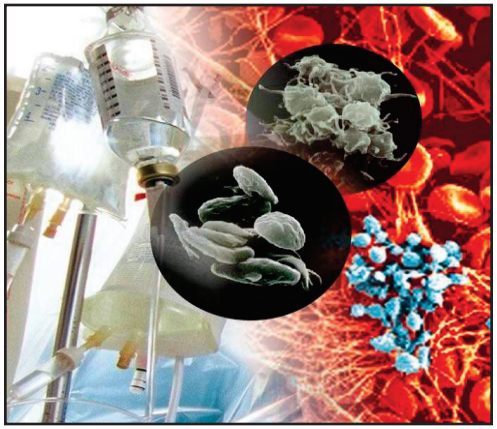
SAINT am 5.-6. Oktober 2012
Schloss Johannisberg im Rheingau

KRANKENHAUS NORDWEST

Periinterventionelle Antikoagulation
Fokus: Neue Substanzen



Viola Hach-Wunderle
Gefäßzentrum – Sektion Angiologie / Hämostaseologie am KH Nordwest
& Praxis Innere Medizin – Frankfurt am Main
www.Hach-Wunderle.de

Themenübersicht

KRANKENHAUS NORDWEST

State of the Art - Empfehlungen

(ESC-Guidelines 2011, Positionspapier Kardiologie 2012, S3-LL PAVK 2009)

TAH - Prasugrel, Ticagrelor

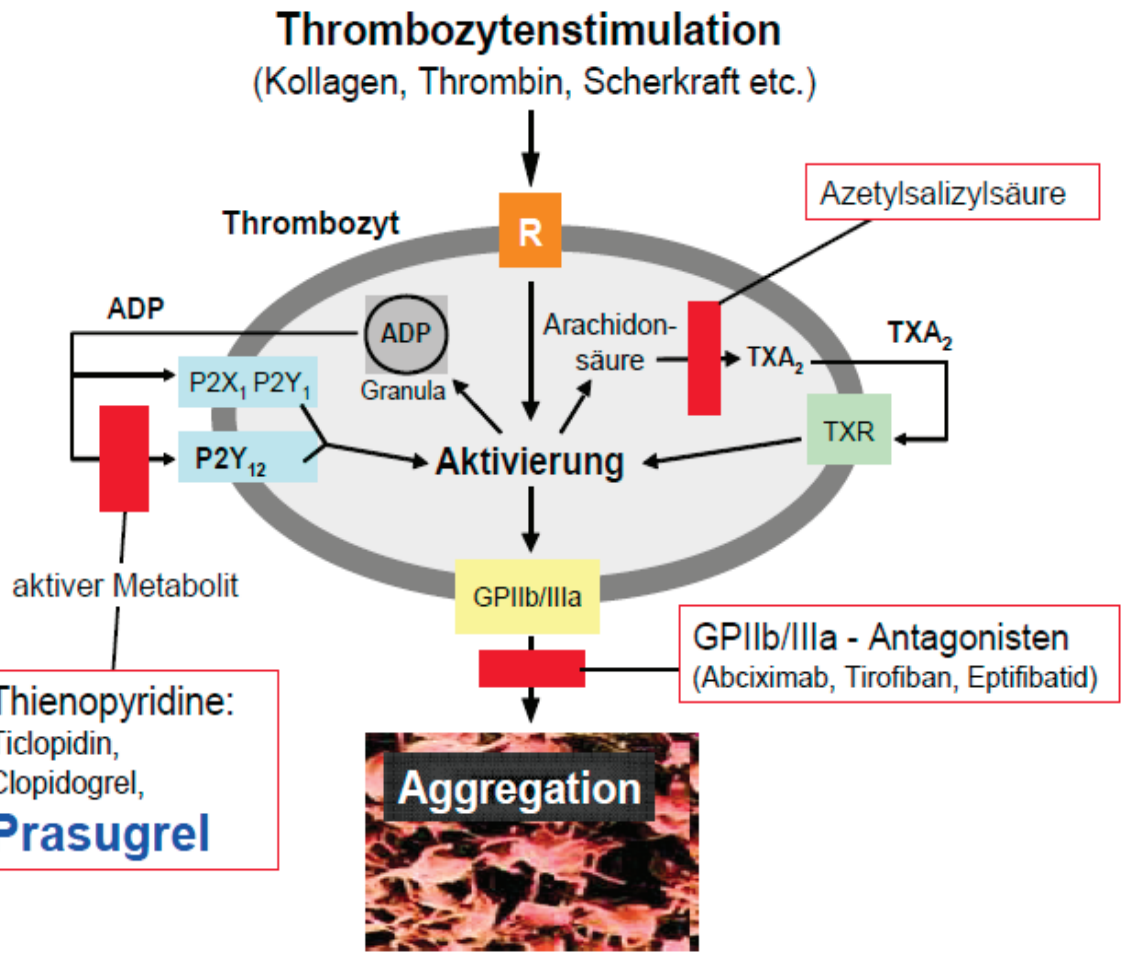
TAH - bei KHK

TAH - bei PAVK / Kritischer Ischämie

Neue orale Antikoagulanzien (NOAC)

Thrombozytenfunktionshemmer (TAH)
Wirkungsmechanismen

KRANKENHAUS NORDWEST
Hohlfeld 2009



Triazolopyrimidin
Ticagrelor

Thienopyridine:
Ticlopidin,
Clopidogrel,
Prasugrel

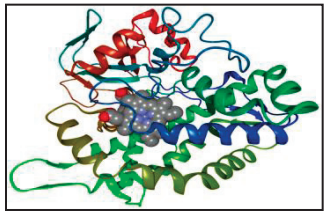
Neue TAH (P2Y12-Inhibitoren)
Pharmakokinetik

KRANKENHAUS NORDWEST

Hamm et al: ESC (2011) EHJ: 32:2999

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Class	Thienopyridine	Thienopyridine	Triazolopyrimidine
Reversibility	Irreversible	Irreversible	Reversible
Activation	Prodrug, limited by metabolization	Prodrug, not limited by metabolization	Active drug
Onset of effect[a]	2–4 h	30 min	30 min
Duration of effect	3–10 days	5–10 days	3–4 days
Withdrawal before major surgery	5 days	7 days	5 days

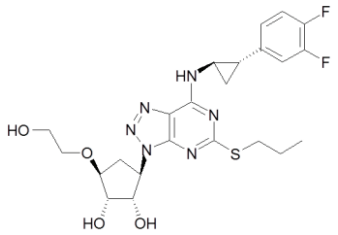
Prasugrel (Efient®)



KRANKENHAUS NORDWEST

- **Oraler irreversibler** ADP-Rezeptor (P2Y12)-Inhibitor
- Stärker und schneller wirksam als Clopidogrel 300mg/d
  (**Startdosis 60 mg/d; Erhaltungsdosis 10 mg/d**;
  Dosisreduktion auf 5mg/d: Alter >75J, KG <60kg? – kaum Daten!)
- **Indikation:** in Kombi mit ASS bei **ACS** (Instabile AP, STEMI, NSTEMI) **und PTCA**
  (TRITON-TIMI-38 Studie: Wiviott et al NEJM (2007) 357: 2001)
- **Kontraindikationen:** anamnestisch TIA, ischämischer Schlaganfall, intrakranielle Blutung (ICB)
- **Interaktionen:** nicht relevant

Ticagrelor (Brilique®)



KRANKENHAUS NORDWEST

- **Oraler reversibler** ADP-Rezeptor (P2Y12)-Inhibitor
- Stärker und schneller wirksam als Clopidogrel 300-600 mg/d
  (**Startdosis 180 mg/d; Erhaltungsdosis 2x 90 mg/d** + 90 mg vor PCI)
- **Indikation**: in Kombi mit ASS bei **ACS** (IAP, NSTEMI, STEMI) unabhängig ob **mit/ohne PTCA** oder ACVB
  (PLATO-Studie (n>18000 Pat): James et al. Am Heart J (2009)157: 599)
- **Kontraindikationen:** anamnestisch ICB, COPD/Asthma, AV-Block/Bradykardie, starke CYP3A4-Hemmer
- **UAW:** Dyspnoe, Harnsäure-/Krea-Anstieg (ohne Nierenschaden)
  Interaktion: u.a. Clarithromycin, Simvastatin, Digoxin

Prasugrel vs. Ticagrelor vs. Clopidogrel

Indikation nach Begleitkrankheiten, u.a.

KRANKENHAUS NORDWEST

pro Prasugrel:

Compliance (**1x/d** vs. 2x/d)
COPD / Asthma / Diabetes mellitus
Bradykardie

pro Ticagrelor:

Alter >75J, GFR <60 ml/min
TIA / Schlaganfall anamnestisch
konservative Strategie; ACVB

und Clopidogrel?

hohes Blutungsrisiko (TIA, Stroke, ICB)
bei dualer TAH mit ASS plus OAC

Update orale TAH (Dosis in mg/d)

Positionspapier der DGK 2012

KRANKENHAUS NORDWEST

Gawaz, Geisler: Kardiologe 6 (2012)195

Sekundärprävention stabile KHK / PAVK

ASS 75-160 mg/d a.D.; bei sympt. PAVK evtl. Clo 75mg/d statt ASS

Vor elektiver kardialer Stentimplantation

Clo 600 >2h oder **Clo 300 >6h + ASS** (150-300 oral oder 250-500 i.v.)

Nach elektiver koronarer Intervention

BMS: ASS a.D. plus Clo ± 1 Mon

DES: ASS a.D. plus Clo 6-12 Mon

PTCA / DEB: ASS a.D. plus Clo ± 1 Mon

Nach akutem Koronarsyndrom (IAP, NSTEMI, STEMI)

ASS a.D. plus ADP-R-Blocker 12 Mon

Prasugrel / Ticagrelor bei STEMI / NSTEMI (siehe KI)

Ticagrelor bei konservativer Strategie möglich

TAH

Akutes Koronarsyndrom (NSTEMI) 2011

KRANKENHAUS NORDWEST

European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054
doi:10.1093/eurheartj/ehr236

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation

The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)

Authors/Task Force Members: Christian W. Hamm (Chairperson) (Germany)*, Jean-Pierre Bassand (Co-Chairperson)*, (France), Stefan Agewall (Norway), Jeroen Bax (The Netherlands), Eric Boersma (The Netherlands), Hector Bueno (Spain), Pio Caso (Italy), Dariusz Dudek (Poland), Stephan Gielen (Germany), Kurt Huber (Austria), Magnus Ohman (USA), Mark C. Petrie (UK), Frank Sonntag (Germany), Miguel Sousa Uva (Portugal), Robert F. Storey (UK), William Wijns (Belgium), Doron Zahger (Israel).

Was ist interventionell daraus noch interessant???

TAH – **Clopidogrel**

Empfehlungen: NSTEMI mit/ohne Intervention -1

KRANKENHAUS NORDWEST

Hamm et al: ESC (2011) EHJ: 32:2999

Clopidogrel (300-mg loading dose, 75-mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel.	I	A
A 600-mg loading dose of clopidogrel (or a supplementary 300-mg dose at PCI following an initial 300-mg loading dose) is recommended for patients scheduled for an invasive strategy when ticagrelor or prasugrel is not an option.	I	B
A higher maintenance dose of clopidogrel 150 mg daily should be considered for the first 7 days in patients managed with PCI and without increased risk of bleeding.	IIa	B
Increasing the maintenance dose of clopidogrel based on platelet function testing is not advised as routine, but may be considered in selected cases.	IIb	B
Genotyping and/or platelet function testing may be considered in selected cases when clopidogrel is used.	IIb	B
In patients pre-treated with $P2Y_{12}$ inhibitors who need to undergo non-emergent major surgery (including CABG), postponing surgery at least for 5 days after cessation of ticagrelor or clopidogrel, and 7 days for prasugrel, if clinically feasible and unless the patient is at high risk of ischaemic events should be considered.	IIa	C
Ticagrelor or clopidogrel should be considered to be (re-) started after CABG surgery as soon as considered safe.	IIa	B
The combination of aspirin with an NSAID (selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAID) is not recommended.	III	C

Also: Clopidogrel bei Kontraindikation für Prasugrel / Ticagrelor

- **bei Hochrisikopatienten mit invasiver Strategie mit Bolus 600mg** (statt 300)**, dann 150mg/d** (statt 75) **für 7 Tage**
- **Gen- / Plättchenfunktionstest nur in Einzelfällen**

TAH - Gp IIb/ IIIa-Inhibitoren

Empfehlungen: NSTEMI mit/ohne Intervention -2

KRANKENHAUS NORDWEST

Hamm et al: ESC (2011) EHJ: 32:2999

Recommendations	Class [a]	Level [b]	Ref [c]
The choice of combination of oral antiplatelet agents, a GP IIb/IIIa receptor inhibitor, and anticoagulants should be made in relation to the risk of ischaemic and bleeding events.	I	C	-
Among patients who are already treated with DAPT, the addition of a GP IIb/IIIa receptor inhibitor for high-risk PCI (elevated troponin, visible thrombus) is recommended if the risk of bleeding is low.	I	B	152, 161
Eptifibatide or tirofiban added to aspirin should be considered prior to angiography in high-risk patients not preloaded with $P2Y_{12}$ inhibitors.	IIa	C	-

DAPT = duale Plättchenhemmung;
PCI = perkutane Koronarintervention

Also: Bei Hochrisiko-PTCA ohne hohes Blutungsrisiko ggf. zusätzlich zur dualen TAH Gabe eines Gp IIb/IIIa-Hemmers (z.B. ReoPro®)

..... RIO-Trial (PAVK, fem-pop, TASC C/D,: dual + ReoPro® vs. dual + Plc)

TAH

Periphere AVK 2011

KRANKENHAUS NORDWEST

Tendera et al: ESC (2011) EHJ: 32: 2851

European Heart Journal (2011) **32**, 2851–2906
doi:10.1093/eurheartj/ehr211

ESC GUIDELINES

ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases

Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries

The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: the European Stroke Organisation (ESO)

Authors/Task Force Members: Michal Tendera (Chairperson)* (Poland), Victor Aboyans (Co-Chairperson)* (France), Marie-Louise Bartelink (The Netherlands), Iris Baumgartner (Switzerland), Denis Clément (Belgium), Jean-Philippe Collet (France), Alberto Cremonesi (Italy), Marco De Carlo (Italy), Raimund Erbel (Germany), F. Gerry R. Fowkes (UK), Magda Heras (Spain), Serge Kownator (France), Erich Minar (Austria), Jan Ostergren (Sweden), Don Poldermans (The Netherlands), Vincent Riambau (Spain), Marco Roffi (Switzerland), Joachim Röther† (Germany), Horst Sievert (Germany), Marc van Sambeek (The Netherlands), Thomas Zeller (Germany).

TAH

PAVK: Empfehlungen nach Revaskularisation

KRANKENHAUS NORDWEST

Tendera et al: ESC (2011) EHJ: 32: 2851

Angioplastie / Stent

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Antiplatelet therapy with aspirin is recommended in all patients with angioplasty for LEAD to reduce the risk of systemic vascular events.	I	C
Dual antiplatelet therapy with aspirin and a thienopyridine for at least one month is recommended after infrainguinal bare-metal-stent implantation.	I	C

Bypass-Op

Antiplatelet treatment with aspirin or a combination of aspirin and dipyridamole is recommended after infrainguinal bypass surgery.	I	A
Antithrombotic treatment with vitamin K antagonists may be considered after autogenous vein infrainguinal bypass.	IIb	B
Dual antiplatelet therapy combining aspirin and clopidogrel may be considered in the case of below-knee bypass with a prosthetic graft.	IIb	B

Also:

Nach PTA / Stent: ASS für alle; duale TAH für ±4 Wochen bei infrainguinalem BM-Stent

Nach Bypass-Op: Duale TAH bei infrainguinalem Kunststoff-Bypass möglich (Einzelfall)

Kritische Extremitätenischämie (CLI)

Klinische Kriterien + Intervention

KRANKENHAUS NORDWEST

Tendera et al: ESC (2011) EHJ: 32: 2851

Klinik (Rutherford) / endovask. Intervent.

Grade	Category	Sensory loss	Motor deficit	Prognosis
I	Viable	None	None	No immediate threat
IIA	Marginally threatened	None or minimal (toes)	None	Salvageable if promptly treated
IIB	Immediately threatened	More than toes	Mild/ moderate	Salvageable if promptly revascularized
III	Irreversible	Profound, anaesthetic	Profound, paralysis (rigor)	Major tissue loss Amputation. Permanent nerve damage inevitable

Intervention / Prostanoide

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
For limb salvage, revascularization is indicated whenever technically feasible.	I	A	302, 331, 336
When technically feasible, endovascular therapy may be considered as the first-line option.	IIb	B	302, 331
If revascularization is impossible, prostanoids may be considered.	IIb	B	338, 339

Also: Endovask. Therapie bei CLI ohne motorische / sensorische Defizite erwägen
Prostanoide bei fehlender Revaskularisierungsoption

Kritische Ischämie

Interventionsstrategien

KRANKENHAUS NORDWEST

Tendera et al: ESC (2011) EHJ: 32: 2851

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
Urgent revascularization is indicated for ALI with threatened viability (stage II).	I	A	6, 342
In the case of urgent endovascular therapy, catheter-based thrombolysis in combination with mechanical clot removal is indicated to decrease the time to reperfusion.	I	B	6, 304
Surgery is indicated in ALI patients with motor or severe sensory deficit (stage IIB).	I	B	304
In all patients with ALI, heparin treatment should be instituted as soon as possible.	I	C	-
Endovascular therapy should be considered for ALI patients with symptom onset <14 days without motor deficit (stage IIA).	IIa	A	6, 304

Also: Katheterlyse / TE im Notfall immer sofort - bei Symptomatik <u><14d</u> erwägen

Heparin für alle Patienten!

Schlussfolgerung: PAVK

„ A lot of gaps in evidence“

KRANKENHAUS NORDWEST

Tendera et al: ESC (2011) EHJ: 32: 2851

1. **Studienmangel** für viele Management-Aspekte, daher Evidenz vielfach von KHK „übernommen“

2. **Diskrepanz:** Rasante technische Entwicklung der Intervention und zunehmende praktische Erfahrungen einerseits ohne adäquate randomisierte Studien andererseits

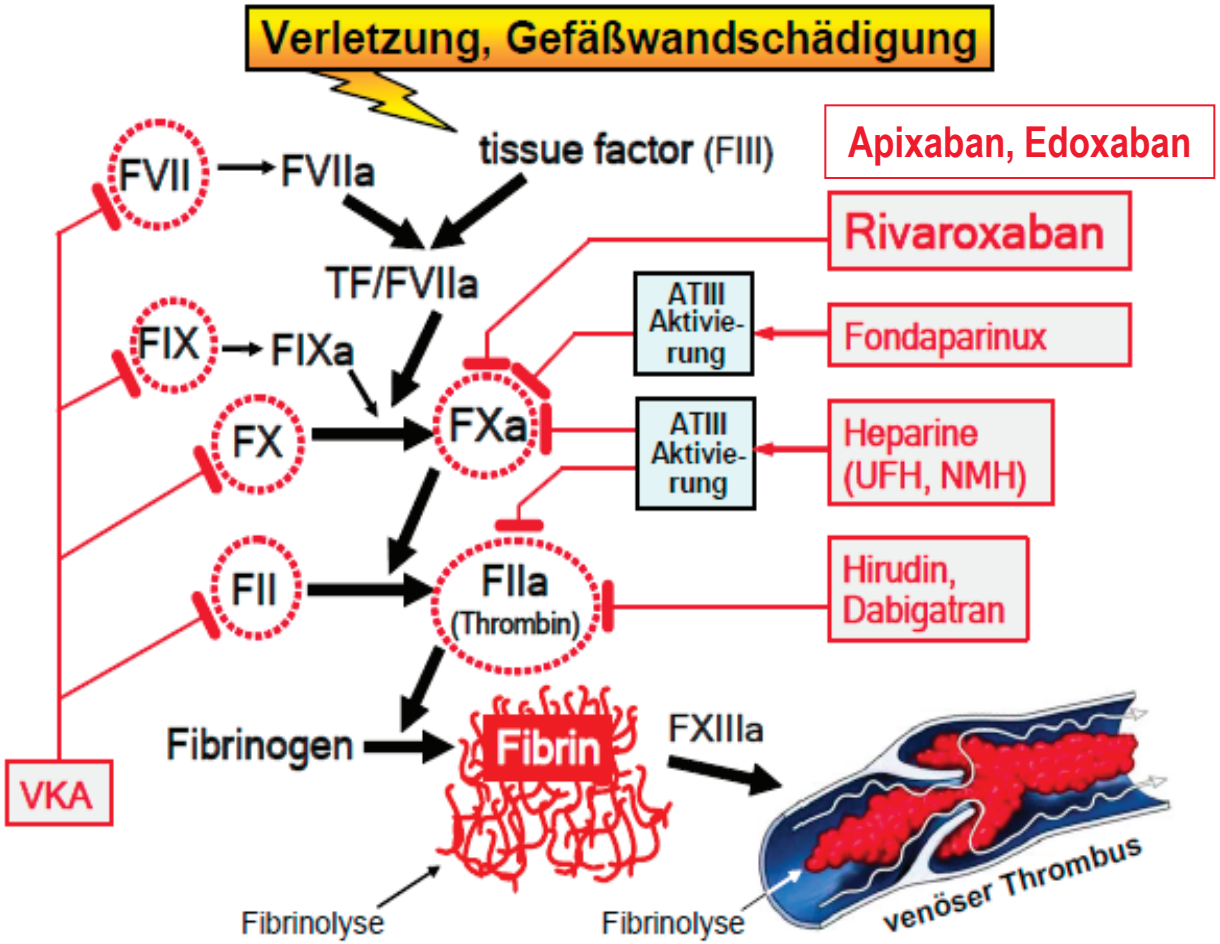
3. **Multimorbides Patientengut** (±KHK, CAVK)

von M. Grebe, Giessen

(Neue) orale Antikoagulanzien
Wirkungsmechanismen

KRANKENHAUS NORDWEST

modifiziert nach Hohlfeld 2009



Neue orale Antikoagulanzien

Eigenschaften

KRANKENHAUS NORDWEST

mod. nach Bauer KA (2011) JTH 9, Suppl 1: 12-19

	Dabigatran (Pradaxa®) Boehringer	Rivaroxaban (Xarelto®) Bayer	Apixaban (Eliquis®) BMS / Pfizer	Edoxaban (Lixiana®) Daiichi-Sankyo
Angriffspunkt	IIa	Xa	Xa	Xa
Eiweissbindung [%]	35	90	87	50
Bioverfügbarkeit [%]	6-7 (Prodrug)	80	50	50
T(max) [h]	1.5 - 3	2 - 4	1 - 3	1 - 3
Halbwertszeit [h]	14 - 17	9 - 13	8 - 15	9 - 11
Mögliche Interaktion	PG	PG & CYP3A4	CYP3A4	PG & CYP3A4
Exkretion [%] Urin	80	ca. 66 (33 aktiv)	25	35
dialysierbar	ja	nein	eher nein	ja
Stuhl	6	33	56	62

Rivaroxaban
Bridging

KRANKENHAUS NORDWEST

siehe Beipackzettel von Xarelto®

Präoperativ / -interventionell:

24 h vorher absetzen,

48 h bei Niereninsuffizienz / Blutungsrisiko

Postoperativ / - interventionell:

frühestens nach 6 - 24 h wieder ansetzen

Dabigatran

Absetzen vor Intervention

KRANKENHAUS NORDWEST

van Ryn (2010) Thromb Haemost 103: 1116

Nierenfunktion (CCl ml/min)	Halbwertszeit	Letzte Medikation vor Eingriff: Normales Blutungsrisiko	Letzte Medikation vor Eingriff: Hohes Blutungsrisiko[1]
> 80	13 (11-22)	24 h	2-4 Tage
> 50 bis ≤ 80	15 (12-34)	24 h	2-4 Tage
> 30 bis ≤ 50	18 (12-34)	48 h	4 Tage
≤ 30[2]	27 (22-35)	2-5 Tage	> 5 Tage

1 Hohes Blutungsrisiko u.a. kardiale, neurochirurgische, abdominale Eingriffe sowie Spinalanästhesie; **erhöhte Gefahr** bei hohem Lebensalter, schweren Organschäden bzw. gleichzeitiger Einnahme von TAH.

2 Kontraindikation bei schwerer Niereninsuffizienz

PAVK und Antikoagulation

Ich fasse zusammen...

KRANKENHAUS NORDWEST

Für alle: **ASS** 75-160 mg/d a.D., bei Unverträglichkeit / Ineffektivität **Clopidogrel** 75mg/d; plus **Statin** (Ziel- LDL-Chol <100mg/dl)

Präinterventionell: **Clopidogrel** 600 >2h vor PTA oder **Clo** 300 >6h plus **ASS** (oral oder i.v.) aufsättigen; **NOAC** > 24h vorher absetzen (beachte CrCl)

Periinterventionell: **Heparin** i.v. als Thromboseschutz; ggf. Thrombolytikum, bei Hochrisiko ggf. **GIIb/IIIa-Hemmer** (z.B. ReoPro®; RIO-Studie)

Postinterventionell:

ASS oder Clopidogrel a.D.

bei BMS /**DES** /DEB: ASS plus Clo für 1 / **6** / 1 Mon.

Optionen bei Hochrisiko (Datenlage...):

Clo **150mg/d für 1 Woche**, dann 75mg/d

oder ASS plus Prostaglandin i.v. stationär

oder ASS plus Cilostazol 200mg ambulant

bei VHF plus KHK-Stent: VKA mit INR 2,0-2,5 plus ASS 100 plus Clo 75 für 1Jahr, dann VKA plus ASS a.D. – bei AVK-Stent???

DANKE für`s Zuhören!

KRANKENHAUS NORDWEST

DGA Deutsche Gesellschaft für Angiologie
Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V.

www.dga-gefaessmedizin.de