

THERAPIE
EMPFEHLUNG



Orale Antikoagulation bei interventionellen Eingriffen in der Kardiologie

**Eine Therapieempfehlung des BIK
- Berufsverband Interventioneller Kardiologen -
2014**

Autoren:

Ernst G. Vester (Hrsg.) | Wolfgang Bocksch | Rolf Dörr | Olaf Grebe
Stefan Hoffmann | Tobias Leitsch | Sigmund Silber

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 katheter-gestützter Implantation von Aortenklappen (TAVI) **S. 16**
3. Antikoagulation bei Katheterablation von Vorhofflimmern **S. 22**
4. Peri- und postinterventionelle Antikoagulantien-Therapie bei Verschluss des linken Vorhofohres **S. 30**
5. Perioperative Antikoagulantien-Therapie bei Schrittmacher und Defibrillator-Implantationen **S. 35**

VORWORT

Die Antikoagulation während interventioneller Eingriffe in der Kardiologie stellt eine Herausforderung dar. Einerseits ist das thromboembolische Risiko des Eingriffes selbst, andererseits das der klinischen Begleitumstände zu kalkulieren. So ist eine Koronarintervention bei einem Patienten mit Vorhofflimmern oder künstlichem Herzklappersersatz antikoagulatorisch anders zu steuern als bei einem Patient ohne diese klinischen Charakteristika. Auf der Gegenseite ist das Blutungsrisiko der Antikoagulation zu berücksichtigen und gegen das Thromboembolierisiko abzuwägen.

Die neuen, bzw. direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) vereinfachen vieles in der Handhabung der oralen Antikoagulation, bedürfen aber dennoch - gerade wegen ihrer hohen Wirksamkeit - eines sorgfältigen, abgewogenen Einsatzes mit Einhaltung von bestimmten Dosierungsregeln und Berücksichtigung von Anpassungskriterien an die Begleitmedikation und die klinischen Begleitumstände, z.B. das Vorliegen einer Niereninsuffizienz.

Die Einführung der neuen Plättchenaggregations-Hemmer macht die Kombinationsbehandlung nicht gerade einfacher, eröffnet aber auch neue 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 Aortenklappenimplantation, Katheterablation und Vorhofohrverschluss bei Vorhofflimmern sowie 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 Daten - nicht immer von hoher wissenschaftlicher Evidenz auf dem Boden randomisierter, kontrollierter Studien geprägt sind, sondern häufig von klinischer Erfahrung und Expertenkonsens hergeleitet sind. Da dieser Konsens ein Meinungsbild darstellt, ist er als vorläufig und rechtlich unverbindlich zu betrachten, er ist mit der sich selbst auferlegten Verpflichtung versehen, die aktuellen Empfehlungen kontinuierlich der sich weiter entwickelnden Studienlage anzupassen.

Zum jetzigen Zeitpunkt sollten sie 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 Antikoagulantien

Zu Beginn des Jahres 2014 stehen als Alternative zu den herkömmlichen Vitamin K-Antagonisten prinzipiell drei neue direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) zur Verfügung: Dabigatran, ein direkter Inhibitor des Faktors IIa, (Handelsname Pradaxa[®], Hersteller Boehringer Ingelheim), Rivaroxaban, ein direkter Inhibitor des Faktors Xa (Handelsname Xarelto[®], Hersteller Bayer AG) und Apixaban, ebenfalls ein direkter Faktor Xa-Inhibitor (Handelsname Eliquis[®], Hersteller Bristol-Myers Squibb, Vertrieb Bristol-Myers Squibb und Pfizer). Obwohl dies für Dabigatran in einer Subgruppenanalyse der RELY-Studie¹ nicht nachgewiesen werden konnte, erhöhen diese neuen Antikoagulantien 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 Antikoagulantien finden sich in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2013, die als Konsensus-Papier mehrerer Deutscher Fachgesellschaften publiziert worden ist.² Problematisch ist, dass es bisher kein zuverlässiges Antidot für diese neuen DOAKs gibt und dass ebenfalls noch keine größeren Studien vorliegen, in denen das optimale periprozedurale Management beim Umgang mit diesen Substanzen 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.

Dabigatran

Dabigatran ist in der EU seit März 2008 zugelassen zur Vorbeugung von Venenthrombosen nach elektivem chirurgischen Knie- oder Hüftgelenkersatz, seit 2011 außerdem zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und erhöhtem Schlaganfallrisiko.^{3,5,16,17} Wichtige praktische Hinweise zum Einsatz von Dabigatran bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern finden sich in einer aktuellen Information der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), die im Januar 2013 in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft publiziert wurde.⁷

Pharmakokinetik

Dabigatranetexilat ist ein inaktives Prodrug, das nach oraler Einnahme und Resorption im Plasma und in der Leber durch Esterasen in Dabigatran umgewandelt wird.^{7,8,9,10} Dabigatran ist ein direkter reversibler Thrombininhibitor (Faktor II a), 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.^{7,8,9,10} Dabigatran ist deshalb absolut kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <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 (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/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. Eine gleichzeitige Therapie von Dabigatranetexilat zusammen mit den folgenden Substanzen dürfte das Blutungsrisiko signifikant erhöhen- hierzu gibt es jedoch noch keine systematischen Studien-: unfractioniertes Heparin oder Heparin-Derivate, niedermolekulare Heparine (LMWH), Bivalirudin, Fondaparinux, Fibrinolytika, GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten, Ticlopidin, Dextran, Sulfipyrazon, Rivaroxaban, Apixaban, Prasugrel, Ticagrelor, Vitamin K-Antagonisten, Itraconazol, Tacrolimus, Cyclosporin, Ritonavir, Tipranavir, Nelfinavir und Saquinavir. Eine gleichzeitige Therapie mit Dronedaron erhöht die Dabigatran-Plasmaspiegel und wird nicht empfohlen.

Empfohlene Gerinnungstests

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.^{5,7,11}

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 Thrombin-inhibitoren; 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.¹ 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-Erhöhungen unter Dabigatran berichtet wurde.

Therapeutisches Vorgehen bei Blutungen unter Dabigatranetexilat^{2,5,7,10,11,13,14}

Geringfügige Blutung:

- lokale hämostatische Maßnahmen: mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch
- Wirkspiegelkontrolle
- Therapiepause und/oder Dosisanpassung

Relevante Blutung:

- lokale hämostatische Maßnahmen: mechanische Kompression, Tranexamsäure topisch, evtl. chirurgische Intervention oder Wundversorgung
- Flüssigkeitsersatz (ausreichende Diurese!)
- Therapieversuch mit Desmopressin (DDAVP) 0,3 µg/kgKG und Tranexamsäure (3 x 1g oral oder 20 mg/kg KG 4x täglich – nur innerhalb der ersten 24 Stunden)

Bedrohliche Blutung:

- Maßnahmen wie bei geringfügiger und relevanter Blutung
- 100 µg (5 KIE)/kg KG rekombinanter Faktor VIIa (Novoseven®) oder 50 IE/kg KG aktivierte Prothrombinkomplex-Präparate (FEIBA)
- Hämodialyse, evtl. Hämofiltration mit Passage über Aktivkohle, insbesondere bei Nierenversagen

Prozedere vor elektiver Koronarangiographie oder vor elektiver Chirurgie^{7,10,11,13,14}

Empfohlene Maßnahmen bei hohem Blutungsrisiko

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

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

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

Sollte postoperativ eine längere Unterbrechung der Dabigatraneeinnahme erforderlich werden, sollte – sofern möglich – ein parenterales Antikoagulans eingesetzt werden. Wenn möglich, sollte die Therapie mit Dabigatranetexilat 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 Dabigatranetexilat-Therapie entsprechend der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance in ml/min) 2 bis 4 Tage vor 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).

Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 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
≥30 bis <50	~18	4 Tage vorher	2-3 Tage vorher (>48 Stunden)

Tabelle: Empfehlungen zur Unterbrechung einer Dabigatranetexilat-Therapie vor elektiven invasivkardiologischen oder chirurgischen Eingriffen.^{5,7,15,16}

Dabigatran ist kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/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.

Prozedere bei akutem Koronarsyndrom (ACS), außer STEMI oder Hochrisiko-NSTEMI

Hierzu macht die Fachinformation Pradaxa® 150 bzw. 110 mg in der aktuellen Version vom August 2013¹⁰ keine Angaben. Lediglich auf der Homepage der mit Dabigatranetexilat durchgeführten und 2013 publizierten RELY-ABLE Studie^{15,16} sind unter „Trial Emergency Information“ bei ACS die nachfolgenden Empfehlungen genannt:

- Unterbrechung der Dabigatranetexilat-Therapie
- Verschiebung der Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) um > 12 Stunden nach der Einnahme der letzten Dabigatranetexilat-Kapsel
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

Prozedere beim akuten STEMI oder beim dringlichen Hochrisiko-NSTEMI

Hierzu macht die Fachinformation Pradaxa® 150 bzw. 110 mg in der aktuellen Version vom August 2013¹⁰ ebenfalls keine Angaben. Auch hierzu kann lediglich auf die „Trial Emergency Information“ auf der RELY-ABLE Homepage^{15,16} verwiesen werden:

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

- Prozedere bei Dabigatran-Patienten wie bei Patienten mit STEMI unter laufender oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten
- Bevorzugte Reperusionsstrategie ist die primäre PCI
- Wegen der deutlich geringeren Blutungsrisiken im Bereich der Punktionsstelle sollte bei vorhandener Expertise der radiale Zugang favorisiert werden.¹⁸

- Falls eine primäre PCI nicht verfügbar ist, sollte das erhöhte Blutungsrisiko bei einer Kombination von systemischer Fibrinolyse und Dabigatran-Therapie in die klinische Entscheidung einbezogen werden.
 - Falls der potenzielle Nutzen einer systemischen Fibrinolyse größer erscheint als die potenziellen schwerwiegenden Blutungsrisiken einer Kombinationstherapie mit Dabigatran, sollte sobald wie möglich eine systemische Fibrinolyse begonnen werden. Eine begleitende Therapie mit UFH/LMWH oder Fondaparinux sollte jedoch unter Dabigatran 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

Hierzu macht die Fachinformation Pradaxa® 150 bzw. 110 mg in der aktuellen Version vom August 2013¹⁰ ebenfalls keine Angaben. Auch hierzu kann wiederum lediglich auf die „Trial Emergency Information“ auf der RELY-ABLE Homepage^{15,16} verwiesen werden:

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, OP-Termin möglichst um wenigstens 12 Stunden nach der letzten Einnahme von Dabigatranetexilat verschieben

- Falls eine Notfall-Bypass-OP unter erhöhten Dabigatran-Plasmaspiegeln begonnen werden muss, ergibt sich ein deutlich erhöhtes perioperatives Blutungsrisiko
- Perioperative Kontrollen der Blutgerinnung mittels ACT sind zu empfehlen

Studien zum therapeutischen Einsatz von Dabigatran bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS)

In einer retrospektiven Metaanalyse von 7 randomisierten Studien an 30.514 Patienten, in denen Dabigatran mit Warfarin, Enoxaparin oder Placebo verglichen wurde, insbesondere der RELY-Studie, wurde wider Erwarten sogar vermutet, Dabigatran könne evtl. sogar das Risiko für ein akutes Koronarsyndrom erhöhen. Die Häufigkeit von akuten Koronarsyndromen (einschließlich des akuten Myokardinfarktes) war bei 20.000 Dabigatran-Patienten statistisch signifikant höher als bei 10.514 Patienten in der Kontrollgruppe (1,19% vs. 0,79%).¹⁹ Diese Ergebnisse kamen hauptsächlich durch die Resultate der RELY-Studie zu Stande, aus der 59% aller Patienten und 74% aller klinischen Ereignisse rekrutiert wurden. Im Gegensatz zur RELY-Studie, in der die Reduktion der Gesamtmortalität unter Dabigatran nicht das statistische Signifikanzniveau erreichte ($P=0,051$), fand sich aber in der Meta-Analyse doch

ein Benefit mit einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität unter Dabigatran (5,02% vs. 4,83%; $p=0,04$). In einer Post hoc-Analyse der RELY-Daten zur Häufigkeit ischämischer Ereignisse fand sich, wiederum im Gegensatz zur zuvor genannten Metaanalyse, im Nachuntersuchungszeitraum von im Mittel 2 Jahren kein signifikanter Anstieg der Herzinfarkthäufigkeit unter Dabigatran im Vergleich zu Warfarin (Herzinfarkthäufigkeit 0,82% bzw. 0,81% pro Jahr unter Dabigatran 110 bzw. 150 mg im Vergleich zu 0,64% pro Jahr unter Warfarin ($p=0,09$ für Dabigatran 110 mg; $p=0,12$ für Dabigatran 150 mg). Für alle anderen ischämischen Ereignisse, wie instabile Angina pectoris, akuter Herzstillstand und kardiale Mortalität, ergaben sich in RELY ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.²⁰ In der kürzlich publizierten prospektiven multizentrischen RE-DEEM-Studie, einer Phase II-Dosisfindungsstudie mit vier verschiedenen Dabigatran-Dosierungen zum Stellenwert von Dabigatran vs. Placebo als add-on Therapie zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung beim akuten Koronarsyndrom, wurde bei 1861 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (60% STEMI und 40% NSTEMI) aus 161 Zentren eine streng dosisabhängige (Dabigatran 50 mg [n / 4 369], 75 mg [n / 4 368], 110 mg [n / 4 406], 150 mg [n / 4 347], oder Placebo [n / 4 371]) Erhöhung des Blutungsrisikos unter Dabigatran gefunden.²¹

Take Home Message

- 1. Prozedere vor elektiver Koronarangiographie oder vor elektiver Chirurgie:**
Dabigatran wenigstens 24 Stunden vorher stoppen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Dabigatran in Abhängigkeit von der GFR mindestens 2 bis 4 Tage vorher absetzen.
- 2. Prozedere bei akutem Koronarsyndrom (ACS), außer STEMI oder Hochrisiko-NSTEMI:**
Unterbrechung der Dabigatran-Therapie. Verschiebung der Therapie mit unfraktioniertem Heparin (UFH) um >12 Stunden nach der Einnahme der letzten Dabigatran-Kapsel. Zeitpunkt der invasiven Diagnostik nach NSTEMI-Leitlinien
- 3. Prozedere beim akuten STEMI oder beim dringlichen Hochrisiko-NSTEMI:**
Akutes Prozedere wie bei Patienten unter laufender oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten. Bevorzugte Reperusionsstrategie ist die sofortige primäre PCI. Wegen der deutlich geringeren Blutungsrisiken im Bereich der Punktionsstelle bei vorhandener Expertise bevorzugt radialen Zugang wählen.

Rivaroxaban und PCI

In der **ATLAS ACS 2-TIMI 51** Studie²² wurden 15 526 Patienten nach Stabilisierung eines ACS zur Sekundärprävention entweder zu 2 x 2,5 mg bzw. 2 x 5 mg 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 evtl. 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 unfractioniertem Heparin (jeweils mit dualer Plättchenhemmung). Bis zum Vorliegen dieser Ergebnisse gilt die Empfehlung der ATLAS ACS 2-TIMI 51 Studie, Rivaroxaban 12 Stunden vor geplanter PCI zu pausieren, um es 12 Stunden nach der Schleusenentfernung wieder fortzusetzen. Rivaroxaban ist das einzige orale Antikoagulans, welches für die Sekundärprävention nach ACS zugelassen ist. (Juni 2013).

Take Home Message

In der Sekundärprävention nach ACS ist die Kombination von niedrig dosiertem Rivaroxaban und Clopidogrel eine wirksame Alternative zur heutigen Standardtherapie der dualen Plättchenhemmung mit Prasugrel oder Ticagrelor.

APIXABAN BEI ACS UND PCI

Apixaban ist ein oraler, reversibler, direkter Hemmer des aktiven Zentrums des Faktors Xa. 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 Kreatinin-Clearance von 30 ml/min ist laut Hersteller keine Dosisreduktion erforderlich (2 x 5 mg). Eine Reduktion auf 2 x 2,5 mg wird empfohlen, wenn zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind: Serum- Kreatinin >1,5 mg/dl, resp. 133 µmol/l, Alter ≥80 Jahre, Körpergewicht ≤60 kg. Bei einer Kreatinin-Clearance von 15 - 29 ml/min wird ebenfalls die halbe Dosis empfohlen, ab einer Clearancerate <15 oder

Dialysepflichtigkeit sollte Apixaban nicht verwendet werden. Aufgrund einer nur geringen Metabolisierung über CYP3A4 ist das Interaktionspotenzial nur gering.²³

ARISTOTLE und AVEROES

In der Indikation der Verminderung von Thrombembolien bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern wurde in den beiden Zulassungsstudien ARISTOTLE²⁴ und AVERROES²⁵ 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).²⁶ Dies ist für den Einsatz des Apixaban bei ACS und PCI wichtig, da diese Patienten in der Regel eine duale antithrombozytäre Therapie erhalten.

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

Die **APPRAISE 1**²⁷ Studie war eine Dosisfindungsstudie zur Sekundärprävention nach ACS (Indexereignis < 7 Tage). Initial wurden die Patienten zu einer Dosis von $2 \times 2,5$ mg, 1×10 mg Apixaban oder Placebo randomisiert, in einer 2. Phase kamen noch zwei weitere Dosierungsarme (2×10 mg und 1×20 mg) 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 $2 \times 2,5$ mg Gruppe 6,7% und in der 1×10 mg 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** Studie²⁸ 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 Tripeltherapie mit den DOAKs im Vergleich zu Warfarin Vorteile haben könnte. Entsprechend den Empfehlungen zur Tripeltherapie 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. Auf Grund 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.

Take home message

Aufgrund eines sehr positiven Risiko/Nutzen-Profiles stellt gerade für Patienten mit hohem Blutungsrisiko Apixaban eine sehr attraktive Therapieoption in der Prävention thromboembolischer Komplikationen bei nicht valvulärem Vorhofflimmern dar.

Da bisherige Daten zeigten, dass Apixaban in der Sekundärprävention nach ACS nur Risiko ohne Zusatzeffekt mit sich bringt, verbietet sich hier der Einsatz, zumindest in der üblichen Dosis.

Eine duale Therapie mit neuen Thrombozytenfunktionshemmern ist theoretisch attraktiv, muss jedoch erst noch untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. 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.
3. 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. Issued March 2012.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
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. Camm AJ, Lip GY, De CR, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2012; 14: 1385-1413.
7. Dabigatranetexilat bei nicht valvulärem Vorhofflimmern, Eine Information der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) im Rahmen des § 73 (8) SGB V in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Ausgabe 1/2013 (Stand 31.01.2013).
<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/WA/Archiv-Fertigarzneimittel/Dabigatranetexilat.pdf>
8. EMA: Pradaxa®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf. Stand: 23. August 2011. Zuletzt geprüft: 4. Februar 2013.
9. EMA: Pradaxa®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500131783.pdf. Stand: 4. September 2012. Zuletzt geprüft: 4. Februar 2013.
10. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation „Pradaxa® 150 bzw. 110mg Hartkapseln“. Stand: August 2013.
11. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Notfallmanagement bei Patienten mit Blutungen unter einer Therapie mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) – Blutungsmanagement bei Patienten unter einer Pradaxa-Therapie. Stand: Februar 2012.
12. Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern: Empfehlungen zum Einsatz der neuen Antikoagulantien Dabigatran (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Version 1.0. Berlin: AkdÄ, 2012.
13. PHARMAC – Pharmaceutical Management Agency –New Zealand Government. Guidelines for management of bleeding with dabigatran – for possible inclusion into local management protocols. <http://www.pharmac.govt.nz/2011/06/13/Dabigatranbleedingmanagement.pdf>.

Zuletzt geprüft: 4. Februar 2013.

14. PHARMAC - Pharmaceutical Management Agency –New Zealand Government. Guidelines for testing and perioperative management of dabigatran – for possible inclusion into local management protocols. [http://www.pharmac.govt.nz/2011/06/13/Dabigatrantestingandperioperative management.pdf](http://www.pharmac.govt.nz/2011/06/13/Dabigatrantestingandperioperative%20management.pdf). Zuletzt geprüft: 4. Februar 2013.
15. RELY-ABLE Trial Emergency Information. <http://www.rely-able-trial.com/Rely2Web/resources/jsp/emergency/intro.jsp>
16. 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 Jul 16; 128(3): 237-243.
17. Verheugt FW. New oral anticoagulants in atrial fibrillation forever? *Circulation* 2013 Jul 16; 128(3): 200-202.
18. Hamon M, Pristipino C, Di Mario C, et al. Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention* 2013; 8:1242-1251.
19. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172: 397-402.
20. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation* 2012; 125: 669-676.
21. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al.; RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781-2789.
22. Mega JL, Braunwald E, Burton P, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndroms (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29-38.
23. 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: 1739-1753.
24. Granger CBI, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban vs Warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365(11): 981-92.
25. Conolly SJ, Eikelboom J, Joyner BS, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 364(9): 806-817.
26. 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* (2013): doi: 10.1093/eurheartj/eh445.
27. 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.
28. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *NEJM* 2011 365: 699-708.

2. ANTITHROMBOTISCHE THERAPIE WÄHREND UND NACH KATHETER-GESTÜTZTER IMPLANTATION VON AORTENKLAPPEN (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 Aortenklappenimplantation (TAVI) ergänzt. Durch die Miniaturisierung der Einführbestecke auf 14 French ist er häufigste Zugang für den Eingriff derzeit die Arteria femoralis gefolgt vom transapikalen Zugang, weitere endovaskuläre Zugänge sind die Arteria axillaris/subclavia und die Aorta ascendenz. Die am weitesten verbreiteten Katheterklappen sind die ballonexpandierbare Edwards-Sapien® (23, 26, 29 mm) und die selbstexpandierbare CoreValve® (23, 26, 29, 31 mm). Weitere teilweise rückholbare Klappenprothesen sind seit kurzem verfügbar, der endgültige klinische Stellenwert bleibt abzuwarten. Prospektiv Studien zeigen für die Edwards-Sapien® und die CoreValve® bei inoperablen Patienten eine deutliche signifikante Überlegenheit gegenüber der rein medikamentös-konservativen Therapie^{1,2} und für die Edwards-Sapien® bei chirurgischen Hochrisikopatienten ein gleich gutes Abschneiden, bei der CoreValve® sogar ein signifikant besseres Abschneiden des schonenden interventionellen Verfahrens im Vergleich zum konventionellen bioprothetischen Aortenklappenersatz unter Einsatz der Herzlungenmaschine.^{3,4}

Akzeptierte Indikationen für den kathetergestützten AKE (TAVI) sind heute entweder ein hohes operatives Risiko (logistischer Euro-Score-I über 20%, STS-Score über 10%) für einen konventionellen Herzklappenersatz und/oder schwere Begleiterkrankungen (Thoraxbestrahlung, Leberzirrhose, schwere Gebrechlichkeit) und/oder ein sehr hohes Alter des Patienten.⁵ 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:

1. Durch die Implantation der relativ großen Aortenklappenprothese kann es zu einem Abfall der Thrombozyten mit letalem Ausgang kommen.⁶
2. Die TAVI hat sowohl transapikal als auch transfemorale im Vergleich zum konventionellen Aortenklappenersatz ein leicht erhöhtes Schlaganfallrisiko innerhalb des ersten Jahres nach dem Eingriff.³
3. Das hohe Alter der TAVI-Patienten und die hohe Komorbidität sind verbunden mit einem erhöhte peri- und postprozeduralem Blutungsrisiko (14-20-F-Zugang), was jegliche aggressive antithrombotische Therapieregime wie z.B. die Triple-Therapie aus ASS, Clopidogrel und Marcumar früh postinterventionell erschwert.

Datenlage zur antithrombozytären Therapie nach TAVI

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

Die generelle duale Plättchentherapie mit ASS und Clopidogrel als 'Standard' nach TAVI beruht auf einer monozentrischen Erfahrung aus einem sehr kleinen Patientenkollektiv nach den weltweit ersten CoreValve®-Implantation, wo es bei 3 von 4 Patienten zu schweren Thrombopenien nach Klappenimplantation gekommen ist.⁶ Eine mögliche Erklärung ist die im Vergleich zum Koronar- oder peripheren Gefäßstent 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®-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.³

Geht es auch ohne duale Plättchenhemmung?

CoreValve®

Ussia et al.⁷ untersuchten prospektiv randomisiert an 79 Patienten nach transfemoraler 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/Clop. 3/40 8%, ASS 4/39 10%, p=0.49) noch bei den schweren Blutungen (ASS/Clop. 2/40 5%, ASS 1/39 3%, p=0.61) fand sich ein signifikanter Unterschied. Auch die Schlaganfallrate (Major stroke ASS 2/39 [5%] vs. ASS/Clopidogrel 1/40 [3%], p=0.49). Eine mögliche, aber nicht endgültige Erklärung für die nicht beobachteten letalen Thrombopenien ist die Durchführung der Prozedur ohne Herzlungenmaschine 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®

Stabile et al.⁸ 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.⁷ ausgeschlossen Der primäre Endpunkt war das Auftreten schwerer kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und Blutungs-Komplikationen (VARC). Es fand sich kein signifikanter Unterschied beim primären Endpunkt nach 30 Tagen: ASS 5/60 (8.3%), ASS/Clop./Tiklopid 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 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 um eine Empfehlung zur Edwards®-Klappenimplantation ohne duale Plättchenhemmung zu rechtfertigen.

Weitere, nicht randomisierte Single-Center Studien zeigen an ebenfalls kleinen Patientenkollektiven weder für die CoreValve®⁹ noch für die Edwards-Sapien®¹⁰ eine signifikant erhöhte Inzidenz von zerebrovaskulären Ereignissen unter antithrombozytärer Monotherapie im Vergleich zur dualen Plättchenhemmung. Hingegen war in beiden Studien die Anzahl der Blutungsereignisse unter dualer Plättchenhemmung signifikant erhöht.

Studien zu den neuen antithrombozytären Substanzen Prasugrel und Ticagrelor nach TAVI liegen nicht vor.

Welche antithrombotische Therapie ist zu empfehlen?

Vor dem Eingriff

Am Vortag des Eingriffs ist eine Aufsättigung mit 500 mg Acetylsalicylsäure (ASS) und 300-600 mg Clopidogrel indiziert.

Grund für die duale Plättchenhemmung ist die Verhinderung des akuten Thrombozytenabfalles und die Minimierung des periprozeduralen und frühpostinterventionellen 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. Hintergrund ist die periprozedurale Thrombenbildung an den Katheterinstrumenten zu verhindern. Vorteil der Substanz ist die sofortige Antagonisierbarkeit im Falle des Auftretens einer vaskulären Blutung. Das Antithrombin Bivalirudin als Alternative zum unfraktionierten Heparin während TAVI wird derzeit im Rahmen einer Studie untersucht. Möglicherweise lässt sich durch die Substanz die Anzahl periinterventioneller Blutungen senken.

Postinterventionelle antithrombozytäre Therapie

Patient ohne PCI vor TAVI und ohne Indikation zur oralen Antikoagulation

Nach Implantation einer CoreValve® ist eine duale antithrombozytäre Therapie mit 100 mg ASS/Tag und 75 mg Clopidogrel/Tag für 3-6 Monate bis zum Vorliegen einer adäquat gepowerten Vergleichsstudie zwischen antithrombozytärer Mono- und Zweifachtherapie indiziert. Gleiches gilt für die Edwards-Sapien-Klappe. In der US-Partner-Studie (FDA-Zulassungs-Studie Edwards® Valve)² wurde gleichfalls über 6 Monate eine duale Plättchenhemmung mit o.g. Dosierung durchgeführt und wird daher analog empfohlen. Ein vorzeitiger Abbruch der dualen antithrombozytären Therapie wegen Blutungen scheint hingegen kein erhöhtes Schlaganfallrisiko für den Patienten zu implizieren.

Patienten mit chronischem Vorhofflimmern

Bei ca. 40-50% der TAVI-Patienten liegt chronisches Vorhofflimmern vor und somit ist eine orale Antikoagulation indiziert. Gleichzeitig verbietet sich jedoch eine TripleTherapie mit dualer Plättchenhemmung plus oraler Antikoagulation aufgrund des in der Regel 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 in der ersten Woche post 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 1 Monat 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 Metallstentimplantation (BMS) oder mindestens 6-12 Monate nach Drug-Eluting-Stentimplantation (DES) notwendig ist. Sollte der Patient zusätzlich eine Indikation zur oralen Antikoagulation haben, ist eine Triple-Therapie unbedingt zu vermeiden. In Ausnahmefällen (TAVI+DES+Vorhofflimmern+hohes Stentthromboserisiko) ist ein kathetertechnischer Verschluss des linken Herzhohres zu diskutieren.

Welche Rolle spielen die neuen antithrombozytären Substanzen und die neuen oralen Antikoagulantien?

Wie auch zum Clopidogrel ist die Datenlage zum Prasugrel/Ticagrelor nach TAVI ungenügend, die Substanzen sollte daher nicht in erster Reihe 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 Prasugrel behandelt werden. TAVI Patienten mit chronischem Vorhofflimmern sollten nur in Ausnahmefällen und frühestens nach Beendigung der antithrombozytären Therapie mit neuen oralen Antikoagulantien behandelt werden, da die Datenlage für valvuläres Vorhofflimmern bisher völlig unzureichend ist. Sollte eine Antikoagulation mit Marcumar nicht gelingen, ist in Einzelfällen ein Abweichen von diesem Vorgehen möglich und sicher besser als keine Antikoagulation.

Take Home Message

Die antithrombotische/antithrombozytäre Therapie vor/während und nach TAVI ist im Rahmen von prospektiv-randomisierten Studien bisher unzureichend untersucht. Daher ist in Analogie zu den Zulassungsstudien (PARTNER-US, CoreValve) für Patienten ohne Vorhofflimmern eine duale Plättchenhemmung mit 100 mg/d ASS und 75 mg/d Clopidogrel für 3-6 Monate indiziert. Patienten mit Vorhofflimmern sind zusätzlich zur oralen Antikoagulation mit Clopidogrel 75 mg/d für 3-6 Monate zu behandeln. Für Patienten nach TAVI mit begleitender KHK gelten die entsprechenden Leitlinien.

Literaturverzeichnis

1. Leon MB, Smith CR, Mack M, 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, On Behalf of the CoreValve US Clinical Investigators. CoreValve US Pivotal Trial Extreme Risk Iliofemoral Study Results. online: www.tctmd.com 2013.
3. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, 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 et al. for the U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med.* 2014 Mar 29. [Epub ahead of print].
5. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N; European Association of Cardio-Thoracic Surgery; European Society of Cardiology; European Association of Percutaneous Cardiovascular Intervention. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2008; 29: 1463.
6. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, et al. 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.
7. Ussia GP, Scarabelli M, Mulè, et al. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2011; 108: 1772-6.
8. Stabile E, Soropago E, Pucciarelli A, et al. SAT-TAVI (Single Antiplatelet Therapy for TAVI) study: A Pilot Randomized Study Comparing double antiplatelet therapy for transcatheter Aortic valve implantation. online: www.tctmd.com 2011.
9. Poliacikova P, Cockburn J, de Belder A, et al. Antiplatelet and antithrombotic treatment after transcatheter aortic valve implantation - comparison of regimens. *J Invasive Cardiol.* 2013(10): 544-8.
10. Durand E, Blanchard D, Chassaing S, et al. Comparison of two antiplatelet therapy strategies in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 2014; 113(2): 355-60.

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.¹ Darüber hinaus besteht inzwischen Konsens darüber, dass eine orale Antikoagulation zum Zeitpunkt der Ablationsmaßnahme einen wirksamen Schutz gegen thromboembolische Komplikationen darstellt.² In einer großen Metanalyse, 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.³

Intraprozedurale Heparin-Gabe

Heparin sollte unmittelbar vor transseptaler Punktion, fakultativ in der halben effektiven Dosierung, z.B. als Bolus von 5000 IE, verabreicht werden; die zweite Gabe folgt 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.^{4,5,6 7,8,9,10,11} 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.^{12,13,14} Dieser Gerinnungsparameter (ACT) sollte initial nach 10 min und im weiteren Verlauf alle 15 bis 30 Minuten (im Mittel alle 20 min) kontrolliert werden; die Heparin-Dosen sind danach entsprechend anzupassen. Alternativ kann auch statt einzelner Bolusgaben 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 Schleusenspitze ausgehende Thromboembolierisiko weiter zu minimieren.¹⁵ 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.¹⁶ 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 3 Jahren zahlreiche Arbeiten publiziert worden, die ihren Niederschlag in den aktuellen Guidelines gefunden haben. So konnte Di Biase (2010) an über 6000 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 ($p < 0.05$).¹⁷ 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 1 mg/kgKG vor und 0,5 mg/kgKG nach Ablation ersetzt.¹⁸ 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^{19,20,21,22} 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 ESC versieht diese Empfehlung mit einem Ila B-Grad und rät dazu, den INR eng bei 2,0 zu halten. In einer Art Dosisfindungsstudie²³ wurde in einer retrospektiven Studie an 1133 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)

Dabigatran

Zu den sogenannten DOACs gibt es inzwischen einige Erfahrungen und limitierte Studiendaten, die sich fast ausschließlich auf Dabigatran beziehen. In einer kleineren Beobachtungsstudie wurden 123 Patienten ca. 22 Stunden nach AF-Ablation auf Dabigatran 150 mg zweimal täglich, sofern eine normale Nierenfunktion bestand, eingestellt.²⁴ Sie hatten zuvor zweimal Enoxaparin 0,5 mg/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 abladiert wurden.²⁵ Dabigatran wurde bis zum Vortrag 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.²⁶ Dabigatran in einer Dosis von 2 × 110 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 Studie²⁷ 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 Heparinmengen war 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 Studie²⁸ 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 Metanalyse²⁹ wurden die Daten von 3841 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 Hämatomate (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 Metaanalyse³⁰ von 4782 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 Autoren empfehlen als bestes Timing der Medikationsunterbrechung das Absetzen von Dabigatran am Morgen der Untersuchung und die Wiederaufnahme 3-4 h nach Beendigung des Eingriffes. Lediglich bei Niereninsuffizienz sollte die letzte Dabigatran-Dosis 24 h vor dem Eingriff eingenommen werden.

Rivaroxaban

Erste Daten zum Einsatz von ununterbrochenem **Rivaroxaban** bei der AF-Ablation belegen ebenfalls ein gutes Sicherheits- und Effektivitätsprofil der Substanz im Vergleich zu Cumarinen. In einer multizentrischen, prospektiven Observationsstudie von 642 Patienten³¹, die entweder Warfarin oder Rivaroxaban über mindestens 4 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.

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 vermutlich nicht unterlegen. Es scheint dabei offensichtlich keine Rolle zu spielen, ob Dabigatran ein bis zwei Tage vor der Ablationshandlung abgesetzt oder durchgenommen wird. Es muss allerdings betont werden, dass größere, kontrolliert-randomisierte Studien, die die beiden Strategien Warfarin versus Dabigatran vergleichen, und auch ein randomisierter Vergleich zum optimalen Zeitpunkt des Aussetzens von Dabigatran derzeit nicht vorliegen. Zu den anderen DOACs existieren noch wenige Daten. In einer ersten Studie konnte ein gleich günstiges Sicherheits- und Effektivitätsprofil für Rivaroxaban gegenüber Warfarin bei ununterbrochener Gabe gezeigt werden. Ein Umsetzen von Warfarin vor Ablation auf Dabigatran und Rivaroxaban nach Ablation erscheint – ohne begleitendes Bridging - relativ sicher möglich.³²

Völlig unabhängig von der Art der periprozeduralen OAK besteht die Notwendigkeit einer effektiven Anhebung der ACT auf 300 bis 350 Sekunden durch Heparin während der Ablationsprozedur; aber auch diese Empfehlung beruht nicht auf Daten randomisierter Studien, sondern lediglich auf Expertenkonsens.

Zusammenfassend geht die derzeitige Empfehlung zur periprozeduralen Antikoagulation dahin, eine bereits laufende Warfarinbehandlung 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 kann vermutlich ohne Risikoerhöhung für Blutungen und thromboembolische Komplikationen bis zur Ablationsprozedur eingenommen und kurz nach Beendigung wieder angesetzt werden. Dies scheint auch für den Einsatz von Rivaroxaban zu gelten. Viele Untersucher lassen die DOAC-Dosis am Tage der Prozedur weg und beginnen am Abend nach der Ablation wieder mit der halben Tages-Dosis und voller Dosis am Folgetag. Weitere randomisierte kontrollierte Studien zum periprozeduralen Einsatz der neuen oralen Antikoagulantien sind jedoch notwendig, um fundierte Empfehlungen abgeben zu können.

Darüber hinaus sollte die orale Antikoagulation – ob mit Warfarin oder einem der DOACs – über mindestens 2-3 Monate nach Ablation fortgeführt werden, für Patienten mit einem • $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ -Score von >2 als Langzeitbehandlung unabhängig vom Ablationsresultat. Bei allen andern Patienten kann – vor allem bei langfristig erfolgreicher Ablation - ohne wesentlich erhöhtes Thromboembolierisiko die orale Antikoagulation abgesetzt werden.² 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 AHA/ACC/HRS 2014 werden vergleichbare Empfehlungen zur peri- und postprozeduralen Antikoagulation gegeben.³³

Take Home Message

1. Abladiere Vorhofflimmern unter Marcumar bei effektivem INR (2,0 - 2,5) oder unter NOACs ohne oder mit minimaler Unterbrechung!
2. Die ACT sollte intraprozedural bei 300 bis 350 s liegen!
3. Setze die OAK für 2-3 Monate nach Ablation fort und setze diese bei einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASC}$ -Score >1 unabhängig vom Ablationserfolg nicht ab!

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 noncooled 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 transesophageal 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 trans-septal 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. Calcinis 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; Vol 59, No13: 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>

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

Die katheterinterventionelle Implantation eines Okkluders in das linke Vorhofohr etabliert sich zunehmend als alternative Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern im Falle von Problemen mit einer oralen Antikoagulation (OAK), insbesondere bei hohem Blutungsrisiko. Im Fokusupdate der ESC-Leitlinien von 2012 zu Vorhofflimmern gibt es hierfür eine IIb-Empfehlung bei hohem Schlaganfallrisiko und Kontraindikationen für eine langfristige OAK.¹

Da hierbei ein Fremdkörper verbleibt, ist bis zu dessen vollständiger Endothelialisierung eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) notwendig, d.h. die Gabe von ASS 100mg/d und Clopidogrel 75mg/d. Die DTAH 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 (St. Jude Medical). Konkrete offizielle Empfehlungen zu der Antikoagulation nach Implantation gibt es von beiden Herstellern nicht.

Watchman™-Implantat

Für die periprozedurale Antikoagulation empfiehlt sich im Falle des Watchman™-Implantats, mit ASS zu beginnen (am Vortag orale Aufsättigung mit 300-500mg oder am Tage der Intervention als intravenöse Bolusgabe von 500mg) und gleichzeitig einen INR-Wert von 2,0-2,5 während der Implantation einzuhalten - ohne begleitende Bridging-Maßnahmen.

Amplatzer™-Implantat

Für den Amplatzer™ Cardiac Plug empfiehlt sich, die VKA einige Tage vor Implantation abzusetzen. Clopidogrel wird möglichst am Vortag mit einer Initialdosis von 300mg begonnen, bzw. mit 600mg am Tage der Implantation. Zusätzlich muss die Gabe von ASS wie oben beschrieben erfolgen.

Für beide Implantate gilt, dass neue bzw. direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) bei beiden Implantaten 24-48h vor Intervention pausiert werden sollten. Ein Heparin-Bolus von 60-70 IU/kg sollte vor oder 100 IU/kg sofort nach der unter Ultraschallkontrolle durchgeführten transeptalen Punktion erfolgen. Während der Prozedur ist mit Heparinboli eine ACT von 300-400s (in Analogie zur Vorhofablation, Herstellerempfehlung >250s) aufrechtzuerhalten.

PROTECT-AF-Studie

In der randomisierten PROTECT-AF-Studie² wurde nach Implantation des Watchman™-Implantats für 45 Tage die Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) weitergeführt und zusätzlich ASS nach Implantation gegeben. Nach 45 Tagen wurde, unter der Voraussetzung eines negativen Thrombusnachweises mittels transösophagealer

Echokardiographie (TEE), die VKA auf Clopidogrel 75mg/d in Kombination mit ASS 100mg/d umgesetzt - für insgesamt 6 Monate nach Implantation. Danach wird noch die dauerhafte Einnahme von ASS empfohlen. Die prospektive, nicht-randomisierte ASAP-Studie³ weist auf eine ausreichende Sicherheit einer alleinigen DTAH mit ASS/Clopidogrel für 6 Monate nach Watchman™-Implantation bei Kontraindikationen für eine VKA hin. Kontraindikationen sind übrigens in der Fachinformation z.B. Marcumar® betreffend sehr weit gefasst. Eine weitere Studie⁴ hat eine alleinige 6-monatige DTAH bei niedrigem und eine 3-monatige DTAH bei hohem Blutungsrisiko in einem Kollektiv mit 53 Patienten mit Kontraindikationen für VKA untersucht. Hier fanden sich 5% Thromben auf dem Implantat, die mit niedermolekularem Heparin innerhalb von 4 Wochen aufgelöst werden konnten.

Duale Plättchenhemmung

Auch wenn randomisierte Daten fehlen, erscheint es angemessen, bei Unmöglichkeit einer Weiterführung der VKA-Therapie nach Implantation eines Watchman™-Implantat eine alleinige duale TAH 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 zumindest weitere 6 Monate einem nicht unerheblichen Blutungsrisiko ausgesetzt ist. Eine alternative Antikoagulation mit z.B. Apixaban erscheint möglich, hier müssten jedoch zunächst prospektive Studien durchgeführt werden.

Für das Amplatzer™-Device „Cardiac Plug“ liegen bislang noch weniger harte Daten vor, die Dauer der TAH lag in den größeren Studien bei 1-3 Monaten und bestand aus Clopidogrel und ASS für 3-6 Monate.⁵ In Analogie zu dem Amplatzer™-Septal-/PFO-Occluder mit ähnlicher Größe kann davon ausgegangen werden, dass die Epithelialisierung nach 3 Monaten weitgehend abgeschlossen ist.⁶ Eine Untersuchung an 34 Patienten zeigte jedoch bei 18% Thromben auf dem Implantat trotz 6-monatiger DTAH.⁷ Die Wahrscheinlichkeit für Thrombenbildung korrelierte mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score. Als weiterer Risiko-Faktor 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 thrombotischen Komplikationen.^{8,9}

Als Alternative zu Clopidogrel kann - bei (der seltenen) Unverträglichkeit - in Analogie zu Daten aus der TRILOGY ACS Studie¹⁰ auf Prasugrel 5mg/d zurückgegriffen werden, was wahrscheinlich eine vergleichbare Sicherheit liefert. Allerdings gibt es hierzu - wie auch zu Ticagrelor - keine Daten in der Anwendung beim Vorhofohrverschluss (oder auch PFO-Verschluss).

Peri- und postprozedurales Blutungsrisiko

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 und bei akutem Koronar-Syndrom. Letztlich kann hier nur empirisch vorgegangen werden. Das jährliche Blutungsrisiko unter ASS beträgt einer dänischen Studie zufolge¹¹ in einer Population nach Myokardinfarkt 2,6%. Die adjustierte Wahrscheinlichkeit (Number Needed to Harm) für eine schwere Blutung liegt bei DTAH+VKA bei 1:12; für Clopidogrel+VKA bei 1:15; für ASS+VKA bei 1:45; für DTAH 1:81 und für Clopidogrel allein bei 1:116 im Vergleich zu ASS.

Bei noch laufender Therapie mit einem VKA sollte dieser mit Prothrombinkonzentrat (nicht mit Vitamin K) antagonisiert werden. Neben Leistenkomplikationen treten unter DTAH am häufigsten Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes auf,¹² 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.^{13,14} Einer weiteren dänischen Registerstudie zufolge [13] erhöht ASS das Risiko einer oberen gastrointestinalen Blutung auf das 1,1 fache; Clopidogrel auf das 1,8 fache und DTAH auf das 7,4 fache. 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 Blutungsstillung dann eine zusätzliche Antikoagulation mit Heparin, bei einer ambulanten Führung des Patienten mit niedermolekularem Heparin in halbtherapeutischer Dosierung (z.B. 1 mg/kg KG 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 bei entsprechender Indikation für sechs Monate durchgeführt werden sollte.

Zusammenfassung

1. **Amplatzer™**: Vor Implantation VKA auf Clopidogrel 75mg/d und ASS 100mg/d umsetzen, die duale Plättchenhemmung für 3 Monate weiterführen, dann alleinig ASS für weitere 3 Monate fortsetzen falls keine zusätzliche Indikation für ASS oder DTAH.
2. **Watchman™**: Therapie mit ASS 100mg/d einleiten, VKA für 45 Tage weiterführen, dann TEE. Falls keine 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 alleinige Therapie mit Clopidogrel 75mg/d und ASS 100mg/d direkt nach Implantation

3. **Beide Implantate:** Während der Implantation Heparin-Gabe mit Ziel-ACT von 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.
4. **Blutungen:** Bei innerhalb von einigen Tagen nicht beherrschbaren Blutungen oder nicht vertretbarem Rezidivrisiko Clopidogrel absetzen und nach Blutungsstillung Gabe von niedermolekularem Heparin in halbtherapeutischer Dosierung, auf zwei Tagesdosen verteilt. Engmaschige TEE-Kontrollen.

Take Home Message

Der katheterinterventionelle Vorhofohrverschluss erscheint als eine gute Alternative bei Kontraindikationen zur dauerhaften Antikoagulation bei Vorhofflimmern. Vermutlich ist bei beiden derzeit zugelassenen Implantaten eine alleinige duale Plättchenaggregationshemmung für wenige Monate nach Implantation ausreichend und sicher.

Literaturverzeichnis

1. Camm AJ, Lip G, De Caterina R, et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* (2012) 33, 2719–2747.
2. 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.
3. 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. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2551-6.
4. 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: 1-6.
5. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, et al. Left atrial appendage closure with amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation - Initial European experience. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011; 77: 700-6.
6. 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. *Inter J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 107–12.
7. Plicht B, Konorza T, Kahlert P, et al. J Risk Factors for Thrombus Formation on the Amplatzer Cardiac Plug After Left Atrial Appendage Occlusion. *ACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 606-13.
8. 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; 62: 96-102.
9. Park JW; Euro PCR 2012.

10. 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 vs. Standard-Dose Clopidogrel. *Circulation*. 2013 Aug 20; 128(8): 823-33.
11. Sorensen 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; 374: 1967-74.
12. Bhalra N, Taggar JS, Rajasekhar P, Banerjee A, et al. Anticipating and managing bleeding complications in patients with coronary stents who are receiving dual antiplatelet treatment. *BMJ* 2011; 343: d4264.
13. Chan FK, Ching JYL, Hung LCT, et al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding. *NEJM* 2005; 352: 238-44.
14. 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; 333: 726.

5. PERIOPERATIVE ANTIKOAGULANTIEN-THERAPIE BEI SCHRITTMACHER- UND DEFIBRILLATOR IMPLANTATIONEN

In Deutschland wurden im Jahr 2012 ca. 98.000 Herzschrittmacher- und 41.000 ICD- und CRT-Implantationen durchgeführt.

Eine besondere Herausforderung ergibt sich bei diesen Operationen immer dann, wenn zusätzlich eine Indikation zur oralen Antikoagulation - zumeist bei begleitendem Vorhofflimmern - besteht, was bei ca. 15-35% dieser Patienten der Fall ist.¹ Die ESC Guidelines von August 2013 verweisen bereits darauf, dass es Anzeichen gibt, dass es unter der Überbrückung einer Warfarin-Pause mit Heparin zur vermehrten Hämatabildung kommt und empfehlen eine Fortführung der Marcumartherapie auf niedrigem Niveau. Die Empfehlung resultiert aus den Ergebnissen kleinerer Studien.^{2,3,4} Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung waren keine Daten zum Vorgehen bei der Gabe der sogenannten DOAKs (Direkte Orale Antikoagulantien) vorhanden.

Die amerikanische Leitlinie der American College of Chest Physicians empfahl bisher bei mittlerem und hohem Risiko die Unterbrechung der OAK Therapie und die Überbrückung mit Heparin oder NMH.⁵

Kontinuierliche Marcumar-Therapie vs. unterbrochene OAK und Bridging

Zahlreiche kleinere Fallstudien legten jedoch in der jüngeren Vergangenheit nahe, dass Operationen unter Fortführung der oralen Antikoagulation sicher und darüber hinaus mit einem niedrigeren Blutungsrisiko behaftet sind, als das zeitlich und organisatorisch aufwendigere Bridging. Dies führte dazu, dass in vielen Kliniken bereits eine Operation unter fortgeführter Antikoagulation der Unterbrechung der Marcumarisierung mit begleitendem Heparin-Bridging, vorgezogen wurde.

In einer Metaanalyse⁶ gut gematchter retrospektiver Studien zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die ununterbrochene OAK-Therapie. Taschenhämatome traten signifikant seltener auf, ebenso Taschenrevisionen. Darüber hinaus wurde der Krankenhausaufenthalt verkürzt. Dieser Zustand veranlasste die Untersucher der BRUISE-CONTROL Studie zur Durchführung einer großen randomisierten kontrollierten Studie, welche im Mai 2013 in NEJM veröffentlicht wurde.⁷ Hierbei wurde eine Gruppe mit kontinuierlicher oraler Antikoagulation (OAK) und eine Bridging Gruppe (Unterbrechung der OAK und Gabe von Heparin/NMH) in Bezug auf die Entstehung eines klinisch relevanten Taschenhämatoms miteinander verglichen. Das Studienkollektiv bestand aus Patienten mit einem mittleren jährlichen Schlaganfallrisiko von >5%, somit einem CHA₂DS₂-VAsC-Score von mindestens 3 Punkten. Patienten mit begleitender Thrombozytenaggregationshemmung wurden ebenso eingeschlossen, wie Patienten mit mechanischem Klappenersatz. Alle gängigen Operationen, vom einfachen Aggregatwechsel bis zur CRT-D Implantation, wurden dabei berücksichtigt.

In der ersten Gruppe wurde die OAK Therapie fünf Tage vor Operation pausiert, gefolgt

von der Gabe eines NMH in ca. 90% der Fälle, mit der letzten Gabe 24 h vor OP und der ersten Gabe 24 h post-OP. In ca. 10% der Fälle erfolgte die Gabe von Heparin (letzte Gabe 4 h vor OP). Die Operation erfolgte bei einem mittleren INR von 1,2. In der Gruppe mit kontinuierlicher OAK lag der mittlere INR bei 2,3 zum Zeitpunkt der Operation mit einer Interquartilsbreite von 2,0 – 2,6 (entsprechend den mittleren 50% der Werte). Der maximale Ziel INR in dieser Gruppe war <3, mit Ausnahme für Patienten mit mechanischer Klappe, hier lag der Ziel INR bei <3,5.

Eine Doppelverblindung war auf Grund der zu unterschiedlichen Vorgehensweisen nicht möglich. Stattdessen erfolgte die Beurteilung der Endpunkte durch eine zweite, vom Operationsteam unabhängige Kommission. In beiden Gruppen wurde bei entsprechender Indikation eine kombinierte Thrombozytenaggregationshemmung fortgeführt.

Es zeigte sich nach Einschluss von 668 Patienten eine in Bezug auf den primären Endpunkt deutliche Überlegenheit in der Gruppe mit kontinuierlicher OAK. Ein klinisch relevantes Taschenhämatom wurde dann angenommen, wenn dieses zu einem verlängertem Klinikaufenthalt führte, eine Unterbrechung der Antikoagulation notwendig war oder eine Hämatomausräumung erforderlich wurde. 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 OAK-Gabe der Fall. Dieser positive Effekt zeigte sich konsistent in allen Subgruppen. In Bezug auf den wichtigsten sekundären Endpunkt, „thromboembolische Ereignisse“, gab es in der Bridging Gruppe keine Komplikationen. In der Gruppe mit kontinuierlicher OAK-Gabe kam es zu zwei thromboembolischen Ereignissen, wobei in der Einzelfallbetrachtung beide Fälle zum Zeitpunkt der Operation einen, entgegen dem Protokoll zu niedrigen INR <1,3 aufwiesen. Ein Taschenhämatom mit den sich daraus ergebenden Konsequenzen ist keine harmlose Komplikation, sondern ein in hohem Maße prognoserelevantes Ereignis. Sie führt zu vermehrten thromboembolischen Ereignissen auf Grund der Notwendigkeit, die Antikoagulation zu pausieren,^{8,9} zu einer längeren Hospitalisierung¹⁰, einer höheren Rate an erneuten Operationen und vor allem zu Wundinfektionen.^{11,12}

Die multizentrische, randomisierte FinPAC-Studie¹³ kam zu deckungsgleichen Ergebnissen: 213 Patienten mit Langzeit-Marcumarisierung wurden aufgeteilt in eine kontinuierliche OAK- und eine Bridging-Gruppe. Ein Taschenhämatom wurde in 35% vs 40% registriert, schwere Blutungen traten in jeweils 6% auf, eine Taschenrevision wurde in keinem Falle notwendig. Ein Schlaganfall trat in der Bridging-Gruppe auf.

Im Hinblick auf die Frage, ob eine fortgeführte OAK perioperativ einem konventionellen Bridging grundsätzlich überlegen ist, sind weitere Studien anzuführen, die auch bei anderen Op.-Indikationen annähernd durchgehend die Vorteile der fortgeführten OAK gezeigt haben.¹⁴ So gibt es vergleichbare Ergebnisse in kleinen Fallserien im Bereich der HNO, Urologie, Hand-, Gefäßchirurgie, Orthopädie und bei endoskopischen Eingriffen.

Konsequenzen für die Praxis

Generell sollte heute bei der Implantation kardialer Devices wie SM, ICD oder CRT einer kontinuierlich fortgeführten OAK ohne Bridging der Vorzug gegeben werden. Bei der individuellen Risikoabwägung sollten jedoch folgende Punkte in die Betrachtung einbezogen werden:

- CHA_2DS_2 -VASC-Score
- Vorhandensein einer mechanischen Aortenklappe / Mitralklappe
- Begleitende Thrombozytenaggregationshemmung
- OP Dauer und Invasivität, VVI /CRTD; subkutane/submuskuläre Tasche
- Konstitution des Patienten, z.B. kardiale Kachexie, Geschlecht, Alter

Ein mögliches Vorgehen ist die präoperative Festlegung eines perioperativen Ziel-INR, bzw. Zielkorridors, nach Abwägung der oben aufgeführten Einflussfaktoren.

- **Ziel INR 3 / Korridor 2,5-3,5** bei höchstem thrombembolischem Risiko und niedrigem Blutungsrisiko

Beispiel: Patient mit Batterieerschöpfung und anstehendem Aggregatwechsel bei subcutan liegendem Device mit mechanischer Mitralklappe bei permanentem Vorhofflimmern und einem CHA_2DS_2 -VASC-Score von 6 Punkten.

- **Ziel INR 2,5 / Korridor 2,0-3,0** bei hohem thrombembolischem Risiko
- **Ziel INR 2 / Korridor 1,5-2,5** bei mittlerem thrombembolischem Risiko

Beispiel: Patient mit submuskulär liegendem I K ICD, der eine Aufrüstung auf eine CRTD benötigt, mit begleitender kardialer Kachexie, paroxysmalem VHF und einem CHA_2DS_2 -VASC-Score von 3 Punkten unter begleitender Therapie mit ASS/Ticagrelor.

- **Ziel INR <2** bei niedrigem thrombembolischem Risiko, CHA_2DS_2 -VASC-Score < 3 und keinen weiteren Blutungsrisiken.

Vorgehen unter Therapie mit DOAKs / Vergleich mit Marcumar

In Bezug auf die zunehmende Verordnung der sogenannten DOAKs (Direkte Orale Antikoagulantien) ist bislang die Empfehlung der Hersteller zu beachten. Hiernach sollte vor und nach Schrittmacher- und ICD-Implantationen eine Einnahme-Pause von 24 h erfolgen. Die Daten hierzu sind aus den Kollektiven der großen Zulassungsstudien der DOAKs extrahiert. Konkrete Studien in Bezug auf die Ausbildung von Taschenhämatomen nach SM/ICD-Operationen weisen kein erhöhtes Risiko für DOAKs versus Cumarinen aus.

Es liegen hierzu bisher nur nicht randomisierte Studien vor.^{15,16} In einer Case Control Study kam es bei 1 von 48 Patienten (2,1%) mit ununterbrochenem Dabigatran, bei 0 von 14 Patienten

mit unterbrochenem Dabigatran und 9 von 195 Patienten mit kontinuierlicher Warfarin-Therapie (4,6%) zur Ausbildung eines Taschenhämatoms ($p=0,69$). 50% der Blutungen waren assoziiert mit oraler Plättchenhemmung. 16 Randomisierte Studien zum fortgeführten Einsatz von DOAKs liegen hierbei noch nicht vor.

Die BRUISE Control Studie hat in Bezug auf das bereits vielerorts praktizierte Vorgehen einer fortgeführten OAK eine notwendige Bestätigung und damit die wissenschaftliche Evidenz geliefert, auf deren Grundlage nun die Umsetzung in der Breite erfolgen kann.

Take home message

1. Operationen unter Fortführung einer dauerhaften OAK sind sicher und überlegen.
2. Das aufwendige perioperative Bridging ist überflüssig.
3. Eine individuelle Risikoabwägung ist nach wie vor zwingend erforderlich.
Das Festlegen eines perioperativen Ziel INRs ist eine praktikable Lösung.

Literaturverzeichnis

1. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or Defibrillator Surgery without Interruption of Anticoagulation. *N Engl J Med* 2013; 368: 2084-93.
2. Jamula E, Douketis JD, Schulman S. Perioperative anticoagulation in patients having implantation of a cardiac pacemaker or defibrillator: a systematic review and practical management guide. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1615–1621.
3. Ghanbari H, Feldman D, Schmidt M, et al. Cardiac resynchronization therapy device implantation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 400–406.
4. Giudici MC, Paul DL, Bontu P, Barold SS. Pacemaker and implantable cardioverter defibrillator implantation without reversal of warfarin therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 358–360.
5. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141: 1129.
6. Yang LF, Li J, Yo B. Oral anticoagulation compared with heparin bridging therapy among high risk patients undergoing implantation of cardiac rhythm devices. *Thrombosis and Haemostasis* 2012; 108.6: 1124-28.
7. Vgl. Birnie DH, et al. *N Engl J Med* 2013; 368: 2084-2093.
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. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation*. 2004; 110: 1658-63.

10. Reynolds MR, Cohen DJ, Kugelmass AD, et al. The frequency and incremental cost of major complications among Medicare beneficiaries receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2493-7.
11. De Oliveira JC, Martinelli M, Silvana Angelina, et al. Efficacy of Antibiotic Prophylaxis before the Implantation of Pacemakers and Cardioverter-Defibrillators. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 29-34.
12. Raad D, Irani J, Akl EG, et al. Implantable electrophysiologic cardiac device infections: a risk factor analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 3015-21.
13. Airaksinen , Korkeila P, Lund J, et al. Safety of pacemaker and implantable cardioverter–defibrillator implantation during uninterrupted warfarin treatment — The FinPAC study. *International Journal of Cardiology* 168 (2013) 3679–3682.
14. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, et al. Periprocedural heparin bridging in patients receiving Vitamin K Antagonists: Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012; 126: 1630-9.
15. Rowley P, Bernard ML, Brabham WW, et al. Safety of Continuous Anticoagulation with Dabigatran During Implantation of Cardiac Rhythm Devices. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1165E1168.
16. Jennings JM, Robichaux R, McElderry T, et al. Cardiovascular Implantable Electronic Device Implantation with Uninterrupted Dabigatran: Comparison to Uninterrupted Warfarin. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013, Vol. 24, pp. 1125-1129.

Autorenverzeichnis:

- PD Dr. med. Wolfgang Bocksch, Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik, Otfried-Müller-Straße 10, 72076 Tübingen
- Dr. med. Rolf Dörr, Praxisklinik Herz und Gefäße, Forststraße 3, 01099 Dresden
- Dr. med. Olaf Grebe, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Klinik für Kardiologie, Kirchfeldstr. 40, 40217 Düsseldorf
- Dr. med. Stefan Hoffmann, Klinikum Barnim, Rudolf-Breitscheid-Straße 36, 16225 Eberswalde
- Dr. med. Tobias Leitsch, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Klinik für Kardiologie, Kirchfeldstr. 40, 40217 Düsseldorf
- Prof. Dr. med. Sigmund Silber, Kardiologische Gemeinschaftspraxis, Tal 21, 80331 München

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Ernst G. Vester
Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf
 Klinik für Kardiologie
 Kirchfeldstraße 40 | 40217 Düsseldorf

Telefon: 0 211/919 - 18 55

Telefoax: 0 211/919 - 39 55

Berufsverband Interventioneller Kardiologen e.V.

Wilhelminenstr. 1a

D-65193 Wiesbaden

www.bikardio.de

