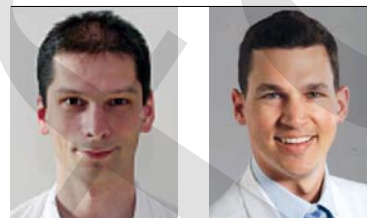


Klinische Herausforderung

# Vorhofflimmern und koronare Herzkrankheit

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung im klinischen Alltag und aufgrund der weiten Überlappung der Risikofaktoren mit denjenigen für die koronare Herzkrankheit ist die Prävalenz für Patienten mit beiden Erkrankungen sehr hoch. Die sorgfältige Evaluation vor der individuellen Entscheidung der Zusammensetzung und Dauer der Therapie ist essentiell. In diesem Artikel werden wir einen Überblick über die aktuelle Evidenz und der daraus entstehenden Empfehlungen zur Risikostratifizierung und Auswahl der antithrombotischen Therapie bei Patienten mit KHK und VHF geben – mit dem Schwerpunkt auf Patienten mit frischem akuten Koronarsyndrom oder perkutaner Koronarintervention.



**Dr. med. Nikola Kozuharov**  
Basel

**Prof. Dr. med. Michael Kühne**  
Basel



**La fibrillation auriculaire est le trouble du rythme le plus courant dans la routine clinique et, en raison du large chevauchement des facteurs de risque avec ceux de la maladie coronarienne, la prévalence pour les patients atteints des deux maladies est très élevée. L'évaluation minutieuse avant la décision individuelle de la composition et de la durée de la thérapie est essentielle. Dans cet article, nous donnerons un aperçu des données probantes actuelles et des recommandations qui en résultent pour la stratification du risque et la sélection d'un traitement antithrombotique chez les patients atteints de coronaropathie coronarienne ou d'une intervention coronarienne percutanée, en mettant l'accent sur les patients présentant un syndrome coronarien aigu frais ou une intervention coronarienne percutanée.**

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Rhythmusstörung im klinischen Alltag und betrifft 1-2% der Bevölkerung (1). Darüber hinaus wird unter anderem aufgrund der demographischen Entwicklung mit höherer Lebenserwartung in den nächsten 40 Jahren eine Verdoppelung bis Verdreifachung der Prävalenz erwartet (1, 2). Von zentraler Bedeutung für die VHF-Patienten ist das Risiko für thromboembolische Ereignisse. Dieses Risiko bestimmt die Indikation für orale Antikoagulation (OAK) und wird nach

Berücksichtigung von Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter, Diabetes mellitus, St n. cerebrovaskulärem Insult (CVI), Gefässkrankheit und Geschlecht im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score wiedergegeben (3). Diese Risikofaktoren überlappen sich grossteils auch mit denjenigen für die koronare Herzkrankheit (KHK). Entsprechend ist ihre Prävalenz unter Patienten mit VHF sehr hoch und erreicht 20-45% (4, 5). Des Weiteren werden sich von dieser Patientenpopulation im Verlauf bis 45% einer koronaren Revaskularisation unterziehen (6, 7), bis zu 30% der Patienten mit VHF werden auch ein akutes Koronarsyndrom (ACS) erleiden (8). Dies verkompliziert das medikamentöse Management, indem auf der einen Seite neben der Indikation für OAK grundsätzlich auch die Notwendigkeit für eine doppelte Plättchenaggregationshemmung (DAPT) entsteht. Auf der anderen Seite geht die zusätzliche Gabe von DAPT zur OAK mit einer deutlichen Erhöhung des Blutungsrisikos einher (5, 9, 10). Deswegen ist die sorgfältige Evaluation vor der individuellen Entscheidung der Zusammensetzung und Dauer dieser Therapie notwendig.

## Evidenz aus randomisierten Studien

Die Daten aus den randomisierten Studien WOEST (What Is the Optimal Antiplatelet & Anti-coagulant Therapy in Patients With Oral Anticoagulation and Coronary Stenting study), ISAR-TRIPLE (Triple-Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation), PIONEER AF-PCI (A Study Exploring Two Strategies of Rivaroxaban and One of Oral Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Who Undergo Percutaneous Coronary Intervention) und RE-DUAL PCI (Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple-Therapy With Warfarin in Patients With AF That Undergo a PCI With Stenting) geben wertvolle Informationen zur klinischen Anwendung der OAK mit DAPT (Triple-Therapie) - ihre Ergebnisse bieten Vergleiche zu ihrer Zusammensetzung und Dauer und lassen Rückschlüsse über die Sicherheit mit möglichen Blutungskomplikationen ziehen. Für Ischämieereignis-Endpunkte besitzen diese Studien wiederum nicht ausreichende statistische Power (11). Die Ergebnisse aus COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) haben das Potenzial, das Management der Patienten mit VHF und stabiler KHK zu vereinfachen.

TAB. 1	Hochrisikomerkmale für ischämische Ereignisse nach Stenting (14)
	▶ Vorherige Stentthrombose bei adäquater Thrombozytenaggregationshemmung
	▶ Stenting der letzten offenen Koronararterie
	▶ Diffuse Mehrgefässerkrankung, vor allem bei Diabetikern
	▶ Chronische Nierenerkrankung (z.B. bei Kreatinin Clearance <60mL/min)
	▶ Mehr als zwei implantierte Stents
	▶ Mehr als zwei behandelte Läsionen
	▶ Bifurkation mit zwei implantierten Stents
	▶ Gesamtlänge des Stents > 60 mm
	▶ Behandlung einer chronischen Totalokklusion (CTO)

**WOEST-Studie**

In der WOEST Studie (2013) wurden 573 Patienten mit etablierter oraler Antikoagulation unmittelbar nach PCI (perkutaner Koronarintervention) eingeschlossen. Sie wurden 1:1 für die zusätzliche Gabe von Clopidogrel 75 mg täglich alleine oder DAPT (Clopidogrel mit Aspirin) randomisiert. Erwähnenswert ist, dass nur 69% der Patienten Vorhofflimmern als Indikation für die orale Antikoagulation hatten, bei 25% wurde die PCI bei ACS durchgeführt. Nach Einsatz von Bare Metal Stents (BMS) wurde Plättchenaggregationshemmung für 1 Monat gegeben und nach Drug-Eluting Stents (DES) – für 12 Monate. Nach einem medianen Follow-up von ca. 1 Jahr zeigte sich bei den Blutungen (primärer Endpunkt) ein deutlicher Vorteil für die Patienten mit OAK und Clopidogrel alleine (ohne Aspirin) verglichen mit der Triple-Therapie-Gruppe (19.4% versus 44.4%,  $p < 0.0001$ ).

**ISAR Triple-Studie**

Die ISAR Triple Studie (2015), beschäftigte sich mit der Frage der optimalen Dauer der Triple-Therapie. Es wurden 614 Patienten mit Vitamin K-Antagonisten (VKA) und Aspirin nach PCI für die zusätzliche Gabe von Clopidogrel für 6 Wochen oder 6 Monate randomisiert. In der Studie war Vorhofflimmern die Indikation für die OAK bei 84% der Patienten, ein Drittel erhielt eine PCI aufgrund eines ACS. Nach 9-monatigem Follow-up zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Gruppen - sowohl beim kombinierten primären Endpunkt von Myokardinfarkt (MI), CVI oder schwerer Blutung, als auch beim sekundären Endpunkt von kardiovaskulärem Tod, MI oder ischämischem CVI (8, 12). Die Studie war ein wichtiger Hinweis, dass eine kürzere Triple-Therapie sinnvoll ist.

**PIONEER AF-PCI-Studie**

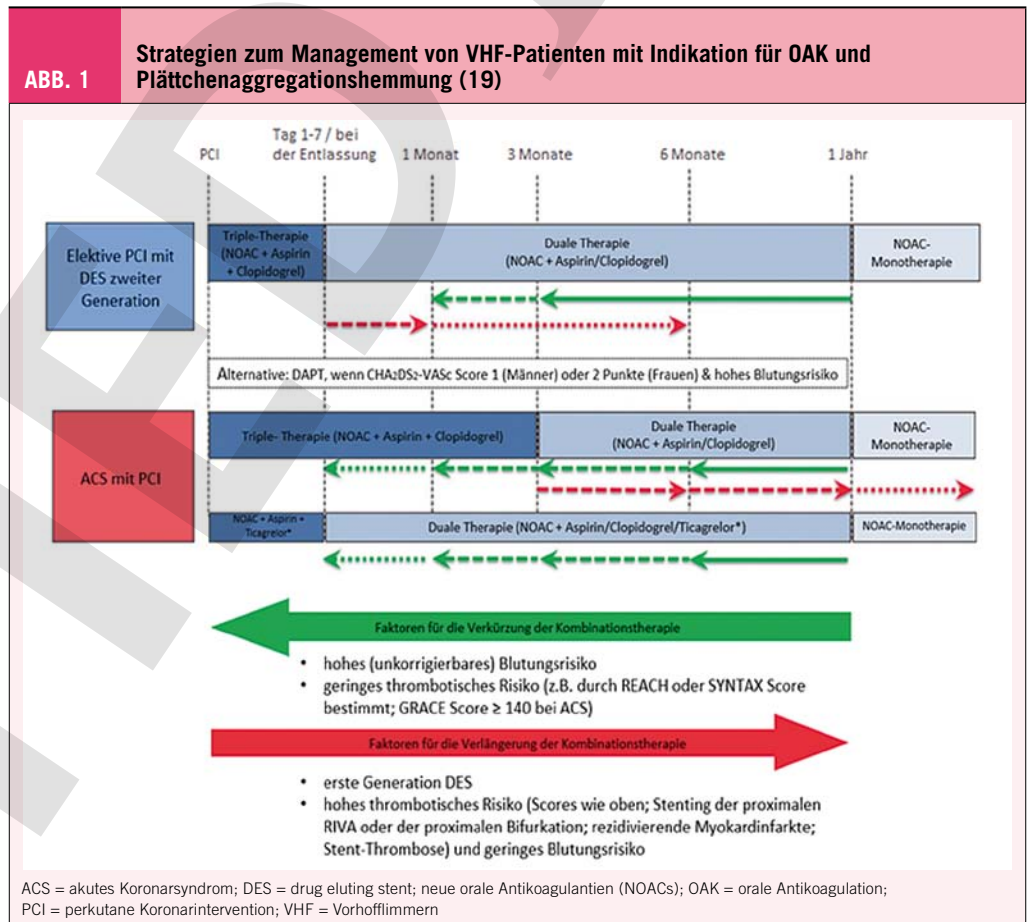
In PIONEER AF-PCI (2016) wurden 2124 Patienten eingeschlossen, um 3 Behandlungsstrategien zu vergleichen: 1. Rivaroxaban niedrig dosiert (15 mg einmal täglich) plus Clopidogrel; 2. Triple-Therapie mit Rivaroxaban sehr niedrig dosiert (2.5 mg zweimal täglich) und DAPT für 1, 6 oder 12 Monate; 3. Triple-Therapie mit VKA und DAPT für 1,6 oder 12 Monate. Bei 98% der Patienten bestand die DAPT aus Aspirin und Clopidogrel. Nach Follow-up von 12 Monaten waren die Behandlungsstrategien mit Rivaroxaban im Vergleich zur VKA Gruppe mit weniger Blutungen assoziiert. Um einen Unterschied hinsichtlich ischämischen Ereignissen zu zeigen, besaß die Studie nicht ausreichend statistische Power (13), allerdings waren die major adverse cardiovascular events (MACE) und die gefürchteten Stent-Thrombosen gleich häufig in den 3 Gruppen. Bezüglich der Studienmedikation

ABB. 2	Ungünstiges Patientenprofil für eine Kombination oraler Antikoagulation und Plättchenaggregationshemmung (14)
	▶ Kurze Lebenserwartung
	▶ Aktives Malignom
	▶ Schlechte Compliance
	▶ Eingeschränkte Kognition
	▶ Terminale Niereninsuffizienz
	▶ Fortgeschrittenes Alter
	▶ schwere Blutung / hämorrhagischer Schlaganfall in der Vorgeschichte
	▶ Chronischer Alkoholmissbrauch
	▶ Anämie
	▶ Klinisch relevante Blutungen unter dualer antithrombotischer Therapie

ist zu sagen, dass die Dosierung von Rivaroxaban mit 2,5 mg zweimal täglich in der Schweiz weiterhin nicht zugelassen ist (14, 15).

**REDUAL PCI-Studie**

In REDUAL PCI (2017) wurden 2725 Patienten mit VHF kurz nach PCI eingeschlossen. Sie wurden zur Triple-Therapie (VKA + Clopidogrel + Aspirin) oder zur dualen Therapie mit Dabigatran (110 mg oder 150 mg zweimal täglich) und Clopidogrel randomisiert. Bei der Hälfte der Patienten war ACS die Indikation für die PCI. Der primäre Endpunkt war eine schwere oder klinisch relevante kleine Blutung, welche verglichen mit VKA seltener in den Gruppen unter Dabigatran auftraten – entsprechend für die Dosierungen 110 mg und 150 mg täglich waren es 26.9% versus 15.4% ( $p < 0.001$ ) und 25.7% versus 20.2%



( $p < 0.001$ ). Der Sekundäre Endpunkt (Tod, thrombembolische Ereignisse, ungeplante Revaskularisation) war in beiden Dabigatran-Gruppen nicht signifikant unterschiedlich von der VKA-Gruppe (16).

### COMPASS-Studie

Im Unterschied zu den bereits vorgestellten Studien, wurden in COMPASS (2017) KHK-Patienten ohne VHF und ohne frische ACS oder PCI eingeschlossen. Randomisiert wurden 27,395 Patienten in drei Gruppen: 1. Rivaroxaban 2.5 mg zweimal täglich und Aspirin; 2. Rivaroxaban 5 mg zweimal täglich; 3. Standardtherapie mit Aspirin. Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, MI und CVI. Nach mittlerem Follow-up von 23 Monaten wurde die Rekrutierung vorzeitig terminiert, nachdem signifikant weniger Patienten der Gruppe mit Rivaroxaban plus Aspirin im Vergleich zu denjenigen mit Aspirin alleine den primären Endpunkt erreichten (4.1% vs. 5.3%,  $p < 0.0001$ ). Diese Daten sind relevant, da sie die erste solide Evidenz für den Einsatz der neuen oralen Antikoagulantien (NOACs) bei der stabilen KHK (ohne Vorhofflimmern) liefern. Sie unterstützen aber auch die bereits etablierte und von den Richtlinien empfohlene Strategie, bei Patienten mit Vorhofflimmern und gleichzeitig stabiler KHK, keinen zusätzlichen Plättchenaggregationshemmer zu geben (14).

### Laufende Studien

Mit grossem Interesse werden die Ergebnisse der randomisierten Studien AUGUSTUS und ENTRUST-AF-PCI erwartet. In AUGUSTUS wird der sichere Einsatz von Apixaban nach PCI oder ACS im Rahmen einer dualen Therapie für 6 Monate oder Triple-Therapie für 1 oder 6 Monate untersucht. In ENTRUST-AF-PCI wird die Gabe von Edoxaban in einem ähnlichem Patientenkollektiv geprüft (17, 18).

### Aktuelle Empfehlungen der Leitlinien Indikation und Dauer der Triple-Therapie

Im aktuellen EHRA practical Guide zur antithrombotischen Therapie bei VHF wird im ACS eine Triple-Therapie für 3 Monate als Standard angegeben. In der klinischen Praxis wird die Dauer der Triple-Therapie auch hier oft auf einen Monat reduziert, was aufgrund des Blutungsrisikos auch gerechtfertigt erscheint (Abb. 1).

Im elektiven Setting kann die Triple-Therapiedauer sogar auf 1-7 Tage verkürzt werden, dies basierend auf den Daten aus der Pionier-AF-PCI Studie. In sehr seltenen Situationen kann die Dauer der Triple-Therapie auch verlängert werden, wenn dies mit entsprechend hohem und nicht-modifizierbarem Ischämie-Risiko gerechtfertigt ist (19). Der Trend ist aber klar: aufgrund des inakzeptabel hohen Blutungsrisikos der Triple-Therapie sollte deren Dauer möglichst kurz gehalten werden, auch im ACS – dies nach sorgfältiger Evaluation des individuellen Risikos (Tab. 1 und 2) (14, 15, 19).

Bei St. n. Blutungen und gleichzeitig einer guten Indikation für eine OAK wegen Vorhofflimmern besteht zusätzlich die Möglichkeit des interventionellen Vorhofschr-Verschlusses, damit danach die OAK abgesetzt werden kann und langfristig die KHK mit Aspirin alleine behandelt werden kann (19). Jedoch ist auch hierzu zu erwähnen, dass Aspirin auch mit einem nicht unerheblichen Blutungsrisiko vergesellschaftet ist (15, 20).

### Auswahl und Dosierung der antithrombotischen Therapie

Die NOACs werden den VKA vorgezogen und sind in der tiefsten zur Stroke-Prävention zugelassenen Dosis während der Triple-Therapie empfohlen (19). Wenn VKA verordnet werden, liegt der INR-Zielwert bei 2-2.5. Ticagrelor und Prasugrel sind aufgrund von spärlichen Daten zu ihrem Einsatz aus randomisierten Studien und Hinweise für erhöhtes Blutungs-Risiko aus Metaanalysen in der Triple-Therapie nicht einzusetzen (14, 15, 19).

Nach Beendigung der Triple-Therapie (in der Regel Stoppen des Aspirins) wird die Dosis des NOACs an die allgemein empfohlene Dosis angepasst, sowie der INR-Zielbereich bei Einsatz von VKA wieder auf 2-3 erhöht. Nach 12 Monaten kann die OAK alleine gegeben werden und auf Plättchenaggregationshemmung verzichtet werden (14, 19).

Dr. med. Nikola Kozuharov

Prof. Dr. med. Michael Kühne

Kardiologie, Universitätsspital Basel  
Petersgraben 4, 4031 Basel  
michael.kuehne@usb.ch

### Take-Home Message

- ◆ Aufgrund der gemeinsamen Risikofaktoren und der älter werdenden Bevölkerung weist die Komorbidität von VHF und KHK eine hohe Prävalenz auf, welche in der Zukunft weiter steigen wird.
- ◆ Blutungs- sowie Ischämierisiko müssen bei diesen Patienten bei der Bestimmung der antithrombotischen Therapie präzise abgewogen werden. Nach PCI entsteht in der Regel die Indikation für eine Triple-Therapie, welche nach individueller Entscheidung möglichst kurz gehalten werden muss. Sie besteht aus der oralen Antikoagulation (NOAC in reduzierter Dosierung wird VKA mit Ziel-INR 2-2.5 vorgezogen) und DAPT (Aspirin 100 mg und Clopidogrel 75 mg täglich).
- ◆ Bei Patienten mit stabiler KHK und einer Indikation für eine OAK 1 Jahr nach ACS oder PCI kann mit NOAC alleine (ohne Aspirin und ohne Clopidogrel) behandelt werden.
- ◆ Es werden weitere Daten aus grossen randomisierten Studien erwartet, um die Dosierung, Zusammensetzung und Dauer der antithrombotischen Therapie in dieser vulnerablen Patientengruppe zu optimieren.

### Messages à retenir

- ◆ En raison des facteurs de risque communs et du vieillissement de la population, la comorbidité de la Fibrillation auriculaire et des maladies coronariennes a une prévalence élevée, qui continuera d'augmenter à l'avenir.
- ◆ Le risque de saignement et d'ischémie chez ces patients doit être pesé avec précision lors de la détermination du traitement antithrombotique. Après l'ICP, l'indication à la trithérapie se présente généralement, qui doit être aussi brève que possible après une décision individuelle. Elle se compose d'anticoagulation orale (un NOAC à dose réduite est préféré à l'antagoniste de la vitamine K avec un INR cible de 2 à 2,5) et de DAPT (aspirine 100 mg plus clopidogrel 75 mg par jour).
- ◆ Les patients présentant une coronaropathie stable et une indication pour anticoagulation orale une année après l'ACS ou l'ICP peuvent être traités avec un NOAC seul (sans aspirine et sans clopidogrel).
- ◆ D'autres données provenant de vastes études randomisées devraient permettre d'optimiser la posologie, la composition et la durée du traitement antithrombotique chez ce groupe de patients vulnérables.

## Literatur

1. Lloyd-Jones DM et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042–6
2. Miyasaka Y et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation* 2006;119–25
3. Lip GYH. Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am. J. Med.* 2011;124:111–4
4. AFFIRM Investigators. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am. Heart J.* 2002;143:991–1001
5. Capodanno D, Angiolillo DJ. Management of antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in the setting of acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014;7:113–24
- 6e Krlev S et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One* 2011;6:e24964
7. Bahit MC et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int. J. Cardiol.* 2013;170:215–20
8. Michniewicz E et al. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. *Adv. Med. Sci.* 2018;63:30–35
9. Zhao H-J et al. “Triple therapy” rather than “triple threat”: a meta-analysis of the two antithrombotic regimens after stent implantation in patients receiving long-term oral anticoagulant treatment. *Chest* 2011;139:260–70
10. Gao F et al. Meta-analysis of the combination of warfarin and dual antiplatelet therapy after coronary stenting in patients with indications for chronic oral anticoagulation. *Int. J. Cardiol.* 2011;148:96–101
11. Holmes DR, Cutlip D. Official reprint from UpToDate® www.uptodate.com ©2018 UpToDate, Inc. and/or its affiliates. All Rights Reserved. Coronary artery disease patients requiring combined anticoagulant and antiplatelet therapy. 2018.
12. Fiedler KA et al. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65:1619–29
13. Gibson CM et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2016;375:2423–34
14. Valgimigli M et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* 2017:213–54
15. Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609–78
16. Cannon CP et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1513–24
17. Vranckx P et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am. Heart J.* 2018;196:105–12
18. ANON. A Study of Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation, Not Caused by a Heart Valve Problem, Who Are at Risk for Thrombosis (Blood Clots) Due to Having Had a Recent Coronary Event, Such as a Heart Attack or a Procedure to Open the Vessels of the Heart - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02415400>. Accessed May 7, 2018.
19. Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 2018:1–64
20. Connolly SJ et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:806–17