



ONLINE ERSCHIENEN AM 15.09.2018

Triple-Therapie mit NOAKs - Praxis und Studienlage

Univ. Prof. Dr. Dr. h. c. Christoph Bode, Freiburg

Zusammenfassung

Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen, haben ein erhöhtes Risiko für klinisch relevante Blutungen. Um in der Folge das Auftreten eines Schlaganfalls, Myokardinfarktes oder einer Stentthrombose zu verhindern, erhalten Patienten laut aktuellen Therapierichtlinien eine Kombinationstherapie aus Antikoagulation und Plättchenhemmung. Dieser Behandlungsansatz ist wiederum mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden.

Die Phase-IIIb-Studie PIONEER AF-PCI ist die erste randomisierte Studie in dieser Patientenpopulation, die gezeigt hat, dass durch den Einsatz eines NOAK das Risiko für klinisch relevante Blutungen im Vergleich zur klassischen Triple-Therapie hochsignifikant gesenkt werden kann.

Die vorliegende Fortbildung vermittelt einen Überblick über die bisherigen Therapierichtlinien und

die Behandlungsproblematik bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer kardiovaskulären Grunderkrankung, die als Grundlagen für die Entwicklung des Designs der Phase-IIIb-Studie PIONEER AF-PCI herangezogen wurden. Der zweite Teil des Kurses widmet sich ausführlich der Darstellung des Studiendesigns und der Ergebnisse der PIONEER AF-PCI-Studie.

Am Ende dieser Fortbildung ...

- kennen Sie die bisherigen Therapierichtlinien und Behandlungsstrategien bei Patienten mit Vorhofflimmern und akutem Koronarsyndrom,
- sind Sie über die Problematik der klassischen Triple-Therapie informiert,
- kennen Sie die Rationale zur Durchführung der PIONEER-Studie, deren Studiendesign und die Ergebnisse,
- können Sie auf Basis Ihrer gewonnenen Kenntnisse zukünftig eine fundierte Therapieentscheidung für Ihre Patienten treffen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. **Die Teilnahme ist kostenfrei.**

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: **www.cme-kurs.de**

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Fortbildungspartner
Bayer Vital GmbH, Leverkusen.

Einleitung

Die aktuellen Therapierichtlinien sowie Behandlungshinweise für Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer perkutanen Koronarintervention mit Platzierung eines Stents unterziehen, sind limitiert und basieren auf retrospektiven, nicht randomisierten Beobachtungsdaten oder Expertenempfehlungen. Die bestmögliche Behandlungsstrategie für diese Patientenpopulation ist eher unklar. Aufgrund dieser Tatsache und auf Basis des bis dato verfügbaren Wissens wurde das Design der Phase-IIIb-Studie PIONEER AF-PCI entwickelt.

PIONEER AF-PCI ist die erste randomisierte Studie zum Einsatz eines nicht Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulans (NOAK) in dieser Patientenpopulation. Ziel der Studie war die Beurteilung der Sicherheit zweier verschiedener Therapiestrategien mit dem Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban im Vergleich zur konventionellen Triple-Therapie mit einem dosisadjustierten Vitamin-K-Antagonisten plus dualer Antiplättchen-therapie (DAPT).

Aktuelle Therapierichtlinien und Behandlungshinweise

Vorhofflimmern

Das Vorhofflimmern ist eine häufig auftretende Herzrhythmusstörung, die etwa 1 % bis 2 % der deutschen Bevölkerung betrifft. Unterschieden wird zwischen dem valvulären und dem nicht valvulären Vorhofflimmern (nvVHF):

- Valvuläres Vorhofflimmern: Vorhofflimmern bei rheumatischen Klappenerkrankungen (vorwiegend Mitralklappenstenose) bzw. nach mechanischem Herzklappenersatz
- Nicht valvuläres Vorhofflimmern: Alle anderen Formen des Vorhofflimmerns

Diagnostisch kennzeichnet sich die Erkrankung im EKG durch unregelmäßige QRS-Komplexe und fehlende P-Wellen. Die stark verlangsamte Fließgeschwindigkeit des Blutes bei Vorhofflimmern führt dazu, dass sich Thromben bilden können. Kommt es zur Embolisation, kann sich ein Schlaganfall ereignen.

Folgt man den maßgebenden Leitlinien der Europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie (ESC), so ist eine präventive Behandlung des Vorhofflimmerns möglich, und auch die Thrombusbildung kann bei bereits bestehendem Vorhofflimmern verhindert bzw. therapiert werden [1].

Für die Therapieentscheidung von Bedeutung ist zunächst die Beurteilung, ob es sich um ein valvuläres oder ein nicht valvuläres Vorhofflimmern (nvVHF) handelt.

Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen ist die Behandlung mit einem NOAK kontraindiziert, da im Rahmen der Phase-II-Studie RE-ALIGN aus dem Jahr 2012 gezeigt wurde, dass diese zu einem gehäuften Auftreten von Schlaganfällen, Myokardinfarkten und Thrombosen führt [2]. Und auch bei einer moderaten bis schweren Mitralklappenstenose ist das Risiko, nach NOAK-Behandlung einen Thrombus oder einen Schlaganfall zu entwickeln, fünfmal höher als beim nvVHF und entsprechend 25-mal höher als bei einer gesunden Person. Daher wird für diese Patientengruppen die Behandlung mit VKA empfohlen.

Liegt ein nicht valvuläres Vorhofflimmern vor, erfolgt die Therapieentscheidung gemäß ESC-Leitlinien risikoadjustiert nach der Anzahl an CHA₂DS₂-VASc-Risikofaktoren [1]. Während die orale Antikoagulation bei Patienten mit Vorliegen eines CHA₂DS₂-VASc-Scores von 1 (bei Frauen 2) in Betracht gezogen werden sollte, so ist die Behand-

lung mit einem NOAK bei Vorliegen eines CHA₂DS₂-VASc-Scores ≥ 2 (bei Frauen ≥ 3) in jedem Fall angezeigt.

Bei Patienten mit hohen Blutungsrisiken oder Kontraindikationen gegenüber einer Langzeitantikoagulation kann gemäß ESC ein Verschluss des linken Vorhofrohres (LAA; engl. left atrial appendage) zum mechanischen Schutz vor Blutgerinnseln und Schlaganfällen indiziert sein. Die Antikoagulation kann in diesem Fall nach drei Monaten eingestellt werden. Vitamin-K-Antagonisten werden nur noch als Second-Line-Option empfohlen (gestrichelte Linie), wenn auch weiterhin mit einer IA-Indikation.

Akutes Koronarsyndrom

Der Begriff akutes Koronarsyndrom (ACS; engl. acute coronary syndrome) umfasst eine Reihe von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die sich klinisch nicht sicher differenzieren lassen. Hierzu gehören die instabile Angina pectoris, der Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI; engl. non-ST-segment elevation myocardial infarction), der ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI; engl. ST-segment elevation myocardial infarction) sowie der plötzliche Herztod.

Das ACS ist ein häufiges und altersassoziiertes Krankheitsbild. In Abbildung 1 ist die linke Koronararterie einer 93 Jahre alten Patientin mit hochgradiger Hauptstammstenose dargestellt. Abbildung 2 zeigt im Vergleich dazu die rechte, unauffällige Koronararterie der Patientin zeigt.

Üblicherweise erfolgt bei einem derartigen Krankheitsbild die Anlage eines Stents – wie auch in diesem Fall, wobei zusätzlich eine Herzpumpe zur vorläufigen Entlastung der herzeigenen Pumpfunktion interventionell implantiert wurde.



Abbildung 2: Patientin mit Stenosen im Hauptstamm der linken Koronararterie (Quelle: Universitätsmedizin Freiburg)

Um nach der Stentimplantation eine Stentthrombose zu vermeiden, empfiehlt die ESC eine duale Antiplättchentherapie [3, 4]. Diese besteht in der Regel aus der Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P₂Y₁₂-Antagonisten (Ticagrelor, Prasugrel oder Clopidogrel) über einen Zeitraum von zwölf Monaten, insofern keine Kontraindikation wie beispielsweise ein übermäßiges Blutungsrisiko besteht.

Bei einer (experimentellen) arteriellen Thrombose spielt immer auch der Gewebefaktor (engl. tissue factor) – hier grün markiert – eine Rolle [5]. Obwohl in der Abbildung 3 ein größerer Fibrinanteil und eine zu embolisieren beginnende Plättchenkappe zu sehen sind, bleibt die plasmatische Gerinnung mit diesem Gewebefaktoranteil aktiv. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Antiplättchenwirkung möglicherweise mit einer geringen Menge eines Antikoagulans noch verstärkt werden kann.

Seit einigen Jahren bereits ist bekannt, dass bei Patienten mit Vorliegen eines ACS neben der Thrombozytenfunktion auch die plasmatische Gerinnungskaskade noch Monate nach dem initialen Koronarereignis aktiviert ist. So wiesen Merlini et al. bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Myokardinfarkt eine anhaltende Erhöhung der Gerinnungsfaktoren Prothrombinfragment F₁₊₂ nach [6]. Die Werte der Patienten unterschieden sich nicht zwischen dem initialen Ereignis und

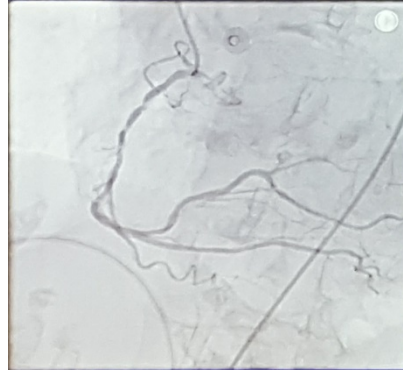


Abbildung 2: Patientin mit unauffälliger rechten Koronararterie (Quelle: Universitätsmedizin Freiburg)

dem Follow-up nach sechs Monaten.

In der randomisierten, multizentrischen Studie ATLAS ACS 2-TIMI 51 wurde untersucht, ob nach einem ACS die zusätzliche Hemmung der Gerinnungskaskade durch den direkten Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban Vorteile gegenüber der konventionellen Therapie mit alleiniger Thrombozytenaggregationshemmung bringt [7]. In der Tat war bereits die zweimal tägliche Gabe der vaskulären Dosis von 2,5 mg Rivaroxaban im Vergleich zu Placebo mit einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle ($p < 0,001$) und der Gesamtmortalität ($p < 0,001$) verbunden. Die Kombination aus zweimal täglich 2,5 mg Rivaroxaban + ASS/Clopidogrel führte zu einer signifikant höheren Rate von schweren und intrakraniellen Blutungen, jedoch nicht von tödlichen Blutungen.



Abbildung 3: Thrombusbildung (Aufnahme zur Verfügung gestellt von G. Steg)

Somit ist Rivaroxaban derzeit das einzige NOAK mit einer positiven Datenlage im Bereich der arteriellen und hier insbesondere der koronaren Herzerkrankung.

Triple-Therapie beim ACS und Vorhofflimmern

Nicht selten weisen Patienten mit Koronarstent auch Vorhofflimmern auf. Das Vorhofflimmern erfordert einerseits die Gabe eines Antikoagulans zur Schlaganfallprophylaxe, das Koronarstenting zwingt andererseits für eine gewisse Zeit zur Rezidivprophylaxe einschließlich des Schutzes vor Stentthrombosen mit einem oder sogar zwei Thrombozytenaggregationshemmern – beides zusammen erhöht jedoch das Blutungsrisiko erheblich.

Von besonderer Bedeutung ist daher die Balance zwischen antischämischer Therapie und dem Blutungsrisiko.

Folgt man den Leitlinien der ESC zu Vorhofflimmern, so sollte bei jedem Patienten zunächst eine Einstufung des Blutungsrisikos erfolgen [1]. Für Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko wird die Triple-Therapie über einen Monat empfohlen, anschließend eine duale Therapie aus einem Plättchenhemmer und einem oralen Antikoagulans über einen Zeitraum von elf Monaten. Patienten mit einem geringen Blutungsrisiko sollten eine dreimonatige Triple-Therapie und in der Folge eine duale Therapie aus einem Plättchenhemmer und einer OAK-Monotherapie für eine Dauer von neun Monaten erhalten. An die duale Therapie schließt sich die dann eine orale antikoagulative Monotherapie an.

Die Empfehlungen der ESC beruhen jedoch auf eher schwacher Evidenz und weisen überwiegend nur den Empfehlungsgrad 2b (Nutzen ist nicht gut belegt) sowie ein Evidenzlevel C (Expertenkonsens) auf.

Gesicherte wissenschaftliche Erkenntnisse existieren hingegen aus einer landesweiten dänischen Kohortenstudie auf Basis von Daten von 118.606 Patienten mit Vorhofflimmern aus dem nationalen dänischen Bevölke-

rungsregister [8]. Diesen Daten ist zu entnehmen, dass das Blutungsrisiko bei einer OAK-Monotherapie mit Warfarin oder Clopidogrel sowie der Verabreichung von ASS bei einem Wert um 1 bleibt. Kombiniert man jedoch verschiedene Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen, steigt das Blutungsrisiko deutlich an.

Die gleichzeitige Gabe von ASS und Clopidogrel steigert das Blutungsrisiko um das 1,66-Fache. Bei Warfarin plus ASS wird ein 1,83-faches Risiko erreicht, bei Warfarin plus Clopidogrel ist es bereits ein 3,08-faches Risiko und den höchsten Risikozuwachs verursacht die Triple-Therapie mit Warfarin-ASS-Clopidogrel mit 3,70.

In der prospektiven randomisierten WOEST-Studie wurde die Triple-Therapie (Warfarin, Clopidogrel, ASS) mit einer dualen Therapie aus Warfarin plus dem Plättchenhemmer Clopidogrel an 573 Patienten nach Stentimplantation verglichen [9]. 69 % der Patienten hatten VHF, 31 % hatten eine andere Indikation für eine chronische Antikoagulation. Die Behandlungsdauer betrug ein Jahr.

- Primärer Endpunkt: jegliche Art von Blutungen, gemäß der „Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)“-Definition
- Sekundärer Endpunkt: Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneute Revaskularisierung und Stentthrombose

Blutungen jeglicher Art traten unter Triple-Therapie statistisch hochsignifikant häufiger auf als unter der dualen Medikation ($p < 0,0001$). Ebenfalls signifikant häufiger traten unter Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Therapie ischämische und thrombotische Ereignisse auf ($p = 0,025$). Möglicherweise lässt

sich dies auf die Tatsache zurückführen, dass häufig bereits bei geringen Blutungen die gesamte Antikoagulationstherapie abgesetzt wird und damit das Thromboserisiko deutlich ansteigt.

Die PIONEER AF-PCI-Studie

Vor diesem Hintergrund wurde das Design der Phase-IIIb-Studie PIONEER AF-PCI entwickelt [10]. In weltweit 430 Zentren (mit deutscher Beteiligung) wurden 2124 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF), die im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention (PCI) einen Koronarstent erhielten, in drei Behandlungsarme randomisiert:

- **Studienarm 1:** Rivaroxaban einmal 15 mg/Tag in Kombination mit einem P₂Y₁₂-Antagonisten (z.B. Clopidogrel 75 mg) über einen Zeitraum von zwölf Monaten. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 49 ml/min) wurde die Rivaroxaban-Dosis auf 10 mg/Tag reduziert.
- **Studienarm 2:** Rivaroxaban zweimal 2,5 mg/Tag in Kombination mit ASS (75 bis 100 mg) und P₂Y₁₂-Antagonisten (z. B. Clopidogrel 75 mg). Diese Dreifachtherapie wurde nach Ermessen des Prüfarztes über einen Zeitraum von einem Monat, sechs oder zwölf Monaten durchgeführt. Bei Begrenzung der Therapie auf einen oder sechs Monate wurde im Anschluss eine Behandlung mit Rivaroxaban 15 mg/Tag in Kombination mit niedrig dosiertem ASS durchgeführt.
- **Studienarm 3:** Klassische Triple-Therapie bestehend aus einem Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin), dessen Dosis auf einen INR-Zielwert von 2,0 bis 3,0 angepasst war, und eine duale Antiplättchenhemmung mit P₂Y₁₂-Antagonisten (z. B. Clopidogrel 75 mg) und ASS (75

bis 100 mg). Auch in diesem Therapiearm lag die Dauer der Behandlung im Ermessen des Prüfarztes.

Primärer Endpunkt: Klinisch signifikante Blutungen. Dazu zählten sowohl schwere als auch leichte Blutungen gemäß TIMI-Definition sowie Blutungen, die eine medizinische Behandlung erforderten.

Sekundäre Endpunkte: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Stentthrombose

Die PIONEER AF-PCI-Studie liefert damit die ersten randomisiert kontrollierten Daten zur Therapie von Patienten mit Vorhofflimmern, die im Rahmen einer Triple-Therapie mit einem NOAK behandelt wurden. Die Ergebnisse der Studie wurden von Gibson et al. (2016) im New England Journal of Medicine publiziert [11].

Vor der Randomisierung wurden von den Prüfarzten zwei Entscheidungen getroffen:

1. Welcher P₂Y₁₂-Inhibitor soll eingesetzt werden?
 - > 95 % der Patienten wurden mit dem P₂Y₁₂-Inhibitor Clopidogrel behandelt; der Rest erhielt Ticagrelor und Prasugrel.
2. Über welchen Zeitraum soll die DAPT in den Studienarmen 2 und 3 durchgeführt werden?
 - > Bei der Dauer der DAPT entschieden sich die Prüfarzte bei 16 % der Patienten für einen Monat, bei 35 % der Patienten für sechs Monate und bei 49 % der Patienten für zwölf Monate.

Im Fall einer verkürzten DAPT über einen Monat oder sechs Monate wurde in den Studienarmen 2 und 3 mit Rivaroxaban und ASS bzw. VKA und ASS bis zum Studienende nach zwölf Monaten weiter behandelt, sodass hier eine vergleichbare Dauer der Antikoagulations-

Triple-Therapie vorliegt. Das Behandlungsregime in Studienarm 1 wurde bei allen Patienten über zwölf Monate beibehalten.

Studienergebnisse – primärer Endpunkt

Im Verlauf der Studie traten klinisch relevante Blutungen hochsignifikant seltener bei den mit Rivaroxaban behandelten Patienten der Studienarme 1 (16,8 %; $p < 0,0001$) und 2 (18,0 %; $p < 0,001$) im Vergleich zu Patienten des Studienarms 3 (26,7 %) auf, die eine klassische Triple-Therapie erhalten hatten [11].

In den Rivaroxaban-Studienarmen wurde gegenüber Studienarm 3 eine Risikoreduktion um 41 % (HR: 0,59; 95%-KI [0,47 bis 0,76]) bzw. um 37 % (HR: 0,63; 95%-KI [0,50 bis 0,80]) erzielt. In diesem Zusammenhang betonten Gibson et al. (2016), dass lediglich zwölf bzw. elf Patienten mit Behandlungsstrategie 1 bzw. 2 behandelt werden müssen, um eine klinisch relevante Blutung gegenüber dem klassischen Vorgehen zu verhindern.

Aufgrund dieses signifikant verbesserten Sicherheitsprofils stellt sich die Frage, ob die konventionelle Triple-Therapie zukünftig durch neue Behandlungsstrategien ersetzt werden sollte? In diesem Zusammenhang wurden in der PIONEER AF-PCI-Studie Wirksamkeitsendpunkte betrachtet.

Studienergebnisse – sekundärer Endpunkt

Die Ereignisraten im kombinierten sekundären Wirksamkeitsendpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Stentthrombosen waren insgesamt niedrig. Sie betragen im Studienarm 1 6,5 %, im Studienarm 2 5,6 % und im Studienarm 3 6,0 %.

Jedoch war die Breite der Konfidenzintervalle sehr groß und die Studie mit einer Anzahl von lediglich 2124 Patienten zu klein, um bezüglich der Wirksamkeit eine Nichtunterlegenheit gegenüber der klassischen Triple-Therapie aufzuzeigen [11]. Hierfür wäre eine Patientenzahl von 35.000 je Behandlungsarm notwendig gewesen.

Fraglich ist, ob Unterschiede, die erst bei einer so hohen Patientenzahl beobachtet werden können, tatsächlich klinisch relevant sind, wenn man dies mit einer Senkung der Blutungen um 10 % zugunsten von Rivaroxaban vergleicht.

Von besonderem Interesse für die US-Zulassungsbehörde FDA war eine retrospektive Post-hoc-Analyse im Rahmen der PIONEER-Studie, die gezeigt hat, dass es im Verlauf der Studie signifikant seltener Rehospitalisierungen aufgrund von Blutungen unter den mit Rivaroxaban behandelten Patienten der Studienarme 1 (6,5 %; $p = 0,012$) und 2 (5,4 %; $p = 0,001$) im Vergleich zu den Patienten des Studienarms 3 (10,5 %) gegeben hat [12]. Auch kardiovaskuläre Ereignisse führten in den Studienarmen 1 und 2 (jeweils 20,3 %; $p < 0,001$ bzw. $p = 0,005$) seltener zu Rehospitalisierungen im Vergleich zu Studienarm 3 (28,4 %). Diese Ergebnisse sind gleichbedeutend mit geringeren Kosten für das Gesundheitssystem, sodass auch aus krankenhauses- und gesundheitsökonomischer Sicht von einer sehr positiven Analyse ausgegangen werden kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass beide Behandlungsstrategien mit Rivaroxaban im Vergleich zu VKA zu einer signifikanten Verringerung klinisch relevanter Blutungen führten:

- Rivaroxaban zweimal 2,5 mg/Tag + DAPT: relative Risikoreduktion (RRR) 37 %, ab-

solute Risikoreduktion (ARR) 8,7 %

- Rivaroxaban 15 mg/Tag + P2Y₁₂-Inhibitor: RRR 41 %, ARR 9,9 %

Die Rate an kardiovaskulären Todesfällen, Myokardinfarkten und Schlaganfällen war in allen drei Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei die Studie im Hinblick auf die Patientenzahl nicht darauf ausgelegt war, eine Überlegenheit oder Nichtunterlegenheit der Wirksamkeitsendpunkte endgültig zu belegen.

- Die 360-Tage-Kaplan-Meier-Schätzer für den kombinierten Endpunkt betragen 6,5 %, 5,6 % bzw. 6,0 %.

Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse konnte eine verringerte Mortalitäts- oder Rehospitalisierungsrate in beiden Rivaroxaban-Studienarmen vs. VKA dargestellt werden.

- Rivaroxaban zweimal 2,5 mg/Tag + DAPT: RRR 25 %
- Rivaroxaban 15 mg/Tag + P2Y₁₂-Inhibitor: RRR 21 %

Schlussfolgerungen

- Rivaroxaban ist das erste NOAK, das Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie für Patienten mit Vorhofflimmern und Stentimplantation liefert.
- Beide Behandlungsstrategien mit Rivaroxaban zeigen im Vergleich zu einer Gabe von VKA + DAPT ein signifikant verbessertes Sicherheitsprofil.
- In allen drei Behandlungsgruppen wurde eine vergleichbare Wirksamkeit erzielt.
- Die Studie war allerdings nicht darauf ausgelegt, eine Überlegenheit oder Nichtunterlegenheit bei den Wirksamkeitsendpunkten nachzuweisen.

Experten wie der Amerikaner Dr. Deepak Bhatt empfehlen, dass die Therapie mit Rivaroxaban in den klinischen Alltag integriert werden sollte.

Literatur:

1. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016 Oct 7;37(38):2893–2962.
2. Eikelboom JW et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013 Sep 26;369(13):1206–1214.
3. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.
4. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016 Jan 14;37(3):267–315.
5. Falati S et al. Real-time in vivo imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. *Nat Med* 2002;8:1175–1180.
6. Merlini PA et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994 Jul;90(1):61–68.
7. Mega JL et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
8. Hansen ML et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Int Med* 2010;170(16):1433–1441.
9. Dewilde DJ et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1115.
10. Gibson CM et al. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J* 2015 Apr;169(4):472–478.e5.
11. Gibson CM et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016 Dec 22;375(25):2423–2434.
12. Gibson CM et al. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation* 2017 Jan 24;135(4):323–333.

Bildnachweis:

© psdesign1- Fotolia.com

Autor:

Univ. Prof. Dr. Dr. h. c. Christoph Bode
 Universitäts-Herzzentrum
 Freiburg/Bad Krozingen
 Klinik für Kardiologie und
 Angiologie I
 Hugstetter Straße 55
 79106 Freiburg

Transparenzinformation:

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche der nachfolgenden Aussagen zum Vorhofflimmern (VHF) sind richtig?

1. Beim Vorhofflimmern unterscheidet man zwischen valvulärem und nicht valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF)
 2. Im EKG zeigt sich die Erkrankung durch unregelmäßige QRS-Komplexe und fehlende P-Wellen.
 3. Die stark verlangsamte Fließgeschwindigkeit des Blutes bei Vorhofflimmern führt dazu, dass sich Thromben bilden können.
 4. Das Vorhofflimmern ist eine häufig auftretende Herzrhythmusstörung, die etwa 15 % der deutschen Bevölkerung betrifft.
 5. Als valvuläres Vorhofflimmern bezeichnet man Vorhofflimmern bei Mitralstenose bzw. nach mechanischem Herzklappenersatz.
- Keine der Aussagen ist richtig.
- Nur Aussagen 1, 2, 3 und 5 sind richtig.
- Nur Aussagen 1 und 5 sind richtig.
- Nur Aussage 4 ist richtig.
- Alle Aussagen sind richtig.

? Die ESC-Leitlinien empfehlen, die Entscheidung für oder gegen eine orale Antikoagulation in Abhängigkeit vom CHA₂DS₂-VASc-Score zu treffen. Welche Aussage ist richtig?

1. Für NOAKs besteht eine IB-Indikation für Patienten mit Mitralstenosen und mechanischen Herzklappen.
2. Alle Patienten mit einem Score von „0“, einschließlich Frauen, die keinen weiteren Schlaganfallrisikofaktor besitzen, sollten nicht mit Thrombozytenfunktions-

hemmern oder Antikoagulationen behandelt werden.

3. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von „1“ sollte eine OAK in Betracht gezogen werden.
 4. Ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score \geq „2“ ist eine orale Antikoagulation indiziert.
 5. Bei Patienten mit hohen Blutungsrisiken oder Kontraindikationen gegenüber einer Langzeitantikoagulation kann ein Verschluss des linken Vorhofrohrs (LAA; engl. left atrial appendage) zum mechanischen Schutz vor Blutgerinnseln und Schlaganfällen erfolgen.
- Keine der Aussagen ist richtig.
- Nur Aussagen 1 und 4 sind richtig.
- Nur Aussagen 2, 3, 4 und 5 sind richtig.
- Nur Aussage 5 ist richtig.
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche Aussage ist richtig?

1. Das akute Koronarsyndrom (ACS; engl. acute coronary syndrome) ist ein häufiges und altersassoziiertes Krankheitsbild.
2. Um nach der Stentimplantation eine Stentthrombose zu vermeiden, empfiehlt die ESC eine duale Antiplättchentherapie über einen Zeitraum von zwölf Monaten, insofern keine Kontraindikation wie beispielsweise ein übermäßiges Blutungsrisiko besteht.
3. Bei einer (experimentellen) arteriellen Thrombose spielt immer auch der Gewebefaktor (engl. tissue factor) eine Rolle.
4. Merlini et al. konnten bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder akutem Myokardinfarkt eine anhaltende Erhöhung der Gerinnungsfak-

toren Prothrombinfragment F1+2 auch sechs Monate nach dem initialen Ereignis nachweisen.

5. In der Studie ATLAS ACS 2-TIMI 51 konnte gezeigt werden, dass nach einem ACS die zusätzliche Hemmung der Gerinnungskaskade durch ein Antikoagulans (Rivaroxaban), Vorteile gegenüber der konventionellen Therapie mit alleiniger Thrombozytenaggregationshemmung bringt.
- Keine der Aussagen ist richtig.
- Nur Aussagen 1 und 2 sind richtig.
- Nur Aussagen 1, 3, 4 und 5 sind richtig.
- Nur Aussage 2 ist richtig.
- Alle Aussagen sind richtig.

? Welche NOAK-Dosis im Vergleich zu Placebo war in der ATLAS ACS 2-TIMI 51-Studie mit einer signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Todesfälle und Gesamtmortalität verbunden?

- 1 x 2,5 mg Rivaroxaban täglich
- 2 x 2,5 mg Rivaroxaban täglich
- 2 x 5 mg Apixaban täglich
- 2 x 10 mg Apixaban täglich
- 2 x 150 mg Dabigatran täglich

? Bei welcher Art von Herzklappenfehlern ist der Einsatz von einem NOAK kontraindiziert?

- Mitralklappenrekonstruktion
- Schwere Aortenklappenstenose
- Mechanische Herzklappen
- Leichte bis mittelschwere Klappenfehler mit nativer Herzklappe
- Herzklappenfehler sind kein Kriterium für eine Kontraindikation der Therapie mit einem NOAK.

? Welche Empfehlung gibt die ESC zur Antikoagulation von Patienten mit VHF nach akutem Koronarsyndrom?

1. Die Therapie erfolgt unabhängig vom Blutungsrisiko.
2. Für Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko wird die Triple-Therapie über einen Monat empfohlen, anschließend eine duale Therapie aus einem Plättchenhemmer und einem oralen Antikoagulans über einen Zeitraum von elf Monaten.
3. Patienten mit einem geringen Blutungsrisiko sollten eine dreimonatige Triple-Therapie und in der Folge eine duale Therapie aus einem Plättchenhemmer und einer OAK-Monotherapie für eine Dauer von neun Monaten erhalten.
4. An die duale Therapie schließt sich die dann eine orale antikoagulative Monotherapie an.
5. Die Empfehlungen der ESC beruhen auf eher schwacher Evidenz und weisen überwiegend den Empfehlungsgrad 2b (Nutzen ist nicht gut belegt) sowie ein Evidenzlevel C (Expertenkonsens) auf.

- Alle Aussagen sind richtig.
- Nur Aussagen 2,3, 4 und 5 sind richtig.
- Nur Aussagen 1, 4 und 5 sind richtig.
- Nur Aussage 3 ist richtig.
- Keine der Aussagen ist richtig.

Die Auswertung von 118.606 Patienten mit Vorhofflimmern aus dem nationalen dänischen Bevölkerungsregister konnte zeigen, dass die Kombination verschiedener Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer mit Antikoagulanzen das Blutungsrisiko erhöht. Welche Aussage ist FALSCH?

- Kombiniert man ASS mit Clopidogrel, steigt das Blu-

tungsrisiko auf das 1,66-Fache an.

- Bei Warfarin plus ASS muss mit einer 1,83-fachen Risikoerhöhung gerechnet werden.
- Bei Warfarin plus Clopidogrel steigt das Risiko auf das 3,08-Fache an.
- Kombiniert man Clopidogrel mit ASS, steigt das Risiko auf das 3,1-Fache an.
- Die klassische Triple-Therapie mit Warfarin-ASS-Clopidogrel führt zu einem 3,70-fachen Risikoanstieg.

? Welche Aussagen zur WOEST-Studie sind richtig?

1. In der WOEST-Studie wurde die Triple-Therapie (Warfarin-Clopidogrel-ASS) mit einer dualen Therapie aus Warfarin-Clopidogrel verglichen.
2. Primärer Endpunkt war jegliche Art von Blutungen.
3. Sekundärer Endpunkt war die Kombination aus Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, erneuter Revaskularisierung und Stentthrombose.
4. Blutungen jeglicher Art traten unter Triple-Therapie statistisch hochsignifikant häufiger auf als unter der dualen Medikation ($p < 0,0001$).
5. Unter der Triple-Therapie traten im Vergleich zur dualen Therapie ischämische und thrombotische Probleme signifikant häufiger auf ($p = 0,025$).

- Alle Aussagen sind richtig.
- Nur Aussagen 2,3, 4 und 5 sind richtig.
- Nur Aussagen 1, 4 und 5 sind richtig.
- Nur Aussage 3 ist richtig.
- Keine der Aussagen ist richtig.

Welche Aussagen zum Design der PIONEER AF-PCI-Studie sind FALSCH?

1. In der PIONEER AF-PCI-Studie wurde die Sicherheit von zwei unterschiedlichen Rivaroxaban-Behandlungsansätzen mit ei-

nem klassischen Triple-Therapie-Ansatz verglichen bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern nach einer perkutanen Koronarintervention (PCI) mit Platzierung eines Stents.

2. In der Studie PIONEER AF-PCI wurden Patienten mit einem nicht valvulären Vorhofflimmern (nvVHF), die im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention (PCI) einen Koronarstent erhielten, in fünf Behandlungsarme randomisiert.
3. In einem Studienarm erhielten Patienten Rivaroxaban einmal 15 mg/Tag in Kombination mit dem P2Y₁₂-Antagonisten (z. B. Clopidogrel 75 mg) über einen Zeitraum von zwölf Monaten.
4. In einem Studienarm erhielten Patienten zunächst eine Kombination aus Rivaroxaban zweimal 2,5 mg/Tag, ASS (75 bis 100 mg) und P2Y₁₂-Antagonisten (z. B. Clopidogrel 75 mg) über einen Zeitraum von einem Monat, sechs oder zwölf Monaten. Bei Begrenzung der Therapie auf einen oder sechs Monate wurde im Anschluss eine Behandlung mit Rivaroxaban 15 mg/Tag in Kombination mit niedrig dosiertem ASS durchgeführt.
5. In einem Studienarm erhielten Patienten eine klassische Triple-Therapie bestehend aus einem Vitamin-K-Antagonisten (INR-Zielwert: 2,0 bis 3,0) und eine duale Antiplättchenhemmung mit P2Y₁₂-Antagonisten (z. B. Clopidogrel 75 mg) und ASS (75 bis 100 mg).

- Alle Aussagen sind falsch.
- Nur Aussage 2 ist falsch.
- Nur Aussagen 2,3, 4 und 5 sind falsch.
- Nur Aussagen 1, 4 und 5 sind falsch.
- Nur Aussage 4 ist falsch.

? Welche Aussage zu den PIONEER AF-PCI-Studien-ergebnissen ist FALSCH?

- Die PIONEER AF-PCI-Studie liefert die ersten Daten zur Therapie von Patienten mit Vorhofflimmern, die im Rahmen einer Triple-Therapie mit einem NOAK behandelt wurden.
- In beiden Rivaroxaban-Studienarmen traten klinisch relevante Blutungen signifikant seltener auf als in der Vergleichsgruppe, die eine klassische Triple-Therapie erhalten hatte.
- Mit 2124 Patienten war die Studie groß genug, um hinsichtlich der Wirksamkeit eine Nichtunterlegenheit gegenüber der klassischen Triple-Therapie aufzuzeigen.
- Die Ereignisraten kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall waren in allen drei Behandlungsarmen niedrig.
- Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse konnte eine verringerte Mortalitäts- oder Rehospitalisierungsrate in beiden Rivaroxaban-Studienarmen vs. VKA dargestellt werden.