

Duale Antiplättchentherapie (DAPT)

Langzeit-DAPT – Wer, warum und wie lange?

Die duale orale Antiplättchentherapie (DAPT) ist sowohl für die Prävention der koronaren Stentthrombose als auch für den langfristigen Schutz vor erneuten kardiovaskulären Ereignissen von entscheidender Bedeutung. Die Dauer dieser Behandlung ist im Hinblick auf das Blutungsrisiko des Patienten ein stets aktuelles Thema. Am Satellitensymposium von ASTRA-ZENECA anlässlich des Cardiology Update 2017 äusserten sich zwei namhafte Experten zu diesem Thema.

Risikowahrnehmung nach Myokardinfarkt – müssen wir den Stent oder den Patienten schützen?

Blutplättchen sind essentiell für die intravaskuläre Thrombusbildung und für die Hämostase. Die intravaskuläre Thrombusbildung ist an der Stentthrombose und dem Myokardinfarkt nach akutem Koronarsyndrom und PCI beteiligt. Eine schnelle und effektive Plättcheninhibition ist deshalb bei ACS-Patienten unverzichtbar. Die Frage stellt sich allerdings: Wie lange? Dies hielt Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher, Zürich, einleitend fest.

Die Stentthrombose ist eine lebensbedrohliche Komplikation der perkutanen Koronarintervention. Durch die duale Plättchenaggregationshemmung können Stentthrombosen deutlich reduziert werden. In der ISIS-2-Studie wurde bei 17187 STEMI-Patienten eine signifikante Senkung vaskulärer Todesfälle sowohl mit Aspirin als auch mit Streptokinase erreicht. Beide Medikamente zusammen senkten das Risiko für vaskuläre Mortalität wesentlich stärker. Streptokinase allein war mit einer Zunahme an Blutungen, die eine Transfusion notwendig machten, verbunden. Aspirin allein ging ohne vermehrte Blutungen einher.

Mit der Weiterentwicklung der Stents hat sich die Inzidenz der Stentthrombose verringert. So beträgt sie nach 3 Jahren bei Drug Eluting Stents der 1. Generation 2.5%, bei Bare Metal Stents 1.5% und bei Drug Eluting Stents der 2. Generations 1.0%. Faktoren, die zum Auftreten von Stentthrombosen beitragen sind Patienten-bezogen, Prozedur-bezogen und solche, die den Stenttyp betreffen.

DAPT nach PCI: Welche Kombination und wie lange?

Wann soll man bei ACS-Patienten mit einer DAPT beginnen (Pre-Loading)?

«Pre-Loading» bei STEMI: Im ATLANTIC-Trial reduzierte die Gabe von Ticagrelor vor der Hospitalisierung die Stentthrombose gegenüber der Gabe im Spital dauerhaft (30 Tage) um 80% (Odds Ratio 0.19). Eine Metaanalyse über 37814 Patienten ergab eine Senkung der Gesamtmortalität bei Vorbehandlung gegenüber ohne Vorbehandlung von 50% und eine Senkung schwerer Koronareignisse von 46%. Schwere Blutungen traten bei elektiver PCI ohne Vorbehandlung gegenüber mit Behandlung um 18% häufiger auf. Die Revaskularisierungs-Guidelines empfehlen ein Pre-Loading mit einem P2Y12-Inhibitor beim ersten medizinischen

Kontakt (I/B). Prasugrel (60 mg Loading-Dosis, 10 mg täglich) ist empfohlen, wenn keine Kontraindikation vorliegt (I/B). Ticagrelor (180 mg Loading-Dosis, 90 mg zweimal täglich), wenn keine Kontraindikation (I/B) und Clopidogrel (600 mg loading Dosis und 75mg täglich), nur wenn Prasugrel oder Ticagrelor nicht verfügbar oder kontraindiziert sind (I/B).

Im ACCOAST-Trial dagegen ergab das Pre-Loading mit Prasugrel bei NSTEMI keine Verbesserung des Outcomes.

Die DAPT soll das Risiko für Stentthrombose, Myokardinfarkt und Todesfall verringern. Sie trägt aber ein höheres Risiko für Blutung. Zwischen Ischämie und Blutung gibt es eine Balance (Tab. 1).

TAB. 1		Gleichgewicht zwischen Ischämie und Blutung		
		Ischämisches Risiko		
		Niedrig	Mittel	Hoch
Blutungsrisiko	Niedrig	6 Monate	12 Monate	≥30 Monate
	Mittel	3-6 Monate	6-12 Monate	12 Monate
	Hoch	≤3 Monate	3-6 Monate	6-12 Monate

Randomisierte kontrollierte Studien, die DAPT während weniger als 12 Monaten mit 12 Monaten oder länger verglichen, zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Komposit-Endpunkten (Binder und Lüscher Eur Heart J 2015). Der Vergleich einer DAPT mit Aspirin allein während 12 oder 30 Monaten nach Einsetzen eines Drug Eluting Stents zeigte, dass die DAPT nach mehr als einem Jahr gegenüber Aspirin allein das Risiko einer Stentthrombose oder eines schweren kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Ereignisses signifikant verringerte, aber mit einer Blutungszunahme einherging.

Zur Vorhersage, welche Patienten über ein Jahr hinaus auf einer DAPT bleiben sollten, wurde der DAPT-Score entwickelt, der Alter, Diabetes, vorheriger MI oder PCI, Stent-Durchmesser < 3 mm, Stent oder Venentransplantat und Anamnese für Herzinsuffizienz oder LVEF < 30% umfasst.

Fortsetzung der DAPT über 12 Monate hinaus – welches Vorgehen beim akuten Koronarsyndrom?

Clopidogrel 75 mg/d, Ticagrelor 90 mg oder 60 mg oder Prasugrel 10 mg/d? Im PEGASUS-Trial hat sich Ticagrelor 60 mg als ebenbürtig zu 90mg in der Inhibition der Plättchenfunktion erwiesen. Es ging aber mit weniger Blutungen einher. In dieser Studie wurde kein Unterschied in der Wirksamkeit von Ticagrelor in verschiedenen Subgruppen, einschliesslich Alter, Geschlecht, Rasse, Gewicht, Diabetes, Niereninsuffizienz, Mehrgefäss KHK, MI-Typ, vorherige PCI oder Aspirin-Dosis beobachtet.

FAZIT:

► Die mechanische Bearbeitung an Koronararterien aktiviert Blutplättchen

- ▶ Die vaskuläre Verletzung stimuliert die Thrombusbildung zusätzlich
- ▶ Die Aktivierung der Blutplättchen ist ein hauptsächlichlicher Einflussfaktor des Koronarverschlusses bei Stentthrombose
- ▶ Nach akutem Koronarsyndrom bleibt die MACE-Ereignisrate hoch (10–15% im ersten Jahr) und dies setzt sich weiter fort
- ▶ Eine wirksame Plättcheninhibition ist somit während und nach PCI wesentlich
- ▶ Die verlängerte DAPT reduziert MACE in einer Vielzahl von Patientengruppen
- ▶ Plättcheninhibition kann schwere Blutung verursachen – verlängerte DAPT-Behandlung muss somit individualisiert werden

Langzeit-DAPT nach Myokardinfarkt: Was sagen die Daten?

Die Daten der GRACE UK-Belgian Study, der PLATO-Studie und von PEGASUS-TIMI 54 wurden von **Prof. Dr. med. Evangelos Giannitsis**, Heidelberg, vorgestellt. GRACE UK-Belgian untersuchte das Langzeitoutcome bei Patienten mit ACS (STEMI und NSTEMI) und instabiler Angina Pectoris ohne Biomarkerer-



Prof. E. Giannitsis

höhung, um die Hypothese zu testen, dass der GRACE-Risikoscore Mortalität und Tod/MI nach 5 Jahren voraussagt. Der GRACE-Risikoscore sagt frühen und 5-Jahres-Tod und kardiovaskulären Tod/MI voraus. Fünfjahresmortalität und Morbidität waren nach NSTEMI und STEMI gleich häufig. Die Krankheitsbelastung ist hoch und die substantielle Mortalität in NSTEMI ist unterschätzt. Die Studie weist auf

die Bedeutung hin, neue Ansätze zur Verringerung des Langzeitrisikos zu verfolgen.

Die PLATO-Studie zeigte, dass Ticagrelor bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit oder ohne ST-Erhebung die Todesrate an vaskulären Ursachen, Myokardinfarkt und Schlaganfall über

12 Monate gegenüber Clopidogrel signifikant senkte ohne signifikante Zunahme an schweren Blutungen, aber Ticagrelor ging mit einer höheren Rate an schweren Blutungen einher, die nicht mit der koronaren Intervention zusammenhängen.

Als dritte Studie wurde die bereits durch Prof. Lüscher gezeigte PEGASUS TIMI 54 -Studie präsentiert.

Fazit

- ▶ Ticagrelor 60mg BID > 1 Jahr nach MI reduzierte das ischämische Risiko bei Risikopatienten.
- ▶ Die Identifikation idealer Kandidaten ist eine Herausforderung. Die Einschlusskriterien erlauben, Risikopatienten zu identifizieren, die von einer verlängerten DAPT mit Ticagrelor 2 x 60mg profitieren.
- ▶ Basierend auf einer Analyse des IQWiG-Instituts schrieb der G-BA Bundesausschuss (das oberste Beschlussgremium im Gesundheitswesen in Deutschland) der DAPT mit Ticagrelor eine nicht nur geringe Verbesserung des relevanten Nutzens zu.
- ▶ Blutungen und andere Nebeneffekte beeinträchtigen den Nutzen nicht (G-BA)
- ▶ Die Kenntnis der Schwere der KHK und der Komplexität der koronaren Intervention ist wichtig und sollte zur Zeit der Beschlussfindung für eine verlängerte DAPT nach 12 Monaten beispielsweise in Form eines Informationsbriefes bei Entlassung des Patienten zur Verfügung stehen
- ▶ Ein spezifischer PEGASUS-Score könnte das Gleichgewicht zwischen Nutzen und Schaden weiter optimieren
- ▶ «Gestalt» (Erscheinungsbild) könnte deshalb eine einfache Alternative zur Risikoabschätzung darstellen, wie der Referent feststellte.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Satellitensymposium ASTRAZENECA «Long-term dual antiplatelet therapy – Who, why, for how long? Anlässlich des Cardiology Update 2017 in Davos, 14. Februar 2017.