

WISSEN AKTUELL

Prevention Summit 2018, Teil 2

Lipidstoffwechsel und Behandlungsrichtlinien

Am 14. Juni fand der Prevention Summit unter der Organisation des «Zurich Heart House» im Careum statt. Das Ziel des ausserordentlich gut besuchten Symposiums war es, einen aktuellen Überblick über wirkungsvolle präventive Massnahmen in der Kardiologie - mit einem speziellen Fokus auf die Lipide - zu verschaffen. Dabei wurden die Themen Lipidstoffwechsel und Behandlungsrichtlinien, Lipidmanagement und neue Therapien, sowie Neues in der kardiovaskulären Prävention behandelt. Der folgende Bericht stellt eine Auswahl der entsprechenden Themen dar.

PCSK9 Inhibitoren: ODYSSEY Outcomes-Studie und klinische Evidenz

Die pharmakologische Senkung von LDL-Cholesterin senkt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wie in zahlreichen Studien vor allem mit Statinen gezeigt wurde. Diese Studien dauerten gewöhnlich nur ca. 5 Jahre. Die lebenslange Senkung oder Erhöhung durch genetische Mutationen verstärken diese Wirkung aber um ein Mehrfaches, wie Prof. Dr. med. François Mach, Genf, erklärte. Der Referent zeigte zunächst die Resultate von «Loss of Function»-Mutationen im PCSK9 Gen auf LDL-Cholesterin, welches um 16% gesenkt wird, was sich in einer 60%-igen Senkung des Myokardinfarkttrisikos äussert. Das Prinzip der Inhibition von PCSK9 wurde von der Industrie aufgenommen und innerhalb von 10 Jahren konnten 2 Medikamente auf der Basis



von monoklonalen Antikörpern gegen PCSK9 entwickelt werden (Alirocumab von Sanofi-Aventis und Evolocumab von Amgen). Prof. Mach erinnerte an die im letzten Jahr veröffentlichte FOURIER-Studie mit Evolocumab, eine Studie mit mehr als 27 000 Patienten, die randomisiert mit der höchsten verträglichen Statindosis mit oder ohne Zusatz von Evolocumab behandelt wurden. Nach 36 Monaten Behandlungsdauer wurde der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder koronare Revaskularisierung) in der Evolocumabgruppe um relative 15% gesenkt (absolute Risikosenkung 2%). Der sekundäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) wurde um 20% gesenkt. 1400 Patienten erreichten LDL-Werte unterhalb 0.4mmol/l. Diese Patienten hatten sogar eine grössere Risikosenkung (LDL-C \geq 2.6 mmol/l: HR 0.69, LDL < 0.26 mmol/l: HR 0.59). Die Sicherheit unterschied sich unter den 2 Patientengruppen nicht. Der Referent zeigte

zusätzlich Daten zur kognitiven Funktion mit Statinen und mit Evolocumab. In beiden Fällen zeigte sich kein Unterschied zur Placebogruppe. Prof. Mach erinnerte auch an die SPIRE-Studie mit Bococizumab, einem humanisierten, nicht vollhumanen Antikörper. In SPIRE 1 mit LDL-C-Ausgangswerten > 70 mg/dl wurde kein Unterschied im primären Endpunkt beobachtet, in SPIRE-2 bei Ausgangswerten > 100mg/dl eine 21%-ige Reduktion. Die Behandlung mit Bococizumab ging aber mit dem Auftreten von Anti-Medikamenten-Antikörpern einher, die zu einer Einschränkung der LDL-Senkung führten.

In diesem Jahr erfolgte die Präsentation der ODYSSEY Outcome-Studie mit Alirocumab, die bislang noch nicht publiziert ist. In ODYSSEY Outcome wurden Patienten mit kürzlich erlittenem ACS mit 75 mg oder 150 mg Alirocumab behandelt, wobei Zielwerte zwischen 25-50 mg/dl angestrebt wurden. Werte unter 15 mg/dl wurden auftitriert auf mindestens 25 mg/dl. Alirocumab reduzierte den primären Endpunkt MACE ebenfalls relativ um 15% wie in FOURIER gezeigt. Alirocumab senkte auch die Gesamtmortalität signifikant, weil aber die kardiovaskuläre Mortalität nicht signifikant gesenkt wurde, kann das Resultat aus statistischen Gründen nicht als signifikant gelten. Wichtig ist, dass auch in dieser Studie trotz der sehr tiefen LDL-Cholesterinwerte keine Sicherheitssignale beobachtet wurden. Abschliessend stellte der Referent die Studie PACMAN, eine Studie in verschiedenen Schweizer Zentren mit Prof. Lorenz Räber als Studienleiter vor, die die Plaqueveränderung mit OCT, IVUS und NIRS bei Behandlung mit Alirocumab on Top von Rosuvastatin untersucht und die Studie EVOPACS ebenfalls in verschiedenen Schweizer Zentren mit Evolocumab, die die frühe Reduktion von LDL-C bei Patienten mit Akutem Koronarsyndrom (Injektion von Evolocumab bereits im Katheterlabor) vor. Die zukünftige lipidsenkende Strategie zur Senkung kardiovaskulärer Ereignisse umfasst 3 Konzeptänderungen:

1. Nutze Kombinationstherapie (Statin + Ezetimibe + PCSK9 m Ab induziert LDL-C Senkung und reduziert kardiovaskuläre Ereignisse)
2. Beginne früh (weniger LDL-Exposition wirkt präventiv auf die Bildung von Läsionen)
3. Behandle (viel) aggressiver (vom wünschenswerten LDL-Ziel zur LDL-C Eliminierung)

Abschliessend erinnerte der Referent an die Limitatio des BAG für die Anwendung der PCSK9 Inhibitoren: Patienten mit klinischem ASCVD (KHK, symptomatische PAVK, ischämischer Schlaganfall) unter max. tolerierter Statintherapie + Ezetimibe, wenn LDL-C > 3.6 mmol/l oder bei zusätzlichen Risiko-Anzeichen

2.6 mmol/l. Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in der Primärprävention wird ein Wert >4.5 mmol/l ohne Indizien für zusätzliches Risiko, bei zusätzlichen Risikofaktoren ein Wert >3.6 mmol/l als Indikation für einen PCSK9 Hemmer vorausgesetzt.

Einsatz der PCSK9-Hemmer: Haltung des BAG

Die diskrepante Haltung zwischen Swissmedic, die sagt für welche Patienten bei Behandlung mit PCSK9 Hemmern ein Nutzen dokumentiert ist und dem BAG, welches beurteilt für welche Patienten die Kassen heute zahlen, war Gegenstand der Ausführungen von **Prof. Dr. med. Christian Müller**, Basel. Der Referent stellte Patientenbeispiele vor, bei denen die Krankenkasse nach Antrag die Kosten vergütete bzw. ablehnte. Die Ablehnung erfolgte beispielsweise weil die Dosierung von Atorvastatin nur 40 mg statt der Maximaldosis von 80 mg (schlecht ertragen wegen Muskelproblemen) entsprach oder weil das LDL-Cholesterin 3.44 mmol/l statt der geforderten 3.5 mmol/l betrug.



Wie läuft es normalerweise?

Der medizinische Nutzen einer Therapie wird durch eine Zulassungsstudie (Phase III) bewiesen und die Therapie durch Swissmedic zugelassen. Die Kostenübernahme durch BAG (Krankenkasse) erfolgt. Die Patienten profitieren von einer optimalen Versorgung, die Ärzte haben Behandlungsfreiheit und keinen administrativen Zusatzaufwand. Die Pharmaindustrie hat Planungssicherheit.

Was ist schief gelaufen?

Swissmedic hat die Behandlung mit PCSK9 Hemmern für Patienten mit KHK/PAVK, die trotz optimaler Therapie nicht auf Zielwert (<1.8 mmol/l) sind, angenommen. Das BAG verlangt zusätzlich einen Antrag, zudem dürfen nur Kardiologen, Angiologen, Endokrinologen und Nephrologen das Medikament verordnen. Eine weitere Einschränkung ist, dass die Medikamente erst nach optimaler Therapie (>3 Monate mit der maximal verträglichen Dosierung von 2 verschiedenen Statinen) und einem LDL-C >3.5 mmol/l bzw. 2.6 mmol/l bei 2 klinischen Ereignissen während der vergangenen 5 Jahre, vergütet werden. Das Ziel ist die Mengen/Kostenbeschränkung. Diese Limitatio kommt einem bedeutsamen Eingriff in die Behandlungsfreiheit gleich. Sie bedeutet eine Diskrepanz zwischen «was ist medizinisch sinnvoll» und «was zahlt die Kasse». In der Schweiz ist dies sehr selten, es kommt aber häufig in weniger gut finanzierten Gesundheitssystemen vor (z.B. NOAKs in Osteuropa).

Wie kam es dazu?

2014 - 2016 gab es einen wahrhaftigen Hype: Sehr hohe Erwartungen an klinische Wirksamkeit (In einer Publikation im NEJM wird die CV-Mortalität um 50% gesenkt), grosses Gewinnpotential für Pharmaindustrie. PCSK9-Inhibitoren sind sehr teuer (>7000 .- CHF pro Jahr). Die FOURIER-Studie hat dagegen «nur» 15-20%-ige Morbiditäts- und keine Mortalitätsreduktion gezeigt. Die Daten von ODYSSEY Outcomes zeigten ebenfalls «nur 15% Morbiditätssenkung» (sie standen bei der Beschlussfassung des BAG noch nicht zur Verfügung). Wie viel ist dieser Behandlungseffekt wert? Die BAG hat sich in seiner Limitatio an eine Konsensuspublikation Europäischer Experten gehalten. Diese Publikation erfolgte aller-

dings bevor die Phase-III-Outcome-Studien erschienen und wurde entsprechend konservativ gehalten.

Wie kann es weitergehen?

1. Neubewertung: Wir müssen zunächst, dort wo diese Behandlung indiziert ist, sie auch anwenden. Derzeit wird nur ein Bruchteil der Patienten, die für die Behandlung mit einem PCSK9 Hemmer qualifizieren, damit behandelt. Wie viel ist dieser Behandlungseffekt wert?
2. Der Preis für die PCSK9 Inhibitoren muss gesenkt werden. Wahrscheinlich wird die Diskrepanz zwischen Swissmedic und BAG bleiben: KHK/PAVK >2.6 mmol/l trotz optimaler Therapie
3. Falls der für die PCSK9-Inhibitoren substanziiell gesenkt wird, ist eine Übereinstimmung BAG = Swissmedic denkbar: KHK/PAVK >1.8 mmol/l trotz optimaler Therapie.

Der Referent ist diesbezüglich optimistisch, weil weitere Medikamente in Studien untersucht werden, wie die langwirksame inhibierende RNA, die einmal in 6 Monaten appliziert werden muss und über diese Zeit eine über 50%-ige LDL-C Senkung bewirkt. Diese Konkurrenzsituation wird zu einer Preissenkung der heutigen PCSK9-Inhibitoren führen.

RNA-Interferenz zur Cholesterinsenkung: Die Zukunft der Pharmakotherapie?

Nachdem wir gehört haben, wie man PCSK9, ein offenbar schädliches Protein im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen, effizient inhibieren kann, soll eine andere wirksame Therapieform, die auch für andere Krankheiten potenziell wichtig werden könnte, besprochen werden, so **Prof. Dr. med. Ulf Landmesser**, Berlin. Lange hat man geglaubt, dass es nur eine interessante Form von RNA gibt, die Messenger-RNA. Nun hat man aber in den letzten Jahren festgestellt, dass es ganz viele sogenannte nicht-kodierender RNAs gibt, die eine entscheidende regulatorische Funktion im Körper haben. Die RNAs, die man auch als Therapie entwickelt hat, sind die sogenannten siRNAs, interference RNAs, die mit sehr kleinen Mengen ein Protein praktisch ausschalten können, so der Referent. Um diese RNAs in den Körper zu bringen muss man sie so verändern, dass sie nicht gleich von den RNAs abgebaut werden können. Man muss zudem das RNA Molekül derart verändern, dass keine Immunreaktion stattfindet. Ferner muss die RNA in die Zelle kommen. Der entsprechende Mechanismus erfolgt über Rezeptoren die präferentiell ein Protein, das sich GalNac nennt erkennen. Entsprechend wurde GalNac an die RNA gekoppelt. Dadurch wird das Konjugat RNA-GalNac spezifisch anerkannt und in die Leberzelle aufgenommen. Der Referent wandte sich nun dem ORION-Programm zu, einem Programm, das zum Ziel die Blockierung der PCSK9-Synthese hat, das bislang am weitesten in der Medizin fortgeschritten ist. Das entsprechende Molekül umfasst ein 23 Basenpaare langes Stück, welches ein kleines GalNac Molekül vorne dran hat, welches die Aufnahme in die Leberzelle ermöglicht. Dieses RNA-Molekül bindet dann in der Zelle an einen sogenannten RISC Komplex (RNA-induced silencing complex), der die mRNA degradiert, sodass das PCSK9 Protein nicht mehr entstehen kann. Das kleine modifizierte RNA-GalNac Molekül bleibt immer aktiv, was die lange Wirkungsdauer



dieser Therapie erklärt und sie entsprechend attraktiv macht. Prof. Landmesser zeigte erste Phase-I-Studien mit dem PCSK9-siRNA Inclisiran. Mit einer Injektion von Inclisiran konnte der LDL-Spiegel am 180. Tag um 35,5–52,6% gesenkt werden. In einer Phase-II-Studie wurde die Wirkung von 2 Startdosen von Inclisiran 300 mg untersucht. Dabei zeigte sich nach 270 Tagen eine LDL-Senkung von 40%, die mittlere Senkung über 6 Monate betrug 51%. Inclisiran wird nun im ORION Programm in insgesamt 12 Studien an verschiedenen Populationen weiter untersucht.

Antisense Therapien

Eine weitere interessante und zukunftssträchtige Therapie sind die Antisense Oligonukleotide. Der Referent erinnert zunächst an die verschiedenen Lipid-Biomarker, die Genetik und die koronare Herzkrankheit. Beim LDL-Cholesterin wurde gezeigt, dass die Blockierung der HMG CoA Reduktase, die Blockierung des NPC1L1 Rezeptors und die Inhibition der PCSK9 Synthese das LDL-Cholesterin senken, dass genetische Mutationen im HMG CoA Reduktase Gen, im NPC1L1 Gen und im PCSK9 Gen mit niedrigerem koronarem Risiko einhergehen und dass in klinischen Studien durch LDL-Senkung das koronare Risiko ebenfalls gesenkt werden konnte. Bei Lp(a) weiss man, dass es ein kardiovaskulärer Risikofaktor ist, klinische Studien zur Senkung von Lp(a) gibt es derzeit allerdings noch keine.

Bei den Triglyzerid-reichen Proteinen sind es Apo CIII und ANPTL3/4, die mit erhöhtem koronarem Risiko verbunden sind. HDL hat in genetischen Studien keinen Einfluss auf das Risiko für koronare Erkrankung gezeigt. Studien mit entsprechenden Antisense Oligonukleotiden haben Senkungen von Apo B um 30% (Mipomersen), der Triglyzeride (Apo CIII) um fast 80% (Volanesorsen), von ANGPTL3 um 60% und von Lp(a) um 90% gezeigt. Der klinische Nutzen dieser Medikamente wurde aber in Studien noch nicht bewiesen.

Antikoagulation als Prävention: Bedeutung von COMPASS für die Praxis

Orale Antikoagulation in der Sekundärprävention? Früher wurde die arterielle Seite mit Aspirin, mit Plättchenhemmern behandelt und die andere Seite, im Niederdrucksystem, auf der venösen Seite, musste antikoaguliert werden. Dies geht bis in den linken Vorhof, wo die Antikoagulation bei Vorhofflimmern eingesetzt wird. Dieses Konzept soll nun geändert werden, stellte **Prof. Dr. med. Michael Kühne**, Basel, fest. Aus den verschiedenen Studien und Metaanalysen zum Vorhofflimmern wissen wir, dass wir die Schlaganfallrate um ca. 60% im Vergleich zu Placebo und um ca. 40% im Vergleich zu Aspirin senken können. Heute erfolgt die Standardtherapie der Antikoagulation mit NOAKs. Dies



aufgrund der Megatrials mit Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban. Dabei sind 3 Punkte für den Referenten wichtig: einmal haben wir eine bessere Wirkung. Sie ist nicht massiv aber relevant besser. Wir haben aber vor allem eine deutlich bessere Sicherheit. Das dritte geht in Richtung Gesamtnutzen: Wir haben auch eine Reduktion der Gesamtmortalität. Frühe Erfahrungen mit Stents haben gezeigt, dass Aspirin zur Prävention der Stentthrombosen nicht genügt. Die zusätzliche Antikoagulation zeigte, dass damit auch im arteriellen Bereich eine positive Wirkung erzielt wird.

In den 90iger Jahren kam das Konzept der dualen Plättchenhemmung mit Aspirin und Ticlopidin. Ticlopidin wurde etwas später durch Clopidogrel ersetzt. Clopidogrel ergab eine deutliche Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse gegenüber Aspirin allein. Danach kamen die besseren Plättchenhemmer, beginnend mit Prasugrel und fast gleichzeitig Ticagrelor, welche gegenüber Aspirin deutlich weniger kardiovaskuläre Ereignisse zeigten. Prasugrel hatte gewisse Blutungskomplikationen, weshalb es heute nicht mehr so häufig eingesetzt wird. Die zusätzliche Gabe von NOAKs beim akuten Koronarsyndrom ergab aber in der APPRAISE-Studie mit Apixaban, welches zusätzlich zu Clopidogrel und Aspirin gegeben (oder nicht gegeben) wurde, keinen Unterschied bezüglich Wirksamkeit, aber massiv mehr Blutungen. Die Studie wurde vorzeitig abgebrochen. Der zweite Versuch wurde mit Rivaroxaban in tiefer Dosierung (5 mg) oder sehr tiefer Dosierung (2,5 mg), allerdings 2 x täglich in der ATLAS ACS2-TIMI 51-Studie unternommen. Die Rivaroxaban-Gruppe hatte ein tieferes kardiovaskuläres Risiko, vergleichbar mit den früheren Daten der Plättchenhemmer. Die Antikoagulation «später» nach Infarkt ergab ein signifikant längeres ereignisloses Überleben unter Warfarin plus Aspirin vs. Warfarin allein, wobei Warfarin allein besser war als Aspirin allein. Es gab massiv mehr Blutungen, aber der INR Zielwert lag zwischen 2,8 und 4,2 und man weiss, dass Blutungen ab INR 3,4 exponentiell zunehmen. Die Studie hat aber gezeigt, dass grundsätzlich auch im arteriellen System die Prävention mit Antikoagulation funktioniert. Dies führte zur Anwendung von Rivaroxaban 2,5 mg bid + Aspirin 100 mg od vs. Rivaroxaban 5 mg bid vs. Aspirin 100 mg od in der COMPASS Studie bei stabiler KHK bzw. PAVK. Die Studie wurde wegen der überlegenen Wirksamkeit von Rivaroxaban + Aspirin gegenüber den beiden anderen Armen vorzeitig abgebrochen. Der Effekt war dabei vor allem auf Schlaganfall. Es wurden in dieser Studie etwas mehr Blutungen in der Kombinationsgruppe aber auch in der Warfarin-Gruppe gegenüber Aspirin beobachtet. Der Ort der Blutungen war vor allem gastrointestinal. Der netto klinische Benefit dieser Kombinationstherapie bei stabiler KHK ist indessen eine relative Risikoreduktion des Komposit-Endpunkts kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, tödliche Blutung oder symptomatische Blutungen in kritische Organe beträgt 20% ($p < 0.001$). Das Risiko für Gesamtmortalität wurde um 18% gesenkt ($p < 0.01$). Die Autoren hatten aber eine präspezifizierte Signifikanz von 0,025 gefordert.

Bei der PAVK-Subgruppe wurden die Major Adverse Limb Events um 37% gesenkt ($p < 0.005$). Die Amputationen wurden ebenfalls signifikant um 54% gesenkt ($p < 0.01$). Dies ist das einzige Medikament, welches zur Reduktion von Amputationen geführt hat, so der Referent. NOAKs für alle? Beim kryptogenen Schlaganfall ergab die Therapie mit Rivaroxaban keinen Nutzen, aber mehr Blutungen. Auf entsprechende Daten mit andern NOAKs darf man gespannt sein. Der Referent schloss mit der Feststellung, dass das Konzept der Sekundärprophylaxe mit NOAK bei KHK und PAVK funktioniert («dual pathway inhibition»), die Dosis in der Schweiz aber bis jetzt noch nicht erhältlich ist, dass die Patientenselektion wichtig ist und dass diese Therapie eine Konkurrenz zur DAPT darstellt. Therapiedauer und Umsetzung in die Praxis sind noch nicht gelöst.

Ischämie-Prävention nach ACS: DAPT für wen und wie lange?

Pathophysiologisch ist der auslösende Faktor eines Myokardinfarkts die Freisetzung von Tissue Factor durch eine oberflächliche Endo-

thelverletzung. Dies führt zu 2 Mechanismen, einerseits zu einer Fibrinaktivierung also eine Aktivierung des Thrombinmechanismus und andererseits der Aktivierung der Plättchen und diese beiden Mechanismen verstärken sich gegenseitig und führen dann zur Bildung des Thrombus, hielt **Prof. Dr. med. Stephan Windecker**, Bern, fest. Die



Hemmung der Blutplättchenaggregation kann klassischerweise durch Aspirin geschehen, welches zu einer milden Aggregation führt oder durch die neueren P2Y₁₂ Inhibitoren Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Zwischen diesen Medikamenten bestehen wichtige Unterschiede im Wirkmechanismus. Clopidogrel braucht typischerweise 4-6 Stunden bis es seine

volle therapeutische Wirkung entfaltet, während Prasugrel und Ticagrelor wesentlich schneller anfluten. Ein weiterer wichtiger Unterschied ist die Irreversibilität bei Prasugrel und Clopidogrel, während Ticagrelor reversibel ist. Die Geschichte der dualen Plättchenhemmung (DAPT) umfasst mittlerweile 2 Jahrzehnte, ihr Einsatz ist in Leitlinien festgelegt. In verschiedenen kleineren Studien hat sich gezeigt, dass diese Medikamente in der Risikosenkung für einen Myokardinfarkt gegenüber dem damaligen Stand der dualen Antikoagulation und gegenüber der Monotherapie mit Aspirin effizienter sind.

Antiaggregation

Gemäss den Guidelines gibt es 2 Medikamente, die man diesbezüglich einsetzen kann, einerseits Ticagrelor zusätzlich zu Aspirin unabhängig von der initialen Behandlungsstrategie (I/B), andererseits Prasugrel. In diesem Fall sollte der Patient formal nicht mit einem P2Y₁₂-Hemmer vorbehandelt sein (I/B). Sowohl Prasugrel als auch Ticagrelor sind mit einem erhöhten Blutungsrisiko vergesellschaftet. Wenn man aber die Number Needed to Treat (NNT) der Number Needed to Harm (NNH) gegenüberstellt ergibt sich für Prasugrel vs. Clopidogrel eine NNT von 46, für Ticagrelor eine NNT von 53 gegenüber einer NNH von 167 für Prasugrel und 167 für Ticagrelor und damit ein eindeutiger Benefit für beide Medikamente.

Die generelle Dauer der DAPT nach einem ACS wurde ebenfalls in den Guidelines (2017) festgelegt.

Bei Patienten, die wegen einem ACS mit einer Stentimplantation behandelt wurden, ist eine DAPT mit einem P2Y₁₂ Inhibitor zusätzlich zu Aspirin während 12 Monaten empfohlen ausser bei Kontraindikationen wie einem exzessiven Blutungsrisiko (z.B. PRECIS-DAPT ≥ 25) (I/A). Dies gilt auch für Patienten, die einer aortokoronaren Bypassoperation unterzogen werden (I/C). Auch die Patienten, die konservativ behandelt werden, sollten eine DAPT während 12 Monaten erhalten. Der Wechsel von Clopidogrel auf Ticagrelor wird von den Guidelines ganz klar befürwortet, es sei denn es besteht eine Blutungskomplikation (I/B). Die Vorbehandlung beim NSTEMI-ACS mit Ticagrelor oder Clopidogrel ist ein kontroverses Thema, weil die entsprechenden Studien fehlen. Prasugrel wird aufgrund der ACCOAST-Studie nicht empfohlen. In dieser Studie wurde kein Unterschied in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko gesehen, aber das Blutungsrisiko war erhöht unter Prasugrel. Bei geplanter konservativer Behandlung wird Ticagrelor präferentiell empfohlen sobald die Diagnose bestätigt ist und keine Kontraindikationen vorhanden sind.

Nach einem Jahr Behandlung mit DAPT stellt sich die Frage nach der Fortführung oder Einstellen der Therapie. Eine Verlängerung ist bei hohem ischämischem Risiko angezeigt, eine Verkürzung der Therapiedauer dagegen bei hohem Blutungsrisiko, bei aktiver Blutung und bei nicht-kardialer Chirurgie. Wichtig ist die Beurteilung nach der Stentimplantation aber dann auch nach der Therapiedauer von einem Jahr. Jedes Mal sollte man sich die Frage stellen, welches Risiko überwiegt, das Blutungs- oder das Ischämierisiko? Eine Metaanalyse zeigt, dass man etwa 8 Myokardinfarkte vermeidet, aber etwa 6 schwere Blutungen produziert. Auch im PEGASUS-Trial mit Ticagrelor 90 mg und 60 mg halten sich Wirksamkeit und Blutungsrisiko die Waage. Dabei gilt es die Schwere der Blutung zu beachten. Bei geringfügigen Blutungen überwiegt der prognostische Einfluss des Myokardinfarkts (HR 5.35 vs. 1.70), wogegen bei schweren Blutungen der prognostische Einfluss des Myokardinfarkts und der schweren Blutung sehr ähnlich sind (HR 5.36 vs. 5.73). Die Charakteristika von Patienten mit hohem Blutungsrisiko sind fortgeschrittenes Alter, Behandlung mit oraler Antikoagulation oder NOAK, früheres Bluten, Anämie und andere hämatologische Störungen, Gerinnungsstörungen, chronische Steroid- oder NSAID Behandlung und Niereninsuffizienz. Das sind etwa 40-50% der Alltagspatienten.

Die Verwendung von Risikoscores zur Evaluation von Nutzen und Risiko von DAPT unterschiedlicher Dauer sollte gemäss Guidelines in Betracht gezogen werden (IIb/A). Der Referent betonte nochmals, dass man das ischämische Risiko zweimal festlegen sollte: einmal zum Zeitpunkt der Präsentation und dann nach 12 Monaten. Der erste Score ist der PRECIS-DAPT-Score. Er beinhaltet Hb, WBC, Alter, CrCl und vorheriges Bluten. Der Score-Range umfasst eine Spanne von 0-100 Punkten. Über 25 überwiegt das Blutungsrisiko. Sie haben keinen Nutzen von einer ischämischen Protektion durch eine verlängerte Therapie und werden die Dauer verkürzen auf 6 Monate oder vielleicht sogar auf 3 Monate. Der zweite Score, der nach einem Jahr bestimmt werden sollte ist der DAPT-Score. Er beinhaltet das Alter, das Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus, MI bei Präsentation, vorherige PCI oder vorheriger MI, Paclitaxel Drug eluting Stent, Stent Diameter < 3 mm, CHF oder LVEF < 30%, Venentransplantat-Stent. Ein niedriger DAPT Score (< 2 bedeutet dass Sie einen Schaden anrichten, wenn Sie die Therapie über 1 Jahr fortsetzen, ein hoher DAPT Score (≥ 2) bedeutet entsprechend einen Nutzen bei Fortführen der DAPT Therapie über ein Jahr hinaus. Dieses Verfahren ist auch in die Guidelines eingeflossen. Man untersucht bei Patienten mit ACS das Blutungsrisiko. Wenn dieses nicht erhöht ist, gibt man die DAPT während eines Jahres. Umgekehrt wenn es erhöht ist, gibt man sie nur während 6 Monaten.

Zum Abschluss präsentierte der Referent eine Patientin mit ACS und gleichzeitig Vorhofflimmern mit CHA₂DS₂-VASc Score von 5 Punkten. Wie soll bei dieser Patientin mit der Antikoagulation verfahren werden? Bei einer Triple-Therapie ist das Blutungsrisiko besorgniserregend, stellte der Referent fest. In der PIONEER AF-PCI-Studie wurden 3 Gruppen einander gegenübergestellt: Rivaroxaban + P2Y₁₂, Rivaroxaban + DAPT und VKA + DAPT. Primärer Endpunkt waren schwere und geringfügige Blutungen und solche die eine medizinische Betreuung erforderten. Sekundärer Endpunkt waren kardiovaskulärer Tod, MI und Schlaganfall. Die Gruppe mit der Zweiertherapie schnitt bezüglich Blutungen erwartungsgemäss besser ab als die Gruppe mit der Dreiertherapie.

pie. Bezüglich der Effizienz also bezüglich ischämischer Ereignisse ergab sich aber erfreulicherweise kein Unterschied. Allerdings ist dies nicht konklusiv, weil es eine Blutungsstudie war. Eine ähnliche Studie wurde auch mit Dabigatran durchgeführt. Dabei wurde in einem Arm auch die niedrige Dabigatrandosis verwendet. Auch hier waren die Blutungen mit der Triple-Therapie häufiger als mit der DAPT. Bezüglich Effizienz zeigte sich ebenfalls kein Unterschied. Allerdings wiesen die Patienten in der Gruppe mit der niedrigen Dabigatrandosierung eine Hazard Ratio von 1.3! auf. Die Leitlinien sagen in dieser relativ unklaren Situation, dass man je nach Blutungsrisiko die Wahl einer sehr kurzen Triple Therapie von einem Monat hat, gefolgt von einer Zweiertherapie für die restlichen 11 Monate, gefolgt von einer Antikoagulation. Es gibt aber auch die Möglichkeit von Clopidogrel kombiniert mit einem NOAK für die Dauer von 12 Monaten. In einem Jahr werden wir die Daten von AUGUSTUS haben und dieses Schema möglicherweise adaptieren müssen, so der Referent.

Schlüsselpunkte sind:

DAPT nach ACS

- ▶ Generell Aspirin + Ticagrelor oder Aspirin + Prasugrel während 12 Monaten unabhängig von konservativem Management, PCI oder CABG.
- ▶ Kürzere (6 Monate) Dauer in Fällen mit hohem Blutungsrisiko (PRECISE-DAPT ≥ 25 Punkte).
- ▶ Längere DAPT Dauer (30 Monate) bei DAPT Score ≥ 2 in Fällen mit hohem ischämischem und niedrigem Blutungsrisiko: Aspirin + reduzierte Dosis Ticagrelor (2 x 60 mg / d).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern, die eine Stentimplantation haben oder ein Koronarsyndrom

- ▶ Dauer der Triple-Therapie abhängig vom Ischämie- vs. Blutungsrisiko: möglichst kurz halten, 1-12 Monate
- ▶ Nach 12 Monaten: orale Antikoagulation allein

▼ Prof. Dr. Dr. h.c Walter F. Riesen

Quelle: Prävention Summit, Careum Zürich, 14.6. 2018