

# „Antikoagulation und Duale Plättchen Therapie (DAPT) – Ein Update“

Samstag, 20. Jänner 2018  
Loisium, Langenlois



---

## Faculty

**Prim. Priv.-Doz. Dr. Georg Delle-Karth**  
Abteilung für Kardiologie  
SMZ Hietzing, Wien

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Herbert Frank**  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
Universitätsklinikum Tulln

**Assoc. Prof. PD Dr. Thomas Gremmel**  
Universitätsklinik für Innere Medizin II  
AKH Wien

**Assoc. Prof. PD Dr. Sigrid Sandner**  
Universitätsklinik für Herzchirurgie  
AKH Wien

**Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Walter Struhal**  
Universitätsklinik für Neurologie  
Universitätsklinikum Tulln

**Ass. Dr. Florian Tabery**  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
Universitätsklinikum Tulln

## Programm

Vorsitz: H. Frank, G.Delle-Karth

09:00 - 09:25 F. Tabery, Tulln  
**DAPT bei Patienten mit Diabetes in der  
Primär – und Sekundärprävention**

09:35 - 10:00 G. Delle-Karth, Wien  
**P2Y12 Inhibitoren und NOAC's bei KHK  
Patienten: welche Therapie wielange?**

10:10 - 10:35 S. Sandner, Tulln  
**DAPT aus herzchirurgischer Sicht**

**Pause**

11:00 - 11:25 W. Struhal, Tulln  
**Antikoagulation beim älteren Patienten  
aus Sicht des Neurologen**

11:35 - 12:00 H. Frank, Tulln  
**PCI und Vorhofflimmern:  
ist die Triple Therapie out?**

12:10 - 12:35 Th. Gremmel, Wien  
**Antikoagulation und DAPT  
in der realen Welt**

# DAPT bei Patienten mit Diabetes in der Primär – und Sekundärprävention

F. Tabery, Tulln

Schätzung der WHO zufolge wird Diabetes bis 2030 Platz 7 der Todesursachen weltweit einnehmen; bereits 2014 litten schätzungsweise 422 Millionen Menschen weltweit an Diabetes. Nicht nur die vielzähligen mikro- und makrovaskulären Komplikationen, die oft die Einnahme zahlreicher Medikamente erfordern, sondern auch multiple Co-morbiditäten mit dem damit verbundenem Risikoprofil stellen eine besondere Herausforderung für den behandelnden Arzt dar.

Diabetiker haben nicht nur ein 2- bis 4-mal höheres Risiko als Nicht-Diabetiker, eine KHK zu entwickeln, sondern auch das Risiko für ein Erst-Ereignis ohne vorbekannter KHK liegt mindestens gleichhoch wie bei Nicht-Diabetikern nach bereits stattgehabtem Myokardinfarkt. Dieser Umstand lässt sich nicht allein durch die traditionellen Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen und reduzierte körperliche Aktivität erklären.

Zahlreiche Studien belegen das Konzept eines prothrombotischen Milieus in Diabetikern, welchem im Wesentlichen die Hyperglykämie und damit einhergehende endotheliale Dysfunktionen zugrunde liegen. Ebenso beteiligt sind hyperreaktive Thrombozyten, was bei Diabetikern nachweislich in einer höheren Rate an Non-Respondern resultiert.

Bisherige Ansätze im Bereich der **Primärprävention** mittels Low-Dose ASS oder DAPT (siehe die **CHARISMA-Studie**) konnten nicht überzeugen. Einer Metaanalyse der Antithrombotic Trialist's Collaboration (ATT) ergab lediglich eine relative Risikoreduktion von 12% (Absolute RR 0,07%) ohne Senkung der Mortalität.

Dem gegenüber steht ein erhöhtes Risiko nicht nur für GI-Blutungen sondern insbesondere für hämorrhagische Insulte in der Aspirin-Gruppe (RR = 1.32, P = 0.01), sodass bisherige Empfehlungen der europäischen Guidelines (ESC-Guidelines für DM 2013, ESC-Guidelines für CVD-Prävention 2016) die Primärprophylaxe mit Low-Dose ASS entweder ablehnen oder maximal in Erwägung ziehen.

Amerikanische Guidelines der AHA und ADA (American Heart Association, American Diabetes Association 2015) zeigen sich hier wesentlich offener, wobei die Einnahme von Low-Dose ASS (75mg-162mg/d) in der Primärprophylaxe definitiv empfohlen wird sofern ein Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen >10%/Jahr vorliegt. Ebenso lautet die Empfehlung der USPSTF (U.S. Preventive Service Task Force), wobei hier nicht zwischen vorbestehendem Diabetes unterschieden wird.

In der **Sekundärprävention** kardiovaskulärer Ereignisse ist der Nutzen einer dualen Plättchenhemmung eindeutig belegt und überwiegt gegenüber dem Blutungsrisiko. Die individuelle Wahl der Substanz on-Top zu Aspirin ist derzeit Gegenstand aktueller Studien. Die **CHARISMA-Studie** (Clopidogrel+ASS vs. Placebo+ASS) zeigte bereits eine signifikante Reduktion von CVD, MI und Insulten (7.3% vs. 8.8%). Weitere Studien mit neueren, potenteren Substanzen (**TRITON-TIMI38**: Prasugrel+ASS vs. Clopidogrel+ASS; **PLATO**: Ticagrelor+ASS vs. Clopidogrel+ASS) zeigten jeweils eine weitere signifikante Reduktion der Events bei Patienten nach PCI.

Aktuelle Studien bei Diabetikern nach ACS mit konservativem Procedere (TRILOGY ACS: ASS+Prasugrel vs. ASS+Clopidogrel) konnten jedoch keine signifikanten Vorteile der potenteren Aggregationshemmer nachweisen.



# P2Y12 Inhibitoren und NOAC's bei KHK Patienten: welche Therapie wie lange?

G. Delle-Karth, Wien

**P2Y12 Inhibitoren und NOAC's bei KHK Patienten: Welche Therapie wie lange?**

georg.delle-karth@wienkav.at

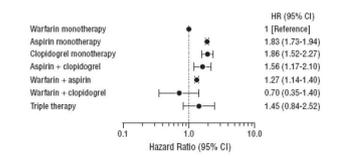


**Hintergrund**

- 5-10% der PCI- Patienten haben Vorhofflimmern
- Optimale Kombination der Plättchenhemmung und Hemmung der Gerinnungskaskade unklar
- NOACS sind zumindest ebenso effektiv wie Marcoumar/ effektiver bei der Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Vorhofflimmern
- NOACS reduzieren intrakranielle Blutungen
- NOACS und plättchenhemmende Therapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Vorhofflimmern ?



**Ischaemic stroke associated with warfarin, aspirin and clopidogrel in patients with AF**  
n = 82854

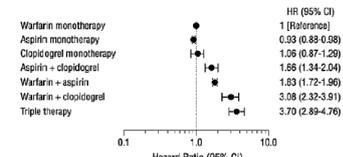


Treatment	HR (95% CI)
Warfarin monotherapy	1 [Reference]
Aspirin monotherapy	1.83 (1.75-1.94)
Clopidogrel monotherapy	1.86 (1.52-2.27)
Aspirin + clopidogrel	1.58 (1.17-2.10)
Warfarin + aspirin	1.27 (1.14-1.40)
Warfarin + clopidogrel	0.70 (0.35-1.40)
Triple therapy	1.45 (0.84-2.52)

Hansen et al. Arch Int Med 2010; 170: 1433-1441



**Bleeding associated with warfarin, aspirin and clopidogrel in patients with AF**  
n = 82854

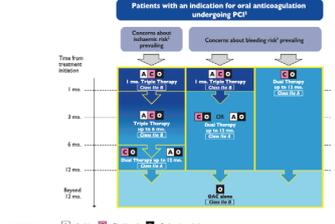


Treatment	HR (95% CI)
Warfarin monotherapy	1 [Reference]
Aspirin monotherapy	0.53 (0.48-0.58)
Clopidogrel monotherapy	1.58 (0.87-1.28)
Aspirin + clopidogrel	1.66 (1.34-2.04)
Warfarin + aspirin	1.83 (1.72-1.96)
Warfarin + clopidogrel	3.08 (2.32-3.91)
Triple therapy	3.70 (2.89-4.76)

Hansen et al. Arch Int Med 2010; 170: 1433-1441



**Patients with an indication for oral anticoagulation under-pain PPI**



Legend: Aspirin, Clopidogrel, Oral anticoagulation



**Praxistipps (1)**

**Personalisierung der antithrombotischen Therapie nach:**

- -Schlaganfallrisiko(CHAZDS2VASC)
- -Blutungsrisiko (HAS BLED)
- -Klinik (ACS vs. elektiv)
- -Komplexität der Prozedur



**Praxistipps (2)**

- Triple-Therapie so kurz wie möglich (Clopidogrel) ggf. Duale Therapie OAC-AT
- PPI
- BB-Kontrolle




Danke für die Aufmerksamkeit





# DAPT aus herzchirurgischer Sicht

S. Sandner, Tulln

## 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS

### Dual antiplatelet therapy in patients treated with cardiac surgery with stable or unstable coronary artery disease

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
It is recommended that the heart team estimates the individual bleeding and ischaemic risks, and guides the timing of CABG as well as the antithrombotic management.	I	C
In patients on aspirin who need to undergo non-emergent cardiac surgery, it is recommended to continue aspirin at a low daily regimen throughout the perioperative period.	I	C
In patients treated with DAPT after coronary stent implantation who subsequently undergo cardiac surgery, it is recommended to resume P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy postoperatively as soon as is deemed safe so that DAPT continues until the recommended duration of therapy is completed.	I	C
In patients with ACS (NSTEMI-ACS or STEMI) treated with DAPT, undergoing CABG, and not requiring long-term OAC therapy, resumption of P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy as soon as is deemed safe after surgery and continuation up to 12 months is recommended.	I	C
In patients on P2Y <sub>12</sub> inhibitors who need to undergo non-emergent cardiac surgery, postponing surgery for at least 3 days after discontinuation of ticagrelor, at least 5 days after clopidogrel, and at least 7 days after prasugrel should be considered [152, 153, 160].	IIa	B
In CABG patients with prior MI who are at high risk of severe bleeding (e.g. PRECISE-DAPT $\geq 25$ ), discontinuation of P2Y <sub>12</sub> inhibitor therapy after 6 months should be considered.	IIa	C
Platelet function testing may be considered to guide decisions on timing of cardiac surgery in patients who have recently received P2Y <sub>12</sub> inhibitors [169, 172-174].	IIb	B
In patients perceived to be at high ischaemic risk with prior MI and CABG, who have tolerated DAPT without a bleeding complication, treatment with DAPT for longer than 12 and up to 36 months may be considered.	IIb	C

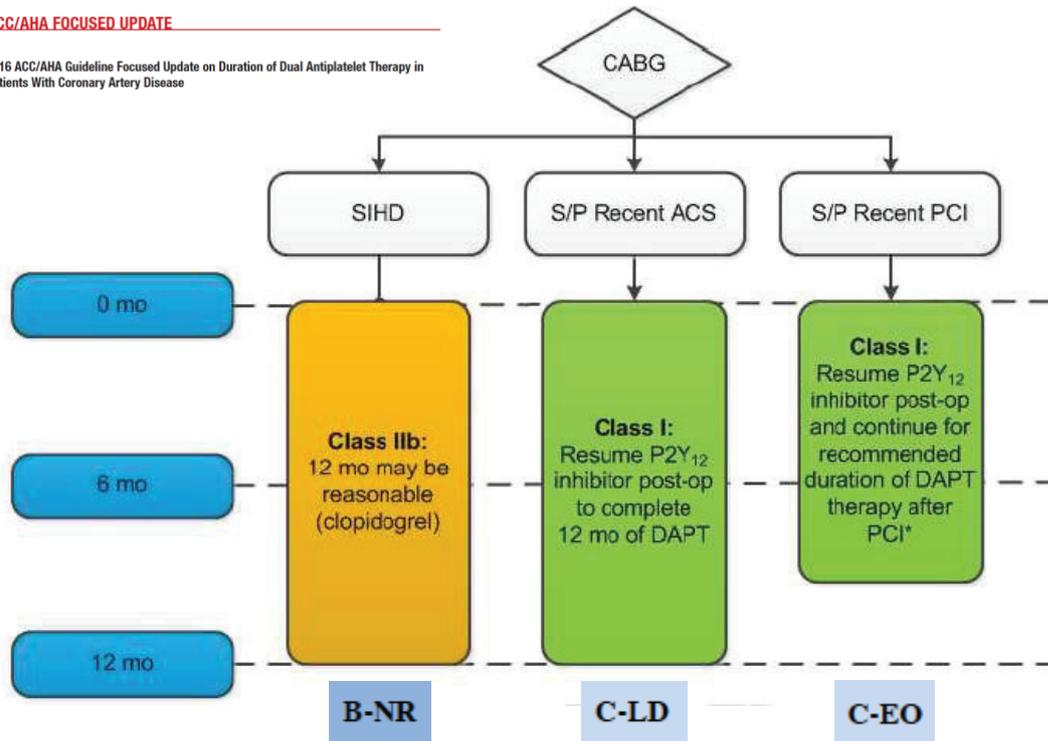
## Elective vs. Urgent CABG

- Elective CABG
  - It is recommended that the P2Y<sub>12</sub> inhibitor be discontinued whenever possible
- Urgent CABG
  - Risk of thrombotic episodes (MI or stent thrombosis) while waiting for the effect of the P2Y<sub>12</sub> inhibitor to cease must be weighed against the risk of perioperative bleeding complications



ACC/AHA FOCUSED UPDATE

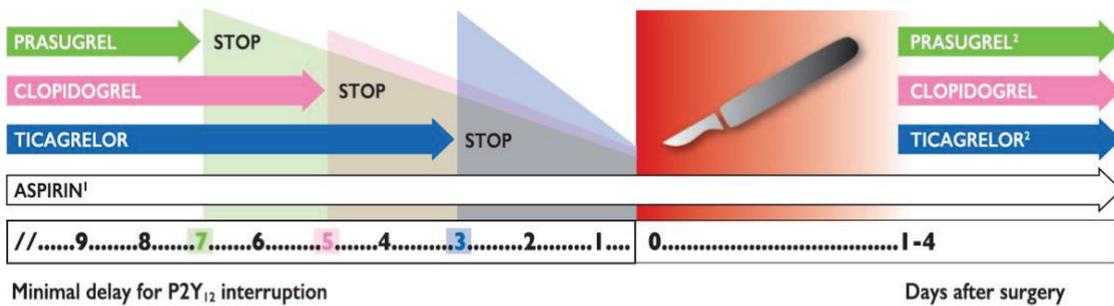
2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease



European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 53 (2018) 16–19  
doi:10.1093/ejcts/ezy034. Advance Access publication 20 August 2017

GUIDELINES

2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS



= Expected average platelet function recovery

<sup>1</sup> Decision to stop aspirin throughout surgery should be made on a single case basis taking into account the surgical bleeding risk. (elective non-cardiac surgery)

<sup>2</sup> In patients not requiring OAC.

It is unlikely that the optimal discontinuation period for any of the P2Y<sub>12</sub> inhibitors will ever be tested in a RCT

©ESC 2017



# Antikoagulation beim älteren Patienten aus Sicht des Neurologen

W. Struhal, Tulln

Die Antikoagulation hat speziell bei der Schlaganfallsekundärprophylaxe in der Neurologie einen hohen Stellenwert.

Neurologische Indikation für orale Antikoagulation sind kardioembolischer Schlaganfall/ TIA (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score: > 2). Die Herausforderungen sind das Alter des Patienten, Komorbiditäten, Polypharmazie und die Sturzneigung.

Bei ischämischen Schlaganfall/TIA ist die Monotherapie eines Thrombozytenfunktionshemmers indiziert sofern keine Indikation für eine OAK vorliegt. Es kommt Thrombo Ass in der Dosis von 100mg zum Einsatz, alternativ Clopidogrel oder die Kombination ASS mit Dipyridamol. Die duale Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern ist der symptomatischen intrakraniellen Gefäßstenose und dem Stentpatienten vorbehalten. Die Kombination von ASS mit Clopidogrel soll nicht zur langfristigen Sekundärprävention eingesetzt werden. Dies betrifft nicht Patienten nach Schlaganfall, die eine zusätzliche Indikation wie akutes Koronarsyndrom oder koronare Stentimplantation haben.

Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA mit permanentem, persistierendem oder paroxysmalem Vorhofflimmern erhalten eine orale Antikoagulation. Dabei kommen die neuen Antikoagulantien (d.h. Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles zur Anwendung als Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten. Ein höheres Lebensalter ist per se bei Vorhofflimmern keine Kontraindikation für eine orale Antikoagulation. Ebenso stellt Sturzgefahr per se keine Kontraindikation dar. Bei Patienten mit kognitiven Einschränkungen oder Demenz und Vorhofflimmern ist die Therapie gerechtfertigt, solange die regelmäßige Medikamenteneinnahme und Kontrolle gewährleistet ist.

Eine schwere zerebrale Mikroangiopathie erhöht das Risiko von zerebralen Blutungskomplikationen, eine zerebrale Mikroangiopathie sollte für die Mehrheit der Patienten aber keine Kontraindikation darstellen.

Im Vortrag wird der derzeitige Stand der Wahl des NOAKs aus neurologischer Sicht diskutiert.

Weiterführende Literatur:  
AWMF-Register Nr. 030-133, S3-  
Leitlinie »Sekundärprophylaxe  
ischämischer Schlaganfall und  
TIA« – Teil 1





# PCI und Vorhofflimmern: ist die Triple Therapie out?

H. Frank, Tulln

Viele Patienten, die einen Koronarstent erhalten, haben außer ihrer Koronarerkrankung auch noch Vorhofflimmern. Wenn Patienten mit Vorhofflimmern unter oraler Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention (PCI) einen Koronarstent erhalten haben, sind sie Kandidaten für eine zusätzliche duale Plättchenhemmung (DAPT). Doch die antithrombotische Dreifach-Therapie hat ein nicht unerhebliches Blutungsrisiko. In der **WOEST-Studie** ist eine Triple-Therapie (Warfarin Clopidogrel, ASS) mit einer dualen Therapie aus Antikoagulation plus nur einem Plättchenhemmer verglichen worden. Ergebnis war, dass die Zweierkombination aus Vitamin-K-Antagonist plus Clopidogrel nach Stentimplantation insgesamt deutlich weniger Blutungen verursachte als die Triple-Therapie mit Antikoagulans, Clopidogrel plus ASS als dritter Komponente. In der multizentrischen **PIONEER AF-PCI-Studie** – bei Patienten mit paroxysmal persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern, die sich einer PCI unterzogen hatten – gab es 3 Therapieregime:

- Rivaroxaban 15 mg/Tag plus Clopidogrel 75 mg/Tag über 12 Monate (n = 709)
- Rivaroxaban 2,5 mg 2 x täglich plus Clopidogrel 75 mg/Tag plus ASS 75 bis 100 mg/Tag über 1 (16%), 6 (35 %) oder 12 Monate (49%); nach 1 Monat bzw. 6 Monaten wurden die Patienten mit Rivaroxaban 15 mg/Tag plus ASS weiterbehandelt (n = 709)
- Vitamin-K-Antagonist (Ziel-INR 2,0-3,0) plus Clopidogrel plus ASS über 1 (16%), 6 (35%) oder 12 Monate (49%), nach 1 Monat bzw. 6 Monaten wurden die Patienten mit VKA und ASS weiter behandelt (Dreifachtherapie) (n = 706)

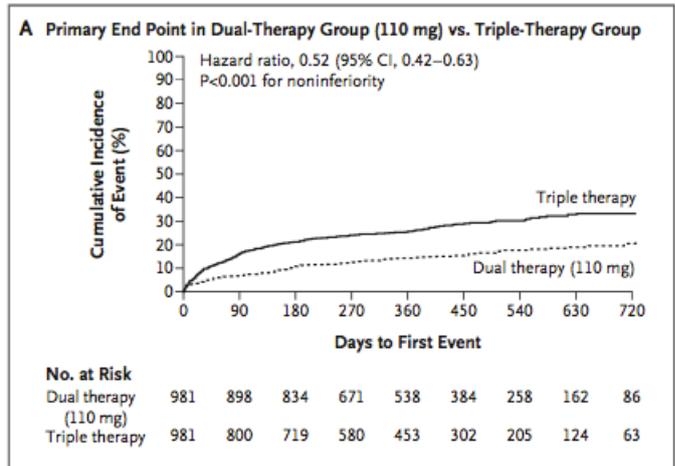
Nach 12 Monaten waren in der **PIONEER AF-PCI-Studie** klinisch signifikante Blutungen bei 16,8% der Patienten unter Rivaroxaban/Clopidogrel (Gruppe 1), bei 18% unter Rivaroxaban/Clopidogrel/ASS (Gruppe 2) und bei 26,7% unter VKA/Clopidogrel/ASS (Gruppe 3) aufgetreten. Das absolute Blutungsrisiko war im Vergleich zur Triple Therapie um 9,9 Prozentpunkte niedriger mit einer NNT von 11 bei gleicher thromboembolischer Prävention.

Die **REDUAL-PCI Studie** untersuchte Dabigatran 110 mg bzw. 150mg im Vergleich zur Triple Therapie. Ist Dabigatran 110mg oder 150mg plus ein P2Y12 Inhibitor (Clopidogrel oder Ticagrelor) effektiver bei Patienten mit rezenter Koronarstent und Vorhofflimmern, im Vergleich zur üblichen Tripel-Therapie (Aspirin, P2Y12 Inhibitor (Clopidogrel oder Ticagrelor) plus Warfarin) ?

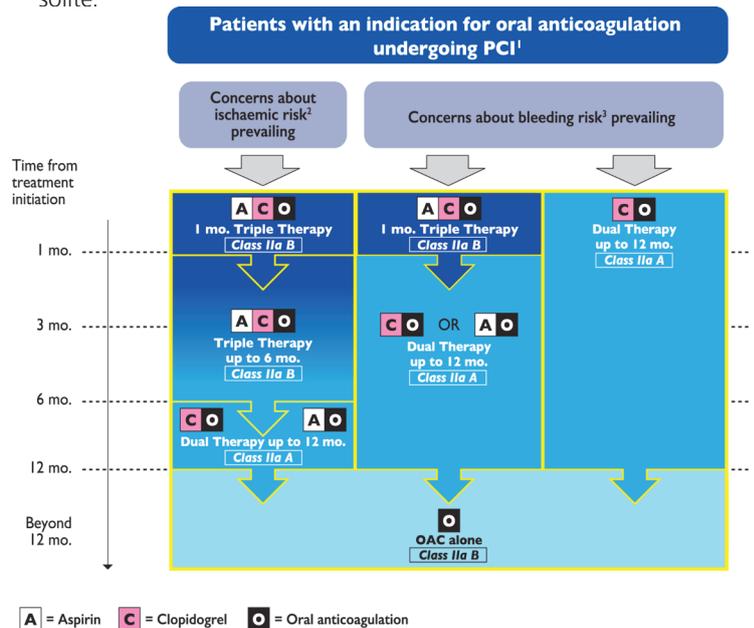
2725 Patienten mit rezenter PCI und Vorhofflimmern erhielten entweder die übliche Triple-Therapie, Dabigatran 110 mg plus P2Y12 Inhibitor oder Dabigatran 150mg plus P2Y12 Inhibitor. Primärer Endpunkt war größere Blutung oder eine klinisch relevante Blutung. Weiterer Endpunkt war die „noninferiority“ der dualen Therapie hinsichtlich thromboembolischer Ereignisse.

Primärer Endpunkt war 15% in der Dabigatran 110 mg plus P2Y12 im Vergleich zur Triple Therapie mit 26,9% (48% relative RR), bei gleicher thromboembolischer Prävention im Vergleich zur Triple Therapie (Noninferiority p<0,001). In der Gruppe Dabigatran 150 mg plus P2Y12 lag der primäre

Endpunkt bei 20,2% im Vergleich zu 25,7% in der Triple Therapie Gruppe. Die thromboembolische Insult-Rate war in allen 3 Gruppen unverändert.



Zusammenfassend kann man festhalten, daß in 3 Studien (WOEST, PIONEER-AF-PCI und REDUAL-PCI) festgestellt werden konnte, daß eine duale Therapie im Vergleich zur Triple Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern und PCI einerseits hinsichtlich der Insultprophylaxe genauso sicher ist, andererseits jedoch das Blutungsrisiko durch die duale Therapie mit einem NOAC und einem P2Y12 Inhibitor (Clopidogrel /Ticagrelor) deutlich und signifikant reduziert werden konnte. Einige Studien sind noch im Laufen, wie AUGUSTUS, ENTRUST AF-PCI oder APPROACH-ACS-AF. Man kann aber schon jetzt sagen, daß der Trend Richtung Dualer Therapie mit NOAC gehen wird und dies jetzt schon bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko umgesetzt werden sollte.



Schema zur Verwendung einer dualen oder triple Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern und PCI: 2017 ESC update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease



# Antikoagulation und DAPT in der realen Welt

Th. Gremmel, Wien

bei Drucklegung nicht eingelangt



## Sponsoren

Astra Zeneca, Bayer, Böhringer-Ingelheim,  
Daiichi-Sankyo, Pfizer