

WISSEN AKTUELL



Gemeinsame Jahrestagung von SGK und SGHC in Interlaken

Antikoagulation und gastrointestinale Blutung

Die Geschichte der gastrointestinalen Blutung – welcher Herzpatient kann nicht antikoaguliert werden?



Das schlimmste Szenario, stellte **Prof. Dr. med. Jan Borovicka, St. Gallen**, als Beispiel vor: ein 81-jähriger Patient blutet im Colon (4 Erythrozytentransfusionen). Er hatte Marcoumar (2012), Xarelto (2013), Pradaxa (2014) erhalten, eine Triple-Therapie mit Clopidogrel und ASS wurde gestoppt. Hb Nadir 50 g/l. Der Patient hatte wiederholte Blutungsereignisse, 1998, 2012, 2013, 2014, eine Angiodysplasie in

Magenantrum und Colon mit chronischer Anämie. Massnahmen: APC und Epinephrin 2014 unter PPI, Injektion von Epinephrin und Clipping am 02.05.2014, persistierendes Bluten und zweifaches Clipping am 03.05.2014. Der Patient hat einen Schrittmacher, er leidet an koronarer und hypertensiver Herzkrankheit, hatte 1998 eine koronare Bypass-Operation und leidet an einer peripheren Verschlusskrankheit IIa rechts. Wegen der Kontraindikation für eine orale Antikoagulation wurde ein Vorhofverschluss durchgeführt (Vorhofflimmern mit einem CHA2DS2VASc-Score von 7).

Management der akuten Magenblutung: Epinephrin plus Fibrinkleberinjektion ergibt bessere Resultate als Epinephrin allein, aber alle endoskopischen Behandlungen schnitten in einer Meta-Analyse (Barkun 2009) besser ab als die alleinige Pharmakotherapie. Die optimale endoskopische Therapie schloss thermische Methode oder Clips, entweder als Einzeltherapie oder in Kombination mit anderen Methoden ein.

Punkte für die Praxis:

- Ein hämodynamischer Status und eine Risikoabschätzung sollten bei oberer gastrointestinaler Blutung unmittelbar durchgeführt werden.

- Stigmata eines kürzlichen Hirnschlags während der Endoskopie können das Risiko für weitere Blutungen voraussagen und die Managemententscheidungen lenken.
- Eine endoskopische Therapie sollte bei Patienten mit aktiv blutenden Ulcera oder Ulcera mit nicht sichtbar blutenden Gefässen durchgeführt werden.
- Adrenalininjektionen sollten mit einer zweiten Art von endoskopischer Therapie kombiniert werden.
- Thermische Koagulationstherapie und hämostatische Clips sind effektiv in der Verringerung der Blutung und dem Bedarf an Chirurgie.
- Hochdosierte intravenöse PPI Therapie sollte nach der Endoskopie bei aktiv blutenden Ulcera, Ulcera mit nicht sichtbar blutenden Gefässen oder Ulcera mit anhaftendem Gerinnsel gegeben werden.

Fazit:

- Hochrisiko-Patienten haben bei endoskopischer Therapie ein 24% iges Risiko für eine wiederkehrende Blutung
- Thermische Koagulationstherapie und hämostatischer Clip sind wirksam in der Reduktion der Blutung und der Notwendigkeit einer Chirurgie
- Ein niedrigeres Risiko für Mortalität und Thromboembolie geht mit einem frühen Wiederbeginn der oralen Antikoagulation einher
- Das Weglassen einer Triple-Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern und PCI senkt das Risiko für gastrointestinale Blutungen beträchtlich
- Keine robusten prospektiven Studien haben einen Nutzen für das Zurückhalten einer Antikoagulation wegen eines hohen Blutungsscores gezeigt

Therapie-Fortführung und Wiederaufnahme nach Unterbruch: Das Fortführen einer Low-Dose Aspirin-Therapie nach endoskopischer Hämostase resultierte in einer fast 10-fachen Senkung der Gesamtmortalität (1.3% vs. 12.9%) trotz höherem Risiko für wiederkehrende Blutung (10.3% vs. 5.4%) (Sung JJ 2010). Die Wiederaufnahme von Warfarin nach gastrointestinaler Blutung sollte bei Patienten mit einer Indikation für kontinuierliche antithrombotische Therapie innerhalb der ersten Woche nach einer gastrointestinalen Blutung wieder aufgenommen werden. Der Wiederbeginn einer Warfarintherapie war mit niedrigerer Gesamtmortalität assoziiert und es wurde keine Zunahme wiederkehrender gastrointestinaler Blutung beobachtet (Quershi W, 2014).

Antikoagulation bei Vorhofflimmern mit neuen oralen Antikoagulantien: Obschon Vitamin K Antagonisten (Warfarin) in der Vergangenheit das Mittel der Wahl waren, haben verschiedene neue orale Antikoagulantien (direkte Thrombin- und Faktor Xa Inhibitoren) Überlegenheit sowohl in Bezug auf Wirksamkeit als auch Sicherheit in klinischen Studien gezeigt. Vorsicht hinsichtlich Dosierung, möglicher Interaktionen und der Adhärenz ist angezeigt.

CHA2DS2-VASc und HAS-BLED: Bei einem CHADS2 Score von 1, sollte der HAS-BLED Score die Zahl 2 nicht übersteigen, um den Nutzen der Antikoagulation nicht ausser Kraft zu setzen. Das Blutungsrisiko bei älteren Patienten ist multifaktoriell und oft das Resultat assoziierter Komorbiditäten, hoher Antikoagulationsintensität und labiler INR in dieser Population. Paradoxe Weise erleiden Patienten mit höherem Schlaganfall oder Embolierisiko häufiger Blutungskomplikationen. Es fehlen robuste prospektive Studien, die einen Nutzen von der Zurückhaltung einer Antikoagulation auf der Basis eines hohen Blutungsrisiko Scores gezeigt hätten.

Aspirin für jedermann? Können wir dies jetzt propagieren?



Dies waren die Fragen, zu denen **Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi, Bern**, Stellung bezog. Der Referent beleuchtete zunächst den Hintergrund der Aspirintherapie. Bei Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankung (Physicians' Health Study) wurde durch die Aspiringabe eine 44% Reduktion tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkte beobachtet.

Beim British Male Doctors Trial dagegen wurde kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf Myokardinfarkte festgestellt. Vier weitere Studien (HOT, PPP, TPT, WHS) und 2 Meta-Analysen ergaben einen signifikanten Nutzen der Aspirintherapie bei Hochrisikopatienten. Die 44%ige Reduktion tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkte in der Physicians' Health Study gingen aber mit einer 48%igen Zunahme schwerer Nebenwirkungen (Hirnblutung) einher. Die US Preventive Services Task Force berechnete bei einem Risiko von 1% eine NNT von 357, und eine NNH für Hirnblutung von 1000 und für gastrointestinale Blutungen von 333. Bei einem Risiko von 5% ist die NNT 71, die NNH bleibt gleich. Damit wird das Nutzen/

Risikoverhältnis bei 1% Risiko 0.75/1 und bei 5% Risiko 3.5/1. Die Antithrombotic Trialists' Collaboration fand, dass die Senkung ischämischer Ereignisse unabhängig von Alter und Geschlecht nur etwa doppelt so hoch wie die absolute Zunahme von Blutungen ist (Lancet 2009). Das American College of Physicians stellt deshalb fest, dass der Nutzen von low dose Aspirin (75–100 mg/d) bei Personen ≥ 50 Jahre alt gering ist. Es rät von Aspirin bei Personen unter Antikoagulation ab. Die ESC spricht sich 2012 gegen die Verwendung von Aspirin wegen der Nebenwirkungen aus. Die American Diabetes Association empfiehlt Aspirin für diabetische Patienten mit einem Zehnjahresrisiko von $\geq 10\%$ für kardiovaskuläre Erkrankungen, vor allem für Männer ≥ 50 und Frauen ≥ 60 Jahre mit ≥ 1 Risikofaktor.

Aspirineinnahme in der Schweiz: Die Verwendung von Aspirin in der Primärprävention wurde in der COLAUS-Studie an 5725 Erwachsenen im Alter von 35–75 Jahren untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass eine Unterversorgung bei Risikopatienten gleichzeitig mit einem übermässigen Gebrauch bei niedrigem Risiko besteht.

Der Referent stellte abschliessend fest, dass die Risiken bei der Aspirineinnahme, insbesondere der hämorrhagische Schlaganfall und gastrointestinale Blutungen bei Personen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko grösser als der Nutzen sind. Mehrere Guidelines schlagen einen höheren Nutzen durch Aspirin bei Patienten mit höherem kardiovaskulärem Risiko vor; das Blutungsrisiko nimmt aber mit dem kardiovaskulären Risiko zu. Die beste Zielgruppe sind Hochrisikopatienten, bei denen kein anderer Risikofaktor (Rauchen, Lipide...) verbessert werden kann.

Nicht-pharmakologische Prävention der Thromboembolie bei Vorhofflimmern



Vorhofflimmern ist die häufigste Arrhythmie. Es betrifft etwa 0.5% der allgemeinen Bevölkerung, bevorzugt Männer, weniger als 0.1% vor dem 55. Lebensjahr, mehr als 10% bei 80-Jährigen, über 25% während des gesamten Lebens. Die Schlaganfallrisikorate beträgt 2.4 bei Männern, 3.0 bei Frauen. In der Schweiz betrifft dies 60'000 Patienten, im Jahre 2050 schätzungsweise 270'000, stellte **Prof. Dr. med. Bernhard Meier, Bern**, einleitend fest.

Bei nichtrheumatischem Vorhofflimmern bilden sich Thromben, die in 94% im linken Herzhohr lokalisiert sind. Die perkutane transseptale Insertion eines Device, welches das Herzhohr verschliesst, ist eine Alternative für Patienten, bei denen eine Antikoagulation mit oralen Antikoagulantien nicht möglich ist. Mehrere verschiedene katheterbasierte Verschlussysteme des linken Herzhohrs wurden entwickelt: Das erste System war der PLAATOTM der Firma EV3 im Jahre 2001. 2002 wurde in Bern der erste Amplatzer ASD Occluder bei einem 63-jährigen Patienten der mehr als 3 Jahre unter Vorhofflimmern litt, eingesetzt. Im gleichen Jahr kam der WATCHMAN® auf den Markt, 2008 der LAA Transcatheter Patch (Custom Medical Devices, Athen) und der Amplatzer Cardiac Plug (St. Jude Medical). Sein flexibles Nitinolnetzgewebe erlaubt präzise und kontrollierte Freisetzung. Der ACP kann bei Bedarf zurückgezogen und neu positioniert werden.

Das Verfahren des Vorhofsohrverschlusses ist im Hinblick auf die Schlaganfallprävention äusserst effektiv, wie der Referent anhand der Studien Protect AF (Watchman 4 Jahre) mit einer relativen Risikoreduktion der Gesamtmortalität von mehr als 30% gegenüber 10–15% in den Studien mit den neuen oralen Antikoagulantien zeigte.

Langzeit-Outcome: das Bern-Experiment: Der Vorhofsohrverschluss ergab nach 30 Monaten eine ähnliche Risikoreduktion gegenüber Warfarin wie Apixaban (HR=0.79; 0.66-0.95; p=0.01). Schwere Blutungen wurden mit Apixaban 2.1% pro Jahr, mit Dabigatran 150mg 3.1% oder Dabigatran 110mg 2.7% und mit Rivaroxaban 3.6% beobachtet. Mit dem Vorhofsohrverschluss dagegen nur in 0.7% pro Jahr (Nietlispach F 2013).

Der perkutane Vorhofsohrverschluss ist gegenüber Warfarin bei Risikopatienten mit non valvulärem Vorhofflimmern kosten-effektiv (Circulation 2013; 127: 2414-2423).

PPI für jedermann?



Die gastrointestinale Toxizität von Aspirin hinsichtlich Geschwürbildung und gastrointestinaler Blutung hängt von der Dosierung ab, 75 mg verdoppeln das Risiko für Blutung, 300mg haben eine 4-fache Zunahme zur Folge. In einer Populationsstudie betrug das Risiko für Aspirin 0.6% gegenüber 0.24% in den Kontrollen. Komplikationen kommen vor allem bei älteren Personen vor, so **Prof. Dr. med. Christoph Beglinger**,

Basel. Die Risikofaktoren für Aspirin-assoziierte Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt sind Vorgeschichte für Geschwürblutung, fortgeschrittenes Alter (>70 Jahre), Aspirindosis, gleichzeitig Einnahme von NSAIDs, H. pylori Infektion. Die CURE-Studie zeigte, dass Clopidogrel plus Aspirin wirksamer als Aspirin allein ist, aber gastrointestinale Blutungen unter Aspirin allein 5.0% , unter Aspirin plus Clopidogrel 8.5% (p<0.001) betragen.

Soll Aspirin durch Clopidogrel bei Patienten mit gastrointestinalen Problemen ersetzt werden?

In der CAPRIE-Studie war Aspirin gleich wirksam wie Clopidogrel, gastrointestinale Blutung trat aber bei Aspirin in 2.66% auf, bei Clopidogrel dagegen nur in 1.99% (p< 0.05).

H. pylori Eradikation bei Langzeit Aspirin-Therapie

Die Rate der Geschwürblutungen pro 100 Patientenjahre betrug in der Kohorte mit eradiziertem H. pylori 1.08 (0.96–1.96), in der Kohorte ohne H.pylori Eradikation 5.77 (3.46–9.64) und in der Kohorte mit durchschnittlichem Risiko 0.66 (0.41–1.05).

Aspirin plus PPI

1.6% der Patienten, die Lansoprazol 30 mg/d und 100mg Aspirin einnahmen hatten eine wiederkehrende Blutung gegenüber 14.8% der Patienten unter Placebo plus Aspirin (Lai KC 2002). Eine andere Untersuchung ergab bei 320 Patienten, die alle eine Vorgeschichte für Ulcera hatten (161 unter Clopidogrel, 159 unter Aspirin plus PPI), eine kumulative Inzidenz für Geschwürblutung unter Clopidogrel von 8.6% (4.1–13.1) vs. 0.7% (0.0–2) unter Aspirin plus PPI.

Risikofaktor-Stratifizierung hinsichtlich gastrointestinaler Blutung bei Aspirin- oder Thrombozytenaggregationshemmern

- ▶ Niedrigste Risikozunahme: Alter <65 Jahre, kein anderer Risikofaktor. In diesem Fall ist keine gastroprotektive Strategie notwendig.
- ▶ Moderate Zunahme des Risikos (1–2 Risikofaktoren): Alter >75 Jahre, Kombination mit einem anderen Thrombozytenaggregationshemmer, Kombination mit einem anderen NSAID, Kombination mit oralen Bisphosphonaten, Kombination mit systemischen Kortikosteroiden. In diesen Fällen ist eine gastroprotektive Strategie notwendig!
- ▶ Höchstes Risiko (3 Risikofaktoren) oder eine frühere akute gastrointestinale Blutung, ein früheres Magengeschwür, oder in Kombination mit Antikoagulation

Prof. Beglinger beantwortete die anfangs gestellte Frage „PPI für jedermann?“ mit NEIN. Patienten sollen nach Risiko stratifiziert werden. Nur diejenigen mit definierten Risikofaktoren für gastrointestinale Blutung sollten eine Gastroprotektion mit einem PPI erhalten.

PCI-Strategie und begleitende antithrombotische Therapie bei hohem GI-Risiko für Blutung



Ein adäquates Management des PCI Verfahrens des PCI-Verfahrens und eine antithrombotische Therapie nach der Entlassung sind notwendig, um das Risiko von Stent-Thrombose, Thromboembolie (Schlaganfall, MI), Blutungsrisiko das dem Verfahren zusammenhängt (Zugangsstelle usw, gastrointestinale und intrakranielle Blutungen u.a.m. auszugleichen, betonte

Prof. Dr. med. Hans Rickli, St. Gallen

und verglich dies mit einer Gratwanderung im Gebirge.

Die hauptsächlichen Risikofaktoren für gastrointestinales Bluten sind aus seiner Sicht klinische Zustände: zunehmendes Alter, vorherige Geschwüre, H. pylori Infektion, Vorgeschichte für gastrointerstinale Blutung, Komorbidität einschliesslich Spesis und Beatmung, vorbestehende Anämie.

Medikamente: NSAIDs, duale antithrombotische Therapie. antithrombotische Triple-Therapie.

Duale antithrombotische Therapie bei Patienten bei chronischer Antikoagulation?

5–8% der Patienten, die für eine PCI zugewiesen werden, haben eine Indikation für orale Antikoagulation, dabei ist Vorhofflimmern in etwa 70% der Grund, KHK ist gleichzeitig in etwa 20–30% vorhanden, ein weiterer Grund sind mechanische Herzklappen.

Die optimale Behandlungsstrategie bei Patienten unter oraler Antikoagulation mit einer PCI ist nicht klar definiert – es gibt viele offene Fragen, wie welcher Stent und welches antithrombotische Regime soll verschrieben werden? Drug Eluting Stents (DES) bei oraler Antikoagulation? Trippeltherapie, DAPT, einfache antithrombotische Therapie; orale Antikoagulation plus einfache antithrombotische Therapie? LAA-Verschluss? Wie lange: 1, 3, 6, 12 Monate oder länger? Abschätzung des Blutungsrisikos? Können NOAKs eingesetzt werden? Dazu

TAB. 1

Typen von Stents/Scaffolds für PCI bei oral antikoaguierten Patienten:

DES	Frühe Generation SES, PES Neue Generation EES, BES, ZES, SES	Nicht empfohlen akzeptiert
BAS (bioactive stent)	Titan-Nitrid-Oxid, Kohlenstoff-beschichtet	empfohlen
BVS (bioresorbierbarer Stent)	Non Drug Eluting	akzeptiert

haben wir wenig Daten. Soll ein Magenschutz routinemässig verschrieben werden und welches Medikament? – PPI für jedermann?

Machen Zusatzstoffe den Unterschied? Das Finden des besten Cocktails einer Antikoagulation mit Antithrombotika

DAPT war ein Ausschlusskriterium in den Studien ARISTOTLE und ROCKET-AF. In RELY war die antithrombotische Therapie dem behandelnden Arzt überlassen. Die Studie war nicht gepowert um die Wirksamkeit/Sicherheit von DAPT zu beantworten. Das absolut niedrigste Blutungsrisiko war bei Patienten unter 110 mg Dabigatran unabhängig von der Anzahl antithrombotischer Wirkstoffe. Bei Patienten, die niedrig dosiertes Aspirin benötigen, könnte Dabigatran 110 mg eine sicherere Alternative als Vitamin K Antagonisten darstellen. Es sind aber mehr prospektive Studien vonnöten um diese wichtige klinische Frage zu klären.

Risiko für Stent-Thrombosen bei BMS, DES der 1. Generation und Zweit-Generations DES: Eine signifikante Zunahme des Stent-Thrombose-Risikos nach 3 Jahren wurde bei den Erst-Generations DES in einem Registry von 18'334 Patienten festgestellt (Tada et al JACC 2013;6:1267–74).

Typen von Stents/, welches vor allem durch die Stent-Thrombosen nach dem ersten Jahr getrieben war. Zweit-Generations DES gingen mit einem ähnlichem Risiko einher wie BMS, aber die DAPT-Therapiedauer war unterschiedlich: 1 Monat mit BMS vs 3–6–12 Monate mit DES.

Eine Sicherheits- und Wirksamkeitsanalyse der kombinierten antithrombotischen Therapie mit Warfarin nach koronarem Stenting ergab, dass Warfarin ein unabhängiger Prädiktor für den primären Endpunkt war (OR 1.7, $p=0.05$), für schwere Blutungen (OR 3.4, $p=0.02$) und dass die Triple-Therapie mit Aspirin und Clopidogrel die häufigste Option war (48%). Die Stent-Thrombose hatte die höchste Inzidenz (15.2%) bei Patienten, die Warfarin und Aspirin erhielten. Unabhängig von der verwendeten Medikamenten-Kombination scheint die Kombination Warfarin plus Aspirin zur Vermeidung einer Stent-Thrombose ungeeignet zu sein.

Nach MI/PCI mit Vorhofflimmern ist ein hohes Risiko für Blutung offensichtlich unter Triple-Therapie. Das mit der Triple-Therapie assoziierte kontinuierlich erhöhte Risiko deutet auf kein

sicheres therapeutisches Fenster hin. Triple-Therapie sollte deshalb nur nach einer gründlichen Abschätzung des Blutungsrisikos durchgeführt werden.

Langzeitsicherheit von DES bei Patienten unter Warfarin-Therapie:

Die selektive Verwendung von DES mit einer kurzen Triple-Therapie scheint bei Patienten unter Warfarin sicher zu sein. Die Prognose bei dieser fragilen Patienten-Population ist ziemlich bescheiden und schwere Blutungsereignisse sind unabhängig vom verwendeten Stent-Typ häufig. In der WOEST Studie (De Wilde Lancet 2013) halbierte das Auslassen von Aspirin bei Patienten, unter Warfarin, die sich einer Stentimplantation unterziehen mussten, das Blutungsrisiko, beeinflusste die Stent-Thrombose nicht und reduzierte die Mortalität, aber in der Studie wurde eine aggressivere antithrombotische Therapie als die in den Guidelines empfohlene angewendet (mehr als 70% der Patienten erhielten Clopidogrel während einem Jahr, 65% DES, PPI bei nur 34–39%, radialer Zugriff bei nur 25–27%).

DES bei oral antikoaguierten Patienten? Ja, DES können für klinische (Diabetes, Chronisches Nierenleiden) und /oder anatomische Situationen (Lange Läsion, Kleingefäßerkrankung, CTO, ISR), wo das Risiko einer Restenose hoch ist, in Erwägung gezogen werden. Falls DES, dann DES der neuen Generation EES oder ZES. Triple-Therapie mit oralen Antikoagulantien, Aspirin und Clopidogrel ist ein Standard antithrombotisches Regime während er für eine Stent-Thrombose vulnerablen Zeit.

Wegen des erhöhten Blutungsrisikos sollte die Triple-Therapie so kurz wie möglich gehalten werden; bei Patienten mit Vorhofflimmern kann der Vorhofflohrverschluss eine alternative Therapieoption zum Ersatz der oralen Antikoagulation darstellen.

Empfohlenes Vorgehen bei Patienten mit hohem Risiko für Blutung und der Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation:

- ▶ Clopidogrel sollte der P2Y₁₂-Rezeptor Antagonist der Wahl bei Triple-Therapie mit Aspirin und antithrombotischer Therapie sein.
- ▶ Coumadin sollte das orale Antikoagulans in der Triple-Therapie sein, bis weitere Studien zeigen, dass NOAK eine sichere Option bei Triple-Therapie sind.
- ▶ Coumadin sollte eng überwacht werden und die Dosis für die Aufrechterhaltung eines INR-Werts zwischen 2.0 und 2.5 angeglichen werden.
- ▶ Zweitgenerations- und neue Generations-DES sollte bevorzugt werden.
- ▶ Ein Magenschutz ist in allen Fällen vorzunehmen.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Jahrestagung der SGK, SGHC und SGG 2014, Interlaken