zur Schlaganfallprävention eingesetzt werden.

Bezüglich der antithrombozytären Therapie ist dem behandelnden Arzt die Wahl zwischen ASS und Clopidogrel offengelassen, wobei angesichts der aktuell Studienlage präferenziell Clopidogrel zu wählen ist, da dies dem untersuchten Therapieregime in über 90% der randomisiert kontrollierten Studien entspricht. In diesem Sinne konnte auch die kürzlich präsentierte PANTHER Metaanalyse eine signifikant niedrigere Rate an schwerwiegenden

kardiovaskulären Ereignissen unter einer dualen Therapie mit Clopidogrel gegenüber ASS nachweisen (HR 0,88 [0,79; 0,97]), während für schwerwiegende Blutungsereignisse kein signifikanter Unterschied bestand<sup>10</sup>.

Ein Sonderfall liegt vor, wenn das Blutungsrisiko (z.B. PRECISE-DAPT  $\geq 25$ <sup>11</sup> oder ARC-HBR-Kriterien erfüllt<sup>12</sup>) als besonders hoch eingestuft wird. Für diese Patienten wird eine verkürzte Phase von 6 anstatt 12 Monaten der dualen Therapie empfohlen<sup>6,9</sup>. Ebenso gesondert berücksichtigt werden Patienten mit einem ungewöhnlich hohen thrombotischen Risiko. Wie bereits vorangehend erläutert, hat eine große Metaanalyse zu den dualen Therapieregimen eine leicht erhöhte Stentthrombose rate gegenüber der Triple-Therapie nachgewiesen, die insbesondere in der Frühphase nach Stentimplantation relevant ist<sup>6,8</sup>. Daraus folgernd empfiehlt die aktuelle Leitlinie für Patienten mit hohem (Klasse IIa) und mäßigem thrombotischen Risiko (Klasse IIb) eine Verlängerung der Triple-Therapie-Phase auf einen Monat<sup>9</sup>. Faktoren, die in die Abschätzung des thrombotischen Risikos einfließen sind unter anderem Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, eine Mehrgefäßerkrankung oder vorangehende Myokardinfarkte. Daneben werden auch technische Aspekte wie die kumulative Länge und Anzahl der implantierten Stents, die Anzahl der Läsionen und eine Vorgeschichte von Stentthrombosen oder komplexen Revaskularisationen berücksichtigt.<sup>9</sup>

Mehr als 12 Monate nach der Koronarintervention war es lange umstritten, ob zusätzlich zur Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern und koronarer Herzerkrankung (KHK) ASS eingenommen werden sollte, da sich der Wirkmechanismus, wie bereits zu Beginn erläutert, relevant unterscheidet. Interessanterweise konnte für dieses Kollektiv jedoch kein zusätzlicher Nutzen für ASS in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus Schlaganfällen, systemischen Embolien, Myokardinfarkten, instabiler Angina pectoris mit Revaskularisationsindikation sowie Tod nachgewiesen werden. Im Gegenteil zeigte sich sogar eine höhere Ereignisrate (HR 0,72 [0,55; 0,95]) in der Kombinationstherapie bei gleichzeitig höheren Blutungsraten (HR 0,59 [0,39; 0,89]), sodass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde und demzufolge die aktuelle Leitlinie eine NOAK Monotherapie ohne zusätzliche Gabe von ASS empfiehlt (Klasse 1)<sup>9,13</sup>.

In der langfristigen Therapie ist eine Kombination von ASS und einem oralen Antikoagulanz jedoch nicht in jedem Fall abzuraten. Insbesondere auch unabhängig von einer klassischen OAK Indikation konnte im Rahmen der COMAPSS Studie ein bemerkenswerter Unterschied für eine Kombination aus ASS und Rivaroxaban 2,5 mg zweimal täglich gegenüber ASS alleine beobachtet werden: Es kam zu einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt (HR 0,76 [0,66; 0,86]), während gleichzeitig eine Zunahme der schweren Blutungskomplikationen zu beobachten war (HR 1,7 [1,40; 2,05])<sup>14</sup>. Hirnblutungen oder tödlichen Blutungen haben sich zwischen den Gruppen nicht unterschieden. In einer großen Subgruppenanalyse der COMPASS Studie, in der nur Patienten mit stabiler KHK eingeschlossen wurden (24824 von 27395 Patienten), hat sich, neben den vorangehend geschilderten Beobachtungen, ein signifikanter Effekt auf die Gesamtmortalität gezeigt (HR 0,77 [0,65; 0,90])<sup>15</sup>. In ähnlicher Weise konnte im Rahmen der ATLAS ACS 2 TIMI 51 Studie durch eine Gabe von 2,5 mg Rivaroxaban zweimal täglich zusätzlich zur DAPT für 13 Monate nach akutem Koronarsyndrom eine Reduktion von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (HR 0,84 [0,72; 0,96]) und der Gesamtmortalität (HR 0,68 [0,53; 0,87]) gezeigt werden, während es zu einer Zunahme von schwere Blutungsereignissen (HR 3,46 [2,08; 5,77]) einschließlich Hirnblutungen (HR 2,83 [1,02; 7,86]) kam<sup>16</sup>. Zusammenfassend bleibt somit festzuhalten, dass eine ergänzende Gabe von niedrigdosiertem Rivaroxaban für selektionierte Fälle mit einem hohen Ischämierisiko bei gleichzeitig bestehendem geringen Blutungsrisiko signifikante Vorteile bieten kann.

## Referenzen

1. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati 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. Investigators AWGoTA, Connolly S, Pogue J, 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
3. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, 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
4. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423-2434
5. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513-1524
6. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1509-1524
7. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, 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(10206):1335-1343
8. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2019;40(46):3757-3767
9. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-1367
10. Valgimigli M. PANTHER - P2Y12 inhibitor versus aspirin monotherapy in patients with coronary artery disease. ESC Congress; 2022; Barcelona, Spain.
11. Costa F, van Klaveren D, James S, 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
12. Urban P, Mehran R, Colleran R, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J.* 2019;40(31):2632-2653
13. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1103-1113

14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319-1330
15. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, 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
16. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(1):9-19