

## Koronarinterventionen bei Patienten mit Vorhofflimmern: Die Tripel-Therapie mit Antikoagulanzen im Wandel

**Zusammenfassung:** In der PIONEER-AF-PCI-Studie wurden Blutungskomplikationen unter drei verschiedenen antithrombotischen Mehrfachtherapien nach Koronarintervention bei Patienten mit Vorhofflimmern verglichen. Neben einigen methodischen Einschränkungen – offenes Studiendesign, Gruppengröße lässt verlässliche Aussagen nur zur Häufigkeit von Blutungen zu, nicht dagegen zu Stent-Thrombosen und Schlaganfällen – ist besonders zu kritisieren, dass die drei Regime in ihrer antithrombotischen Wirksamkeit nicht äquivalent waren. Während Warfarin bis in den INR-Zielbereich von 2-3 dosiert wurde, wurde Rivaroxaban (empfohlene Tagesdosis 20 mg) auf 15 bzw. 5 mg/d reduziert. Daher verwundert es nicht, dass in den beiden Rivaroxaban-Armen signifikant weniger Blutungen auftraten. Dem Sponsor ging es beim Studiendesign wohl primär darum, Rivaroxaban bei dieser Indikation gut abschneiden zu lassen.

Etwa 5-10% der Patienten, die einen Koronar-Stent erhalten, haben auch Vorhofflimmern. Damit sind zugleich eine duale Plättchenhemmung (DAPT) und eine orale Antikoagulation indiziert. Orale Antikoagulanzen (OAK) bieten keinen ausreichenden Schutz gegen Stent-Thrombosen und eine DAPT keinen ausreichenden Schutz gegen kardioembolische Insulte (1). Deshalb wird bei dieser Patientengruppe für eine begrenzte Zeit eine antithrombotische Dreifachtherapie („Tripel-Therapie“) mit OAK plus ASS plus P2Y12-Inhibitor (Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) empfohlen (2). Diese Tripel-Therapie birgt jedoch ein hohes Risiko für klinisch bedeutsame Blutungen (2,2% im ersten Monat, 4-12% innerhalb eines Jahres; 3). Sie wird oft mit der Situation von Odysseus verglichen, als er sein Schiff in der Meerenge von Messina vorbei an den zwei Ungeheuern Skylla und Charybdis navigieren musste.

Wir haben bereits über zwei Studien berichtet, die Hinweise geben, dass die Tripel-Therapie mit ausreichender Sicherheit reduziert werden kann, beispielsweise durch Weglassen eines der beiden Thrombozytenfunktionshemmer und/oder durch eine Reduktion der OAK-Dosis (1). Es bestehen in diesem Kontext jedoch noch große Unsicherheiten, besonders auch im Hinblick auf die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK), die Nutzen-/Risiko-Relation der verschiedenen P2Y12-Inhibitoren und die optimale Dauer der Behandlung. Die PIONEER-AF-PCI-Studie (Studiensponsor Fa. Janssen Scientific und Bayer) untersuchte nun die Sicherheit des NOAK Rivaroxaban in Kombination mit einem oder zwei Hemmern der Thrombozytenfunktion (4).

Hierzu wurden offen drei verschiedene antithrombotische Regime bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (definiert als Vorhofflimmern, das nicht durch ein Klappenvitium ausgelöst wird) und Koronarintervention verglichen:

1. *Standard-Tripel-Therapie* (STT) mit Warfarin (INR: 2-3) und DAPT (ASS 75-100 mg/d plus ein P2Y12-Inhibitor nach Wahl der behandelnden Ärzte) für eine prädefinierte Zeitdauer (1, 6 oder 12 Monate), ebenfalls nach eingeschätzter Notwendigkeit durch die behandelnden Ärzte. Patienten, bei denen eine Tripel-Therapie nur für einen oder sechs Monate verordnet wurde, erhielten bis zum Ablauf von 12 Monaten noch eine doppelte antithrombotische Therapie mit Warfarin plus ASS.
2. *Modifizierte Tripel-Therapie* (MTT) mit sehr niedrig dosiertem Rivaroxaban (zweimal 2,5 mg/d) plus DAPT (Wirkstoff und Behandlungsdauer nach Wahl der behandelnden Ärzte, wie bei STT). Patienten, bei denen die Tripel-Therapie nur für einen oder sechs Monate verordnet wurde, erhielten bis zum Ablauf von 12 Monaten Rivaroxaban einmal 15 mg/d (bei einer Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min nur einmal 10 mg/d) plus ASS bis zum Ablauf eines Jahres.
3. *Duale Therapie* (DT) mit Low-dose Rivaroxaban (einmal 15 mg/d bzw. einmal 10 mg bei Kreatinin-Clearance von 30-50 ml/min) plus einen P2Y12-Inhibitor nach Wahl für ein Jahr (kein ASS).

Die Randomisierung erfolgte drei Tage nach der Koronarintervention. Primärer Studienendpunkt war das Auftreten klinisch bedeutsamer Blutungen innerhalb von 12 Monaten (zusammengesetzt aus Major- und Minor-Blutungen nach den sog. TIMI-Kriterien plus Blutungen, die eine „medizinische Aufmerksamkeit“ benötigen). Die erwartete Inzidenz von Blutungen betrug 16%/Jahr. Um zwischen den drei Armen einen Unterschied von > 5% statistisch nachweisen zu können, errechnete sich eine Fallzahl von 750 pro Arm. Die Berechnung der Fallzahl zielte dabei allein auf die Blutungen ab. Zwar wurden viele wichtige sekundäre Effektivitätspunkte definiert, beispielsweise Stent-Thrombosen und Schlaganfälle, doch für Aussagen dazu hat die Studie keine ausreichende statistische Power.

**Ergebnisse:** Ab Mai 2013 wurden über 26 Monate an 426 Zentren in 26 Ländern insgesamt 2.124 Patienten (durchschnittlich fünf pro Zentrum) zu gleichen Teilen in die drei Behandlungsarme randomisiert. Die Patientencharakteristika waren in den drei Armen etwa gleich: 75% Männer, mittleres Alter 70 Jahre (34% ≥ 75 Jahre). Einen akuten Myokardinfarkt hatten 30% der Teilnehmer (18% NSTEMI, 12% STEMI), 21% eine instabile Angina pectoris und 49% vermutlich eine elektive Koronarintervention (die genaue Zahl wird nicht genannt). Bei 67% der Patienten wurde ein beschichteter Stent implantiert. Der mittlere CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score wird ebenfalls nicht genannt. Bei 11% betrug dieser 0-1 (sehr geringes Schlaganfallrisiko), bei 34% 2-3, bei 40% 4-5 und bei 16% ≥ 6 (sehr hohes Schlaganfallrisiko; vgl. 5). Der HAS-BLED-Score betrug bei 4% 0-1 (geringes Blutungsrisiko), bei 68% 2-3, bei 28% ≥ 4 (hohes Blutungsrisiko; vgl. 5). Die INR-Einstellung im STT-Arm war insgesamt akzeptabel: 65% der Messungen lagen im therapeutischen Bereich, 12,8% lagen ober- und 22,3% unterhalb des Zielbereichs. Clopidogrel war der mit Abstand am häufigsten verordnete P2Y12-Inhibitor (95%), obwohl knapp ein Drittel der Teilnehmer einen Myokardinfarkt hatte und eigentlich bevorzugt Prasugrel oder Ticagrelor erhalten sollte.

Die Studie beendeten 23,5% der Patienten vorzeitig: 3,1% wegen Tod, 11% wegen Nebenwirkungen, 4% auf eigenen Wunsch, 1,3% wegen schlechter Therapieadhärenz, 4% aus anderen Gründen. Im STT-Arm war die Abbruchquote am höchsten (29,4%), wobei hier die unverblindete Behandlung berücksichtigt werden muss.

Die wichtigsten Ergebnisse der Intention-to-treat-Analyse sind in Tab. 1 aufgeführt. Es zeigte sich, dass klinisch bedeutsame Blutungen innerhalb eines Jahres sowohl bei der modifizierten Tripel-Therapie (18%) als auch bei der dualen Therapie (16,8%) signifikant seltener waren als bei der Standard-Tripel-Therapie (26,7%): Hazard Ratio (HR) für modifizierte Tripel-Therapie 0,63 (95%-Konfidenzintervall = CI: 0,5-0,8; p 0,0011) und für die duale Therapie 0,59 (CI: 0,47-0,76; p 0,001). Der Vorteil für die beiden Rivaroxaban-Regime entsteht schon in den ersten Behandlungswochen, und die Kaplan-Maier-Kurven laufen auch danach weiter auseinander. Der Unterschied zwischen den beiden Rivaroxaban-Armen war nicht signifikant. Der Vorteil der Rivaroxaban-Behandlung hinsichtlich der Blutungskomplikationen war in allen Subgruppen (Alter, Geschlecht, Stent-Typ, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsc- und HAS-BLED-Score) konsistent, wobei die Konfidenzintervalle der HR jedoch überwiegend zu weit waren, um hieraus sichere Informationen abzuleiten.

Hinsichtlich der Effektivität der antithrombotischen Therapie schnitten die drei Arme etwa gleich ab (s. Tab. 1), wobei die Studie für verlässliche Aussagen dazu statistisch nicht ausreichend gepowert war, was sich auch in sehr weiten Konfidenzintervallen widerspiegelt. Die Autoren analysierten noch viele weitere Ergebnisse, insbesondere zur Dauer der DAPT (1 vs. 6 vs. 12 Monate). Hierbei zeigen sich kaum Unterschiede zwischen den zwei Armen, in denen die Dauer freigestellt war (s. Tab. 2). Da diese Subgruppen jedoch sehr klein waren und sich auch teilweise in ihren basalen Risiken unterschieden, geben diese Ergebnisse allenfalls Hinweise für künftige Studien.

Generell muss die hohe Drop-Out-Rate und in diesem Zusammenhang die fehlende Verblindung der Studie als Mangel angesehen werden. Außerdem stellt sich die Frage, warum nicht äquipotente Regime miteinander verglichen wurden. Ein Leser weist in der Online-Version des N. Engl. J. Med. u.E. zu Recht darauf hin, dass man auch in der Standard-Tripel-Gruppe die Antikoagulation mit Warfarin weniger streng hätte handhaben können (z.B. INR um 1,8). Es sei beim Vergleich der Regime nicht korrekt, die Dosis von Rivaroxaban um 25 bzw. 75% zu reduzieren und Warfarin in der üblichen Dosis weiterzugeben. Möglicherweise hätte sich bei den Blutungskomplikationen kein Unterschied ergeben, hätte man auch die Dosis von Warfarin verringert. Künftige Studien sollten diesen Aspekt berücksichtigen. Außerdem sollten sie ausreichend groß sein, um auch die Effektivität der antithrombotischen Behandlung bewerten zu können. Sonst endet die vermeintlich sichere Distanz zu Skylla im tödlichen Sog von Charybdis.

## Literatur

1. AMB 2013, **47**, 60 [Link zur Quelle](#). AMB 2013, **47**, 36. [Link zur Quelle](#)
2. Windecker, S., et al.: Eur. Heart J. 2014, **35**,2541. [Link zur Quelle](#)
3. Paikin, J.S., et al.:Circulation 2010, **121**, 2067. [Link zur Quelle](#)
4. Gibson, M.C., et al.(PIONEER AF-PCI = Open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring twotreatment strategies of rivaroxaban and dose-adjusted oral vitamin K antagonisttreatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergopercutaneous coronary intervention): N. Engl. J. Med. 2016, **375**, 2423. [Link zur Quelle](#)
5. AMB 2012, **46**, 17. [Link zur Quelle](#)

**Tabelle 2****Blutungsereignisse in den zwei Armen, in denen die Dauer der DAPT freigestellt war (nach 4)**

Dauer der DAPT <sup>1</sup> und klinische Ereignisse	Standard-Tripel-Therapie (DAPT <sup>1</sup> plus Warfarin)	Modifizierte Tripel-Therapie (DAPT <sup>1</sup> plus 2 x 2,5 mg/d Rivaroxaban)
<b>1 Monat DAPT<sup>1</sup></b>	n = 113	n = 108
PEP <sup>2</sup>	25,7%	19,4%
MACE <sup>3</sup>	5,2%	5,8%
<b>6 Monate DAPT<sup>1</sup></b>	n = 243	n = 248
PEP <sup>2</sup>	31,2%	17,5%*
MACE <sup>3</sup>	4,3%	7,0%
<b>12 Monate DAPT<sup>1</sup></b>	n = 341	n = 350
PEP <sup>2</sup>	23,9%	17,9%
MACE <sup>3</sup>	7,4%	4,5%

1= Dual AntiPlatelet Therapy: low-dose-ASS plus P2Y12-Inhibitor (Clopidogrel oder Prasugrel oder Ticagrelor); 2 = primärer Endpunkt, zusammengesetzt aus TIMI-Major- und Minor-Blutungen sowie BRMA (Bleedings Requiring Medical Attention); 3 = Major Adverse Cardiac Events = zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall; \* = statistisch signifikant gegenüber Standard-Tripel-Therapie