



## Effiziente Gerinnungshemmung bei Diabetes und kardiovaskulären Begleiterkrankungen

Prof. Dr. I. Ahrens, Köln

### Zusammenfassung

Die antithrombotische Therapie ist Grundlage vieler kardiovaskulärer Erkrankungen. Hierbei ist auch die Unterteilung in antithrombozytäre Therapie und Antikoagulation relevant. Liegt ein Akutes Koronarsyndrom vor, empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) weiterhin eine antithrombozytäre Therapie mit ASS und einem P2Y12-Inhibitor, also eine „Dual Antiplatelet Therapy“ (DAPT).

Patienten mit chronischem Koronarsyndrom oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) mit einem hohem kardiovaskulärem Risiko können von einer Dualen Antithrombotischen Therapie (DAT) mit ASS und dem Faktor Xa-Inhibitor Rivaroxaban deutlich profitieren. Das haben die Ergebnisse aus der COMPASS- und VOYAGER PAD-Studie gezeigt.

Besteht neben dem ACS noch ein Vorhofflimmern (VHF) geben die neuen ESC-Leitlinien eine klare Handlungsempfehlung: im Krankenhaus sollte periinterventionell eine „Triple Therapy“ aus ASS, (N)OAK und P2Y12-Inhibitor erfolgen. Nach stationärer Behandlung wird dazu geraten, das ASS abzusetzen und für 12 Monate mit einer „Duale Therapie“ bestehend aus N(OAK) und P2Y12-Inhibitor fortzufahren.

### Lernziele

#### Am Ende dieser Fortbildungen kennen Sie...

- die Grundzüge des zellbasierten Modells des Gerinnungssystems,
- die Unterteilung der antithrombotischen Therapie in antithrombozytäre Therapie und Antikoagulation,
- die Definition der DAT und das Patientenkollektiv, das besonders von dieser Therapie profitiert,
- die Kernaussagen der COMPASS-Studie sowie der VOYAGER PAD-Studie,
- die Vor- und Nachteile der NOAKS bzw. der Vitamin K-Antagonisten,
- die Korrelation zwischen Diabetes und Nierenerkrankungen sowie deren Bedeutung für das kardiovaskuläre Risiko.

## Das zellbasierte Modell des Gerinnungssystems

Diese Vorstellung des Gerinnungsprozesses inkludiert sowohl die zellulären- als auch die plasmatischen Gerinnungsfaktoren sowie deren gegenseitige Beeinflussung. Der Ausgangspunkt dieser Kaskade stellt oft ein Endothelschaden dar, der zu einer Freisetzung des Gewebethromboplastins (Tissue Factor, TF) führt. Dieser wiederum leitet die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin (Faktor IIa) ein. Thrombin gilt als stärkster Aktivator der Thrombozyten, die ihrerseits an ihrer Oberfläche Gerinnungsfaktorkomplexe bilden. Hier ist vor allem der Prothrombinasekomplex zu nennen, der Faktor Xa beinhaltet und somit zu einer vermehrten Bildung von Thrombin führt [1]. Die Kaskade perpetuiert sich und geht in die Amplifikationsphase über

Bei Betrachtung der Abbildung (Folie 2+3) lassen sich nun im Hinblick auf die antithrombotische Therapie mehrere potentielle therapeutische Ziele ausmachen. Im Folgenden sollen vor allem Faktor IIa, Faktor Xa und die Thrombozyten im Vordergrund stehen

## Die antithrombotische Therapie

Im klinischen Alltag wird nicht selten der Unterschied zwischen antithrombozytärer Therapie und Antikoagulation verkannt. Daher soll nun explizit darauf eingegangen werden.

Die antithrombozytäre Therapie greift in den zellulären Anteil der Gerinnung ein, indem die Aktivierung der Thrombozyten gehemmt werden kann. Das oral verfügbare ASS inhibiert die Thromboxansynthese, während die ebenfalls oral verfügbaren Substanzen Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor blockieren. Intravenös verfügbare Pharmaka sind: Cangrelor (P2Y<sub>12</sub>-Blocker) und Abciximab (GP IIb/IIIa).

Die Antikoagulation beeinflusst die plasmatische Gerinnung. Dabei dienen unterschiedliche Gerinnungsfaktoren als Angriffspunkte. Zuerst seien die Vitamin K-Antagonisten genannt, die die Faktoren II, VII, IX und X hemmen. Auch die NOAKs sind Teil der Antikoagulation: Dabigatran ist ein direkter Thrombin-Inhibitor (Faktor IIa), Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban hemmen hingegen alle Faktor Xa.

Weiterhin zu nennen sind: Unfraktioniertes Heparin (UFH), niedermolekulares Heparin (LMWH), Fondaparinux, Bivalirudin, Agatroban).

## Was sagen die diesjährigen ESC Leitlinien zur antithrombozytären Therapie beim NSTEMI-ACS?

Die Acetylsalicylsäure stellt die Basis dar und sollte nach einmaliger Bolusgabe (150-300mg) täglich als 100mg-Dosis eingenommen werden. Zusätzlich sollte der Patient über 12 Monate ein P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor bekommen. Dabei sind Ticagrelor und Prasugrel dem Clopidogrel vorzuziehen, da sie die Thrombozytenaggregation stärker hemmen. Bei erhöhtem Blutungsrisiko kann man auf Clopidogrel zurückgreifen [2].

## „Nach dem ACS ist vor dem ACS“ – gibt es weitere Therapieoptionen?

Das ASS ist – wie bereits erwähnt – als Basistherapie zur Thrombozytenhemmung „gesetzt“. Auch für die Dual Antiplatelet Therapy (DAPT) über einen längeren Zeitraum gibt es für alle drei Substanzen (Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel) Studien [2].

Nun gibt es aber einen neuen Therapieansatz: die duale antithrombotische Therapie (DAT). Diese besteht aus einer Kombination von ASS+Rivaroxaban 2x 2,5mg/d. In der COMPASS Studie konnte bereits gezeigt werden, dass diese Kombination im Vergleich zur ASS-Monotherapie zu einer stärkeren Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Von dieser Therapie profitieren insbesondere Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen [2]. Die kumulative Wahrscheinlichkeit ein major adverse cardiac event (MACE) zu erleiden, steigt mit der Anzahl der Komorbiditäten [3].

## Die COMPASS-Studie und die VOYAGER PAD-Studie

In der COMPASS-Studie wurde eine pAVK-Subgruppe gesondert auf den Effekt der DAT untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die Kombination aus ASS+Rivaroxaban 2x2,5mg/d die Ereignisrate deutlich reduziert und es insbesondere zu weniger ischämischen Ereignissen beziehungsweise Amputationen kommt [4].

Die VOYAGER PAD-Studie schloss Patienten mit symptomatischer pAVK sowie mit einem Zustand nach Intervention ein [5].

In beiden Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion von MACE, aber nur leicht erhöhte Blutungsereignisse [6,7]. Folglich sollte das Blutungsrisiko stets evaluiert werden, jedoch nicht über den positiven Effekt der Therapie hinwegtäuschen.

## Diabetes, Vorhofflimmern und ACS

Die Trias aus Diabetes, Vorhofflimmern und ACS stellt eine durchaus häufige Krankheitskonstellation dar und erfordert ein gutes antithrombotisches Management. Das Problem: Nach einer Koronarintervention ist eine DAPT üblich, gleichzeitig ist durch das Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation – häufig mit NOAKs – indiziert. Durch diese Dreifachkombination steigt das Blutungsrisiko massiv an und verschlechtert dadurch das kardiovaskuläre outcome.

Wie könnte nun eine antithrombotische Therapie aussehen, die das ischämische Risiko zuverlässig senkt, aber gleichzeitig die Blutungswahrscheinlichkeit nicht stark in die Höhe treibt?

Die diesjährigen Leitlinien empfehlen in diesem Fall bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus eine Dreifachtherapie aus ASS, einem P2Y12 Inhibitor und einem NOAK. Clopidogrel ist hierbei Mittel der Wahl bei den P2Y12-Inhibitoren, da es die geringste antithrombozytäre Potenz aufweist.

Im ambulanten Bereich sollte die antithrombotische Therapie dann für 12 Monate mit einer Kombination aus NOAK+SAPT (Clopidogrel) fortgeführt werden. Nach Ablauf dieser Zeit kann gegebenenfalls nur noch ein NOAK gegeben werden [2].

## NOAKs versus VKAs

Bei alleinigem Vorliegen von Vorhofflimmern sollte nach Einschätzung mittels CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score eine orale Antikoagulation erfolgen. Hierbei sollten NOAKs den Vitamin K-Antagonisten vorgezogen werden [8].

Die ROCKET AF-Studie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban (NOAK) mit der von Warfarin (VKA) bei nicht valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF). In der Supgruppe der Patientin mit Diabetes konnte ebenfalls gezeigt werden, dass das Rivaroxaban dem Warfarin nicht unterlegen ist und im Hinblick auf intrakranielle Blutungen sogar Vorteile bietet [9].

Ein weiterer Nachteil der Vitamin K-Antagonisten ist, dass sie offenbar die Kalzifizierung der Gefäße begünstigen. Unter physiologischen Bedingungen werden die sogenannten Matrix-Gla-Proteine (MGP) durch Vitamin K carboxyliert und hemmen so die Gefäßkalzifizierung. VKAs hemmen die Carboxylierung, sodass die MGPs nicht in ihre aktive Form umgewandelt werden können [10,11].

Wie verhält es sich bei moderater Niereninsuffizienz? Auch hier war das Rivaroxaban dem Warfarin in der ROCKET AF-Studie hinsichtlich Schlaganfällen und systemischen Embolien nicht unterlegen. Blutungsereignisse waren jedoch in der Sugruppe der Patienten mit Niereninsuffizienz häufiger unter den Vitamin K-Antagonisten zu finden [12].

In diesem Kontext ist noch wichtig zu erwähnen, dass NOAKs nur bis zu einer definierten glomerulären Filtrationsrate appliziert werden dürfen. Faktor Xa-Inhibitoren dürfen bis zu einer GFR von 15 ml/min gegeben werden, bei Faktor IIa-Inhibitoren ist 30 ml/min der Grenzwert.

## Diabetes und Nierenerkrankungen

Diabetes mellitus geht häufig mit chronischen Nierenerkrankungen einher und beide Erkrankungen erhöhen gemeinsam das Mortalitäts- [13] und Schlaganfallsrisiko [14,15]. Liegen sie gleichzeitig vor, liegt die Mortalitätsinzidenz bei kardiovaskulären Ereignissen bei 19,6% und insgesamt bei 31,1% [13].

## Fazit

Für den klinischen Alltag ist die Unterteilung der antithrombotischen Therapie in antithrombozytäre Therapie und Antikoagulation essentiell. Für ein besseres Verständnis kann auf die Grafik zum zellbasierten Modell des Gerinnungssystems zurückgegriffen werden.

Patienten, die unter mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren leiden, profitieren besonders von einer DAT mit ASS+Rivaroxaban 2x2,5mg/d.

Die Studiendaten legen nahe, dass NOAKs den Vitamin K-Antagonisten nicht unterlegen sind um im Hinblick auf intrakranielle Blutungen sogar Vorteile bieten. Einziger Nachteil: sie dürfen nur bis zu einer bestimmten GFR verabreicht werden.

## Literatur

1. Ahrens et al. Thrombosis and Haemostasis 2010;104: 49-60
2. Collet JP et al. European Heart Journal 2020;0: 1-75
3. Zeymer et al. Cardiology and Therapy 2017;6:273-280
4. Anand et al. Lancet 2018;391:219-229
5. Capell et al. American Heart Journal 2018;199:83-91
6. Bonaca et al. ACC 2020, Abstract 402-10
7. Eikelboom et al. Journal of the American College of Cardiology 2019;74(12):1519-1528
8. Hindricks et al. European Heart Journal 2020;00:1-125
9. Bansillal et al. American Heart Journal 2015;170(4):675-682
10. Van Gorp et al. Nutrients 2015;7:9538-9557
11. Böhm et al. Journal of the American College of Cardiology 2015;65:2481-2493
12. Fox et al. European Heart Journal 2011;32:2387-94
13. Afkarian et al. American Society of Nephrology 2013;24:302-308
14. Oelsen et al. New England Journal of Medicine 2012;367:625-635
15. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Neurology 2007;69:546-54

## Lernerfolgskontrolle:

### 1. Welches Pharmakon ist ein direkter Inhibitor von Thrombin (Faktor IIa)?

- Rivaroxaban
- Dabigatran
- Edoxaban
- Apixaban
- Clopidogrel

### 2. Die antithrombotische Therapie lässt sich in die antithrombozytäre und in die Antikoagulation unterteilen. Welches Medikament ist Bestandteil der antithrombozytären Therapie?

- Ticagrelor
- Phenprocoumon
- Dabigatran
- Rivaroxaban
- Fondaparinux

### 3. Vor der Gabe von NOAK sollte die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt werden. Bis zu welchem Grenzwert können Faktor-Xa-Inhibitoren gegeben werden?

- 50 ml/min
- 35 ml/min
- 25 ml/min
- 15 ml/min
- 10 ml/min

### 4. Welche Aussage ist falsch?

- Chronische Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus sind häufig gemeinsam vorkommende Komorbiditäten.
- Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus erhöhen das Mortalitäts- und Schlaganfallrisiko.
- Diabetes mellitus führt selten zu Nierenversagen.
- Mikroalbuminurie kann ein Frühsymptom einer diabetischen Nephropathie sein.
- Eine optimale Einstellung des Blutzuckers wirkt sich positiv auf den Krankheitsverlauf aus.

**5. Welche Wirkstoffkombination ist Bestandteil der dualen antihrombotischen Therapie (DAT) und vor allem für Patienten mit einer Hochrisikokonstellation geeignet (KHK+ DM + pAVK)?**

- ASS + Clopidogrel
- Ramipril + Amlodipin
- Ibuprofen + Koffein
- Metoprolol + Simvastatin
- ASS + Rivaroxaban

**6. Welche Aussage zum Vorhofflimmern ist falsch?**

- Zur Prävention eines Schlaganfalls sind NOAK den Vitamin-K-Antagonisten vorzuziehen.
- Der CHA2DS2-VASc-Score ist wesentlicher Bestandteil der Risikostratifizierung im Hinblick auf thromboembolische Ereignisse.
- Eine orale Antikoagulation bei Patienten mit VHF wird ab einem CHA2DS2-VASc-Score von  $\geq 2$  bei Männern und von  $\geq 3$  bei Frauen empfohlen.
- Vorhofflimmern hat gerade im höheren Lebensalter eine geringe Inzidenz.
- Vorhofflimmern verläuft oft asymptomatisch.

**7. Welcher der folgenden Faktoren erhöht wahrscheinlich am wenigsten das kardiovaskuläre Risiko?**

- eGFR  $< 60$  ml/min
- Alter  $> 65$  Jahre
- Salzarme Ernährung
- Zweiter Myokardinfarkt
- Diabetes mellitus

**8. Welche Aussage zur Sekundärprävention chronischer Koronarsyndrome beim Diabetiker ist richtig?**

- ASS in niedriger Dosierung ist ein wesentlicher Bestandteil der antithrombotischen Therapie.
- Die Einnahme von Betablockern ist dauerhaft und unabhängig von der linksventrikulären Pumpfunktion empfohlen.
- Der Zielwert von LDL-Cholesterin von  $70$  mg/dl sollte nicht unterschritten werden.
- Unabhängig von einer eventuell bestehenden arteriellen Hypertonie sollte dauerhaft ein ACE-Hemmer eingenommen werden.
- Jeder Patient nach einem akuten Koronarsyndrom sollte mit einem PCSK9-Inhibitor behandelt werden.

**9. Welche Aussage zum Thema Diabetes und Sport ist richtig?**

- Bewegung erhöht die Diabetesinzidenz.
- Vor und nach dem Sport sollte mindestens 1 Liter Cola getrunken werden.
- Marathonlauf ist sinnvoll bei Patienten mit DFS.
- Typ-1-Diabetiker sollten vor dem Sport immer das Insulin absetzen.
- Bewegung und verminderte Kohlenhydrataufnahme (Lifestyleänderung) reduzieren die Diabetesinzidenz.

**10. Welche Aussage zur antithrombotischen Therapie beim akuten Koronarsyndrom (ACS) ist richtig?**

- Eine „duale“ Therapie bzw. eine „dual pathway“-Therapie bezeichnet die Kombination aus oraler Antikoagulation mit einem ADP-Rezeptorantagonisten (aufgrund des geringeren Blutungsrisikos in diesem Fall Clopidogrel). Ziel ist hierbei, eine Triple-Therapie, die zusätzlich Aspirin beinhalten würde, zu vermeiden.
- Bei allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollte eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) bereits durch den Notarzt erfolgen.
- Aspirin muss, um besser zu wirken, ausschließlich intravenös verabreicht werden. Bei Lieferengpässen der intravenösen Zubereitung von Aspirin ist daher mit einer Gefährdung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom zu rechnen.
- Die Bezeichnung „antithrombotische Therapie“ bezieht sich ausschließlich auf die Thrombozytenaggregationshemmung und nicht auf die Antikoagulation.
- Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die Marcumar einnehmen, können erst dann einer interventionellen Behandlung zugeführt werden, wenn die INR <2,0 ist.