

**THERAPIE**  
**EMPFEHLUNG**



# *Orale Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen in der Kardiologie*

**Eine Therapieempfehlung des BIK  
- Berufsverband Interventioneller Kardiologen -**

**Autoren:**

Ernst G. Vester (Hrsg.) | Wolfgang Bocksch | Rolf Dörr | Olaf Grebe | Waldemar Hein  
Stefan Hoffmann | Sigmund Silber | Ashalley Vardon-Odonkor | Bernhard Witzendichler

# **Orale Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen in der Kardiologie**

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Orale Antikoagulation bei Patienten mit PCI/ACS **S. 4**
2. Antithrombotische Therapie während und nach kathetergestützter Intervention an Herzklappen **S. 31**
3. Antikoagulation bei Katheterablation von Vorhofflimmern **S. 38**
4. Peri- und postinterventionelle Antikoagulantien-Therapie bei Verschluss des linken Vorhofohres **S. 48**
5. Perioperativer Umgang mit Antikoagulantien bei Schrittmacher- und Defibrillator-Implantationen **S. 53**

## VORWORT

Die Antikoagulation während interventionellen Eingriffen in der Kardiologie stellt eine medizinisch-logistische Herausforderung dar. Einerseits ist das thromboembolische Risiko des Eingriffes selbst, andererseits das der klinischen Begleitumstände sowie des Blutungsrisikos zu kalkulieren und gegeneinander abzuwägen. Die neuen, nicht Vitamin K-abhängigen bzw. direkten oralen Antikoagulanzen (NOACs bzw. DOACs) vereinfachen vieles in der Handhabung der oralen Antikoagulation, bedürfen aber dennoch - gerade wegen ihrer hohen Wirksamkeit - eines sorgfältigen, abgewogenen Einsatzes mit Einhaltung von genauen Dosierungsregeln und Berücksichtigung von Anpassungskriterien an die Begleitmedikation und die klinischen Begleitumstände, z. B. das Vorliegen einer Niereninsuffizienz. In der Kombination mit den Plättchenaggregationshemmern Acetylsalicylsäure (ASS) und den P2Y12-Inhibitoren eröffnen sich aufgrund der aktuellen Studienlage neue, vereinfachte, wirksamere und gleichzeitig sichere Behandlungsoptionen.

Der vorliegende Therapieleitfaden fasst die aktuelle Studienlage zur oralen prä-, peri- und postprozeduralen Antikoagulation zusammen und erarbeitet auf dieser Grundlage praktische Handlungsempfehlungen. Er nimmt dabei zu den folgenden wichtigsten Interventionen in der Kardiologie Stellung: perkutane Koronarintervention bei akutem Koronarsyndrom, kathetergestützte Aortenklappen-Implantation, Katheter-Ablation von Vorhofflimmern, Vorhofohr-Verschluss und Implantation von elektrischen Devices wie Herzschrittmachern, Defibrillatoren und Geräten zur kardialen Resynchronisation.

Die Autoren sind sich der Tatsache bewusst, dass viele Empfehlungen - mangels zur Verfügung stehender valider Daten - nicht immer von höchster wissenschaftlicher Evidenz auf dem Boden randomisierter, kontrollierter Studien geprägt sind, sondern häufig von klinischer Erfahrung und Expertenkonsens bestimmt sind. Da dieser Therapieleitfaden ein Meinungsbild bzw. eine Empfehlung darstellt, ist er als vorläufig und nicht verbindlich zu betrachten; dabei haben wir uns die Verpflichtung auferlegt, die aktuellen Empfehlungen kontinuierlich der sich weiter entwickelnden Studienlage anzupassen.

Zum jetzigen Zeitpunkt sollte dieser Leitfaden eine wertvolle Hilfestellung bei der korrekten und umsichtigen Antikoagulationsbehandlung von Patienten darstellen, die sich einer kardiologischen Intervention unterziehen.



Prof. Dr. med. Ernst G. Vester

# 1. ORALE ANTIKOAGULATION BEI PATIENTEN MIT PCI/ACS

## Neue orale Antikoagulanzen

Im Jahr 2017 stehen als Alternativen zu den herkömmlichen Vitamin K-Antagonisten prinzipiell vier neue direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) zur Verfügung:<sup>1,2</sup>

**Dabigatran**, ein *direkter Inhibitor des Faktors IIa*, (Handelsname Pradaxa<sup>®</sup>, Hersteller Boehringer Ingelheim) und drei *direkte Inhibitoren des Faktors Xa* aus der Gruppe der **Xabane**: **Apixaban** (Handelsname Eliquis<sup>®</sup>, Hersteller Bristol-Myers Squibb, Vertrieb Bristol-Myers Squibb und Pfizer), **Edoxaban** (Handelsname Lixiana<sup>®</sup>, Hersteller Daiichi Sankyo) und **Rivaroxaban** (Handelsname Xarelto<sup>®</sup>, Hersteller Bayer AG).

Wie die herkömmlichen Vitamin K-Antagonisten erhöhen diese neuen Antikoagulanzen prinzipiell das Blutungsrisiko bei chirurgischen Notfall-Operationen, aber auch im Herzkatheterlabor im Rahmen von diagnostischen und interventionellen Prozeduren bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und akutem Myokardinfarkt. Empfehlungen zum Notfall-Management bei akuten Blutungskomplikationen unter den neuen direkten oralen Antikoagulanzen finden sich im Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2. Auflage aus dem Jahre 2016<sup>2</sup> und in einem Konsensus-Papier mehrerer Deutscher Fachgesellschaften aus dem Jahre 2013.<sup>3</sup> Problematisch ist, dass es bisher nur ein zugelassenes spezifisches Antidot für den Faktors IIa-Inhibitor Dabigatran (Idarucizumab, Handelsname Praxbind<sup>®</sup>, Hersteller Boehringer Ingelheim), aber noch keine offiziell zugelassenen Antidota für die Xabane gibt. Entsprechende Substanzen sind in der klinischen Prüfung, eine Zulassung ist aber noch nicht absehbar.<sup>2</sup> Insbesondere für die Xabane gibt es deshalb noch keine größeren Studien, in denen das Blutungsmanagement in der akuten interventionellen Kardiologie oder in der Notfall- und Unfallchirurgie prospektiv evaluiert worden wäre. Es gibt aber davon unabhängig einige Studien, in denen der primäre therapeutische Einsatz dieser neuen Substanzen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) untersucht wurde.

### a) Pharmakokinetik der DOAK

#### Dabigatran

Dabigatran ist in der EU seit März 2008 zugelassen zur Vorbeugung von Venenthrombosen nach elektivem chirurgischen Knie- oder Hüftgelenksersatz, seit 2011 außerdem zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko in einer Dosierung von 110mg oder 150mg zweimal täglich.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>

Dabigatranetexilat ist ein inaktives Prodrug, das nach oraler Einnahme und Resorption im Plasma und in der Leber durch Esterasen in Dabigatran umgewandelt wird. Dabigatran ist ein direkter reversibler Thrombininhibitor (Faktor IIa), der sowohl freies als auch fibrin-gebundenes Thrombin sowie die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation hemmt. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 6,5%, Mahlzeiten haben keinen Einfluss darauf. Die Plasmakonzentration  $C_{\max}$  wird nach 0,5 bis 2 Stunden erreicht. Die Halbwertszeit von Dabigatran liegt bei 14–17 Stunden. Bei Patienten mit Vorhofflimmern wird das Medikament deshalb zweimal täglich - morgens und abends - verabreicht. Dabigatran wird ganz überwiegend unverändert renal eliminiert (ca. 80%) und nur zu einem geringeren Anteil biliär ausgeschieden.<sup>2,8,9,10</sup> Dabigatran ist deshalb absolut kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min), da es zu einer Akkumulation mit erhöhtem Blutungsrisiko kommen kann. Die Nierenfunktion sollte deshalb unter einer laufenden Dabigatrantherapie regelmäßig überwacht werden. Dabigatran kann dialysiert werden, es gibt jedoch nur begrenzte klinische Erfahrungen mit diesem therapeutischen Ansatz.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion werden 12 Stunden nach Absetzen des Medikaments ca. 50% und nach 24 Stunden ca. 75% des Dabigatrans wieder ausgeschieden. Blutungen können sich prinzipiell an jedem Ort des Körpers ereignen. Ein erhöhtes Blutungsrisiko haben insbesondere Patienten mit einem Alter > 75 Jahren, mit einer mittelgradig eingeschränkten Nierenfunktion (eGFR 30-60ml/min), einer Begleittherapie von Acetylsalicylsäure oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern, einer Begleittherapie von stark oder moderat wirksamen P-Glykoprotein-Inhibitoren (z. B. Chinidin, Ketokonazol, Verapamil oder Amiodaron) oder einer bereits voraus gegangenen gastrointestinalen Blutung.<sup>8,9,10</sup> Eine gleichzeitige Therapie von Dabigatranetexilat zusammen mit den folgenden Substanzen dürfte das Blutungsrisiko signifikant erhöhen, hierzu gibt es jedoch noch keine systematischen Studien: unfraktioniertes Heparin oder Heparin-Derivate, niedermolekulare Heparine (LMWH), Bivalirudin, Fondaparinux, Fibrinolytika, GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, Ticlopidin, Dextran, Sulfinpyrazon, Rivaroxaban, Apixaban, Prasugrel, Ticagrelor, Vitamin K-Antagonisten, Itraconazol, Tacrolimus, Cyclosporin, Ritonavir, Tipranavir, Nelfinavir und Saquinavir. Eine gleichzeitige Therapie mit Dronedaron erhöht den Dabigatran-Plasmaspiegel und wird nicht empfohlen.

### **Gerinnungstests unter Dabigatran**

Eine regelmäßige Kontrolle der antikoagulatorischen Wirksamkeit von Dabigatranetexilat ist mit den Routinegerinnungstests nicht verlässlich möglich, wird andererseits auch als nicht erforderlich angegeben. In Einzelfällen kann eine Überprüfung der Dabigatranwirkung erforderlich sein, um Fehldosierungen zu erkennen. Aufgrund seines Wirkprinzips kann Dabigatranetexilat alle thrombinabhängigen Gerinnungstests beeinflussen.

Dies muss bei der Interpretation von Gerinnungstests berücksichtigt werden. Falls klinisch notwendig, können folgende Tests durchgeführt werden:<sup>2,5,8,9,10</sup>

**Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT):** Ermöglicht grobe Abschätzung der gerinnungshemmenden Aktivität von Dabigatranetexilat. Unterschiedliche aPTT-Reagenzien zeigen unterschiedliche Sensitivitäten. Insgesamt ist die Sensitivität des aPTT-Tests eingeschränkt, insbesondere bei hohen Dabigatranplasmaspiegeln für präzise Quantifizierung der Gerinnungshemmung ungeeignet. Sehr hohe PTT-Werte > 80s direkt vor der Einnahme der nächsten Dosis können allerdings auf eine Überdosierung hinweisen.

**Thrombinzeit (TZ):** Bei therapeutischen Dosen signifikant verlängert; eine im Referenzbereich liegende Thrombinzeit schließt eine antikoagulatorisch relevante Dabigatranwirkung aus.

**Ecarin Clotting Time (ECT):** Direkte Messung der Wirkung von direkten Thrombininhibitoren; ermöglicht eine sichere Wirkspiegelbestimmung, nicht überall verfügbar.

**Thromboplastinzeit (INR):** Nicht geeignet (keine ausreichende Sensitivität, keine genügende Präzision).

**Thrombininhibitionstests:** Ermöglichen eine exakte Quantifizierung der Dabigatranspiegel. Screening-Tests der Gerinnungsaktivität, wie die Messung der Thrombinzeit (TZ) oder der Ecarin-Gerinnungszeit (ECT), sind in der Lage, eine exzessive Dabigatran-Aktivität zu erkennen. Wenn die Thrombinzeit (TZ) oder Ecarin-Gerinnungszeit nicht bestimmt werden können, kann die Dabigatran-Aktivität über eine Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) approximativ abgeschätzt werden. In der RELY-Studie hatten Patienten mit einer im Talspiegel (10 - 16 Std. nach der vorhergehenden Dosis) gemessenen aPTT über dem 2,0-fachen des oberen Normwertes ein erhöhtes Blutungsrisiko.<sup>11</sup> Wie andere direkte Thrombin-Inhibitoren beeinflusst Dabigatran auch die aktivierte Gerinnungszeit (ACT), hierzu gibt es jedoch bislang keine systematischen Studien. Eine INR-Bestimmung zur Quantifizierung der Dabigatran-Aktivität ist nicht zu empfehlen, da die gemessenen Werte unzuverlässig sind und über falsch positive INR-Erhörungen unter Dabigatran berichtet wurde.

## **Apixaban**

Apixaban aus der Gruppe der Xabane ist ein oral anzuwendender, reversibler Hemmer des aktivierten Faktor Xa, der seit 2012 in der EU zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und mindestens einem Risikofaktor zugelassen ist.<sup>2,3,12,13</sup> Es hemmt die Aktivität sowohl im freien, als auch im

Prothrombinasekomplex-gebundenen Faktor Xa und hemmt damit die Bildung von Thrombin. Auch wenn die Substanz keine eigene thrombozytenfunktionshemmende Eigenschaft hat, so hemmt sie diese doch indirekt durch die verminderte Thrombingeneration.

Apixaban wird zu 75% biliär metabolisiert und kann daher auch bei eingeschränkter Nierenfunktion verabreicht werden. Bis zu einer eGFR von 30ml/min ist laut Hersteller keine Dosisreduktion erforderlich (2 x 5mg). Eine Reduktion auf 2 x 2,5mg wird empfohlen, wenn zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind: Serum-Kreatinin > 1,5mg/dl, resp. 133µmol/l, Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg. Bei einer eGFR von 15 - 29ml/min wird ebenfalls die halbe Dosis empfohlen, ab einer eGFR < 15 oder Dialysepflichtigkeit sollte Apixaban nicht verwendet werden. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) rät aber bei Niereninsuffizienz (eGFR < 30ml/min) generell vom Einsatz aller DOAK ab, in Übereinstimmung mit der Leitlinie US-amerikanischer kardiologischer Fachgesellschaften.<sup>2,27</sup> Aufgrund einer nur geringen Metabolisierung über CYP3A4 ist das Interaktionspotenzial von Apixaban nur gering.<sup>14</sup>

In der Indikation der Verminderung von Thrombembolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern wurde in den beiden Zulassungsstudien ARISTOTLE<sup>15</sup> und AVERROES<sup>16</sup> der Stellenwert der Substanz hinsichtlich der Effektivität (Reduktion von Schlaganfall und systemischer Embolie) und der Sicherheit (Blutungskomplikationen) untersucht.

ARISTOTLE: Hier wurden 18.201 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern eingeschlossen und zu einer Medikation mit dosisadjustiertem Warfarin (INR 2-3) randomisiert. Im Vergleich zu Warfarin senkte Apixaban die Schlaganfall- und Embolierate signifikant (1,6% vs. 1,27% p < 0,00001), schwere Blutungen wurden unter Apixaban ebenfalls signifikant reduziert (3,09% vs. 2,13% p < 0,0001).

AVERROES: Hier wurden Patienten, die eine Kontraindikation gegen Warfarin aufwiesen (n=5599), eingeschlossen und zu Apixaban vs. ASS randomisiert. Im Vergleich zu ASS senkte Apixaban die Schlaganfall- und Embolierate signifikant (3,63% vs. 1,62% p=0,0114), schwere Blutungen waren unter Apixaban nicht signifikant häufiger (1,2% vs. 1,41% p=0,072).

31% der Patienten in ARISTOTLE nahmen zusätzlich zu Apixaban ASS zur Sekundärprävention ein. Es zeigte sich, dass die Gabe von ASS zusätzlich zu einer OAK zu einer signifikanten Zunahme der Blutungskomplikationen führte, die unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin geringer ausfiel: ASS + Apixaban 3,1% vs. 3,92%, ASS + Warfarin (HR 0,77 CI 0,6, 0,99).<sup>17</sup> Dies ist für den Einsatz des Apixabans bei ACS und PCI wichtig, da diese Patienten in der Regel eine duale antithrombozytäre Therapie erhalten.

Prospektiv wurde der Einsatz des Apixabans bei ACS in 2 Studien untersucht:

Die APPRAISE-Studie<sup>18</sup> war eine Dosisfindungsstudie zur Sekundärprävention nach

ACS (Indexereignis < 7 Tage). Initial wurden die Patienten zu einer Dosis von 2x2,5mg, 1x10mg Apixaban oder Placebo randomisiert, in einer 2.ten Phase kamen noch zwei weitere Dosierungsarme (2x10mg und 1x20mg) hinzu. 63% der Patienten hatten einen STEMI, 64% eine PCI und 75% eine duale antithrombozytäre Therapie. Die beiden Arme mit der 20mg Dosierung wurden vorzeitig abgebrochen, da es hier zu einem Exzess an Blutungskomplikationen kam.

Der Endpunkt (Tod, Infarkt, Schlaganfall, schwere Ischämie) betrug in der Placebo Gruppe 8,7%, in der 2x2,5mg Gruppe 6,7% und in der 1x10mg Gruppe 6,0% (p = 0,07). Es kam zu einem dosisabhängigen Anstieg von Blutungskomplikationen. Bei den Patienten mit dualer antithrombozytärer Therapie kam es zu einem stärkeren Anstieg von Blutungen, während die ischämischen Endpunkte nur gering beeinflusst wurden.

In der APPRAISE 2-Studie<sup>19</sup> wurden Patienten mit ACS zu einer Dosis von 2x5mg Apixaban oder Placebo randomisiert. Die Basismedikation bestand aus einer dualen Plättchenhemmung. 40% der Patienten hatten einen STEMI, 42% einen NSTEMI und 18% instabile Angina pectoris. 44% der Patienten erhielten eine PCI, auch hier wurden die Patienten im Mittel 6 Tage nach Ereignis randomisiert.

Diese Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da es in einer Interims-Analyse zu einer signifikanten Zunahme von schweren Blutungskomplikationen (TIMI major bleedings 1,3% vs. 0,5% p = 0,001) in der Verumgruppe kam, ohne dass ischämische Endpunkte signifikant beeinflusst wurden. Somit bietet Apixaban gegenüber der etablierten dualen antithrombozytären Therapie keine Vorteile und ist nicht indiziert, zumindest nicht in der getesteten Dosierung.

Ungeklärt ist die Frage, was mit Patienten geschehen soll, die unter einer bestehenden Therapie mit Apixaban einen Infarkt erleiden oder eine PCI erhalten. Da diese Patienten zur Schlaganfallsprävention oral antikoaguliert werden müssen, ist anzunehmen, dass eine Triple-Therapie mit den DOAK im Vergleich zu Warfarin Vorteile haben könnte. Entsprechend den Empfehlungen zur Triple-Therapie sollte auch hier die Gabe von Aspirin auf ein Minimum reduziert werden.

Da jedoch mit dem Rivaroxaban eine effektive und auch in den Leitlinien empfohlene Therapie zur Sekundärprävention des Herzinfarktes zur Verfügung steht, sollte auf diese zurückgegriffen werden.

Falls unter Apixaban operative Eingriffe erforderlich werden, gibt es hierzu keine klare Empfehlung in der Fachinformation. Aufgrund der Halbwertszeit von 12 Stunden empfiehlt sich

ein Absetzen vor Operationen mit einem Standardrisiko für Blutungen (z. B. Herzkatheter) von 24h, bei Operationen mit hohem Blutungsrisiko von 48 Stunden. Ob beispielsweise bei radialem Zugang eine Herzkatheteruntersuchung auch unter effektiver OAK durchgeführt werden kann, unterliegt einer individuellen Entscheidung.

### Gerinnungstests unter Apixaban

Routinemäßige Gerinnungstests werden unter Apixaban nicht empfohlen. Falls klinisch oder im Notfall erforderlich, kommt ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test in Frage, für ein therapeutisches Monitoring zeigen die Werte bisher verfügbarer Tests aber eine ungenügende Korrelation mit der gerinnungshemmenden Wirkung.<sup>2,12,13</sup>

### Edoxaban

Edoxaban (Lixiana®) ist ein oral anzuwendender, reversibler Faktor-Xa-Hemmer, der seit August 2015 in der EU zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen ist, wenn ein oder mehrere Risikofaktoren vorliegen.<sup>2,20,21,22</sup> Zur Zulassung bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern führte die randomisierte, doppelblind durchgeführte ENGAGE AF-TIMI 48-Studie (Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48), in die weltweit 21.105 Patienten in 1393 Kliniken und 46 Ländern eingeschlossen wurden.<sup>23,24</sup> Einschlusskriterien waren nicht-valvuläres Vorhofflimmern und ein CHADS<sub>2</sub>-Score von mindestens 2. Die Patienten erhielten in drei Behandlungsarmen Edoxaban 1 × 30mg/d, 1 × 60mg/d oder Warfarin (Ziel-INR: 2,0–3,0). Die Edoxaban-Dosierungen wurden halbiert bei Niereninsuffizienz (eGFR 30–50ml/min), Körpergewicht ≤ 60 kg oder Komedikation mit Verapamil, Chinidin oder Dronedaron, die als P-gp-Inhibitoren den Abbau von Edoxaban in der Leber hemmen.

Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit war die Zeit bis zum ersten Schlaganfall (hämorrhagisch und ischämisch) oder bis zur ersten systemischen Embolie, getestet wurde primär auf Nichtunterlegenheit. Die eingeschlossenen Patienten waren im Median 72 Jahre alt, 62% waren männlich und der CHADS<sub>2</sub>-Score betrug im Mittel 2,8. Unter Warfarin lagen die INR-Werte im Median zu 68,4% der Zeit im therapeutischen Bereich, die mediane Beobachtungszeit betrug 2,8 Jahre. Unter Edoxaban in hoher Dosierung betrug die Inzidenzrate für Schlaganfälle und systemische Embolien 1,18% pro Jahr, verglichen mit 1,50% unter Warfarin (modifizierte Intention-to-Treat-Analyse on treatment). Die Nichtunterlegenheit von Edoxaban in hoher Dosierung konnte nachgewiesen werden ( $p < 0,001$ ). In der Studie war bei Nichtunterlegenheit eine Testung auf Überlegenheit geplant, die jedoch negativ ausfiel ( $p = 0,08$  in der Intention-to-Treat-Analyse). Die Gesamtsterblichkeit sank unter Edoxaban in hoher Dosierung statistisch nicht signifikant (3,99 % gegenüber 4,35 %,  $p = 0,08$ ).

Unter Edoxaban in niedriger Dosierung kam es im Vergleich zu Warfarin zu mehr ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien, weshalb dieses Therapieregime von der EMA nicht zugelassen wurde. Die Gesamtsterblichkeit war unter der niedrigen Dosierung von Edoxaban allerdings niedriger als unter Warfarin (3,80% gegenüber 4,35%,  $p = 0,006$ ). Wegen der fehlenden Zulassung durch die EMA beziehen sich die weiteren Ausführungen nur auf Edoxaban in hoher Dosierung. Unter Edoxaban kam es seltener zu größeren Blutungen als unter Warfarin (2,75% gegenüber 3,43%,  $p < 0,001$ ), gastrointestinale Blutungen traten indes signifikant häufiger auf (1,51% gegenüber 1,23%,  $p = 0,03$ ).<sup>23</sup> Bei Frauen traten auch schwächere, aber dennoch behandlungsbedürftige Blutungen, hämorrhagische Schlaganfälle und schwere Nebenwirkungen seltener auf als unter Warfarin.<sup>25</sup>

Subgruppenanalysen weisen darauf hin, dass die Vorteile von Edoxaban gegenüber Warfarin mit steigender Güte der INR-Einstellung abnehmen und in westeuropäischen Zentren nicht nachweisbar sind.<sup>24</sup> Die Analysen zeigen außerdem, dass die Wirksamkeit von Edoxaban mit ansteigender eGFR abnimmt: So war bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion das Risiko für einen Schlaganfall oder eine Embolie unter Edoxaban höher als unter Warfarin (HR 1,31; 95% CI 0,96–1,79). Dies führte zu einem Warnhinweis in den Fachinformationen, nachdem Edoxaban bei Patienten mit „hoher Kreatinin-Clearance nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden“ sollte.<sup>20,21,23,24</sup> Die US-amerikanische Zulassungsbehörde hat Edoxaban bei Patienten mit einer eGFR > 95ml/min nicht zugelassen.<sup>26</sup> Edoxaban ist also für Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht geeignet. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) rät bei Niereninsuffizienz (eGFR < 30ml/min) generell vom Einsatz aller DOAK ab, in Übereinstimmung mit der Leitlinie US-amerikanischer kardiologischer Fachgesellschaften.<sup>2,27</sup> Der begrenzte Einsatzbereich von Edoxaban schränkt seine Anwendbarkeit nach Einschätzung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ein.<sup>2</sup>

## Gerinnungstests unter Edoxaban

Routinemäßige Gerinnungstests werden unter Edoxaban nicht empfohlen. Falls klinisch oder im Notfall erforderlich, kommt ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test in Frage.<sup>2,20,21,22</sup>

## Rivaroxaban

Rivaroxaban (Xarelto®) ist ein kompetitiver, reversibler Hemmer des Faktor Xa, der oral angewendet wird. Die Substanz ist seit 2011 in einer Dosierung von 15mg und 20mg zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen, die mindestens einen Risikofaktor haben.<sup>2,28,29,30</sup>

Grundlage der Zulassungserweiterung zur Prophylaxe kardioembolischer Erkrankungen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern war die ROCKET AF-Studie (Rivaroxaban Once Daily

Oral Direct Factor Xa Inhibition compared with Vitamin K Antagonists for Prevention or Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), in der 14.264 Patienten doppelblind und randomisiert entweder Rivaroxaban (20mg pro Tag; bei eGFR 30–49ml/min 15mg pro Tag) oder Warfarin in adjustierter Dosierung erhielten.<sup>31</sup> Nur Patienten mit einem mindestens mäßig erhöhten Risiko für einen Schlaganfall wurden eingeschlossen (CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq 2$ ). Primärer kombinierter Endpunkt der Studie war das Auftreten von Schlaganfällen und systemischen Embolien, primärer Sicherheitsendpunkt waren schwere Blutungen. Die mediane Behandlungsdauer betrug ca. 1,5 Jahre (590 Tage). Nach einer Nachbeobachtungszeit von im Median knapp zwei Jahren (707 Tagen) zeigte sich in der Intention-to-Treat-Analyse, dass Rivaroxaban hinsichtlich des primären Endpunktes Warfarin nicht unterlegen war (2,1% vs. 2,4%,  $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit).

In der ATLAS ACS 2–TIMI 51 Studie<sup>32</sup> wurden 15.526 Patienten nach Stabilisierung eines ACS zur Sekundärprävention entweder zu 2 x 2,5mg bzw. 2 x 5mg Rivaroxaban bzw. zu Placebo (überwiegend jeweils zusätzlich zu ASS und Clopidogrel) randomisiert. Der primäre Endpunkt der Nicht-Unterlegenheit für die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurde mit 8,9% vs. 10,7% erreicht. ATLAS ACS 2–TIMI 51 war eine Sekundärpräventionsstudie. Die PCI im Rahmen des ACS, die bei ca. 60% der Patienten erfolgte, wurde daher vor der Randomisierung durchgeführt. Im Verlauf der Studie senkte Rivaroxaban im Vergleich zur Standardtherapie signifikant die Rate an Stentthrombosen von 2,9% auf 2,3% (hazard ratio 0,69, Konfidenzintervall 0,51–0,93). Auch die Mortalität wurde signifikant von 4,5% auf 2,9% gesenkt. Das Risiko einer größeren oder intrakraniellen Blutung war unter Rivaroxaban erhöht, nicht jedoch das Risiko für tödliche Blutungen.

Die Daten zu einer eventuellen PCI im Laufe der 2 Jahre nach der Randomisierung liegen noch nicht vor. Zur Beantwortung dieser Fragestellung startete im Oktober 2011 die X-Plorer Studie zum Vergleich von Rivaroxaban vs. unfraktioniertem Heparin (jeweils mit dualer Plättchenhemmung)<sup>33</sup>. Diese Pilotstudie zeigte eine mit unfraktioniertem Heparin vergleichbare Beeinflussung der Gerinnungsparameter unter Rivaroxaban, harte klinische Endpunkte wurden jedoch noch nicht publiziert. Eine ähnliche Fragestellung wurde in der 2016 publizierten PIONEER AF-PCI-Studie (Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention) untersucht.<sup>34</sup> In PIONEER AF-PCI wurden insgesamt 2124 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, bei denen eine PCI mit Stenting erforderlich war, in einem dreiarmigen Design im Verhältnis 1:1:1 randomisiert: niedrig dosiertes Rivaroxaban (15mg einmal täglich) plus a P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor über 12 Monate (Gruppe 1), sehr niedrig dosiertes Rivaroxaban (2,5mg zweimal täglich) plus eine duale Plättchenhemmung (DAPT) über 1, 6 oder 12 Monate (Gruppe 2), oder eine Standard-Therapie mit einem Vitamin K-Antagonisten (einmal täglich) plus einer DAPT über 1, 6, oder 12 Monate (Gruppe 3).

Der primäre Endpunkt war eine klinisch relevante Blutung (eine Kombination aus „major bleeding“ oder „minor bleeding“ nach TIMI-Kriterien oder einer Blutung, die eine medizinische Behandlung erforderlich machte). Die Häufigkeit klinisch relevanter Blutungen war signifikant geringer in den Rivaroxaban-Gruppen im Vergleich zu einer Standard-Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (16,8% in Gruppe 1, 18,0% in Gruppe 2 und 26,7% in Gruppe 3; hazard ratio für Gruppe 1 vs. Gruppe 3, 0,59; 95% Konfidenz-Intervall 0,47 bis 0,76;  $P < 0,001$ ; hazard ratio für Gruppe 2 vs. Gruppe 3, 0,63; 95% Konfidenz-Intervall 0,50 bis 0,80;  $P < 0,001$ ). Die Häufigkeiten von kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall waren in allen drei Gruppen nicht signifikant verschieden (6,5% in Gruppe 1, 5,6% in Gruppe 2 und 6,0% in Gruppe 3).

In einer Post hoc-Analyse von PIONEER AF-PCI wurde der kombinierte Endpunkt aus Mortalität jeglicher Ursache oder erneuter Hospitalisierung wegen eines MACE-Ereignisses - differenziert nach Blutung, kardiovaskulärer oder anderer Ursache - untersucht.<sup>35</sup> Nach 12 Monaten war das Risiko für diesen kombinierten Endpunkt 34,9% in Gruppe 1 (hazard ratio = 0,79; 95% Konfidenz-Intervall 0,66–0,94;  $P = 0,008$  versus Gruppe 3; number needed to treat = 15), 31,9% in Gruppe 2 (hazard ratio = 0,75; 95% Konfidenz-Intervall 0,62–0,90;  $P = 0,002$  versus Gruppe 3; number needed to treat = 10) und 41,9% in Gruppe 3. Sowohl die blutungsassoziierten als auch die kardiovaskulären MACE-Ereignisse waren in den Rivaroxaban-Gruppen 1 und 2 signifikant geringer als in Gruppe 3 mit einer Standard-Therapie aus Vitamin-K-Antagonisten.

Trotz dieser vielversprechenden Rivaroxaban-Ergebnisse im Langzeitverlauf nach einer PCI gelten für die Akutintervention bis auf Weiteres die Empfehlungen der ATLAS ACS 2–TIMI 51 Studie, Rivaroxaban 12 Stunden vor einer geplanten PCI zu pausieren, um es 12 Stunden nach der Schleusenentfernung wieder fortzusetzen. Rivaroxaban ist bislang das einzige orale Antikoagulans, welches für die Sekundärprävention nach ACS zugelassen ist (Juli 2017).

### **Gerinnungstests unter Rivaroxaban**

Routinemäßige Gerinnungstests werden unter Rivaroxaban nicht empfohlen.<sup>2,28,29,30</sup> Falls klinisch oder im Notfall erforderlich, kommt ein kalibrierter quantitativer Anti-Faktor-Xa-Test mit einer Eichkurve für Rivaroxaban in Frage (genaueste Bestimmung).<sup>36</sup> Die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und Thromboplastinzeit (TPZ) mittels Neoplastin® hat eine schlechte Korrelation mit der gerinnungshemmenden Wirkung und ist deshalb zu unsicher.<sup>37</sup> Die kalkulierte INR ist erhöht, wird aber ebenfalls nicht empfohlen.

### **Eine neue Indikation für Rivaroxaban: KHK und pAVK?**

Eine mögliche neue Indikation für Rivaroxaban (R) wurde in der COMPASS Studie (48) im Vergleich zu ASS (A) untersucht. Zur Sekundär-Prävention bei stabiler Gefäßerkrankung (KHK und/oder pAVK) wurden insgesamt 27.395 Patienten auf die Gabe von ASS (100mg) oder Rivaroxaban (2 x 5mg) sowie der Kombination ASS 100mg und Rivaroxaban 2 x 2,5mg randomisiert. Der primäre Endpunkt - bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall - konnte durch die Kombinationstherapie R plus A (4,1%) gegenüber der reinen A-Behandlung (5,4%) signifikant um 24% relativ gesenkt werden ( $p < 0,001$ ), während sich die R-Mono-Gruppe (4,9%) als nicht überlegen erwies. Patienten mit pAVK profitierten sogar besonders von der Kombination ASS plus Rivaroxaban: Primärer Endpunkt in der R+A-Gruppe 5,1% und in der A-Gruppe 6,9%, entsprechend einer relativen Risikoreduktion von 28%. Allerdings war aber auch die Rate schwerer Blutungen unter der Kombinationstherapie am höchsten. Sie betrug 3,1% in der R+A-Gruppe und 1,9% in der A-Gruppe (HR 1,7,  $P < 0,0001$ ). Dies betraf allerdings nicht die tödlichen oder intrakraniellen Blutungen, so dass die Gesamtmortalität in der Kombinationsgruppe um 18% signifikant niedriger ( $p = 0,01$ ) und der Netto-Nutzen (MACE + Blutung) um 20% über dem der ASS-Monotherapie lag (4,7 vs. 5,9%).

**Zusammenfassend** erwies sich die Therapie einer niedrig dosierten Rivaroxaban-Gabe in Kombination mit ASS als besonders effektiv und Mortalitäts-senkend gegenüber ASS allein, während die Rivaroxaban-Monotherapie keinen signifikanten Vorteil erbrachte. Es steht somit für Risikopatienten vermutlich ein neues Therapieprinzip in der Sekundärprävention der KHK und pAVK zur Verfügung.

### **b) Blutungsmanagement unter DOAK**

Wie Vitamin K-Antagonisten erhöhen die DOAK ebenfalls prinzipiell das Blutungsrisiko bei chirurgischen Notfall-Operationen, aber auch im Herzkatheterlabor im Rahmen von diagnostischen und interventionellen Prozeduren bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und akutem Myokardinfarkt. Eine Bestimmung von Plasmaspiegeln zum Zeitpunkt einer Blutung ist hilfreich, um eine Überdosierung zu erkennen. Das Procedere in der Akutsituation orientiert sich am Schweregrad und der Lokalisation einer Blutung und dem daraus resultierenden Gefährdungspotenzial. Die wesentlichen Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei nicht schwerwiegenden und schwerwiegenden oder bedrohlichen Blutungen sind in Tab. I zusammengefasst.<sup>2,3,5,8,9,10</sup> Bei schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Blutungen ist neben einer sofortigen lokalen Blutstillung - z. B. mittels einer Notfallgastroskopie - eine schnellstmögliche Aufhebung

	<b>Direkte Thrombinhemmer (Dabigatran)</b>	<b>Xabane (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban)</b>
<b>Nicht schwerwiegende Blutung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikoagulation pausieren</li> <li>• nach letzter Einnahme und Dosierungsschema fragen</li> <li>• Zeit bis zur Normalisierung der Hämostase einschätzen: Normale Nierenfunktion: 12–24 h eGFR 50–80 ml/min: 24–36 h eGFR 30–50 ml/min: 36–48 h eGFR &lt; 30 ml/min: ≥ 48 h</li> <li>• Diurese aufrechterhalten, Flüssigkeit ersetzen</li> <li>• lokale hämostatische Maßnahmen</li> <li>• mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch</li> <li>• Tranexamsäure i.v. in Einzelfällen zu erwägen (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG viermal täglich)</li> <li>• Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG i.v. in Einzelfällen zu erwägen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikoagulation pausieren</li> <li>• nach letzter Einnahme und Dosierungsschema fragen</li> <li>• Normalisierung der Hämostase: nach 12–24 h</li> <li>• Flüssigkeit ersetzen</li> <li>• lokale hämostatische Maßnahmen</li> <li>• mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch</li> <li>• Tranexamsäure i.v. in Einzelfällen zu erwägen (3 x 1 g oder 20 mg/kg KG viermal täglich)</li> <li>• Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kg KG i.v. in Einzelfällen zu erwägen</li> </ul>
<b>Schwerwiegende oder bedrohliche Blutung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alle oben aufgeführten Maßnahmen, sofortige Identifikation der Blutungsquelle und ggf. invasives/ interventionelles Vorgehen zur lokalen Blutstillung, z.B. Notfall-Gastroskopie</li> <li>• Idarucizumab 2 x 2,5 g i.v. als zwei aufeinanderfolgende Infusionen über je 5 bis 10 Minuten oder als Bolusinjektion</li> <li>• falls kein Idarucizumab verfügbar: PPSB (50 IE/kg KG)</li> <li>• Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (falls notwendig)</li> <li>• Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (bei Thrombozytopenie ≤ 60 x 10<sup>9</sup>/l oder Thrombopathie)</li> <li>• Fresh Frozen Plasma als Plasmaexpander</li> <li>• aktivierte PPSB (FEIBA): keine deutlichen Hinweise auf zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu PPSB</li> <li>• rekombinanter, aktivierter Faktor VII (Novoseven®): keine Daten zum zusätzlichen Nutzen und teuer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alle oben aufgeführten Maßnahmen, sofortige Identifikation der Blutungsquelle und ggf. invasives/ interventionelles Vorgehen zur lokalen Blutstillung, z.B. Notfall-Gastroskopie</li> <li>• PPSB (50 IE/kg KG)</li> <li>• Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (falls notwendig)</li> <li>• Transfusion von Thrombozytenkonzentraten (bei Thrombozytopenie ≤ 60 x 10<sup>9</sup>/l oder Thrombopathie)</li> <li>• Fresh Frozen Plasma als Plasmaexpander</li> <li>• aktivierte PPSB (FEIBA): keine deutlichen Hinweise auf zusätzlichen Nutzen im Vergleich zu PPSB</li> <li>• rekombinanter, aktivierter Faktor VII (Novoseven®): keine Daten zum zusätzlichen Nutzen und teuer</li> <li>• kein Antidot zugelassen (Stand 31.07.2017)</li> </ul>

Tabelle 1: Akutes Blutungsmanagement unter neuen oralen Antikoagulanzen (modifiziert nach<sup>2,38</sup>)

der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich. Im Falle von Dabigatran ist dies mit einem spezifischen Antidot möglich. Problematisch ist aber, dass es bisher noch keine zugelassenen Antidota für die Xabane gibt. Entsprechende Substanzen sind in der klinischen Prüfung, eine Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) liegt aber mit Stand vom 31.07.2017 noch nicht vor.<sup>2,43, 44,45,46,47</sup>

## Antidota

### Dabigatran-Antidot: Idarucizumab

Idarucizumab (Handelsname Praxbind<sup>®</sup>, Hersteller Boehringer Ingelheim) ist ein seit November 2015 von der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassenes erstes Antidot gegen ein DOAK.<sup>2</sup> Idarucizumab ist ein Antikörperfragment, das spezifisch freies und gebundenes Dabigatran bindet und dadurch neutralisiert. Es ist zur Anwendung nur im Krankenhaus zugelassen, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist, z. B. bei Notfalloperationen oder bei lebensbedrohlichen Blutungen.<sup>2,39,40</sup> In der Dosierung 2 x 2,5g als intravenöse Kurzinfusion im Abstand von nicht mehr als 15 Minuten bewirkt Idarucizumab eine schnelle Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung von Dabigatran. Die Zulassung beruhte auf Daten von 283 gesunden Probanden und auf den Ergebnissen der REVERSE AD-Studie (Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran), einer Phase-III-Studie an 90 Patienten, medianes Alter 76,5 Jahre, mit schweren Blutungen (Gruppe A, n=51) oder dringend notwendigen invasiven Eingriffen (Gruppe B, n=39) unter Dabigatran.<sup>41</sup> Die Indikation für Dabigatran war bei 86 von 90 Patienten nicht-valvuläres Vorhofflimmern. Die letzte Einnahme von Dabigatran lag im Median 15,4 Stunden zurück, die eGFR betrug im Median 58ml/min (Spannweite 11–187ml/min). Primärer Endpunkt war der Grad der Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Dabigatran, gemessen anhand der beiden Laborparameter verdünnte Thrombinzeit („dilute Thrombin Time“, dTT) und Ecarin-Gerinnungszeit („Ecarin Clotting Time“, ECT). Die beiden oben genannten Gerinnungstests normalisierten sich nach Infusion von Idarucizumab mit einer Ausnahme innerhalb von wenigen Minuten. Das korrelierte mit einer gleichzeitigen Reduktion von ungebundenem Dabigatran im Serum. Bei den Patienten der Gruppe A, die Idarucizumab wegen einer schweren Blutung erhielten, endete die Blutung nach im Median 11,4 Stunden. Von den 39 Patienten der Gruppe B, die sofort operiert werden mussten, waren 36 auswertbar, davon hatten 33 Patienten eine normale intraoperative Blutstillung, bei zwei Patienten wurde die Blutstillung als leicht und bei einem als mäßig gestört eingestuft. Laut „European Public Assessment Report“ (EPAR) der EMA verstarben in jeder Gruppe 13 Patienten (20% bzw. 23%), jeder zweite innerhalb der ersten vier Tage. 25% der intrakraniellen und 11% der gastrointestinalen Blutungen verliefen tödlich. Die Sterblichkeit nach

lebensbedrohlichen bzw. intrakraniellen Blutungen betrug mit Idarucizumab 20% bzw. 25%.<sup>39</sup> Die Todesfälle unter Idarucizumab wurden von der EMA auf die Grunderkrankung bzw. die Notfallsituation zurückgeführt. Die Verträglichkeit von Idarucizumab wird als gut beschrieben, Kopfschmerz war die häufigste Nebenwirkung; das monoklonale Antikörperfragment kann jedoch zu allergischen Reaktionen führen. Von den Patienten, die Idarucizumab erhalten hatten, entwickelten 4% in der Folge Antikörper und 13% hatten bereits vor der Behandlung Antikörper. Dies könnte einerseits zu einer abgeschwächten Wirkung, aber andererseits auch zu schweren allergischen Reaktionen bei wiederholten Gaben von Idarucizumab führen.<sup>2</sup> Bei Patienten mit einer hereditären Fruktoseintoleranz muss beachtet werden, dass Praxbind® eine größere Menge Sorbit enthält.<sup>39</sup> Zusammenfassend führte Idarucizumab (Praxbind®) bei den meisten Studienteilnehmern, die sich unter Dabigatran mit schweren Blutungen präsentierten oder notfallmäßig operiert werden mussten, innerhalb von wenigen Minuten zu einer Normalisierung von Gerinnungsparametern. Nach Einschätzung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) kann sein klinischer Nutzen aber noch nicht sicher abgeschätzt werden, weil bisher nur wenige Patienten behandelt wurden und in der einzigen, noch laufenden Phase-III-Studie eine Kontrollgruppe fehlt.<sup>2,42</sup>

## Weitere Antidota in der klinischen Entwicklung

### Andexanet alfa

Andexanet alfa ist ein anti-Faktor-Xa-Antidot, das als inaktive Form von Faktor Xa an Faktor-Xa-Hemmer bindet.<sup>2,43, 44,45,46</sup>

### Aripazine (PER977)

Aripazine bindet über elektrostatische Interaktionen an verschiedene Antikoagulanzen (direkte Thrombinhemmer, Faktor-Xa-Hemmer, Heparine) und soll deren Wirkung aufheben.<sup>2,47</sup>

## Prävention von Blutungskomplikationen vor elektiver Koronarangiographie oder vor elektiver Chirurgie

### Empfohlene Maßnahmen bei hohem Blutungsrisiko

- DOAK absetzen, akute Eingriffe möglichst bis mindestens 12 Stunden nach der letzten Dosis verschieben

**niedrigem Blutungsrisiko** (z. B. Kataraktoperationen, Koronarangiographie, ambulante zahnärztliche Operationen):

- Letztmalige DOAK-Einnahme am Abend vor dem Eingriff und Wiederaufnahme der DOAK-Einnahme 4–6 h nach dem Eingriff

Sollte postoperativ eine längere Unterbrechung der DOAK-Einnahme erforderlich werden, sollte - sofern möglich - ein parenterales Antikoagulans eingesetzt werden.

Nierenfunktion (eGFR in ml/min)	Geschätzte Plasma- Halbwertszeit (Stunden)	Absetzen von Dabigatran vor elektiver Intervention	
		Hoch-Risiko für Blutung oder geplanter größerer chirurgischer Eingriff	Standard-Risiko
≥80	~13	2 Tage vorher	24 Stunden vorher
≥50 bis <80	~15	2-3 Tage vorher	1-2 Tage vorher
≥80	~18	4 Tage vorher	2-3 Tage vorher (>48 Stunden)

**Tabelle 2:** Empfehlungen zur Unterbrechung einer Dabigatranexilat-Therapie vor elektiven invasivkardiologischen oder chirurgischen Eingriffen.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup>

Wenn möglich, sollte die Therapie mit DOAK wenigstens 24 Stunden vor invasivkardiologischen oder chirurgischen Eingriffen gestoppt werden. Bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko oder vor größeren chirurgischen Eingriffen, bei denen eine komplette Hämostase erforderlich ist, sollte die DOAK-Therapie wenigstens 48 Stunden vor dem Eingriff und bei Dabigatran entsprechend der Nierenfunktion (eGFR in ml/min) wenigstens 2 bis 4 Tage vor dem Eingriff oder der Intervention gestoppt werden. Wegen der verzögerten Dabigatran-Elimination bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die in diesen Fällen verlängerte Plasma-Halbwertszeit vor einem geplanten Eingriff berücksichtigt werden (siehe nachfolgende Tabelle).

Dabigatran ist kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz (eGFR < 30ml/min). Wenn ein Patient mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz trotzdem auf Dabigatran eingestellt worden sein sollte, muss diese Therapie mindesten 5 Tage vor einer größeren elektiven Operation gestoppt werden. Wenn trotzdem eine akute Intervention erforderlich werden sollte, empfiehlt es sich, die Prozedur möglichst um wenigstens 12 Stunden nach der letzten Kapseleinnahme zu verschieben. Wenn die Intervention nicht verschoben werden kann, ergibt sich ein erhöhtes Blutungsrisiko, das dann im Individualfall gegen das Risiko, das sich aus einer Verzögerung einer geplanten Intervention ergibt, abgewogen werden muss.

### Prävention von Blutungskomplikationen bei akutem Koronarsyndrom (ACS), außer STEMI-Myokardinfarkt oder Hochrisiko-NSTEMI-Myokardinfarkt

- Unterbrechung der DOAK-Therapie
- Verschiebung der Therapie mit unfractioniertem Heparin (UFH) um > 12 Stunden nach der Einnahme der letzten DOAK-Einnahme

oder

nach aPTT-Monitoring:

- falls aPTT  $> 1,2$  und  $< 1,5 \times$  ULN Beginn mit unfraktioniertem Heparin (UFH) ohne „Loading dose“ oder Beginn mit niedermolekularem Heparin (LMWH)
- falls aPTT  $> 1,5 \times$  ULN, wiederholte Bestimmung alle 4 Stunden bis aPTT  $< 1,5 \times$  ULN, dann Beginn mit Heparin oder mit anderer parenteraler Antikoagulation
- Bei einer Indikation zu einer adhoc PCI Bestimmung der ACT und sofortige Gabe von Heparin nach therapeutischem Bedarf

### **Prävention von Blutungskomplikationen bei akutem Koronarsyndrom (ACS), außer STEMI-Myokardinfarkt oder Hochrisiko-NSTEMI-Myokardinfarkt**

Beim akuten STEMI-Myokardinfarkt ist der Entscheidungspfad dem Algorithmus von Herzinfarktpatienten unter einer Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten vergleichbar:

- Prozedere bei DOAK-Patienten wie bei Patienten mit STEMI-Myokardinfarkt unter laufender oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten
- Bevorzugte Reperfusionstrategie ist die primäre PCI
- Wegen der deutlich geringeren Blutungsrisiken im Bereich der Punktionsstelle sollte bei vorhandener Expertise der radiale Zugang favorisiert werden.
- Falls eine primäre PCI nicht verfügbar ist, sollte das erhöhte Blutungsrisiko bei einer Kombination von systemischer Fibrinolyse und DOAK-Therapie in die klinische Entscheidung einbezogen werden.
  - Falls der potenzielle Nutzen einer systemischen Fibrinolyse größer erscheint als die potenziellen schwerwiegenden Blutungsrisiken einer Kombinationstherapie mit DOAK, sollte sobald wie möglich eine systemische Fibrinolyse begonnen werden. Eine begleitende Therapie mit UFH/LMWH oder Fondaparinux sollte jedoch unter DOAK zunächst noch zurück gestellt werden, bis dass die aPTT im Bereich des  $\leq 1,5$  fachen ULN liegt.
  - Falls der Nutzen einer systemischen Fibrinolyse jedoch geringer erscheint als das Risiko einer schwerwiegenden Blutung, z. B. bei einem Patienten mit einem kleinen Hinterwandinfarkt und erhöhtem Blutungsrisiko, wie bei älteren Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, sollte auf jegliche Reperfusionstherapie verzichtet werden.

### **Prozedere bei einer Indikation zur Notfall-Bypass-OP des Herzens**

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion OP-Termin möglichst um wenigstens 12 Stunden nach der letzten Einnahme eines DOAK verschieben

- Falls eine Notfall-Bypass-OP unter erhöhten DOAK-Plasmaspiegeln begonnen werden muss, ergibt sich ein deutlich erhöhtes perioperatives Blutungsrisiko
- Bei laufender Dabigatran-Therapie Antagonisierung mittels Idarucizumab (Praxbind®)
- Perioperative Kontrollen der Blutgerinnung mittels ACT sind zu empfehlen

## Take Home Message

### 1. Akutes Procedere bei schwerwiegender oder bedrohlicher Blutung:

Sofortige Identifikation der Blutungsquelle und ggf. invasives/interventionelles Vorgehen zur lokalen Blutstillung (z. B. Notfall-Gastroskopie). Bei Blutung unter Dabigatran sofortige Antagonisierung mittels Antidot Idarucizumab (Praxbind®). Bei Blutung unter Xabanen, oder falls bei Dabigatran kein Idarucizumab verfügbar, Gabe von PPSB (50 IE/kgKG). Transfusion von Erythrozyten- und ggf. Thrombozyten-konzentraten.

### 2. Prävention von Blutungskomplikationen vor elektiver Koronarangiographie oder vor elektiver Chirurgie:

DOAK wenigstens 24 Stunden, bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko wenigstens 48 Stunden vorher stoppen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion insbesondere Dabigatran in Abhängigkeit von der eGFR mindestens 2 bis 4 Tage vorher absetzen.

### 3. Prävention von Blutungskomplikationen bei akutem Koronarsyndrom (ACS), außer STEMI-Myokardinfarkt oder Hochrisiko-NSTEMI-Myokardinfarkt:

Unterbrechung der DOAK-Therapie. Verschiebung der Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) um > 12 Stunden nach der Einnahme der letzten Medikation. Zeitpunkt der invasiven Diagnostik nach NSTEMI-Leitlinien.

### 4. Prävention von Blutungskomplikationen beim akuten STEMI-Myokardinfarkt oder beim dringlichen Hochrisiko-NSTEMI-Myokardinfarkt:

Akutes Procedere wie bei Patienten unter laufender oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten. Bevorzugte Reperfusionstrategie ist die sofortige primäre PCI. Wegen der deutlich geringeren Blutungsrisiken im Bereich der Punktionsstelle bei vorhandener Expertise bevorzugt radialen Zugang wählen.

### 5. NOAK in der Sekundärprävention nach ACS

In der Sekundärprävention nach ACS ist die Kombination von niedrig dosiertem Rivaroxaban und Clopidrogel eine wirksame Alternative zur heutigen Standardtherapie der dualen Plättchenhemmung mit Prasugrel oder Ticagrelor. Rivaroxaban ist bislang das einzige orale Antikoagulans, welches für die Sekundärprävention nach ACS zugelassen ist. Eine duale Therapie von DOAK mit den neueren Thrombozytenfunktionshemmern Prasugrel oder Ticagrelor ist theoretisch attraktiv, muss jedoch erst noch wissenschaftlich untersucht werden.

## Literaturverzeichnis

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotechaet D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37:2893-2962.
2. Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“ der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2., überarbeitete Auflage, September 2016.
3. Steiner T, Böhm M, Dichgans M et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102:399-412.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 249; [guidance.nice.org.uk/ta249](http://guidance.nice.org.uk/ta249). Issued March 2012.
5. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, et al. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost*. 2012; 107:838-847.
6. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. *Circulation*. 2013; 128:237-243.
7. Verheugt FW. New oral anticoagulants in atrial fibrillation forever? *Circulation*. 2013; 128:200-202.
8. EMA: Pradaxa® (Dabigatran etexilate): European Public Assessment Report: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000829/WC500110875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf). DocRefNo:EMA/CHMP/203468/2011; London, 9. Juni 2011. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
9. Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation „Pradaxa® 110 mg Hartkapseln“. Stand: Januar 2016.
10. Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation „Pradaxa® 150 mg Hartkapseln“. Stand: Januar 2016.
11. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J et al. RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:343-348.
12. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG: Fachinformation „Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten“. Stand: Januar 2016.
13. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG: Fachinformation „Eliquis® 5 mg Filmtabletten“. Stand: Januar 2016.
14. Poulson BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs*. 2012; 72:739-1753.

15. Granger CBI, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban vs Warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:981-992.
16. Conolly SJ, Eikelboom J, Joyner BS, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364:806-817.
17. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014; 35:224-232.
18. Alexander JH, APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an Oral, Direct, Selective Factor Xa Inhibitor, in Combination With Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2009;119:2877-2885.
19. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699-708.
20. Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation „Lixiana® 15 mg Filmtabletten“. Stand: August 2016.
21. Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation „Lixiana® 30 mg Filmtabletten“. Stand: August 2016.
22. Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation „Lixiana® 60 mg Filmtabletten“. Stand: August 2016.
23. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.: Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104.
24. EMA: Lixiana® - Edoxaban: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002629/WC500189047.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf).  
Procedure No EMEA/H/C/002629/0000, DocRef: EMA/321083/2015; London, 23. April 2015. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Edoxaban - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-903/2015-10-28\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Edoxaban.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-903/2015-10-28_Nutzenbewertung-IQWiG_Edoxaban.pdf). Köln, Auftrag: A15-29, Version 10, IQWiG-Bericht-Nr 334, Stand: 28. Oktober 2015. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
26. Daiichi Sankyo Inc.: Full prescribing information „Savaysa™ (Edoxaban) tablets for oral use“: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/206316s002lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206316s002lbl.pdf). Stand: September 2015. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
27. January CT, Wann LS, Alpert JS et al.: 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64:2246-2280.
28. Bayer Pharma AG: Fachinformation „Xarelto® 15 mg Filmtabletten“. Stand: September 2016.

29. Bayer Pharma AG: Fachinformation „Xarelto® 20 mg Filmtabletten“. Stand: September 2016.
30. EMA: Xarelto® (Rivaroxaban): European Public Assessment Report: [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000944/WC500120735.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf). DocRefNo: EMA/42547/2012 ; London, 22. September 2011. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.: Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-891.
32. Mega JL, Braunwald E, Burton P, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009;374:29-38.
33. Vranckx P, Leebeek FW, Tijssen JG, et al. Peri-procedural use of rivaroxaban in elective percutaneous coronary intervention to treat stable coronary artery disease. The X-PLOER trial. *Thromb Haemost.* 2015;114:258-267.
34. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016; 375:2423-2434.
35. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, et al. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation.* 2017;135:323-333.
36. Samama MM, Contant G, Spiro TE et al.: Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost.* 2012;107:379-387.
37. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI: Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:1-22.
38. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al.: Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015; 17:1467-1507.
39. EMA: Praxbind® (Idarucizumab): European Public Assessment Report: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003986/WC500197465.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003986/WC500197465.pdf). DocRefNo: EMA/713107/2015; London, 24. September 2015. Letzter Zugriff: 13. September 2016.
40. Boehringer Ingelheim International GmbH: Fachinformation „Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-Infusionslösung“. Stand: Juli 2016.
41. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J et al.: Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373:511-520.
42. Bauer KA: Targeted Anti-Anticoagulants. *N Engl J Med.* 2015;373:569-571.

43. Chu S, Boucher M, Spry C: Antidote treatments for the reversal of direct anticoagulants. Issues in emerging health technologies. Issue 138; Ottawa: CADTH, 2015.
44. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ et al.: A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013; 19:446-451.
45. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al.: Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015; 373:2413-2424.
46. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW et al.: Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2016; 375:1131-1141.
47. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE et al.: Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 2014; 371:2141-2142.
48. Eikelboom et al: Rivaroxaban with or without Aspirin in stable cardiovascular diseases; *NEJM* 2017; 377:1319-1330

### c) Triple- und Kombinations-Therapie TAH/(N)OAC

Die Notwendigkeit einer klassischen Triple-Therapie besteht typischerweise bei Patienten, welche aufgrund von paroxysmalem, persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern, zur Rezidivprophylaxe nach Lungenembolie oder tiefer Beinvenenthrombose, bei nachgewiesenem LV-Thrombus oder nach mechanischem Klappenersatz eine Langzeit-Vollantikoagulation benötigen und bei denen gleichzeitig eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) nach PCI mit Stent-Implantation erforderlich ist. Den überwiegenden Anteil dieses Kollektivs bilden die Patienten mit Vorhofflimmern.

Eine länger bestehende Triple-Therapie erhöht das Blutungsrisiko erheblich. Gegenüber einer Monotherapie mit einem VKA erhöht die Zugabe von ASS das Blutungsrisiko um das 1,8-fache, Clopidogrel um das 3,1-fache und ASS + Clopidogrel (klassische Triple-Therapie) um das 3,7-fache.<sup>1,2</sup> In einer Untergruppenanalyse der RE-LY Zulassungsstudie für Dabigatran<sup>3,4</sup> erhöhte zusätzliches ASS oder Clopidogrel das Risiko schwerwiegender Blutungen um das 1,7-fache gegenüber 2 × 150mg Dabigatran und um das 1,5-fache gegenüber 2 × 110mg Dabigatran - vergleichbar mit der 1,6-fachen Erhöhung durch die Triple-Therapie mit dem VKA Warfarin. Eine Triple-Therapie mit ASS, Clopidogrel und Dabigatran 2 × 150mg führte zu einer 2,1-fachen Zunahme schwerwiegender Blutungen im Vergleich zu Dabigatran alleine (Dabigatran 2 × 110mg: 2,3-fach; Warfarin ebenfalls 2,3-fach). Dies entspricht jährlichen Ereignisraten von 2,6%, 4,3% und 5,5% für Dabigatran 2 × 150mg bzw. 2,2%, 3,8% und 5,4% für Dabigatran 2 × 110mg (jeweils alleine, mit einfacher TAH oder DAPT). Die Ereignisraten sind für beide Dabigatran-Dosierungen im Vergleich zu Warfarin tendenziell niedriger (2,8%, 4,6% und 6,3%).<sup>4</sup> Die absolut niedrigsten Raten schwerwiegender Blutungen bei begleitender TAH wurden unter Dabigatran 2 × 110mg beobachtet.

Daraus ergibt sich, dass die Kombinationstherapien aus (N)OAK und TAH bzw. DAPT so kurz

wie möglich gehalten werden sollten, aber die Triple-Therapie mit Dabigatran im Vergleich zu einer Triple-Therapie mit einem VKA das Blutungsrisiko nicht erhöht.

Die WOEST-Studie<sup>5</sup> testete eine DAT mit VKA und 75mg/d Clopidogrel gegen eine Triple-Therapie mit VKA + Clopidogrel + ASS bei Patienten mit Indikation zur Langzeitantikoagulation und stattgehabter Stent-Implantation. Nach BMS-Implantation (35%) betrug die Therapiedauer einen Monat, nach DES (65%) ein Jahr. Etwa ein Drittel der Patienten wiesen bei Einschluss ein ACS auf. Nach einem Jahr ergaben sich im DAT-Therapiearm signifikant geringere Blutungsereignisse im Vergleich zum Triple-Therapiearm, wohingegen ischämische Ereignisse (Stent-Thrombose, Myokardinfarkt, TVR, Schlaganfall) in vergleichbarer Häufigkeit auftraten, was den Einsatz von ASS überflüssig erscheinen lässt.

Aufgrund mehrerer Kritikpunkte an der Studie (u. a. Reduktion nur leichter Blutungen, extensiv lange Dauer der Triple-Therapie, Kombination aus ACS und stabilen Patienten, Verwendung von BMS und DES mit letztlich zu geringen Fallzahlen) kann dieses Vorgehen bisher nicht generell mit hoher Evidenz empfohlen werden.

In der ISAR-Triple-Studie<sup>6</sup> wurden 614 Patienten - davon ein Drittel mit ACS - zu einer Therapie mit entweder 5 Wochen oder 6 Monaten Clopidogrel zusätzlich zu ASS und VKA randomisiert. Der kombinierte primäre Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt, Stent-Thrombose, ischämischer Schlaganfall oder TIMI Major-Blutung unterschied sich nach 6 Monaten nicht signifikant zwischen der 6-wöchigen und der 6-monatigen Triple-Therapie (9,8% vs. 8,8%; HR 1.14; P = 0,63). Ebenfalls fand sich kein Unterschied in der Häufigkeit von TIMI Major-Blutungsereignissen (5.3% vs. 4.0%; HR 1.35; P = 0.44).

Randomisierte Studiendaten zum Einsatz von NOAC bei Vorhofflimmern und stattgehabter PCI mit Stent-Implantation gibt es derzeit für Rivaroxaban<sup>7</sup> und für Dabigatran<sup>8</sup>:

In PIONEER AF-PCI<sup>7</sup> wurden 2.124 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, bei denen eine PCI mit Stenting erforderlich war, in einem dreiarmligen Design im Verhältnis 1:1:1 randomisiert: Rivaroxaban in reduzierter Dosis (15mg einmal täglich) plus P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor (fast ausschließlich Clopidogrel) über 12 Monate (Gruppe 1; „WOEST-like“), sehr niedrig dosiertes Rivaroxaban (2,5mg zweimal täglich) plus eine duale Plättchenhemmung (DAPT) über 1, 6, oder 12 Monate (Gruppe 2; „ATLAS-like“) oder eine Standard-Therapie mit einem Vitamin K-Antagonisten (einmal täglich) plus einer DAPT über 1, 6, oder 12 Monate (Gruppe 3). Erwähnenswert ist, dass bei 51,5% der Patienten ein ACS vorlag (12.3% STEMI, 18,5% NSTEMI, 20,7% instabile Angina pectoris). Der primäre Endpunkt war eine klinisch relevante Blutung (eine Kombination aus „major bleeding“ oder „minor bleeding“ nach TIMI-Kriterien oder einer Blutung, die eine medizinische Behandlung erforderlich machte).

Die Häufigkeit klinisch relevanter Blutungen war signifikant geringer in den Rivaroxaban-Gruppen im Vergleich zu einer Standard-Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (16,8% in Gruppe 1, 18,0% in Gruppe 2 und 26,7% in Gruppe 3; hazard ratio (HR) für Gruppe 1 vs.

Gruppe 3, 0,59;  $P < 0,001$ ; HR für Gruppe 2 vs. Gruppe 3, 0,63;  $P < 0,001$ ).

Die Häufigkeiten von kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall waren in allen drei Gruppen nicht signifikant verschieden (6,5% in Gruppe 1, 5,6% in Gruppe 2 und 6,0% in Gruppe 3).

In einer Post hoc-Analyse von PIONEER AF-PCI wurde der kombinierte Endpunkt aus Mortalität jeglicher Ursache oder erneuter Hospitalisierung wegen eines MACE-Ereignisses - differenziert nach Blutung, kardiovaskulärer oder anderer Ursache - untersucht.<sup>9</sup> Nach 12 Monaten war das Risiko für diesen kombinierten Endpunkt 34,9% in Gruppe 1 (HR = 0,79;  $P = 0,008$  versus Gruppe 3; NNT = 15), 31,9% in Gruppe 2 (HR = 0,75;  $P = 0,002$  versus Gruppe 3; NNT = 10), und 41,9% in Gruppe 3.

Sowohl die Blutungs-assoziierten als auch die kardiovaskulären MACE-Ereignisse waren in den Rivaroxaban-Gruppen 1 und 2 signifikant geringer als in Gruppe 3 mit einer Standard-Therapie aus Vitamin-K-Antagonisten. Da im Kontrollarm (Gruppe 3) 49% der Patienten bis zu 12 Monate Triple-Therapie einnahmen und die Empfehlung der INR-Einstellung 2,0 bis 3,0 (statt 2,5) betrug, ist kritisch anzumerken, dass die Blutungsereignisse im VKA-Arm sicher übertrieben hoch ausfielen. Des Weiteren hatte die Studie nicht ausreichend Power, um eventuelle Unterschiede im ischämischen Endpunkt (Schlaganfälle und Stent-Thrombosen) zwischen den Gruppen aufzuzeigen.

In RE-DUAL PCI<sup>8</sup> wurden 2.725 Patienten mit Vorhofflimmern und stattgehabter PCI randomisiert zu einer Triple-Therapie mit Warfarin plus einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor (Clopidogrel oder Ticagrelor) und ASS (für 1 bis 3 Monate) (Triple-Therapiearm) oder dualer Therapie mit Dabigatran (2 × 110mg oder 2 × 150mg) plus einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor (Clopidogrel oder Ticagrelor) ohne ASS (110mg und 150mg, dualer Therapiearm). Ältere Patienten ( $\geq 80$  Jahre) außerhalb der USA wurden nur in den 110mg dualen Therapiearm oder den Triple-Therapiearm randomisiert. Primärer Endpunkt war ein „Major“ oder ein klinisch relevantes „non-Major“ Blutungsereignis während des mittleren Follow-Up Zeitraums von 14 Monaten. Zusätzlich wurde als Effektivitätseindpunkt eine Kombination aus thromboembolischen Ereignissen (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder systemische Embolie), Tod oder ungeplante Revaskularisation erfasst. Der primäre Endpunkt ereignete sich in 15,4% der Fälle im 110mg dualen Therapiearm versus 26,9% im Triple-Therapiearm (HR 0,52  $P < 0,001$ ) und in 20,2% der Fälle im 150mg dualen Therapiearm versus 25,7% im korrespondierenden Triple-Therapiearm (HR 0,72;  $P < 0,001$ ). Der kombinierte Effektivitätseindpunkt unterschied sich mit 13,7% in den zwei dualen Therapiearmen und 13,4% im Triple-Therapiearm nicht signifikant (HR 1,04;  $P = 0,005$  für Nicht-Unterlegenheit).

## Prinzipien der antithrombozytären Therapie bei Patienten mit Indikation zur oralen Langzeit-Antikoagulation:

In Anlehnung an die 2017 ESC-Guidelines<sup>10</sup> können folgende Empfehlungen zusammengefasst werden:

- Abschätzung des Risikos für ischämische Ereignisse: Für das Schlaganfallrisiko sollte der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (niedriges Risiko ≤ 1, intermediär/hoch ≥ 2), für das koronarischemische Risiko der DAPT-Score ([www.daptstudy.org](http://www.daptstudy.org)) ermittelt werden. Generell ist das Risiko für Stent-assoziierte Ereignisse in folgenden Konstellationen erhöht: Vorausgegangene Stent-Thrombose trotz adäquater DAPT, PCI des letzten verbliebenen Koronargefäßes, diffuse Mehrgefäßerkrankung - insbesondere beim Diabetiker -, chronische Niereninsuffizienz (Crea-Cl < 60 ml/min), mindestens drei Stents implantiert oder drei Läsionen behandelt, mit zwei Stents behandelte Bifurkationen, Gesamt-Stentlänge > 60mm, CTO-PCI.
- Abschätzung des Blutungsrisikos anhand des HAS-BLED-Scores (niedrig/intermediäres Risiko ≤ 2, hoch ≥ 3) und/oder anhand des PRECISE-DAPT-Scores (hohes Risiko ≥ 25) ([www.precisedaptscore.com](http://www.precisedaptscore.com)).
- Eine Triple-Therapie sollte immer so kurz wie möglich gehalten werden.<sup>11</sup>
- Während der Dauer der Triple-Therapie sollte ein Protonenpumpenhemmer verabreicht werden.
- Eine Kombinationstherapie mit den neueren P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor ist aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos zu vermeiden.<sup>12</sup> Clopidogrel ist somit Kombinationspartner der Wahl.
- Die ASS-Dosis sollte 100mg/d nicht überschreiten.
- Die neueren DES-Generationen sind aufgrund der verbesserten Eigenschaften mit reduzierter Stent-Thromboserate den BMS klar vorzuziehen.<sup>13</sup>
- Bei Patienten mit mechanischem Klappenersatz sind NOAKs zur Antikoagulation kontraindiziert.
- Bei allen Patienten, die eine Stent-Implantation erhalten, sollte periprozedural ASS und ein P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor verabreicht werden (I C).
- Aufgrund der neuesten Studienergebnisse (PIONEER AF-PCI und RE-DUAL PCI) sind NOACs den VKA in der Kombination mit TAH vorzuziehen.
- Da in der PIONEER AF-PCI Studie im Behandlungsarm mit sehr niedriger Rivaroxaban-Dosis von 2 x 2.5mg Rivaroxaban in Kombination mit ASS + Clopidogrel über einem Zeitraum von 6 Monaten im Vergleich zum Triple-Therapiearm mit VKA vermehrt Schlaganfälle zu verzeichnen waren (6 vs. 0, P = 0.02), wird dieses Behandlungsschema nicht empfohlen.<sup>10</sup>

## **Konkrete Empfehlungen zur antithrombozytären Therapie nach koronarer Stent-Implantation bei Patienten mit Notwendigkeit einer Langzeitantikoagulation:**

Nachdem es heute DES mit Daten und einer CE-Zulassung von einem Monat DAPT gibt<sup>14</sup> sowie auch DES, die bei nur einem Monat DAPT den BMS sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Sicherheit überlegen sind,<sup>15</sup> besteht heute kein plausibler Grund mehr, BMS einzusetzen.

- **Patienten mit Stent-Implantation bei ACS:** In den ESC-Guidelines wird bei Patienten mit hohem ischämischem Risiko aufgrund eines stattgehabten ACS nach wie vor eine Triple-Therapie mit (N)OAC und ASS 100mg/Tag sowie Clopidogrel 75mg/Tag für 1 bis 6 Monate, gefolgt von dualer Therapie mit (N)OAC und Clopidogrel 75mg/Tag oder ASS 100mg/Tag für insgesamt 12 Monate empfohlen (IIa B). Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (z. B. HAS-BLED  $\geq$  3, PRECISE-DAPT  $\geq$  25) sollte die Triple-Therapie auf einen Monat beschränkt (IIa B) oder nach erfolgter PCI (analog PIONEER AF-PCI und RE-DUAL PCI) direkt auf ASS verzichtet werden (IIa A).
- **Patienten mit AF und Stent-Implantation bei stabiler KHK:** Hier wird in den 2017 ESC-Guidelines prinzipiell derselbe Algorithmus wie nach ACS vorgeschlagen. Insbesondere bei Patienten mit hohem ischämischem Risiko aufgrund spezieller anatomischer und prozeduraler Charakteristika sollte eine Verlängerung der Triple-Therapie über einen Monat hinaus in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko sollte eine Triple-Therapie auf maximal einen Monat limitiert bzw. ganz darauf verzichtet werden. Aus unserer Sicht kann in dieser Situation auch erwogen werden, die Therapie mit TAH bereits nach 6 (statt 12) Monaten zu beenden.
- **Neue duale Therapie:** Aufgrund der Ergebnisse von PIONEER AF-PCI und RE-DUAL PCI kann die Gerinnungs- und Plättchenhemmung primär auch mit einer dualen Therapie, bestehend aus einem NOAC wie z. B. Dabigatran 2 x 150 oder 110mg oder Xarelto 15mg und einem P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor, z. B. Clopidogrel 1 x 75mg oder Ticagrelor 2 x 90mg, begonnen und in dieser Kombination für 6-12 Monate fortgeführt werden. Der Empfehlungsgrad in den aktuellen ESC-Leitlinien 2017 ist IIb für letztgenannte Kombination (s. PIONEER AF); die Ergebnisse von RE-DUAL PCI lagen zum Zeitpunkt der Leitlinien-Erstellung noch nicht vor, unterstützen dieses gleichzeitig effektive und sichere neue Therapiekonzept aber nachhaltig.
- **Patienten mit bereits stattgehabter Blutung oder Kontraindikationen gegen eine Langzeit-Antikoagulation:** In diesen Fällen bietet der interventionelle Vorhofohrverschluss eine Alternative zur Antikoagulation.<sup>16</sup>

### **Besonderheiten bei der Triple- und Kombinationstherapie TAH/VKA:**

- Die Intensität der Antikoagulation sollte tendenziell milder eingestellt werden mit einer Ziel-INR von 2.0-2.5.
- Mehr als 65-70% der INR-Messwerte sollten im therapeutischen Zielbereich (Time in therapeutic range [TTR]) liegen.
- Bei einer GFR < 30ml/min sollte die Antikoagulation mit VKA (statt NOAK) durchgeführt werden, bei Patienten mit chronischer Hämodialyse ist diese obligat.

### **Besonderheiten bei der Triple- und Kombinationstherapie TAH/NOAK:**

- Bei der Triple-Therapie wie auch in der dualen Kombination mit TAH sollten NOAKs in der niedrigsten als effektiv zur Schlaganfallprophylaxe getesteten Dosis eingesetzt werden (Dabigatran: 2 x 110mg, Rivaroxaban: 1 x 15mg, Apixaban: 2 x 2,5mg, Edoxaban: 1 x 30mg; jeweils pro Tag), wobei nur für Dabigatran und Rivaroxaban entsprechende Daten in dieser Dosierung und Indikation aus randomisierten Studien vorliegen.<sup>7,8</sup>
- Während der Kombinationstherapie mit NOAK, insbesondere bei Einnahme von Dabigatran, ist eine besonders engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion erforderlich.

### **Vorgehen nach Beendigung der Triple- bzw. Kombinationstherapie:**

- Belastbare Daten zum Vorgehen nach Beendigung einer Kombinationstherapie aus (N) OAK und TAH(s) sind praktisch nicht verfügbar.
- Aus früheren Erfahrungen mit VKA besteht derzeit im Analogieschluss auch für die NOAKs die Empfehlung, nach 12 Monaten stabiler KHK (ACS oder wiederholte Revaskularisationen, länger als 12 Monate zurückliegend) die Behandlung mit (N)OAK als Monotherapie fortzuführen, d. h. die TAH-Gabe zu beenden.<sup>11, 17</sup> Zu diesem Zeitpunkt sollte unbedingt die Dosierung des NOAKs überprüft und angepasst, d. h. in der Regel auf die Standarddosis erhöht werden.
- Bei „hohem Risiko für koronare Ereignisse“ kann über 12 Monate hinaus die Therapie mit einem TAH fortgeführt werden. Dieses Risiko ist allerdings nicht klar definiert und bleibt somit eine individuelle Entscheidung (z.B. multiple Stents, Bifurkationsstenting etc.).<sup>11, 17</sup>

### **Literaturverzeichnis:**

1. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, Gislason GH, Folke F, Andersen SS, Schramm TK, Abildstrom SZ, Poulsen HE, Kober L and Torp-Pedersen C. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Archives of internal medicine. 2010;170:1433-41.

2. Naruse Y, Sato A, Hoshi T, Takeyasu N, Kakefuda Y, Ishibashi M, Misaki M, Abe D, Aonuma K and Ibaraki Cardiovascular Assessment Study R. Triple antithrombotic therapy is the independent predictor for the occurrence of major bleeding complications: analysis of percent time in therapeutic range. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:444-51.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Committee R-LS and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2009;361:1139-51.
4. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, Ezekowitz M, Oldgren J, Eikelboom JW, Reilly PA and Yusuf S. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013;127:634-40.
5. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van t Hof AW, ten Berg JM and investigators Ws. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013;381:1107-15.
6. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schupke S, Byrne RA, Sibbing D, Hoppmann P, Schneider S, Fusaro M, Ott I, Kristensen SD, Ibrahim T, Massberg S, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A and Sarafoff N. Duration of Triple Therapy in Patients Requiring Oral Anticoagulation After Drug-Eluting Stent Implantation: The ISAR-TRIPLE Trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65:1619-1629.
7. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED and Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England journal of medicine.* 2016;375:2423-2434.
8. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH, Committee R-DPS and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2017;377:1513-1524.
9. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Jain P, Lip GY, Cohen M, Peterson ED and Fox KA. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation.* 2017;135:323-333.

10. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Juni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S and Zamorano JL. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2017.
11. Capodanno D, Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Boriani G, Lane D, Gilard M, Collet JP, Valgimigli M and Byrne RA. Triple antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients with acute coronary syndromes or undergoing percutaneous coronary intervention or transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2015;10:1015-21.
12. Sarafoff N, Martischinig A, Wealer J, Mayer K, Mehilli J, Sibbing D and Kastrati A. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61:2060-6.
13. Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F, Bhatt DL and Slater J. Short- and long-term outcomes with drug-eluting and bare-metal coronary stents: a mixed-treatment comparison analysis of 117 762 patient-years of follow-up from randomized trials. *Circulation*. 2012;125:2873-91.
14. Silber S, Kirtane AJ, Belardi JA, Liu M, Brar S, Rothman M and Windecker S. Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation. *European heart journal*. 2014;35:1949-56.
15. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, Lipiecki J, Richardt G, Iniguez A, Brunel P, Valdes-Chavarrri M, Garot P, Talwar S, Berland J, Abdellaoui M, Eberli F, Oldroyd K, Zambahari R, Gregson J, Greene S, Stoll HP, Morice MC and Investigators LF. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *The New England journal of medicine*. 2015;373:2038-47.
16. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P and European Heart Rhythm A. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:625-51.
17. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D, Document R, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M and Zamorano JL. Management of antithrombotic

therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *European heart journal*. 2014;35:3155-79.

## **2. ANTITHROMBOTISCHE THERAPIE WÄHREND UND NACH KATHETERGESTÜTZTER INTERVENTION AN HERZKLAPPEN**

### **Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI)**

Die symptomatische degenerativ-kalzifizierende Aortenklappenstenose ist derzeit der häufigste behandlungspflichtige Herzklappenfehler in Deutschland. Die bisherige Standardtherapie, der herzchirurgisch-operative bioprothetische oder Kunstklappenersatz, wird seit über 10 Jahren in zunehmendem Maß durch die kathetergestützte Aortenklappen-Implantation (TAVI) ersetzt. Durch die Miniaturisierung der Einführbestecke auf 14-18 French ist der häufigste Zugang für den Eingriff derzeit die Arteria femoralis, gefolgt vom transapikalen Zugang, weitere endovaskuläre Zugänge sind die Arteria axillaris/subclavia, der Aortenbogen und die Vena cava. Die am weitesten verbreiteten Katheterklappen sind die ballonexpandierbare Edwards-Sapien-Prothese (20, 23, 26, 29mm) und die selbstexpandierbare CoreValve-Prothese (23, 26, 29, 34mm). Prospektivstudien zeigen für die Edwards Sapien Prothese und die CoreValve Prothese bei inoperablen Patienten eine deutliche signifikante Überlegenheit gegenüber der rein medikamentös-konservativen Therapie<sup>1,2</sup> und bei chirurgischen Hoch- und Intermediär-Risikopatienten ein gleich gutes Abschneiden des schonenden interventionellen Verfahrens im Vergleich zum konventionellen bioprothetischen Aortenklappenersatz unter Einsatz der Herzlungenmaschine<sup>3,4,5</sup>. Akzeptierte Indikationen für den kathetergestützten AKE (TAVI) sind heute entweder ein stark bis intermediär erhöhtes operatives Risiko (logistischer Euro-Score-I über 10%, Euro-Score-II oder STS-Score über 4%) für einen konventionellen Herzklappenersatz und/oder schwere Begleiterkrankungen (Thoraxbestrahlung, Leberzirrhose, schwere Gebrechlichkeit) und/oder sehr hohes Alter des Patienten<sup>6</sup>. Die Entscheidung über das optimale Verfahren für den Patienten sollte im „Herzteam“ im Konsens unter Einschluss des Patientenwunsches gefällt werden. Daten zur antithrombotischen Therapie während und nach TAVI liegen bisher wenige vor. Die besonderen Anforderungen an die antithrombotische Therapie während und nach TAVI im Vergleich zum konventionellen Aortenklappenersatz ergeben sich aus folgenden Punkten.

- Durch die Implantation der relativ großen Aortenklappenprothese kann es in der Frühphase post implantationem zu einem Abfall der Thrombozyten mit letalem Ausgang kommen<sup>7</sup>.
- Nach TAVI sowohl transapikal als auch transfemorale wird in den ersten 30 Tagen bis zu einem Jahr ein leicht erhöhtes Schlaganfallrisiko nach dem Eingriff beobachtet, das allerdings nicht höher als nach konventionellem AKE liegt.
- Intermittierende asymptomatische Klappenthrombosen werden sowohl nach bioprothetischem AKE als auch nach TAVI in bis zu 25% der Patienten beobachtet<sup>8</sup>.
- Das hohe Alter der TAVI-Patienten und die hohe Komorbidität sind verbunden mit einem erhöhten peri- und postprozeduralen Blutungsrisiko (14-20-F-Zugang), was jegliche aggressive antithrombotische Therapieregime wie z. B. die Triple-Therapie aus ASS, Clopidogrel und Marcumar/NOAKs früh postinterventionell erschwert.

### Datenlage zur antithrombozytären Therapie nach TAVI

Nach konventionellem bioprothetischem Aortenklappenersatz ist heute für Patienten ohne Vorhofflimmern die antithrombozytäre Monotherapie mit ASS ausreichend, nur Patienten mit einem kardioembolischen Ereignis werden sekundärpräventiv mit ASS und Clopidogrel behandelt.

Die Einführung der dualen Plättchentherapie mit ASS und Clopidogrel als „Standard“ nach TAVI beruht auf einer monozentrischen Erfahrung aus einem sehr kleinen Patientenkollektiv nach den weltweit ersten CoreValve®-Implantationen, wo es bei 3 von 4 Patienten zu schweren Thrombopenien nach Klappenimplantation gekommen ist<sup>7</sup>. Eine mögliche Erklärung ist die im Vergleich zum Koronar- oder peripheren Gefäß-Stent größere Kontaktfläche der Klappenprothese mit dem zirkulierenden Blut, die Implantation unter laufender Herz-Lungenmaschine und die häufige Inzidenz größerer paravalvulärer Leckagen. Nach konsequenter Durchführung einer dualen Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel wird diese schwere Komplikation nicht mehr - weder in diesem Zentrum noch weltweit - beobachtet. Ähnliche Berichte über schwere Thrombopenien gibt es nach Edwards®-Sapien Klappenimplantation nicht, dennoch wurde in der FDA-Zulassungsstudie für die Edwards®-Klappe (PARTNER-US, Kohorte A) ebenfalls eine duale Plättchenhemmung zur kardioembolischen Schlaganfallprophylaxe für 6 Monate durchgeführt<sup>2</sup>.

#### Geht es auch ohne duale Plättchenhemmung?

CoreValve®-Prothese:

Ussia et al.<sup>9</sup> untersuchten prospektiv randomisiert an 79 Patienten nach transfemorale CoreValve®-Implantation eine Monotherapie mit ASS (n=39 Pat.) vs. einer dualen Plättchenhemmung mit ASS/Clopidogrel über 30 Tage. Primärer Endpunkt waren Major cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE) nach 30 Tagen, sekundärer Endpunkt

schwere Blutungen. Weder beim primären Endpunkt MACCE (ASS/Clopidogrel 3/40 8%, ASS 4/39 10%,  $p=0.49$ ) und der Schlaganfallrate (Major Stroke ASS 2/39 5% vs. ASS/Clopidogrel 1/40 3%,  $p=0.49$ ) noch bei den schweren Blutungen (ASS/Clopidogrel 2/40 5%, ASS 1/39 3%,  $p=0.61$ ) fand sich ein signifikanter Unterschied. Eine mögliche, aber nicht endgültige Erklärung für die nicht beobachteten letalen Thrombopenien ist die Durchführung der Prozedur ohne Herz-Lungenmaschine und überwiegend ohne Vollnarkose. Die Studie ist aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht geeignet, den heutigen Standard der dualen Plättchenhemmung in Frage zu stellen, da die statistische Power zur Beantwortung der Frage nicht ausreichend war.

Edwards-Sapien® Prothese:

Stabile et al.<sup>10</sup> haben ebenfalls nach transfemoraler Edwards-Sapien®-Klappenimplantation an 120 Patienten prospektiv randomisiert eine Monotherapie mit ASS ( $n=60$ ) verglichen mit einer dualen Plättchenhemmung mit entweder ASS/Tiklopidine ( $n=7$ ) oder ASS/Clopidogrel ( $n=53$ ). Patienten mit Indikation zur oralen Antikoagulation wurden im Gegensatz zu Ussia et al ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt war das Auftreten schwerer kardiovaskulärer, cerebrovaskulärer und Blutungskomplikationen (VARC). Es fand sich kein signifikanter Unterschied beim primären Endpunkt nach 30 Tagen (ASS 5/60 8.3%, ASS/Clopidogrel Tiklopidine 5/60 8.3%), schwere Blutungen fand sich nach 30 Tagen bei 3/60 Patienten (5%) nach ASS-Monotherapie und bei 4/40 Patienten (6.7%) unter dualer Plättchenhemmung. Lediglich Gefäßkomplikationen (major und minor) waren unter dualer Plättchenhemmung nach 30 Tagen mit 13,3% vs. 5% ( $p=0.03$ ) signifikant häufiger, was höchstwahrscheinlich durch eine höhere Inzidenz von Aneurysma spuria nach I8/20F-Pkt. bedingt ist. Die Schlaganfallrate (major stroke) war in beiden Gruppen mit 1.7% (jeweils 1/60 Patienten) gleich. Auch diese Studie, die derzeit leider noch nicht publiziert vorliegt, ist allenfalls als Pilot-Studie zu sehen und ist von Ihrer statistischen Power nicht ausreichend, eine Empfehlung zur Edwards®-Klappenimplantation ohne duale Plättchenhemmung zu rechtfertigen. Weitere, nicht randomisierte Single-Center Studien zeigen an ebenfalls kleinen Patientenkollektiven weder für die Core-Valve-Prothese noch für die Edwards Sapien Prothese eine erhöhte Inzidenz von cerebrovaskulären Ereignissen unter antithrombozytärer Monotherapie; hingegen war in beiden Studien die Anzahl der Blutungsereignisse unter dualer Plättchenhemmung erhöht. Ergebnisse laufender prospektiver randomisierter Studien, die die antithrombozytäre Monotherapie mit der dualen Plättchenhemmung nach TAVI verglichen (POPular-TAVI, ARTE, CLOE), werden weiterführen.

Studien zu den neuen antithrombozytären Substanzen Prasugrel und Ticagrelor liegen nicht vor, da sie bei den sehr alten polymorbiden Patienten aufgrund des hohen Blutungsrisikos oft kontraindiziert sind.

### Intermittierende Klappenthrombosen und Schlaganfallrisiko

Das Problem der intermittierenden Klappenthrombose nach TAVI ist erstmals nach systematischen 4-D-CT-Untersuchungen des Herzens aufgefallen<sup>9</sup>. Die Thrombose ist unter passagerer oraler Antikoagulation fast immer reversibel. Es wird an allen TAVI-Prothesen und auch nach operativem biologischem Klappenersatz beobachtet. Bei Patienten unter oraler Antikoagulation wegen chronischem Vorhofflimmern wird dieses Phänomen extrem selten beobachtet. Der Einfluss auf den klinischen Verlauf nach TAVI - insbesondere die Schlaganfallrate - ist derzeit völlig unklar.

### Welche antithrombotische Therapie ist derzeit zu empfehlen?

#### Vor dem Eingriff

Am Vortag des Eingriffs ist eine Aufsättigung mit 500mg Acetylsalicylsäure (ASS) und 300-600mg Clopidogrel indiziert. Grund für die duale Plättchenhemmung ist die Verhinderung des akuten Thrombozytenabfalls und die Minimierung des periprozeduralen und früh-postinterventionellen Schlaganfallrisikos bei allen Prothesentypen.

#### Im Hybridlabor

Die Standardtherapie ist derzeit die Gabe von unfraktioniertem Heparin mit einer Ziel activated clotting time (ACT) von 250-300 sec. Ziel ist, die periprozedurale Thrombenbildung an den Katheterinstrumenten zu verhindern. Vorteil der Substanz ist die sofortige Antagonisierbarkeit mittels Protamin im Falle des Auftretens einer vaskulären Blutung. Das Antithrombin Bivalirudin als Alternative zum unfraktionierten Heparin während TAVI zeigt in der BRAVO-Studie keinen signifikanten Vorteil. Die Anzahl periinterventioneller Blutungen lässt sich durch die Substanz nicht senken<sup>11</sup>.

### **Postinterventionelle antithrombozytäre Therapie**

#### Patienten ohne PCI vor TAVI und ohne Indikation zur oralen Antikoagulation:

Die neue ESC-Leitlinie 2016<sup>6</sup> empfiehlt nach TAVI eine duale antithrombozytäre Therapie mit 100mg ASS/Tag und 75mg Clopidogrel/Tag für 3-6 Monate (IIaC). Ein vorzeitiger Abbruch der dualen antithrombozytären Therapie wegen Blutung scheint hingegen kein hohes Risiko für den Patienten zu implizieren, daher wird bei hohem Blutungsrisiko auch eine Monotherapie empfohlen (IIbC).

#### Patienten mit chronischem Vorhofflimmern:

Bei ca. 40-50% der TAVI Patienten liegt chronisches Vorhofflimmern vor und somit ist eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder NOAKs indiziert, gleichzeitig verbietet sich jedoch eine Triple-Therapie mit dualer Plättchenhemmung + oraler Antikoagulation aufgrund des hohen Alters und der meist beträchtlichen Komorbidität des Patientenkollektivs

und der Notwendigkeit einer 14-20-French-Instrumentierung der Femoralarterie oder der Herzspitze. Da präinterventionell die orale Antikoagulation unterbrochen werden muss, ist eine periinterventionelle passagere Behandlung mit ASS und Clopidogrel möglich. Je nach Abheilen der Punktionsstelle kann zeitnah in der ersten Woche nach TAVI nach sonographischem Ausschluss eines Aneurysma spuriums mit der oralen Antikoagulation wieder begonnen werden. Eine zusätzliche begleitende antithrombozytäre Monotherapie, vorzugsweise mit Clopidogrel - erscheint, sofern sie vertragen wird, für mindestens 3 Monate und maximal 6 Monate sinnvoll.

#### Patienten nach Koronarintervention:

Ca. 20% der TAVI-Patienten benötigen unmittelbar vor oder während der TAVI eine perkutane Koronarintervention, so dass eine duale Plättchenhemmung mit ASS/Clopidogrel für mindestens 1 Monat nach Metall Stent-Implantation (BMS) oder mindestens 3-6 Monate nach Drug Eluting Stent-Implantation (DES) notwendig ist. Sollte der Patient zusätzlich eine Indikation zur oralen Antikoagulation haben, ist eine Triple-Therapie unbedingt zu vermeiden. Nach PIONEER-AF<sup>2</sup> und Re-Dual-PCI<sup>3</sup> sollte ein NOAK (Rivaroxaban 15mg oder 110/150mg Dabigatran BID) mit Clopidogrel kombiniert über 3 bis 6 Monate gegeben werden. In Ausnahmefällen (TAVI + komplexe DES-Prozedur + Vorhofflimmern), wo ein Verzicht auf eine duale Plättchenhemmung vom Untersucher für unverzichtbar gehalten wird, ist ein katheterteknischer Verschluss des linken Herzhohes (LAA-Verschluss) zu diskutieren.

#### **Welche Rolle spielen die neuen antithrombozytären Substanzen und die neuen oralen Antikoagulanzen?**

Wie auch zum Clopidogrel ist die Datenlage zum Prasugrel/Ticagrelor nach TAVI ungenügend, die Substanz sollte daher nicht gegeben werden. Ausnahme sind TAVI-Patienten mit Sinusrhythmus, koronarer Herzerkrankung und Zustand nach akutem Koronar-Syndrom. Diese sollten unbedingt unter Beachtung der Kontraindikationen (Alter!) leitliniengerecht mit ASS und Ticagrelor, respektive eher selten wegen des Alters mit Prasugrel behandelt werden. TAVI Patienten mit chronischem Vorhofflimmern sollten entweder mit Vitamin-K-Antagonisten in Kombination mit Clopidogrel für 3-6 Monate oder mit neuen oralen Antikoagulanzen (Rivaroxaban 15mg, Dabigatran 110mg BID) in Kombination mit Clopidogrel für 3-6 Monate behandelt werden<sup>2,13</sup>. 3 bis 6 Monate nach TAVI ist eine Umstellung auf einen Vitamin-K-Antagonisten oder eine NOAK-Monotherapie indiziert.

Für Patienten nach TAVI mit Sinusrhythmus (Apixaban vs DAPT ATLANTIS, Rivaroxaban vs. DAPT Gallileo) und Patienten nach TAVI und Vorhofflimmern (Apixaban vs. OAK ATLANTIS, Edoxaban vs OAK ENVISAGE) laufen prospektive randomisierte klinische Endpunktstudien; die Ergebnisse werden weitere Evidenz zur optimalen antithrombotischen und antithrombozytären Therapie nach TAVI geben.

### Take Home Message

- Am Vortag der TAVI wird eine antithrombozytäre Vorbehandlung - sofern noch nicht vorhanden - mit 500 mg ASS und 600 mg Clopidogrel empfohlen.
- Während der Prozedur ist eine ACT-gesteuerte Heparinisierung ausreichend (ACT > 250 sec.).
- Nach TAVI ist bei fehlender Indikation zur oralen Antikoagulation eine duale Plättchenhemmung über 3-6 Monate mit ASS 100mg//Tag und 75 mg Clopidogrel/Tag ausreichend (ESC 2017, Class IIa C), im Falle einer schweren Blutung unter DAPT ist eine Monotherapie vertretbar (ESC 2017, Class IIb C)
- Bei Indikation zur oralen Antikoagulation ist nach TAVI eine orale Antikoagulation (Vorhofflimmern NOAK, Kunstklappe Marcumar) und 75mg Clopidogrel/Tag für 3-6 Monate ausreichend (ESC 2017 Class IIa C), im Falle einer schweren Blutung ist eine alleinige Antikoagulation vertretbar, oder bei Vorhofflimmern ein LAA-Okkluder zu diskutieren.
- Die intermittierende TAVI-Prothesen-Thrombose sollte mit einer passageren oralen Antikoagulation mit Marcumar behandelt werden (1-3 Monate)

### Literaturverzeichnis:

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010 21;363:1597-607.
2. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller J Jr, Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Kafi A, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Buchbinder M, Deeb GM, Carabello B, Serruys PW, Chenoweth S, Oh JK; CoreValve United States Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(19):1972-81.
3. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98
4. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 2014;370(19):1790-8

5. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG; PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17): 1609-20
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2017 Aug 26.
7. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006;114:1616-24.
8. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty T, Kofoed KF, de Backer O, Asch FM, Ruiz CE, Olsen NT, Trento A, Friedman J, Berman D, Cheng W, Kashif M, Jelnin V, Kliger CA, Guo H, Pichard AD, Weissman NJ, Kapadia S, Manasse E, Bhatt DL, Leon MB, Søndergaard L. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*. 2015;373(21):2015-24
9. Ussia GP, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistritto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011;108:1772-6.
10. Stabile E, Soropago E, Pucciarelli A, Cota L, Ambrosini V, Cioppa A, Agrusta M, Catapano D, Moscariello C, Luccetti V, Rubino P. SAT-TAVI (Single Antiplatelet Therapy for TAVI) study: A Pilot Randomized Study Comparing double antiplatelet therapy for transcatheter Aortic valve implantation. [www.tctmd.com](http://www.tctmd.com) 2011;
11. Dangas GD, Lefèvre T, Kupatt C, Tchetché D, Schäfer U, Dumonteil N, Webb JG, Colombo A, Windecker S, Ten Berg JM, Hildick-Smith D, Mehran R, Boekstegers P, Linke A, Tron C, Van Belle E, Asgar AW, Fach A, Jeger R, Sardella G, Hink HU, Husser O, Grube E, Deliargyris EN, Lechthaler I, Bernstein D, Wijngaard P, Anthopoulos P, Hengstenberg C; BRAVO-3 Investigators. Bivalirudin Versus Heparin Anticoagulation in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The Randomized BRAVO-3 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2860-2868

12. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Janus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423-2434
13. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1513-1524

### 3. ANTIKOAGULATION BEI KATHETERABLATION VON VORHOFFLIMMERN

Es besteht allgemeine Einigkeit darüber, dass während der Ablation eine Antikoagulation mit Heparin in volltherapeutischer Dosis durchgeführt werden sollte.<sup>1</sup> Darüber hinaus besteht inzwischen Konsens darüber, dass eine orale Antikoagulation zum Zeitpunkt der Ablationsmaßnahme einen wirksamen Schutz gegen thromboembolische Komplikationen darstellt.<sup>2</sup> In einer großen Metaanalyse, die über 27.000 Patienten in neun Observationsstudien erfasste, zeigt sich eine dramatische Reduktion thromboembolischer Komplikationen um 90% unter kontinuierlicher Warfarin-Gabe versus diskontinuierlicher Gabe mit gleichzeitigem Heparin-Bridging. Kleinere Blutungen wurden um 62% gesenkt, während die Rate größerer Blutungen und Perikardtamponaden nicht erhöht wurde.<sup>3</sup>

#### Intraprozedurale Heparin-Therapie

Heparin sollte unmittelbar vor transseptaler Punktion fakultativ in der halben effektiven Dosierung, z. B. als Bolus von 5000 IE, verabreicht werden; die zweite Gabe erfolgt unmittelbar nach der transseptalen Punktion. Falls keine Gabe vor Punktion erfolgt, sollte diese zumindest unmittelbar danach in voller Dosis erfolgen. Bei einem Vorgehen unter TEE- oder ICE-Sicht kann auch die therapeutische Dosis von 7-8000 IE Heparin vor der transseptalen Punktion gegeben werden, so dass sofort mit der Ablation begonnen werden kann.

Die Empfehlung zur frühen Heparinisierung beruht auf der Beobachtung, dass Thromben sich rasch nach Einführung der transseptalen Schleusen oder von Elektrodenkathetern in die Herzhöhlen bilden können.<sup>4,5,6,7,8,9,10,11</sup> Es sollte so schnell wie möglich eine ACT (activated clotting time) von 300 bis 350s angestrebt werden. Bei Nachweis von „smoke“ im Vorhof oder großen Vorhöfen sollte der Zielwert bei 350s liegen.<sup>12,13,14</sup> Dieser Gerinnungsparameter (ACT) sollte initial nach 10 Minuten und im weiteren Verlauf alle 15 bis 30 Minuten (im Mittel alle 20 Minuten) kontrolliert werden; die Heparin-Dosen sind danach entsprechend anzupassen. Alternativ kann auch statt einzelner Bolus-Gaben eine Heparin-Dauerinfusion verabreicht werden.

Des Weiteren wird empfohlen, die kontinuierliche NaCl-Spüllösung für die transseptale Schleuse mit einer geringen Menge von Heparin zu versetzen, um das von der Schleusspitze ausgehende Thromboembolierisiko weiter zu minimieren.<sup>15</sup>

Eine weitere Risikoreduzierung kann erreicht werden durch Zurückziehen der Schleuse vom linken in den rechten Vorhof, sobald der Mapping-/Ablations-Katheter im LA platziert ist.

Am Ende der Prozedur kann der Heparineffekt mit Protaminsulfat in der üblichen Dosierung antagonisiert werden.<sup>16</sup> Die Schleusen (venös wie arteriell) können aus der Leiste bei einer ACT unter 200s gezogen werden.

Es ist zu betonen, dass alle diese Empfehlungen nicht auf kontrollierten Daten, sondern ausschließlich auf klinischen Anwendungsbeobachtungen, Erfahrungen und Expertenkonsens basieren.

### **Periprozedurale Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten**

Zur begleitenden bzw. kontinuierlich fortgeführten oralen Antikoagulation - vornehmlich Warfarin - sind in den letzten drei Jahren zahlreiche Arbeiten publiziert worden, die ihren Niederschlag in den aktuellen Guidelines gefunden haben. So konnte Di Biase (2010) an über 6.000 Patienten aus neun Zentren in einer case control study zeigen, dass die Schlaganfall-/TE-Rate bei Patienten unter Warfarin mit 0% signifikant unter der der Patienten ohne Warfarin und entsprechender Bridging-Behandlung mit 0,8% lag ( $p < 0,05$ ).<sup>17</sup> Das gleiche galt für schwere Blutungen. Patienten unter Warfarin hatten mit 0,5% eine signifikant niedrigere Rate von Perikardtamponaden als Patienten ohne Warfarin (0,8%).

In einer randomisierten Studie bei Patienten, die sich wegen persistierendem/permanentem Vorhofflimmern einer Katheterablation unterzogen, wurde bei 70 Patienten in klassischer Weise Heparin mehrere Tage vor dem Eingriff abgesetzt und durch LMWH in einer Dosis von 1mg/kgKG vor und 0,5mg/kgKG nach Ablation ersetzt.<sup>18</sup> Die anderen 70 Patienten erhielten Warfarin in therapeutischer Dosis ununterbrochen weiter.

Die Raten an größeren Blutungen (jeweils 1 Patient pro Gruppe) und kleineren Blutungen (5,7% vs 2,8%) waren vergleichbar, thromboembolische oder kardiovaskuläre Komplikationen traten in keiner der beiden Gruppen auf. Weitere Studien<sup>19,20,21,22</sup> kamen zu vergleichbaren Ergebnissen.

Aus den Daten dieser Studien kann gefolgert werden, dass die ununterbrochene Gabe von Warfarin während Katheterablation von AF sicher und effektiv ist und daher in Analogie zur koronaren Revaskularisation empfohlen werden kann.

Die Leitlinie Vorhofflimmern der ESC aus dem Jahre 2016 empfiehlt die kontinuierliche Marcumarisierung periprozedural bei einem INR zwischen 2 und 3.

In einer Art Dosisfindungsstudie<sup>23</sup> wurde in einer retrospektiven Studie an 1.133 Patienten nach dem optimalen INR-Wert gesucht. Komplikationen waren am geringsten bei einem INR

zwischen 2,0 und 3,0 mit einer Rate von 5%, dagegen war die Komplikationsrate bei INR < 2,0 mit 10% und bei INR > 3,0 mit 12% signifikant erhöht ( $p=0,03$ ). Der optimale Bereich lag bei einem INR von 2,0 bis 2,5, während INR > 3,0 und < 2,0 mit einem 2fachen Anstieg der Komplikationsrate assoziiert waren. Eine begleitende Clopidogrel-Behandlung verdreifachte das Komplikations-Risiko.

## Neue (direkte) orale Antikoagulantien (NOAKs/DOAKs)

Die Gabe eines NOAC wird nach den aktuellen ESC-Leitlinien als Antikoagulant der ersten Wahl angesehen. Zum periprozeduralen Einsatz bei Katheterablation von Vorhofflimmern sind bereits zahlreiche Observationsstudien publiziert, die keine nachteiligen Signale hinsichtlich Sicherheit erkennen lassen. Erste randomisierte Studien zum Vergleich zwischen NOACs und Warfarin liegen vor; weitere Studien sind unterwegs und werden innerhalb der nächsten Jahre abgeschlossen sein.

### Rivaroxaban

Die erste kontrolliert randomisierte Studie zum Einsatz einer ununterbrochenen Gabe eines NOACs im Vergleich mit ununterbrochenen VKA ist die 2015 publizierte **VENTURE-AF**-Studie, bei der 250 Patienten randomisiert auf Rivaroxaban 20mg täglich oder VKA (INR 2-3) vor; während und vier Wochen nach Ablation eingestellt wurden<sup>36</sup>.

Interessanterweise war die durchschnittliche Heparin-Dosis etwas höher mit Rivaroxaban als mit VKA und gleichzeitig die erzielte ACT niedriger (Unterschiede jeweils signifikant). Die Ereignisraten waren äußerst niedrig: so kam es zu Blutungen in 0,4% d. F. (1 größere Blutung) und thrombembolischen Ereignissen in 0,8% d. F. (1 ischämischer Schlaganfall und 1 vaskulär bedingter Tod); alle Ereignisse traten nach der Katheterablation in der VKA-Gruppe auf.

Erste Daten zum Einsatz von ununterbrochenem Rivaroxaban bei der AF-Ablation hatten zuvor bereits ein gutes Sicherheits- und Effektivitätsprofil der Substanz im Vergleich zu Cumarinen gezeigt. In einer multizentrischen, prospektiven Observationsstudie von 642 Patienten<sup>31</sup>, die entweder Warfarin oder Rivaroxaban über mindestens vier Wochen vor dem Eingriff erhielten, lag die TE-Rate bei 0,3% in beiden Gruppen und die Rate größerer Blutungen bei 1,8% vs. 1,9% für Rivaroxaban vs. Warfarin. Beide Substanzen wurden ohne Unterbrechung oder Bridging periprozedural verabreicht.

### Dabigatran

Zu dem ersten in der Schlaganfall-Prophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern eingesetzten NOAC liegen bereits umfangreiche Daten vor. So wurden in einer kleineren Beobachtungsstudie 123 Patienten ca. 22 Stunden nach AF-Ablation auf Dabigatran 150mg zweimal täglich - sofern eine normale Nierenfunktion bestand - eingestellt.<sup>24</sup> Sie hatten zuvor zweimal Enoxaparin 0,5mg/kgKG als Bridging erhalten. Vor dem Eingriff waren 46% der

Patienten auf Warfarin, 21% auf Aspirin, 28% auf Dabigatran und 6% auf keine Antikoagulation eingestellt gewesen. 36 Stunden vor der Ablation war Dabigatran abgesetzt worden. Es wurden nach Ablation weder Schlaganfälle oder TIAs, noch systemische Thromboembolien, größere Blutungen oder Perikardtamponaden registriert.

In einer anderen multizentrischen Observationsstudie wurden 145 Patienten, die eine periprozedurale Dabigatran-Behandlung erhielten, mit einer gleichen Anzahl gematchter Patienten verglichen, die unter ununterbrochener Warfarin-Behandlung abliert wurden.<sup>25</sup> Dabigatran wurde bis zum Vortag gegeben und erst am Morgen des Eingriffstages ausgesetzt. Wenige Stunden nach der Ablation und entsprechender Blutstillung wurde Dabigatran wieder angesetzt. In der Dabigatran-Gruppe traten drei thromboembolische Komplikationen (2,1%) auf, in der Warfarin-Gruppe dagegen keine ( $p=0,25$ ). Die Rate schwererer Blutungen betrug unter Dabigatran im Vergleich zu Warfarin 6% vs 1% ( $p=0,019$ ). Die kombinierten Raten von Blutungen und thromboembolische Komplikationen lagen für Dabigatran bei 16% vs 6% für Warfarin (OR: 2,76,  $p=0,01$ ).

In einer ähnlichen Studie wurden 110 mit Dabigatran-vorhandelte Patienten mit 101 mit Warfarin-behandelten Patienten verglichen.<sup>26</sup> Dabigatran in einer Dosis von  $2 \times 110\text{mg}$  wurde am Tag der Ablation ausgesetzt, während Warfarin nicht unterbrochen wurde. In beiden Gruppen wurden weder symptomatische thromboembolische Komplikationen, noch größere Blutungen beobachtet; ein postprozedural bei 60 Patienten durchgeführtes zerebrales MR zeigte jeweils einen kleinen asymptomatischen Insult in beiden Gruppen.

In einer jüngeren Studie<sup>27</sup> wurde bei 376 Patienten Dabigatran kurz vor dem Eingriff (1 bis 2 Dosen) ausgesetzt und unmittelbar nach der Prozedur wieder angesetzt. Die übrigen 623 Patienten erhielten Warfarin mit therapeutischer INR. Mittels propensity score matching wurden zwei Gruppen von 344 Patienten mit ausgeglichenen Basisdaten gebildet.

Die Gesamtrate hämorrhagischer und thromboembolischer Komplikationen war in beiden Gruppen mit 3,2% versus 4,1% (Dabigatran vs. Warfarin) vergleichbar. Trotz höherer intra-prozeduraler Heparin-Gaben war - ähnlich wie bei Rivaroxaban (s. o.) - die mittlere ACT in der Dabigatran-Gruppe signifikant niedriger als in der Warfarin-Gruppe, was aber keinen Einfluss auf die TE-Rate zeigte.

In einer weiteren Studie<sup>28</sup> wurden insgesamt 463 Patienten mit jeweils ununterbrochener Dabigatran- und Warfarin-Therapie miteinander verglichen. Es gab 2 vs 6 größere Blutungen (n. s.) und 1 vs 0 thromboembolische Komplikationen (n. s.) in der Dabigatran- versus Warfarin-Gruppe.

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse<sup>29</sup> wurden die Daten von 3.841 Patienten aus neun Kohortenstudien, einer randomisierten und einer Case-Control-Studie ausgewertet. Dabei nahm ein kleinerer Teil (15%) das Dabigatran ununterbrochen ein. Keine Unterschiede wurden gefunden zwischen Dabigatran- und Warfarin-Behandelten hinsichtlich größerer

Blutungen (1,9% vs 1,6%), Perikardtamponaden (1,4% vs. 1,1%), größerer Hämatoeme (2,0% vs 2,7%; OR 0,67; p=0,1) und thromboembolischer Ereignisse (0,6% vs. 0,1%; OR 2,51; p=0,12). Ein Trend zugunsten von Dabigatran bei Blutungen und zugunsten von Warfarin bei thromboembolischen Ereignissen war nicht signifikant.

In einer weiteren Metaanalyse<sup>30</sup> von 4.782 Patienten lag die TE-Rate bei 0,55% unter Dabigatran und bei 0,17% unter Marcumar; p=0,29. Die Blutungsrate lag bei 1,48% resp. 1,35%; p=0,86. Es bleibt unklar, ob der nicht-signifikante Trend zugunsten Marcumar bei der TE-Rate darauf zurückzuführen ist, dass Dabigatran in den meisten Fällen 1-2 Tage vor dem Eingriff abgesetzt wurde.

Die erste große randomisierte Studie unter Verwendung von Dabigatran ist die im April 2017 publizierte **RE-CIRCUIT**-Studie<sup>37</sup>, bei der von 704 Patienten sich de facto 635 einer Katheterablation des Vorhofflimmerns unterzogen. Orale Antikoagulation wurde 4 bis 8 Wochen vor, während und bis zu 8 Wochen nach Ablation ununterbrochen verabreicht.

Die Rate größerer Blutungen war in der Dabigatran-Gruppe signifikant niedriger als in der Warfarin-Gruppe: betroffen waren 5 pts (1,6%) vs 22 pts (6,9%); ARD 5,3%, p < 0,001. Dies betraf die Rate von Herzbeutelamponaden (1 vs 6) und Leistenhämatome (0 vs 8). Lediglich ein thromboembolisches Ereignis trat in der Warfarin-Gruppe auf.

Fasst man die Studien zusammen, so ist auf Grund der vorliegenden Daten die ununterbrochene Gabe von Dabigatran hinsichtlich Effizienz und Sicherheit der kontinuierlichen Gabe von Warfarin nicht unterlegen. Eine sichere Überlegenheit lässt sich auf Grund der derzeitigen Datenlage noch nicht ableiten. Es scheint dabei offensichtlich keine wesentliche Rolle zu spielen, ob Dabigatran kurz vor der Ablationshandlung abgesetzt oder durchgehend eingenommen wird.

### **Andere NOACs (Apixaban und Edoxaban)**

Zu den anderen NOACs existieren noch wenige Daten.

Im Rahmen des Kongresses der Heart Rhythm Society in Chicago im Mai 2017 wurde die **AEIOU**-Studie<sup>38</sup> präsentiert, in der 300 Patienten auf eine ununterbrochene Gabe von Apixaban oder auf eine um eine Dosis unterbrochene Gabe mit Auslassen der Morgen-Dosis randomisiert und mit einer ununterbrochen mit Warfarin behandelten Patientengruppe verglichen wurden. Schlaganfälle traten nicht auf, TIAs und systemische Embolien je einmal in den beiden Apixaban-Gruppen und zweimal in der Warfarin-Gruppe; signifikante Blutungen > BARC I traten in 11,3% (Apixaban ununterbrochen), 9,7% (Apixaban unterbrochen) und 9,8% (Warfarin) auf; schwerere Blutungen in jeweils 1,3; 2,1 und 1,4% (alle Unterschied nicht signifikant). Zusammenfassend ergibt sich aus den Daten der Hinweis, dass es vermutlich ohne Bedeutung ist, ob die Morgendosis eines NOACs eingenommen oder ausgelassen wird.

Laufende Studien:

Apixaban wird in der **AXAFA**-Studie<sup>39</sup> mit einem sogenannten PROBE-Design in der 2 x 5mg Dosierung gegen Warfarin (ununterbrochene Gabe in beiden Gruppen) auf Non-Inferiorität hinsichtlich Sicherheit und Effektivität getestet.

Edoxaban wird in der **ELIMINATE-AF** Studie<sup>40</sup> gegen Warfarin während und bis zu 90 Tage nach der Katheterablation (jeweils ununterbrochene Gabe) auf Sicherheit (Blutungen) und Effektivität (Verhinderung thromboembolischer Ereignisse) untersucht.

**Zusammenfassend** geht die derzeitige Empfehlung zur periprozeduralen Antikoagulation dahin, eine bereits laufende Warfarin-Behandlung für den Eingriff nicht zu unterbrechen und dabei auf niedrig normale INR-Werte (2,0 bis 2,5) zu achten mit dem Ziel, periprozedurale Schlaganfälle/TIAs incl. asymptomatischer zerebraler Infarkte zu verhindern, ohne dabei das Blutungsrisiko zu erhöhen. Dabigatran und Rivaroxaban können ohne Risikoerhöhung für Blutungen und thromboembolische Komplikationen periprozedural ununterbrochen eingenommen werden. Für Dabigatran ist die kontinuierliche Gabe ohne Absetzen der Morgendosis sicher. Das Weglassen der Morgendosis erscheint ebenfalls sicher.

Rivaroxaban wird bei abendlicher Gabe kontinuierlich eingenommen.

Viele Untersucher lassen bei NOACs mit Zweifachgabe die Morgen-Dosis am Tage der Prozedur weg und beginnen am Abend nach der Ablation wieder mit der halben oder ganzen Halbtags-Dosis und fahren mit der vollen Dosis am Folgetag fort. Die Ergebnisse weiterer randomisierter kontrollierter Studien zum periprozeduralen Einsatz der neuen oralen Antikoagulantien sind jedoch abzuwarten, um fundierte Empfehlungen abgeben zu können.

Darüber hinaus sollte die orale Antikoagulation - ob mit Warfarin oder einem der NOACs - über mindestens 2 bis 3 Monate nach Ablation fortgeführt werden, für Hochrisiko-Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC Score von > 2 als Langzeitbehandlung, unabhängig vom Ablationsresultat. Bei allen anderen Patienten kann - vor allem bei langfristig erfolgreicher Ablation - ohne wesentlich erhöhtes Thromboembolierisiko die orale Antikoagulation abgesetzt werden.<sup>2</sup> Auch hierbei handelt es sich um eine Konsensempfehlung, da größere randomisierte kontrollierte Studien zum Absetzen der OAK nach Ablation bislang fehlen.

In den neuesten Guidelines der ESC von 2016 werden vergleichbare Empfehlungen zur peri- und postprozeduralen Antikoagulation gegeben<sup>35</sup>.

In den **aktuellen Empfehlungen der HRS/SOLAECE/ECAS**-Gesellschaften von September 2017: „Expert consensus statement on catheter ablation of atrial fibrillation<sup>41</sup>“ wird die ununterbrochene Gabe von Warfarin oder Dabigatran klar empfohlen (Evidenzgrad IA), vergleichbares gilt für die Behandlung mit Rivaroxaban (Grad IB-R). Für alle anderen NOACs wird ebenfalls das Nichtabsetzen der Antikoagulation empfohlen, mangels Daten aber nur mit einem Evidenzgrad IIa B-NR. Nach der Ablation wird die Fortsetzung der OAK über

mindestens 2 Monate für alle Patienten empfohlen (Grad IC-EO).

Die Entscheidung, ob danach die OAK fortgesetzt werden soll, sollte auf der Grundlage der etablierten Risikoeinschätzung - und zwar unabhängig vom Erfolg der Ablation - erfolgen; d. h., Hochrisikopatienten sollten in jedem Falle weiter antikoaguliert werden.

### Take Home Message

1. Abladiere Vorhofflimmern unter Marcumar bei effektivem INR (2,0 - 2,5) oder unter NOACs ohne oder mit minimaler Unterbrechung (ggf. Morgendosis aussetzen)!
2. Die ACT sollte intraprozedural bei 300 bis 350 s liegen!
3. Führe die OAK für 2 bis 3 Monate nach Ablation fort und setze diese bei Hochrisikopatienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score ab 2 bis 3 Punkten unabhängig vom Ablationserfolg nicht ab!
4. Bei Mittelrisikopatienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von 1 bis 2 sollte individualisiert die Dauer der OAK-Behandlung nach Ablation festgelegt werden bzw. bei AF-Rezidivfreiheit im Langzeitverlauf beendet werden.
5. Bei Niedrigrisikopatienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von 0 kann die OAK 2 Monate nach Ablation abgesetzt werden.

### Literaturverzeichnis

1. Calkins H, Brugada J, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design. *Heart Rhythm*. April 2012; Vol 9, No 4: 632-696.
2. Camm JA, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2012 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2012; 33: 2719-2747.
3. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, et al. Ablation of Atrial Fibrillation under Therapeutic Warfarin Reduces Periprocedural Complications: Evidence from a Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:302-311.
4. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ. Left atrial thrombus associated with ablation for atrial fibrillation: identification with intracardiac echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. May 19 2004; 43 (10): 1861-1867.
5. Dorwarth U, Fiek M, Remp T, et al. Radiofrequency catheter ablation: different cooled and non-cooled electrode systems induce specific lesions geometries and adverse effects profiles. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. Jul 2003; 26 (7 Pt 1): 1438-1445.

6. Wazni OM, Rossilo A, Marrouche NF, et al. Embolic events and char formation during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact of different anticoagulation regimes and importance of intracardiac echo imaging. *Journal of Cardiovasc Electrophysiology*. Jun 2005; 16 (6): 576-581.
7. Maleki K, Mohammadi R, Hart D. et al. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transeptal sheath: incidence, treatment and prevention. *Journal of Cardiovasc Electrophysiology*. Jun 2005; 16 (6): 561-565.
8. Shah D. Filamentous thrombi during left-sided sheath-assisted catheter ablations. *Europace*. Dec 2010; 12 (12): 1657-1658.
9. Asbach S, Biermann J, Bode C, Faber TS. Early Heparin administration reduces risk for left atrial thrombus formation during atrial fibrillation ablation procedures. *Cardiology Research and Practice*. 2011; 2011: 615087.
10. Bruce CJ, Friedmann PA, Narayan O, et al. Early heparinization decreases in incidence of left atrial thrombi detected by intracardiac echocardiography during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Journal of Interventional Electrophysiology*. Sep 2008; 22 (3): 211-219.
11. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *Journal of Cardiovasc Electrophysiology*. May 2005; 16 (5): 474-477.
12. Schmidt M, Segerson NM, Marschang H, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. Aug 2009; 32 (8): 995-999.
13. Saksena S, Sra J, Jordaens L. et al. A prospective comparison of cardiac imaging using intracardiac echocardiography with transoesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation: the intracardiac echocardiography guided cardioversion helps interventional procedures study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. Dec 1 2010; 3 (6): 571-577.
14. Ren JF, Marchlinski FE, Callans DJ, et al. Increased intensity of anticoagulation may reduce risk of thrombus during atrial fibrillation ablation procedures in patients with spontaneous echo contrast. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 May ,16(5):474-7.
15. Maleki K, Mohammadi R, Hart D. et al. Intracardiac ultrasound detection of thrombus on transeptal sheath: incidence, treatment, and prevention. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Jun 2005.
16. Chilukuri K, Henrikson CA, Dalal D, et al. Incidence and Outcomes of protamine reactions in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Interventional Electrophysiology*. Sept 2009; 25 (3): 175-181.
17. Di Biase L, Bukhardt JD, Mohanty P, et al. Periprocedural stroke and management of major bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: the impact of periprocedural therapeutic international normalized ratio. *Circulation* 2010; 121: 2550-2556.

18. Calcins H, Brugada J, Packer DL. Et al. HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007; 4 (6); 816-61.
19. Page SP, Siddiqui MS, Finlay M, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation on uninterrupted warfarin: can it be done without echo guidance? *Journal of Cardiovasc Electrophysiology*. 2011; 22: 265-270.
20. Gautam S, John RM, Stevenson, et al. Effect of therapeutic INR on activated clotting times, heparin dosage, and bleeding risk during ablation atrial fibrillation. *Journal of Cardiovasc Electrophysiology*. 2011; 22: 248-254.
21. Gopinath D, Lewis WR, Di Biase L, Natale A. Pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation on therapeutic Coumadin; special considerations. *Journal of Cardiovasc Electrophysiology*. 2011; 22: 236-239.
22. Hakalathi A, Uusimaa P, Ylitalo K, Raatikainen MJ. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with therapeutic oral anticoagulation treatment. *Europace*. 2011; 13: 640-645.
23. Kim J-S, Jongnarangsin K, Latchamsetty R, et al. The optimal Range of International Normalized Ratio for Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation during Therapeutic Anticoagulation with Warfarin. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:302-309.
24. Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. The Use of Dabigatran Immediately After Atrial Fibrillation Ablation. *Journal of Cardiovasc Electrophysiology*. March 2012; Vol 23: pp. 264-268.
25. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L. et al. Feasibility and Safety of Dabigatran Versus Warfarin for
26. Periprocedural Anticoagulation in Patients Undergoing Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. March 27 2012; Vo.l 59, No 13:1168-1174.
27. Kaseno K, Naito S, Nakamura K, et al. Efficacy and Safety of Periprocedural Dabigatran in Patients. Undergoing Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circulation* Oct 2012; Vol 76: 2337-2342.
28. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, et al. Use of Dabigatran for Periprocedural Anticoagulation in Patients undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:460-466.
29. Maddox W, Kay N, Yamada T, et al. Dabigatran versus Warfarin Therapy for Uninterrupted Oral. Anticoagulation during Atrial Fibrillation Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 24 pp. 861-865, August 2013.
30. Shurrab M, Morillo C, Schulman S, et al. Safety and Efficacy of Dabigatran compared with Warfarin for Patients undergoing Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Canadian. Journal of Cardiology* 29 (2013):1203-1210.

31. Providência R, Albenque J-P, Combes S, et al. Safety and efficacy of Dabigatran versus warfarin in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014;100:324-335.
32. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and Safety of uninterrupted Rivaroxaban for Periprocedural Anticoagulation in Patients undergoing Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation. *J. Am Coll Cardiol* 2014;63:982-8.
33. Eitel C, Koch J, Sommer P, et al. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* (2013) 15:1587-1593.
34. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. published online March 28, 2014. online: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2014/04/10/CIR.0000000000000004>
35. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACT/The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)/Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC/Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Europace* 2016; 18, 1609-1678.
36. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2015; 36, 1805-1811.
37. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2017; 376:1627-36.
38. Krahn AD; Congress of the Heart Rhythm Society, Chicago May 2017; *Healio Cardiology Today*, May 12, 2017. Online:<http://www.healio.com/cardiology/arrhythmia-disorders/news/online/%7B004b58b6-5e2b-429d-8e6e-530f914e4fe3%7D/aeiou-regardless-of-interruption-during-af-ablation-apixaban-comparable-to-warfarin-for-stroke-prevention>
39. Di Biase L, Callans D, Haeusler KG et al., Rationale and design of AXAFA-AFNET 5: an investigator-initiated, randomized, open, blind outcome assessment, multi-centre trial to comparing continuous Apixaban to vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Europace* 2017; 19, 132-138
40. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonists (VKA) in Patients With Atrial Fibrillation (AF) Undergoing Catheter Ablation (ELIMINATE-AF). Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942576> [Last accessed: October 2017]
41. Hugh Calkins, MD (Chair). 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE, expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary, *Europace* (2017) 0, 1–52 doi:10.1093/europace/eux275. With Atrial Fibrillation (AF) Undergoing Catheter Ablation (ELIMINATE-AF). Online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02942576> [Last accessed: October 2017]

## 4. PERI- UND POSTINTERVENTIONELLE ANTIKOAGULANTIEN-THERAPIE BEI VERSCHLUSS DES LINKEN VORHOFOHR

Die katheterinterventionelle Implantation eines Okkluders in das linke Vorhofohr etabliert sich zunehmend als alternative Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern, wenn die orale Antikoagulation (OAK) problematisch ist, insbesondere bei Vorliegen eines erhöhten Blutungsrisikos. Im Fokus-Update 2016 der ESC-Leitlinien zu Vorhofflimmern gibt es hierfür eine IIb-Empfehlung bei hohem Schlaganfallrisiko und Kontraindikationen für eine langfristige OAK.

Da hierbei ein Fremdkörper verbleibt, ist bis zu dessen vollständiger Endothelialisierung eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) in Form von ASS 100mg/d und Clopidogrel 75mg/d notwendig. Diese duale Plättchenhemmung (DPH) wiederum kann bei diesen Hochrisikopatienten ein zwar zeitlich limitiertes, jedoch signifikantes Problem darstellen.

Derzeit gibt es zwei in Deutschland erhältliche und zugelassene Systeme, das Watchman™-Implantat (Boston Scientific) und den Amplatzer™ Cardiac Plug, bzw. das Nachfolgemodell Amulet™ (St. Jude Medical, jetzt Abbott). Weitere seit 2017 verfügbare Entwicklungen sind der Ultrasept Okkluder (Cardia) und LAmbre™ (Lifetech), hier gibt es jedoch noch keine ausreichende Datenlage für valide Empfehlungen.

Konkrete offizielle Empfehlungen zur Antikoagulation nach Implantation gibt es nicht von allen Herstellern, jedoch existieren mittlerweile Empfehlungen der EHRA/EAPCI<sup>16</sup>.

Für die periprozedurale Antikoagulation empfiehlt es sich im Falle des Watchman™ Devices, mit ASS zu beginnen (Loading dose am Vortag 300mg p.o. oder am Tage der Intervention 250mg i.v.) und einen INR-Wert von 2,0-2,5 während der Implantation einzuhalten - ohne begleitende Bridging-Maßnahmen.

Für den Amplatzer™ Cardiac Plug empfiehlt es sich, die VKA einige Tage vor Implantation abzusetzen, so dass ein INR < 2,0 erreicht wird. Clopidogrel wird möglichst am Vortage mit einer Initialdosis von 300mg begonnen bzw. 600mg am Tage der Implantation. Zusätzlich muss die Gabe von ASS wie oben beschrieben erfolgen.

Für beide Implantate gilt, dass direkte bzw. nicht-Vitamin-K abhängige orale Antikoagulantien (NOACs) bei beiden Implantaten 48h vor Intervention pausiert werden sollten. Ein Heparin-Bolus von 60-70IU/kgKG sollte vor oder 100 IU/kgKG sofort nach der (unter Ultraschallkontrolle durchgeführten) transseptalen Punktion erfolgen. Während der Prozedur ist mit Heparin-Boli eine ACT von 300-400s in Analogie zur Vorhofablation - Herstellerempfehlung > 250s - aufrechtzuerhalten.

In der randomisierten PROTECT-AF-Studie<sup>1</sup> wurde nach Implantation des Watchman™ Devices für 45 Tage die Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) weitergeführt und zusätzlich ASS nach Implantation gegeben. Nach 45 Tagen wurde in Abhängigkeit

eines negativen Thrombusnachweises mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) die VKA-Therapie auf eine DTAH mit Clopidogrel 75mg/d in Kombination mit ASS 100mg/d umgesetzt - für insgesamt 6 Monate nach Implantation. Danach wird dauerhaft eine Mono-Plättchenhemmung mit ASS 100mg/d empfohlen.

Die prospektive, nicht-randomisierte ASAP-Studie<sup>2</sup> zeigt, dass eine ausreichende Sicherheit bei einer alleinigen DTAH mit ASS/Clopidogrel für 6 Monate nach Watchman™-Implantation bei Kontraindikationen für eine VKA besteht. So lag hier die Rate an Thromben auf dem Implantat bei 4%, vergleichbar zu der PROTECT-AF-Studie mit 4,2% unter dem DTAH-plus-VKA-Regime<sup>1</sup>. Kontraindikationen sind in der Fachinformation z.B. zu Marcumar® sehr weit gefasst (u.a. manifeste Niereninsuffizienz, fixierte arterielle Hypertonie, fortgeschrittene Arteriosklerose). Eine weitere Studie<sup>3</sup> hat eine alleinige 6-monatige DTAH bei niedrigem und eine 3-monatige DTAH bei hohem Blutungsrisiko in einem Kollektiv von 53 Patienten mit Kontraindikationen für VKA untersucht. Hier fanden sich bei 5% der Fälle Thromben auf dem Implantat, die mit niedermolekularem Heparin für 4 Wochen aufgelöst werden konnten - ebenfalls vergleichbar mit der 4,2%igen Thromboserate unter dem 6-wöchigen DTAH-plus-VKA-Schema. Als weitere Indikation für eine OAK nach Implantation eines Watchman-Devices gilt ein dokumentiertes Leck > 5mm.

Auch wenn randomisierte Daten fehlen, erscheint es angemessen, bei Kontraindikationen gegen eine Weiterführung der VKA-Therapie bzw. bei sehr hohem Blutungsrisiko nach Implantation eines Watchman™-Devices eine alleinige DPH durchzuführen. Die Blutungskomplikationen hierunter sind jedoch, wie aus der ACTIVE-W-Studie bekannt ist, nicht geringer als unter VKA-Therapie, so dass der Patient nach Okkluderimplantation - unabhängig davon, ob VKA oder DPH eingenommen werden - zumindest für weitere 6 Monate einem nicht unerheblichen Blutungsrisiko ausgesetzt ist. Eine alternative Antikoagulation mit einem NOAC erscheint möglich; hierzu müssten jedoch zunächst prospektiv randomisierte Studien durchgeführt werden.

Für das Amplatzer™-Device „Cardiac Plug“ und „Amulet“ liegen noch weniger harte Daten vor; die Dauer der TAH bestand in den größeren Studien aus 1-3 Monaten Clopidogrel und 3-6 Monaten ASS<sup>4</sup>. In Analogie zu dem Amplatzer™ Septal-/PFO-Occluder mit ähnlicher Größe kann davon ausgegangen werden, dass die Epithelialisierung nach 3 Monaten weitgehend abgeschlossen ist<sup>5</sup>. Eine Untersuchung an 34 Patienten zeigte jedoch in 18% d. F. Thromben auf dem Implantat - trotz einer 6-monatigen DPH<sup>6</sup>. Die Wahrscheinlichkeit für Thrombenbildung korrelierte mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. Als weiterer Risikofaktor wurde eine Thrombozytopenie angeführt. In dieser Studie wurde die Initialdosis von Clopidogrel erst nach der Implantation gegeben. Drei Patienten wiesen vor Entlassung Thromben auf, drei weitere nach drei Monaten. Nach sechs Monaten waren keine Thromben mehr auf dem Implantat nachzuweisen. Die Thromben ließen sich mit intravenösem Heparin

oder VKA auflösen. Keiner der Patienten war neurologisch auffällig. Weitere größere Studien berichten über keine signifikanten thrombotischen Komplikationen<sup>7,8</sup>.

In einer Metaanalyse von 2118 Implantaten (Watchman<sup>TM</sup>, Amplatzer Cardiac Plug<sup>TM</sup> und Amulet<sup>TM</sup>) lag die Inzidenz von Thromben auf dem Implantat bei 3,9% und wurden im Median nach 1,5 Monaten diagnostiziert<sup>9</sup>. Bei diesen Patienten kam es in 2,4% zu einer „Transitorisch Ischämischen Attacke“ und bei weiteren 4,9% zu einem Schlaganfall. Unter zusätzlicher Antikoagulation (einige Wochen bis wenige Monate) mit niedermolekularem Heparin oder OAK lösten sich 95% der Thromben auf. Eine ähnliche Studie mit 455 Patienten<sup>10</sup> zeigte eine Thrombose rate von 6,1% beim Amplatzer<sup>TM</sup> - und von 4,8% beim Watchman<sup>TM</sup> Device. Bemerkenswert ist, dass in dieser Kohorte 14,9% der Patienten mit Amplatzer<sup>TM</sup> und 3,4% der Patienten mit Watchman<sup>TM</sup> gar keine OAK oder Plättchenaggregationshemmung erhielten. 18,5% d.P. mit Amplatzer<sup>TM</sup> verglichen mit 37% d.P. mit Watchman<sup>TM</sup> erhielten eine OAK, aber weder ASS noch Clopidogrel. Patienten mit Thrombus hatten signifikant seltener noch eine DTAH.

TEE-Kontrollen sind daher dringend empfohlen, ebenso scheint eine Plättchenaggregationshemmung eine Schlüsselrolle in der Thromboseprävention zu spielen.

Als Alternative zu Clopidogrel kann - bei (der seltenen) Unverträglichkeit - in Analogie zu Daten aus der TRILOGY ACS Studie<sup>11</sup> auf Prasugrel 5mg/d zurückgegriffen werden, dieses dürfte hiernach wahrscheinlich eine vergleichbare Sicherheit auch bei älteren Patienten liefern. Allerdings gibt es hierzu - wie auch zu Ticagrelor - keine Daten in der Anwendung beim Vorhofohrverschluss (oder auch PFO-Verschluss).

Ein bislang ebenfalls nicht befriedigend gelöstes Problem stellt die nicht unwahrscheinliche Blutung unter der DTAH dar. Daten gibt es hierzu nur in Bezug auf die Indikation nach Stentimplantation beim akutem Koronar-Syndrom. Letztlich kann hier nur empirisch vorgegangen werden. Das jährliche Blutungsrisiko unter ASS beträgt einer dänischen Studie zufolge<sup>12</sup> in einer Population nach Myokardinfarkt 2,6%. Die adjustierte Wahrscheinlichkeit („Number Needed to Harm“) für eine schwere Blutung liegt für die Triple-Therapie (DTAH+VKA) bei 1:12, für Clopidogrel+VKA bei 1:15; für ASS+VKA bei 1:45; für DTAH bei 1:81 und für Clopidogrel allein bei 1:116 im Vergleich zu ASS alleine.

Bei noch laufender Therapie mit einem VKA sollte dieser mit Prothrombinkonzentrat (und nur bei nicht zu stillender Blutung) zusammen mit Vitamin K 2-3mg antagonisiert werden. Neben Leistenkomplikationen treten unter DTAH am häufigsten Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes auf<sup>13</sup>. Hier sollte in Abhängigkeit vom gastroenterologischen Befund mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt werden. Unklarheit besteht noch darüber, ob eine Monotherapie mit Clopidogrel bzgl. OGI-Blutungen im Vergleich zu Aspirin die sicherere Option darstellt<sup>13,14</sup>. Einer weiteren dänischen Registerstudie zufolge<sup>15</sup> erhöht ASS das Risiko

einer oberen gastrointestinalen Blutung auf das 1,1fache; Clopidogrel auf das 1,8fache und DTAH auf das 7,4fache. Bei nicht innerhalb weniger Tage beherrschbaren Blutungen oder hoher Rezidivgefahr sollte daher Clopidogrel abgesetzt werden; eine Verringerung der Blutungsneigung ist aufgrund der irreversiblen Bindung erst nach ca. 5 Tagen zu erwarten. Um Thromben vorzubeugen, empfiehlt sich nach erfolgter Blutungsstillung eine zusätzliche Antikoagulation mit Heparin und bei einer ambulanten Führung des Patienten niedermolekulares Heparin in halbtherapeutischer Dosierung (z.B. 1mg/kgKG Enoxaparin pro Tag), idealerweise auf zwei Tagesdosen verteilt, um ein schnelleres Abklingen bei erneuten Blutungen zu ermöglichen. Diese Patienten sollten engmaschig (alle 2-4 Wochen) mittels TEE kontrolliert werden.

Abschließend ist zu erwähnen, dass eine Endokarditisprophylaxe im Bedarfsfalle für sechs Monate durchgeführt werden sollte.

### Take Home Message

- Amplatzer™: Vor Implantation VKA auf Clopidogrel 75mg/d und ASS 100mg/d umsetzen, diese DTAH wird für 3 Monate weitergeführt, gefolgt von ASS alleine für weitere 3 Monate, falls keine zusätzliche Indikation für ASS oder DTAH besteht.
- Watchman™: Einleitung einer Therapie mit ASS 100mg/d, VKA für 45 Tage weiter führen, dann TEE, falls kein Thromben nachweisbar auf Clopidogrel 75mg/d und ASS umsetzen, für insgesamt 6 Monate, falls keine zusätzliche Indikation für ASS oder DTAH. Bei Kontraindikationen für VKA ist eine alleinige Therapie mit Clopidogrel 75mg/d und ASS 100mg/d direkt nach Implantation gerechtfertigt.
- Beide Implantate: Während der Implantation Heparin-Gabe mit ACT 300-400s, 3 Monate nach Implantation TEE, falls Thromben nachgewiesen werden, Verlängerung der DTAH auf 6 Monate und Einleitung einer Heparintherapie bis zur Auflösung der Thromben
- Bei innerhalb von einigen Tagen nicht beherrschbaren Blutungen oder nicht vertretbarem Rezidivrisiko umgehend Absetzen von Clopidogrel und nach Blutungsstillung Gabe von niedermolekularem Heparin in halbtherapeutischer Dosierung, auf zwei Tagesdosen verteilt. Engmaschige TEE-Kontrollen

### Literatur:

1. Reddy VY, Holmes D, Doshi SK et al. Safety of percutaneous left atrial appendage closure: results from the Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with AF (PROTECT AF) clinical trial and the Continued Access Registry. *Circulation* 2011;123:417-23

2. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2551-6
3. Meincke F, Schmidt-Salzmann M, Kreidel F et al. New technical and anticoagulation aspects for left atrial appendage closure using the WATCHMAN® device in patients not taking warfarin. *Eurointervention* 2013;9(4):463-8
4. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience. *Cath Cardiovasc Interv* 2011 Apr 1;77(5):700-6
5. Burian M, Neumann T, Weber M et al. Nickel release, a possible indicator for the duration of antiplatelet treatment, from a nickel cardiac device in vivo: a study in patients with atrial septal defects implanted with an Amplatzer occluder. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006 Mar;44(3):107-12
6. Plicht B, Knorz TF, Kahlert P et al. Risk factors for thrombus formation on the Amplatzer Cardiac Plug after left atrial appendage occlusion. *JACC Cardiovasc Interv* 2013 Jun;6(6):606-13
7. Urena M, Rodés-Cabau J, Freixa X et al. Percutaneous left atrial appendage closure with the AMPLATZER cardiac plug device in patients with nonvalvular atrial fibrillation and contraindications to anticoagulation therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 9;62(2):96-102
8. Park JW *EURO PCR* 2014; Long-term follow-up after interventional left atrial appendage occlusion in a real world collective: data from the ALSTER-LAA registry
9. Lempereur M, Aminian A, Freixa X et al. Device-associated thrombus formation after left atrial appendage occlusion: A systematic review of events reported with the Watchman, the Amplatzer Cardiac Plug the Amulet. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017 Nov 1;90(5):E111-E121
10. Fauchier L; Thrombus formation on device in patients with atrial fibrillation after left atrial appendage occlusion for stroke prevention in a multicenter analysis EHRA EUROPACE-CARDIOSTIM 2017 Presentation 538
11. Roe MT, Goodman SG, Ohman EM et al. Elderly patients with acute coronary syndromes managed without revascularization: insights into the safety of long-term dual antiplatelet therapy with reduced-dose prasugrel versus standard-dose clopidogrel. *Circulation* 2013 Aug 20;128(8):823-33
12. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009 Dec 12; 374 (9706):1967-74

13. Bhala N, Taggar JS, Rajasekhar P et al. Anticipating and managing bleeding complications in patients with coronary stents who are receiving dual antiplatelet treatment. *BMJ* 2011 Jul 21; 343:d4264
14. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *NEJM* 2005 Jan 20; 352(3):238-44
15. Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006 Oct 7; 333 (7571):726
16. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. *EuroIntervention* 2015 Jan;10(9):1109-25

## **5. PERIOPERATIVER UMGANG MIT ANTIKOAGULANZIEN BEI SCHRITTMACHER- UND DEFIBRILLATOR-IMPLANTATIONEN**

Nach dem Deutschem Herzbericht wurden im Jahr 2015 insgesamt 156.331 Implantationen von kardialen Rhythmusimplantaten durchgeführt.<sup>1</sup> Eine besondere Herausforderung ergibt sich bei den Operationen immer dann, wenn zusätzlich eine Indikation zur Antikoagulation - zumeist bei begleitendem Vorhofflimmern - besteht. Dies ist bei bis zu 25% der Patienten mit Herzschrittmachern (SM) und 35% mit implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD)-Systemen der Fall.<sup>2</sup>

Bereits 2013 erwähnten die ESC-Guidelines<sup>3</sup> eine erhöhte perioperative Blutungsrate unter Pausieren der Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten und Gabe von Heparin (Bridging), so dass letztlich im Positionspapier der European Heart Rhythm Association (EHRA) aus dem Jahr 2015 die kontinuierliche orale Antikoagulation empfohlen wurde.<sup>4</sup> Zum Vorgehen bei der Gabe von Neuen Oralen Antikoagulanzen (NOACs) empfehlen aktuell sowohl die EHRA als auch die American Heart Association (AHA) die perioperative Unterbrechung der Medikation mit NOACs ohne Bridging.<sup>4,5</sup>

### **a.) Perioperative Risiko-Abwägung**

Obwohl SM- und ICD-Implantationen zu den chirurgischen Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko gehören, besteht sowohl für jede Neuimplantation als auch für einen Aggregat- oder Sondenwechsel bzw. eine Systemumstellung/-aufrüstung unter Antikoagulation grundsätzlich ein Komplikationsrisiko für eine Einblutung bzw. Ausbildung eines Taschenhämatoms. Letztere treten relativ häufig in 2,9 bis 9,5% der Fälle<sup>3</sup> auf und sind nicht nur mit Schmerzen und einer Abnahme der Lebensqualität verbunden, sondern stellen vor allem einen nicht unbedeutenden Risikofaktor für System-Infektionen und damit verbundene Revisionseingriffe bis zur Explantation dar.

Außerdem kommt es zu einer längeren Hospitalisierungsdauer und einem erhöhten thromboembolischen Risiko aufgrund der Notwendigkeit, die Antikoagulation zu unterbrechen. Während für Patienten mit Vorhofflimmern und einem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$  Score  $< 3$  ohne OAK das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis kleiner als 5% pro Jahr ist, tragen die Hochrisiko-Patienten mit einem Score  $> 3$  ein Risiko von  $> 5\%$  pro Jahr.<sup>4</sup>

Zur der **Hochrisiko-Gruppe** gehören auch weitere Vorhofflimmer-Patienten:

- Pat. mit niedrigem  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$  Score  $< 3$  und durchgemachtem Hirninfarkt oder TIA in den letzten 3 Monaten
- Pat. vor geplanter perioperativer Kardioversion oder Defibrillation
- Pat. mit valvulärer rheumatischer Genese des Vorhofflimmerns

Außerdem gehören zur Hochrisiko-Gruppe Patienten mit Herzklappenersatz:

- mechanischer Mitralklappenersatz;
- Kugelkäfig- und Kippscheiben-Prothesen der Aortenklappe;
- Doppelflügel-Aortenklappenprothese in Kombination mit Vorhofflimmern und  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$  Score  $> 2$ .

Schließlich sind auch die Patienten mit schwerer Thrombophilie und Patienten mit venösen Thromboembolien innerhalb der letzten 3 Monate zur Hochrisikogruppe zu rechnen.

Bei der individuellen Risikoabwägung sollten auch die folgenden Faktoren in die Betrachtung einbezogen werden: Alter, Begleiterkrankungen, OP-Dauer und -Invasivität. Komplexe Eingriffe wie Systemumstellungen/-aufrüstungen oder submuskuläre Implantationen sind unabhängige Risikofaktoren für die Ausbildung von Hämatomem.<sup>6</sup>

## b.) Perioperatives Vorgehen bei Vitamin-K-Antagonisten (VKA)

Im perioperativen Management mit Vitamin-K-Antagonisten wie Warfarin und Phenprocoumon fand seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der BRUISE CONTROL Studie<sup>7</sup> im Jahr 2013 ein Paradigmenwechsel statt. In dieser randomisierten Studie an 661 operierten Hochrisiko-Patienten mit einem Thromboembolie-Risiko von  $> 5\%$  pro Jahr wurden eine Gruppe mit kontinuierlicher Antikoagulation mit Warfarin und eine Bridging Gruppe in Bezug auf die Entstehung eines klinisch relevanten Taschenhämatoms miteinander verglichen. Während es in der Bridging Gruppe in 16% der Fälle zu einem relevanten Hämatom kam, war dies lediglich in 3,5% der Patienten aus der Gruppe mit kontinuierlicher Warfarin-Gabe der Fall. Dieses eindeutige Ergebnis zugunsten der ununterbrochenen oralen Antikoagulation mit Warfarin untermauerte die Ergebnisse vorheriger Studien<sup>8,9</sup>, wurde in den nachfolgenden Studien bestätigt<sup>10</sup> und legte die Grundlage für die aktuellen Empfehlungen zum Verzicht auf ein perioperatives Bridging.<sup>4,11</sup>

Bei **Hochrisiko-Patienten** wird empfohlen, die Implantation eines Devices unter kontinuierlicher Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten durchzuführen.<sup>4</sup> Der INR-Wert am Tag der Operation soll unterhalb der oberen Grenze des therapeutischen Bereiches liegen: < 3 (bzw. < 3,5 für Kunstherzklappen).

Da die **Patienten mit niedrigem Thromboembolie-Risiko** (< 5% pro Jahr) in die BRUISE CONTROL Studie nicht eingeschlossen waren, ist auch die Empfehlung zu kontinuierlicher perioperativer Antikoagulation auf dieses Kollektiv nicht übertragbar. Bei Patienten mit niedrigem Risiko wird aktuell die Unterbrechung der oralen Antikoagulation mit VKA 3 bis 4 Tage vor der Operation mit dem Ziel-INR < 1,8 und ein erneuter Beginn 12 bis 24 Stunden postoperativ empfohlen. Bridging mit Heparin/LMWH soll nicht durchgeführt werden. Zu beachten sind dabei die Halbwertszeiten von Warfarin (36-42 Stunden) und von Phenprocoumon (6 Tage; 120-200 Stunden). In individuellen Fällen kann die Implantation auch unter kontinuierlicher VKA-Antikoagulation erfolgen.<sup>4,12</sup>

### Konsequenzen für die Praxis

Ein mögliches Vorgehen ist die Festlegung eines perioperativen Ziel-INRs bzw. Zielkorridors nach Abwägung der oben aufgeführten Einflussfaktoren:

- Ziel-INR 3 (Korridor 2,5 bis 3,5) bei **hohem** thromboembolischem Risiko:  
Bsp.: Aggregatwechsel bei Batterieerschöpfung bei subkutan liegendem SM, mechanischer Mitralklappenprothese und permanentem Vorhofflimmern mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von 6;
- Ziel-INR 2,5 (2,0 bis 3,0) bei **mittlerem** thromboembolischem Risiko:  
Bsp.: ICD-Implantation, mechanische Doppelflügelprothese in Aortenklappen-Position und paroxysmales Vorhofflimmern mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von < 3;
- Ziel-INR < 1,8 bei **niedrigem** thromboembolischem Risiko:  
Bsp.: CRT-D-Implantation, paroxysmales Vorhofflimmern mit einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc Score von < 3 und Begleitmedikation mit ASS bei KHK.

## c.) Perioperatives Vorgehen bei Therapie mit Neuen Oralen

### Antikoagulanzen (NOACs)

Alle NOAC-Präparate zeichnen sich durch die kurze Halbwertszeit (5-17 Stunden je nach Substanz) mit einem schnellen Wirkungseintritt nach Einnahme und -verlust nach Absetzen aus.<sup>13</sup> Daher ist bei SM-/ICD-/CRT-Eingriffen eine präoperative Unterbrechung der NOAC-Therapie von 24 Stunden bei Patienten mit intakter Nierenfunktion (GFR von > 80ml/min)

ausreichend. Die Halbwertszeit von NOACs verlängert sich bei Niereninsuffizienz. Für Dabigatran wird eine Unterbrechung von > 36 Stunden bereits bei einer GFR < 80/ml/min und eine Pause von > 48 Stunden bei einer GFR < 50/ml/min empfohlen. Für Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban verlängert sich die Unterbrechung auf > 36-48 Stunden erst bei einer GFR von < 30/ml/min.<sup>5,13</sup>

Postoperativ wird bei Patienten mit hohem Thromboembolie-Risiko von > 5% pro Jahr die Wiederaufnahme der Medikation mit NOACs 24 Stunden postoperativ empfohlen. Bei Patienten mit niedrigem Thromboembolie-Risiko (< 5% pro Jahr) erfolgt die Gabe > 48 Stunden postoperativ.<sup>4</sup> Kleinere Studien konnten keine Überlegenheit einer Strategie mit kontinuierlicher perioperativer Antikoagulation mit NOACs gegenüber einer ununterbrochenen Warfarin-Gabe zeigen; allerdings konnte aufgrund der kleinen Fallzahlen keine Aussage zur Komplikationsrate mit thromboembolischen Ereignissen gemacht werden.<sup>14,15,16</sup>

Ob eine kontinuierliche NOAC-Gabe einer pausierten Antikoagulation mit NOAC überlegen ist, wurde in der prospektiv randomisierten BRUISE CONTROL-2 Studie untersucht.<sup>17</sup> Die Ergebnisse dieser Studie wurden beim AHA-Kongress 2017 in Anaheim (USA) präsentiert.<sup>18</sup> Es wurden 662 Hochrisiko-Patienten mit Vorhofflimmern und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC Score>2 und Medikation mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban randomisiert. 65% erhielten ein Herzschrittmacher und 30% einen ICD. Die Patienten des kontinuierlichen Armes (n=328) erhielten NOAC auch am Tag der Implantation; im zweiten Arm (n=334) wurden die NOACs 2 Tage vor der Operation abgesetzt und erst nach >24 Stunden wieder angesetzt. Der primäre Endpunkt – das Auftreten eines klinisch signifikanten Taschen-Hämatoms war in beiden Gruppen gleich: 2,1% vs. 2,1% (p =0,97).

Auch die sekundäre Endpunkte wie Hämatome allgemein (5,5% vs. 4,8%), Perikarderguss oder –tamponade (0,3% vs. 0,3%) sowie Schlaganfall (0,3% vs. 0,3%) waren in beiden Armen gleich verteilt. Wegen dieser eindeutigen Ergebnisse wurde die Studie vorzeitig beendet. Die Ergebnisse zeigen, dass bei Hochrisiko-Patienten die Strategie mit kontinuierlicher perioperativer NOAC-Gabe der pausierten Antikoagulation mit NOACs nicht überlegen ist. Damit wird bei Operationen von kardialen Rhythmusimplantaten die kontinuierliche perioperative Antikoagulation mit NOACs nicht vorrangig empfohlen.

In Einzelfällen wie bei notfallmässigen SM-Implantationen oder in Fällen mit sehr hohem Thromboembolie-Risiko nach Vorhofflimmern-Ablation oder Kardioversion können die Device-Implantationen unter NOACs erfolgen. Ansonsten sollte die orale Antikoagulation mit NOACs 1-2 Tage vor dem Eingriff – in Abhängigkeit von der Nierenfunktion - abgesetzt und in der Regel 24 Stunden nach Ende des Eingriffes wieder angesetzt werden.

## Take home message

1. Eine individuelle Risikoabschätzung ist bei der Implantation von kardialen Rhythmusimplantaten zwingend erforderlich.
2. Bei Verwendung von Vitamin-K-Antagonisten gilt die kontinuierliche Antikoagulation als sicher und ist insbesondere bei Patienten mit hohem thromboembolischem Risiko zu empfehlen.
3. Das aufwändige perioperative Bridging mit Heparin ist überflüssig und obsolet.
4. NOACs sollten in der Regel perioperativ kurzzeitig pausiert werden - in Abhängigkeit von der Nierenfunktion und ohne Bridging mit Heparin.

## Literaturverzeichnis

1. Herzrhythmusstörungen: Therapie mit kardialen Rhythmusimplantaten. Deutscher Herzbericht 2016. Deutsche Herzstiftung e.V., Frankfurt am Main; 2016: 154-163.
2. Birnie DH, Healey JS, Essebag V. Management of anticoagulation around pacemaker and defibrillator surgery. *Circulation*. 2014; 20; 129(20): 2062-5.
3. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013; 34(29): 2281-329.
4. Sticherling C, Marin F, Birnie D, et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2015; 17(8): 1197-214.
5. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, et al. Management of Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Acute Care and Periprocedural Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Mar 7;135(10):e604-e633.
6. Masiero S, Connolly SJ, Birnie D, et al. Wound haematoma following defibrillator implantation: incidence and predictors in the Shockless Implant Evaluation (SIMPLE) trial. *Europace*. 2017; 19, 1002-1006
7. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al., BRUISE CONTROL Investigators. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013; 30; 368(22): 2084-93.

8. Robinson M, Healey JS, Eikelboom J, et al. Postoperative low-molecular-weight heparin bridging is associated with an increase in wound hematoma following surgery for pacemakers and implantable defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 32(3):378-82.
9. Tischenko A, Gula LJ, Yee R, et al. Implantation of cardiac rhythm devices without interruption of oral anticoagulation compared with perioperative bridging with low-molecular weight heparin. *Am Heart J*. 2009; 158(2):252-6.
10. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015; 27; 373(9): 823-33.
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 7; 37(38): 2893-2962.
12. Alturki A, Proietti R, Birnie DH, Essebag V. Management of antithrombotic therapy during cardiac implantable device surgery. *J Arrhythm*. 2016; 32(3): 163-9.
13. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17(10):1467-507.
14. Rowley CP, Bernard ML, Brabham WW, et al. Safety of continuous anticoagulation with dabigatran during implantation of cardiac rhythm devices. *Am J Cardiol*. 2013;111(8):1165-8.
15. Jennings JM, Robichaux R, McElderry HT, et al. Cardiovascular implantable electronic device implantation with uninterrupted dabigatran: comparison to uninterrupted warfarin. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(10):1125-9.
16. Kosiuk J, Koutalas E, Doering M, et al. Treatment with novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing cardiac rhythm device implantations. *Europace*. 2014;16(7):1028-32.
17. Essebag V, Healey JS, Ayala-Paredes F, et al. Strategy of continued vs interrupted novel oral anticoagulant at time of device surgery in patients with moderate to high risk of arterial thromboembolic events: The BRUISE CONTROL-2 trial. *Am Heart J*. 2016; 173: 102-7.
18. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or Defibrillator Surgery Without Interruption of Direct Oral Anticoagulants: BRUISE CONTROL-2 (a randomized controlled trial of continued versus interrupted direct oral anti-coagulant at the time of device surgery). Late-Breaking Clinical Trials Presentation. Annual Scientific Session American Heart Association, Nov 12th 2017.

### Autorenverzeichnis:

- PD Dr. med. Wolfgang Bocksch,  
Karl-Olga-Krankenhaus, Hackstr. 61, 70190 Stuttgart
- Dr. med. Rolf Dörr,  
Praxisklinik Herz und Gefäße, Forststr. 3, 01099 Dresden
- Dr. med. Olaf Grebe,  
Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Kirchfeldstr. 40, 40217 Düsseldorf
- Dr. med. Waldemar Hein,  
Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Kirchfeldstr. 40, 40217 Düsseldorf
- Dr. med. Stefan Hoffmann,  
Klinikum Barnim, Rudolf-Breitscheid-Strasse 36, 16225 Eberswalde
- Prof. Dr. med. Sigmund Silber,  
Kardiologische Gemeinschaftspraxis, Tal 21, 80331 München
- Ashalley Vardon-Odonkor,  
Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Kirchfeldstr. 40, 40217 Düsseldorf
- PD Dr. med. Bernhard Witzenbichler,  
HELIOS Amper-Klinikum Dachau, Krankenhausstr. 15, 85221 Dachau

### Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Ernst G. Vester  
Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf  
Klinik für Kardiologie  
Kirchfeldstraße 40 | 40217 Düsseldorf  
Telefon: 0 211 / 919 - 18 55  
Telefax: 0 211 / 919 - 39 55

Berufsverband Interventioneller Kardiologen e.V.  
[www.bikardio.de](http://www.bikardio.de)

