

„Antithrombotische Therapie bei akutem Koronarsyndrom (ACS)“

Samstag, 19. September 2015
Loisium, Langenlois



Faculty

Univ.-Prof. Dr. Georg Delle-Karth
Abteilung für Kardiologie
KH Hietzing und Rosenhügel, Wien

Univ.Doz. Dr. Philip Eisenburger
Abteilung für Notfallmedizin
Wilhelminenspital Wien

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

Assoc. Prof. PD Dr. Alexander Niessner
Universitätsklinik für Innere Medizin II
AKH Wien

Assoc. Prof. PD Dr. Sigrid Sandner
Universitätsklinik für Herz-Thorax Chirurgie
AKH Wien

Univ.-Prof. Dr. Herbert Watzke
Universitätsklinik für Innere Medizin I
AKH Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Weidinger
Abteilung für Kardiologie
Rudolfstiftung Wien

Programm

Vorsitz: H. Frank, F. Weidinger

09:00 - 09:25 H. Watzke, Wien
**Einfluß des Gerinnungssystems
auf die Thrombozytenfunktion**

09:35 - 10:00 Ph. Eisenburger, Wien
**Medikamentöse Akutmaßnahmen
bei ACS – Sicht des Notfallmediziners**

10:10 - 10:35 G. Delle-Karth, Wien
**Wie sinnvoll ist noch Preloading bei ACS? –
Sicht des Interventionisten**

Pause

11:00 - 11:25 S. Sandner, Wien
**ACS Patienten unter dualer
Plättchentherapie –
aus herzchirurgischer Sicht**

11:35 - 12:00 F. Weidinger, Wien
**Postinterventionelles Therapiemanagement
bei ACS Patienten**

12:10 - 12:35 A. Niessner, Wien
Myokardiale Revaskularisierungsleitlinien

Einfluß des Gerinnungssystems auf die Thrombozytenfunktion

H. Watzke, Wien

bei Drucklegung nicht eingelangt

Medikamentöse Akutmaßnahmen bei ACS – Sicht des Notfallmediziners

Ph. Eisenburger, Wien

Die Gabe einer dualen Plättchentherapie bei einem akuten Koronarsyndrom hat in den letzten Jahren viel Aufmerksamkeit bekommen.

War es noch vor kurzer Zeit so, dass eine Kombination von klinischer Wahrscheinlichkeit und der Haltung „wird schon nichts schaden“ gang und gäbe war, so herrscht mittlerweile mehr Zurückhaltung vor.

Seit der Definition des Typ 2 Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt gibt es eine strukturierte Wahrnehmung für nicht-koronare Troponin-Auslenkungen (die als Einzelbefund ja oft an Stelle eines Gesamtbildes mit Symptom, Status, EKG und Labor für Aufmerksamkeit sorgen).

Der wesentlichste Grund für die Gabe von P2Y12 Rezeptor-Inhibitoren zusätzlich zu Acetylsalicylsäure und Antithrombin-Therapie (unfraktioniertes bzw niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux) ist die Sorge vor einer akuten Stentthrombose.

Allerdings hat die Stentthrombose viele Ursachen:

- Unterbrechung der dualen Plättchentherapie
- Stent in der proximalen LAD, Seitenast-Stent, kleines Gefäß-Kaliber, Bifurkations-Läsionen
- Unvollständige Stent-Expansion
- Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz
- Langsamer Blutfluß im Stent (Stenose proximal vom Stent)
- Dissektion
- Subtherapeutische Antikoagulation bzw kein Aspirin während Prozedur
- Offenliegende Stent-Struts
- etc

„Keine duale Plättchentherapie während Prozedur“ ist keine etablierte Ursache für Stentthrombosen.

Es gibt keine Daten, die den Nutzen einer frühzeitigen Gabe von doppelter Plättchentherapie (also noch ohne Kenntnis über die intrakoronaren Verhältnisse) beim Akuten Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebungen (NSTEMI-ACS) belegen.

Es gibt aber sehr wohl die ACCOAST Studie (Montalescot et al., NEJM 2013), in der sich bei Vorbehandlung von NSTEMI-Patienten mit 30mg Prasugrel (halbe Dosis) keine Änderung der Mortalität (alle Ursachen, inkl. Infarkt, Insult, Blutungen etc) fand. Die Anzahl der Blutungen (Punktionsbedingt, intrakraniell, gastrointestinal, bei Operationen etc) war unter Prasugrel naturgemäß höher.

Beim ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) gibt es die ATLANTIC-Studie, die die prähospitalen Gabe von Ticagrelor mit der Gabe im Krankenhaus verglich (Montalescot et al, NEJM 2014). In Hinblick auf die initiale Fragestellung (Mortalität) konnte kein Unterschied gefunden werden. In einer Subgruppe fanden sich jedoch weniger Stentthrombosen unter Vorbehandlung mit Ticagrelor (absolute Risikoreduktion 1%).

Es gibt viele Erkrankungen, die außer dem akuten

Koronarsyndrom akute Thoraxschmerzen verursachen können:

- Lungenembolie
- Aortendissektion
- Ösophagitis, Ösophagusruptur
- Mediastinitis, Pneumomediastinum
- Pneumothorax, Pneumonie
- Pleuritis
- Intercostalneuralgie
- Tietze-Syndrom
- Roemheld Syndrom etc

Bei diesen akuten Krankheitsbildern kann eine unreflektierte Gabe von dualer Plättchenhemmung zu katastrophalen Blutungen (eventuell im Zuge der Therapie) führen.

Daneben gibt es auch myokardiale Belastungszustände, die aus nicht-koronaren Gründen zu Angina pectoris oder nur zu Troponin-Auslenkungen führen können:

- Linksherzdekompensation
- Aortenstenose
- Lungenembolie
- Myokarditis
- Hypertensive Entgleisung
- Hypertrophe Kardiomyopathie
- Tachyarrhythmien
- Kardioversion
- Sepsis / SIRS

Um als koronar-bedingt in Frage zu kommen sollte eine Troponinauslenkung auch einen Anstieg oder Abfall zeigen. Bleibt das Troponin in mehreren Kontrollen gleich (auch erhöht), so ist eine akute koronare Plaqueinstabilität nicht anzunehmen.

Diese Troponinauslenkungen werden als Typ 2 NSTEMI kategorisiert. Die Richtlinien zur Handhabung der unterschiedlichen Ausprägungen des akuten Koronarsyndroms wurden 2014 (Windecker et al, Guidelines on myocardial revascularization, Eur Heart J 2014) und heuer (Roffi et al, European Society of Cardiology Guidelines, Eur Heart J 2015., www.escardio.org) publiziert.

Insgesamt kann bezüglich Preloading folgendes zusammengefaßt werden:

STEMI: zuerst Entscheidung ob primäre Percutane Coronarintervention (PPCI) oder Thrombolyse:

Wenn Thrombolyse: loading nur mit Clopidogrel 300mg (bzw 75mg falls Alter > 75a; nicht Ticagrelor, nicht Prasugrel).

PPCI: loading mit Ticagrelor 180mg, Prasugrel 60mg oder (wenn beide kontraindiziert sind) mit Clopidogrel 600mg.

NSTEMI: Zuerst Ausschluss nicht-koronarer Ursachen

Bei typischer Angina pectoris und Troponin-Auslenkung: loading mit Ticagrelor 180mg oder Clopidogrel 600mg oder kein loading (Rücksprache)

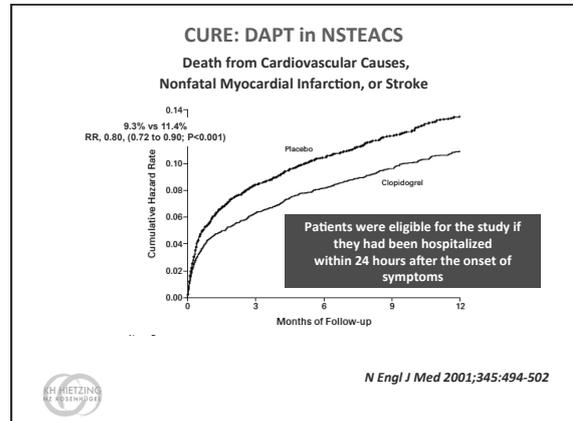
Bei Troponinauslenkung ohne Erwartung einer akuten Koronarstenose bzw –occlusion: kein loading.

Wie sinnvoll ist noch Preloading bei ACS? – Sicht des Interventionisten

G. Delle-Karth, Wien

Wie sinnvoll ist noch Preloading bei ACS? – Sicht des Interventionisten

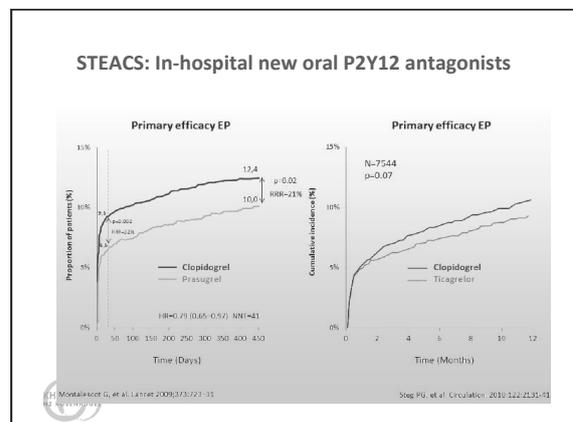
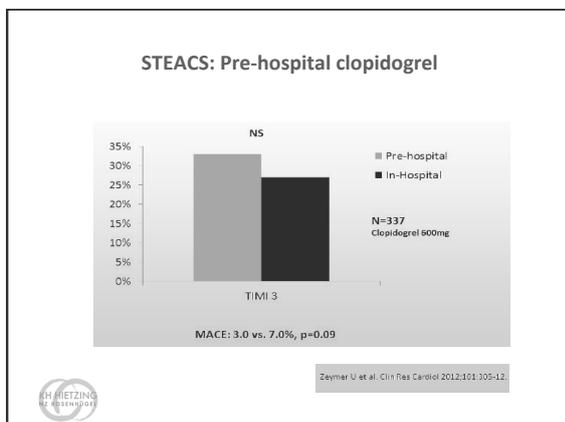
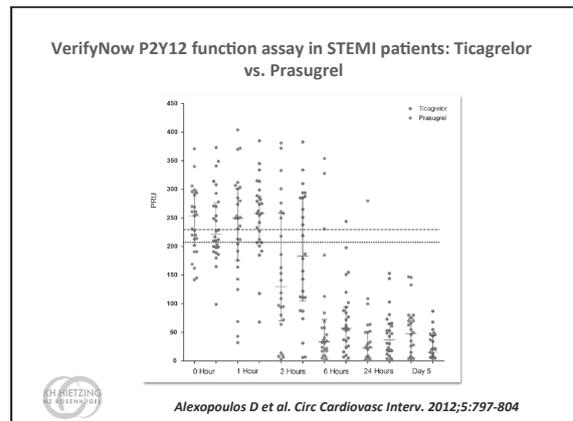
georg.delle-karth@wienkav.at

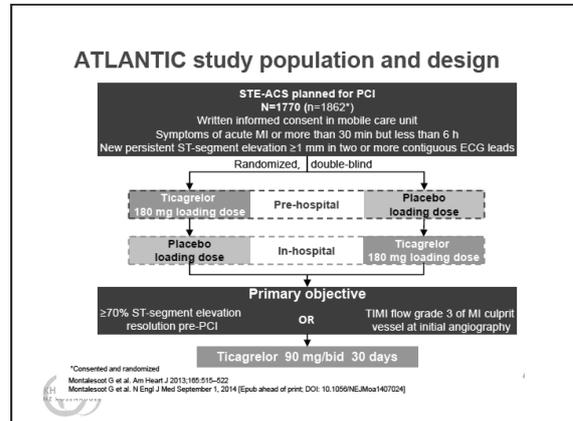
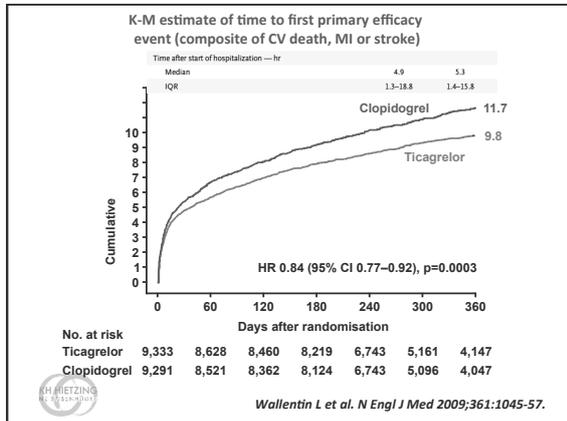



ADP-Rezeptorblocker

Drug	Inhibition of Platelet Aggregation to ADP*	Metabolism to Active Form	Time to Peak Effect	Consistency	Reversibility	Offset of Action
Clopidogrel 300 mg	~30%	2-step hepatic metabolism	4-6 h	+	Irreversible	~5 d
Clopidogrel 600 mg	~40%	~4 h	++	~5 d		
Prasugrel 60 mg	75%-80%	1-step hepatic metabolism	1-2 h	+++	Irreversible	~5 d
Ticagrelor 90 mg twice/d	75%-80%	Direct acting	1-2 h	+++	Reversible	1-2 d

*Data from multiple studies; no head-to-head comparisons of novel agents

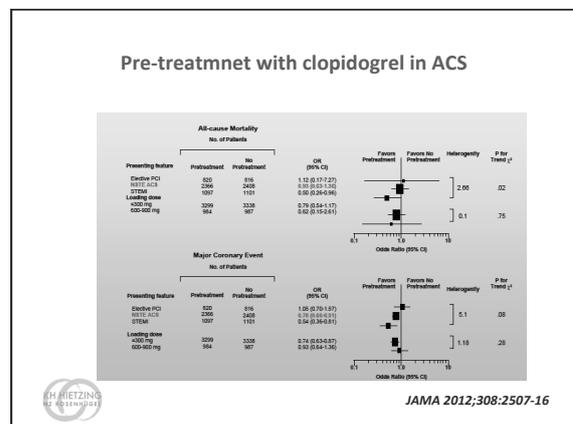
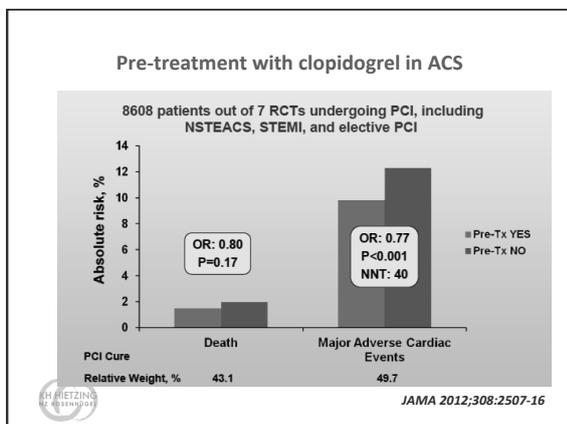
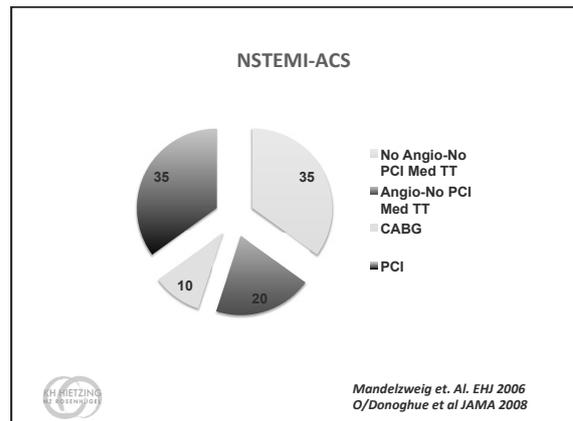


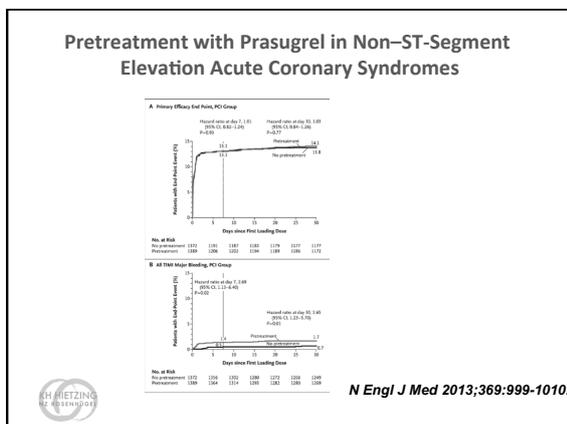
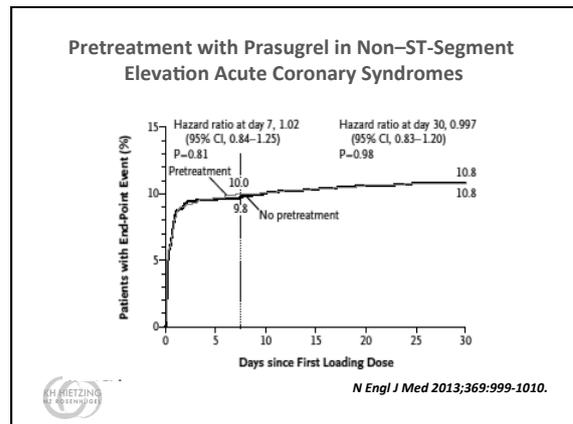
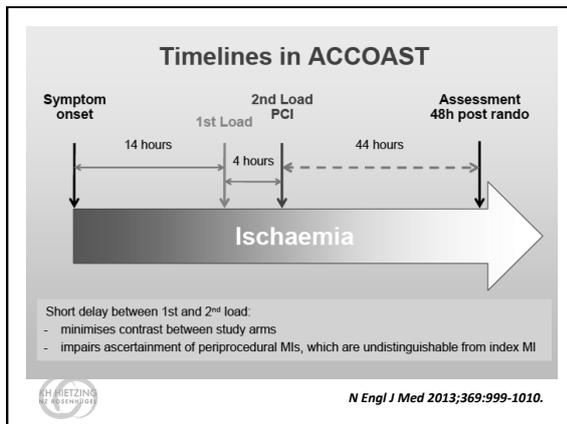
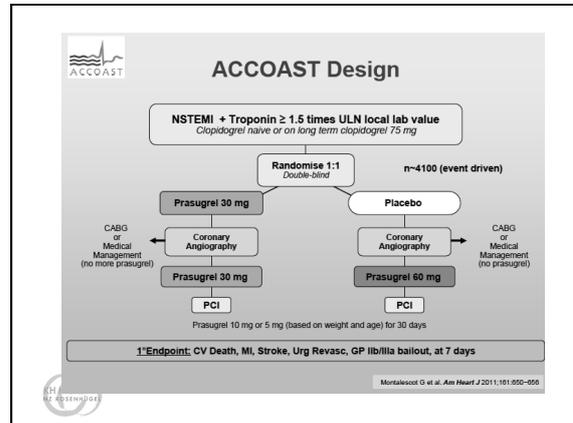
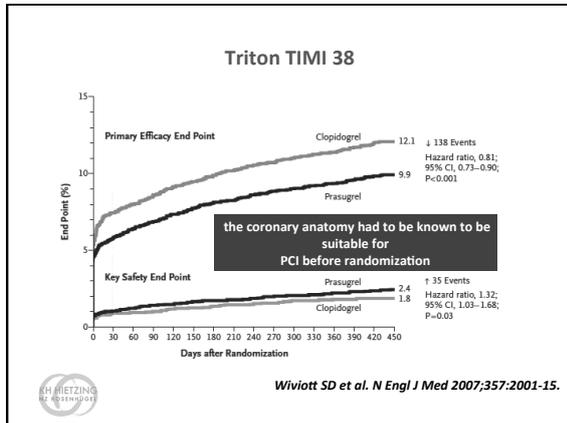
DAPT: Pre-hospital treatment with oral antiplatelet agents (vs. in-hospital)

STEMI

- Fehldiagnosen selten
- Akute Bypass-Operationen sehr selten
- P2Y12 benötigen einige Stunden zum Wirkeintritt

ATLANTIC-Daten





Pre-loading mit oralen Plättchenhemmern

- Logisch bei STEACS und PPCI aber ohne Evidenz
- Evidenz für "preloading" bei NSTEMACS?

= Risikostratifiziertes Vorgehen

ACS Patienten unter dualer Plättchentherapie – aus herzchirurgischer Sicht

S. Sandner, Wien



Key Issues

- Individual risk stratification of ischemia vs. bleeding
- Time interval from treatment discontinuation to CABG
- Type of P2Y₁₂ receptor inhibitor
 - Clopidogrel
 - Ticagrelor (Brilique®)
 - Prasugrel (Efiect®)
- Absence of robust evidence from RCTs



Universitätsklinik für Chirurgie
Klinische Abteilung für Herzchirurgie

Sigrid Sandner



ACS Patienten unter dualer Plättchentherapie – aus herzchirurgischer Sicht

Sigrid Sandner

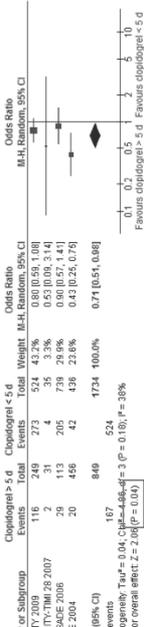


Universitätsklinik für Chirurgie
Klinische Abteilung für Herzchirurgie



Clopidogrel Discontinuation >5 Days Vs. <5 Days

- Major bleeding after >5d vs. <5d clopidogrel discontinuation before CABG

Study or Subgroup	Clopidogrel > 5 d		Clopidogrel < 5 d		Odds Ratio	M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ACTIVITY 2008	110	249	273	524	0.80 [0.58, 1.09]	
CLARITY-TIMI 38 2007	10	113	205	739	0.80 [0.57, 1.11]	
CRUSADE 2008	29	113	739	2839	0.43 [0.25, 0.75]	
CRUSADE 2004	20	456	42	438	0.43 [0.25, 0.75]	
Total (95% CI)	167	849	1774	100.0%	0.71 [0.51, 0.98]	
Total events	167		524			
Heterogeneity: Tau² = 0.04, Chi² = 4.68, df = 3 (P = 0.19), I² = 38%						
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.008)						

→ For patients subsequently referred for CABG a **minimum discontinuation period of 5 days should be observed** to minimize incidence of bleeding and bleeding related complications.



Universitätsklinik für Chirurgie
Klinische Abteilung für Herzchirurgie

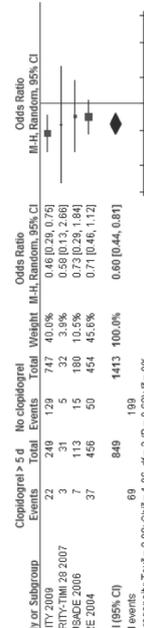
Sigrid Sandner

J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:3092-8.



Clopidogrel Discontinuation >5 Days Vs. No Clopidogrel

- Composite endpoint of mortality and myocardial infarction after >5d clopidogrel discontinuation vs. no clopidogrel before CABG

Study or Subgroup	Clopidogrel > 5 d		No clopidogrel		Odds Ratio	M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
ACTIVITY 2008	22	128	7	40	0.66 [0.13, 2.99]	
CLARITY-TIMI 38 2007	7	31	15	30	3.18%	
CRUSADE 2008	7	113	15	180	10.5%	
CRUSADE 2004	37	456	50	454	45.5%	
Total (95% CI)	69	849	1413	100.0%	0.60 [0.44, 0.81]	
Total events	69		199			
Heterogeneity: Tau² = 0.00, Chi² = 0.05, df = 3 (P = 0.99), I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 3.34 (P = 0.0009)						

→ Patients who present with ACS should be **pretreated with DAPT** that includes P2Y₁₂ inhibitor (clopidogrel).



Universitätsklinik für Chirurgie
Klinische Abteilung für Herzchirurgie

Sigrid Sandner

J Thorac Cardiovasc Surg 2014;148:3092-8.

PLATO trial - Efficacy Outcomes Among Patients Undergoing CABG

• Occurrence of primary endpoint (CV death, MI or stroke): 13.1% (clopidogrel) vs. 10.6% (ticagrelor) (p=n.s.)
 • Difference in composite outcome driven by **reduction in CV death**: 7.9% (clopidogrel) vs. 4.1% (ticagrelor) (p<0.01)

HR: 0.60 (95% CI = 0.32-0.88), p < 0.01
 Months from CABG procedure: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
 No. at risk: Clopidogrel (629, 593, 557, 491, 415, 291, 119), Ticagrelor (629, 595, 539, 472, 404, 289, 130)

J Am Coll Cardiol 2011;57:672-84.

Universitätsklinik für Chirurgie
Klinische Abteilung für Herzchirurgie

Sigrid Sandner

PLATO trial - Efficacy Outcomes Among Patients Undergoing CABG

• **Reduction in total mortality** after CABG: 9.7% (clopidogrel) vs. 4.7% (ticagrelor) (p<0.01)

HR: 0.48 (95% CI = 0.32-0.71), p < 0.01
 Months from CABG procedure: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12
 No. at risk: Clopidogrel (629, 593, 557, 491, 415, 291, 119), Ticagrelor (629, 595, 539, 472, 404, 289, 130)

J Am Coll Cardiol 2011;57:672-84.

Universitätsklinik für Chirurgie
Klinische Abteilung für Herzchirurgie

Sigrid Sandner

Ticagrelor Vs. Clopidogrel in ACS Patients - Incidence of CABG-Related Major Bleeding

P=0.52, P=0.02, P=0.40, P=0.076, P=0.049, P=0.068, P=0.002
 Incidence of major bleeding (%): 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65
 Days: 0-24h, 24-48h, 48-72h, 72-96h, 96-120h, 120h, More than 120h
 Total (n=2244)

• Overall significantly less CABG-related major bleeding with ticagrelor (12.9%) vs. clopidogrel (17.6%) (p=0.002)

Eur Heart J Advance Access publ. Sep 1 2015.

Universitätsklinik für Chirurgie
Klinische Abteilung für Herzchirurgie

Sigrid Sandner

Expert Position: Management of Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing CABG

Table 1 Management of antiplatelet therapy before coronary artery bypass grafting surgery

Assessment of the risk of bleeding and ischaemia is recommended when making the decision of CABG surgery (whether with aspirin or DAPT).

Low-dose ASA (75–160 mg daily) should be maintained in patients undergoing CABG surgery.

In patients with increased bleeding risk and in those who refuse blood transfusion, cessation of ASA 3–5 days before surgery is recommended based on individualized assessment of ischaemic and bleeding risks.

In patients on P2Y₁₂ inhibitors who need CABG, it is recommended to postpone surgery for 5 days after interruption of ticagrelor or clopidogrel, and 7 days for prasugrel, unless the patient is at high risk of ischaemic events.

I C 3,5,10
 I C 10,11
 I B 12,13

Eur Heart J 2014;35:1510-14.

Universitätsklinik für Chirurgie
Klinische Abteilung für Herzchirurgie

Sigrid Sandner

Postinterventionelles Therapiemanagement bei ACS Patienten

F. Weidinger, Wien

Das postinterventionelle Therapiemanagement bei ACS Patienten umfasst folgende Entscheidungen, entsprechend den kürzlich beim ESC Kongress in London vorgestellten **NSTE-ACS Leitlinien 2015**:

1) Art und Dauer der dualen Antiplättchentherapie (DAPT):

- Die DAPT sollte prinzipiell für 12 Monate eingehalten werden (I A), unabhängig von konservativer oder interventioneller Therapie.
- Bei erhöhtem Blutungsrisiko (HAS- \leq BLED Score \geq 3) kann diese auf 3-6 Monate verkürzt werden (IIb A).
- Die Gabe eines P2Y12 Inhibitors (Clopidogrel, Ticagrelor oder Prasugrel) zusätzlich zu ASS über die Dauer von 12 Monaten hinaus kann nach sorgfältiger Abwägung des individuellen ischämischen und des Blutungs-Risikos erwogen werden (IIb A).
- Bei dringlicher nicht-kardialer Op.-Indikation kann die Unterbrechung der DAPT nach 1 Monat bei BMS und nach 3 Monaten bei DES Implantation erwogen werden (IIb C).

2) Lebensstilmodifikation einschliesslich ambulante oder stationäre Rehabilitation (IIa A), um Adhärenz und Nachhaltigkeit der Massnahmen zu erhöhen.

3) Behandlung der Risikofaktoren:

- **Diastol. Blutdruck Ziel <90 mmHg empfohlen (<85 bei Diabetes) (I A)**
- **Systol. Blutdruck Ziel von <140 mmHg sollte erwogen werden (IIa A)**

4) Etablierung einer adäquaten Statintherapie: Hochdosis-Statintherapie so früh wie möglich, unabhängig vom Ausgangs-Cholesterinwert; Bestimmung eines Lipidprofils als Ausgangswert.

5) Initiierung der pharmakologischen Therapie nach ACS:

- **ACE-Hemmer (ARB als Alternative)** in Pat. mit LVEF \leq 40% oder HI, HT oder Diabetes I A
- **Beta-Blocker** in Pat. Mit LVEF \leq 40%, sofern keine KI. I A
- **Mineralocorticoid Rezeptor Antagonisten** in Pat. Mit LVEF \leq 35% und HI oder Diabetes, aber fehlender signifikanter Niereninsuff. (Kreat. $<$ 2.5 für Männer; $<$ 2.0 für Frauen) oder Hyperkaliämie ($<$ 5.0 mmol/L) I A

6) Notwendigkeit einer sog. Tripletherapie (VHF, rezente VTE, LV Thrombus, mechanische Herzklappe)

- Nach PCI mit Stent: DAPT als Alternative zu Tripelth. bei CHA₂DS₂-VASc von 1 (Männer) und 2 (Frauen) IIa C
- Niedriges Blutungsrisiko (HAS-BLED \leq 2): OAK + ASS + Clopidogrel für 6 Mo, gefolgt von OAK + ASS oder Clopidogrel bis 12 Mo IIa C
- Hohes Blutungsrisiko (HAS-BLED \geq 3): Tripelth. Für 1 Mo, gefolgt von OAK + ASS oder Clopidogrel IIa C
- Wenn DOAC als Teil der Tripelth., dann Niedrigdosis: Dabigatran 2x110mg, Rivaroxaban 1x15mg, Apixaban 2x2.5

Myokardiale Revaskularisierungsleitlinien

A. Niessner, Wien

Die 2014 erschienen gemeinsamen Leitlinien der europäischen Herzgesellschaft (ESC) und der Gesellschaft für Herz-Thoraxchirurgie (EACTS) über myokardiale Revaskularisierung stechen durch ihre ungewöhnliche Länge hervor. Folgende Schwerpunkte und Neuerungen dieser Leitlinien werden im Rahmen dieser Präsentation besprochen:

- Wann und welchen nicht-invasiven Test zur Abklärung von Thoraxschmerzen
- Welche Ziele werden bei einer Koronarintervention im Rahmen einer stabilen koronaren Herzkrankheit verfolgt - Verbesserung der Prognose oder der Symptomatik?
- Perkutane Koronarintervention versus Bypassoperation? Entscheidung durch ein interdisziplinäres Herzteam.
- Risikostratifizierung als Grundlage für die Entscheidung der Dringlichkeit einer Koronarintervention im Akuten Koronarsyndrom
- Interventionsstrategien: Soll ich weitere signifikante koronare Stenose (non-culprit lesions) im Rahmen der Akutintervention mitversorgen?
- Interventionstechnik: Der Stellenwert des radialen Zugangs
- Medikamentöse Therapie während und nach einer Koronarintervention

Sponsoren

Astra Zeneca, Daiichi-Sankyo, Kwizda, Menarini, Pfizer, Takeda