

Evidenzbasierte Gerinnungshemmung nach Katheter-gestützter Therapie von Klappenvitien

ISABEL MATTIG^{1,2,3,4}, HENRYK DREGER^{2,3,5}

- 1) Deutsches Herzzentrum der Charité, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Campus Charité Mitte, Berlin, Deutschland
- 2) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.
- 3) DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung), Berlin, Deutschland
- 4) Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, BIH Biomedical Innovation Academy, Berlin, Deutschland
- 5) Deutsches Herzzentrum der Charité, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Deutschland

Die steigende Zahl interventioneller Herzklappeneingriffe erfordert verstärkte Aufmerksamkeit auf das postinterventionelle Management dieser Patient:innen. Hierzu zählt insbesondere die gerinnungshemmende Therapie der meist älteren Patient:innen mit einer Vielzahl an Risikofaktoren für Blutungs- und thromboembolische Ereignisse. Während bei Patient:innen nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) verschiedene randomisierte Studien eine gute Evidenzlage für die Therapie aus oraler Antikoagulation (bei bereits bestehender Indikation zur therapeutischen Antikoagulation) versus Thrombozytenaggregationshemmung als Monotherapie darlegen, gibt es auf dem Gebiet der interventionellen Mitralklappen- und Trikuspidalklappentherapie bisher kaum Evidenz. Aktuelle Empfehlungen reichen hier von oraler Antikoagulation lebenslang (bei bestehender Indikation zur therapeutischen Antikoagulation) oder drei Monate (bei Mitralklappen- und Trikuspidalklappenimplantation) bis hin zu dualer Thrombozytenaggregationshemmung über ein bis sechs Monate bei interventioneller Reparatur der Mitralklappen- und Trikuspidalklappe. Die vorliegende Arbeit soll eine Übersicht über die aktuelle Evidenz und Therapie der Gerinnungshemmung nach Katheter-gestützter Therapie von Klappenvitien geben.

Katheter-gestützte Therapie von Klappenvitien

Die Anzahl an Katheter-gestützten Therapien von Klappenvitien, wie z.B. die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen und wurde bei postinterventionell vergleichbaren und teils besseren Ergebnissen zur Chirurgie auf jüngere Patient:innen unabhängig vom Operationsrisiko ausgeweitet (1). Neben Aortenklappenvitien werden insbesondere Mitral- und auch Trikuspidalklappenvitien zunehmend interventionell behandelt (1). Dabei weisen die Patient:innen oft multiple Komorbiditäten auf, die zum einen eine Gerinnungshemmung (beispielsweise Vorhofflimmern) oder eine duale Plättchenhemmung (koronare Herzerkrankung mit Z. n. Stentimplantation) notwendig machen, zum anderen aber auch das Blutungsrisiko (z. B. bei Niereninsuffizienz oder Gebrechlichkeit) erhöhen (2, 3). Neben diesen Begleitfaktoren der Patient:innen selbst gehen auch die Eingriffe mit einem erhöhten Risiko für Blutungen und thromboembolische Ereignisse einher (2). Daher kommt der richtigen Auswahl von Gerinnungshemmern peri- und

postinterventionell eine besondere Bedeutung zu. In den folgenden Abschnitten wird die bisherige Evidenz für eine Gerinnungshemmung nach Herzkatheter-gestützter Therapie von Herzklappenvitien dargelegt.

Katheter-gestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)

In Deutschland ist in den letzten Jahren die Anzahl der durchgeführten TAVIs kontinuierlich angestiegen; beispielsweise wurden im Jahr 2019 insgesamt 22.973 Aortenklappenprothesen über einen transvaskulären Zugang implantiert (4). Nach einer TAVI haben Patient:innen sowohl eine Neigung zu thromboembolischen Ereignissen als auch zu Blutungskomplikationen, die letztlich mit einem hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden sein können (Abb. 1) (3). So treten bei bis zu 8% der Patient:innen, insbesondere bei Patient:innen mit hohem Operationsrisiko, im ersten Jahr nach der TAVI ein Apoplex mit bleibender Einschränkung auf (5, 6). Weiterhin kommt es bei ca. 30% der Patient:innen innerhalb eines Jahres zu Klappenthrombosen (engl. hypoattenuated leaflet thickening, HALT), wobei diese nur bei 1-2% der TAVI-Patient:innen klinisch relevant werden (3, 7, 8).

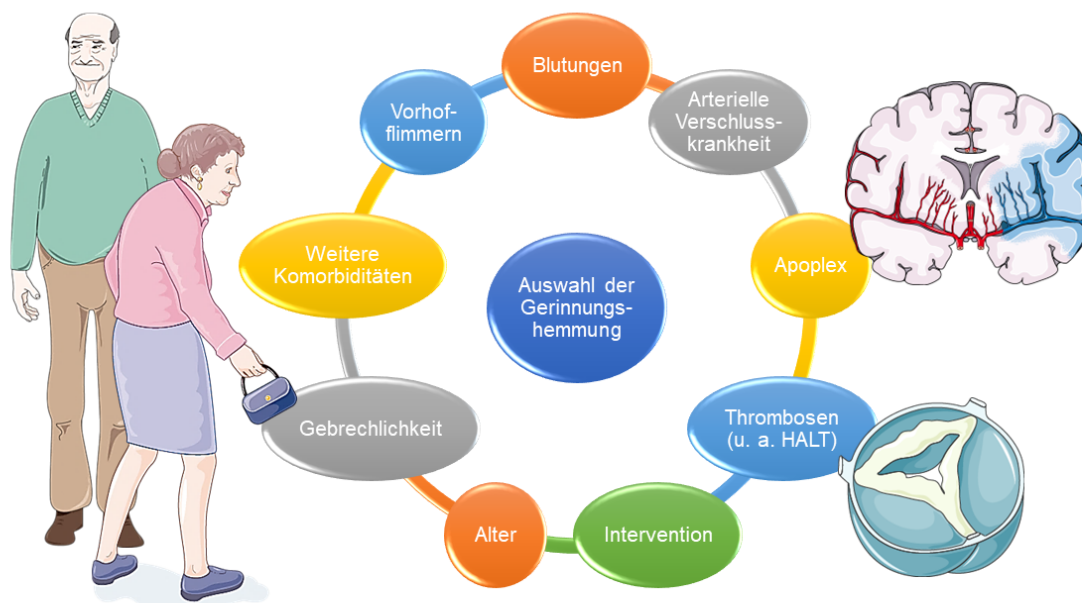


Abbildung 1: Risiken bei Patient:innen nach Katheter-gestützter Therapie von Herzklappenventilen. HALT, Herzklappenthrombosen. Teile der Abbildung entstammen Servier Medical Art. Servier Medical Art von Servier ist unter der Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>) lizenziert.

Neben Thrombosen bzw. thromboembolischen Ereignissen zeigen ca. 15% der Patient:innen im ersten Jahr nach der TAVI relevante bis lebensbedrohliche Blutungskomplikationen, die in der Hälfte der Fälle Prozedur-assoziiert sind (9, 10). Der adäquaten Gerinnungshemmung kommt bei diesen möglichen Komplikationen eine besondere Bedeutung zu. Mittlerweile wurden mehrere randomisierte Studien zu unter-

schiedlichen Regimen der Gerinnungshemmung durchgeführt, deren Ergebnisse die Basis für die aktuellen Leitlinien zur interventionellen Herzklappentherapie bilden (1).

Patient:innen ohne Indikation zur therapeutischen Antikoagulation

In der randomisiert-kontrollierten POPular TAVI-Studie wurden verschiedene Kon-

zepte der Thrombozytenaggregationshemmung bei Patient:innen ohne zusätzliche Indikation für eine therapeutische Antikoagulation (Kohorte A) und die Monotherapie einer oralen Antikoagulation (OAK) mit OAK plus Thrombozytenaggregationshemmung bei Patient:innen mit bestehender Indikation zur therapeutischen Antikoagulation verglichen (Kohorte B) (11, 12). In der Kohorte A erhielten 331 Patient:innen eine ASS-Monotherapie und 334 Patient:innen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (ASS plus Clopidogrel) für 3 Monate mit anschließend fortgeführter ASS-Monotherapie (12). Die ASS-Monotherapie führte nach einem Jahr zu signifikant weniger Blutungen (15% vs. 27%) und war zugleich in Hinblick auf den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, ischämischen Schlaganfällen und Myokardinfarkten der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nicht unterlegen (10% vs. 10%) (12).

In der Patientenkohorte mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung traten mehr schwerwiegende und schwere Prozedurbedingte Blutungen auf (12). Die Prävalenz

von HALT war in beiden Gruppen vergleichbar niedrig (ASS 0,9% vs. ASS + Clopidogrel 0,3%) (12). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Substudie des OCEAN-TAVI Registers. Dort wurde das Outcome von Patient:innen ohne, mit Mono- und mit dualer Thrombozytenaggregationshemmung über einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren verglichen (13). Die Inzidenz des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulären Todesfällen, Apoplex, Myokardinfarkten und schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen war zwischen den Gruppen vergleichbar (13). Die Anzahl der Blutungen war erwartbar bei Patient:innen ohne Thrombozytenaggregationshemmung am niedrigsten; gleichzeitig zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des postinterventionellen transvalvulären Gradienten als Hinweis auf eine Klappenthrombose (13). Die Inzidenz von HALT betrug 9% bei Patient:innen ohne Thrombozytenaggregationshemmung (13). In der randomisiert-kontrollierten GALILEO-Studie wurde eine direkte orale Antikoagulation (DOAK) (Rivaroxaban 10mg und ASS für drei Monate, anschließend Rivaroxaban 10mg mono) mit einer Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und Clopidogrel

für drei Monate, anschließend ASS mono) bei 1.644 Patient:innen ohne eine etablierte Indikation für eine orale Antikoagulation verglichen (14). In der Rivaroxaban-Kohorte traten während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17 Monaten mehr thromboembolische Ereignisse, mehr schwere und lebensbedrohliche Blutungen sowie mehr Todesfälle auf (10 vs. 7 pro 100 Personenjahre, HR 1,35), so dass die Studie vorzeitig beendet wurde (14). Symptomatische Klappenthrombosen waren numerisch seltener in der Rivaroxaban-Kohorte, signifikante Unterschiede stellten sich aber – auch in Hinblick auf Schlaganfälle und Myokardinfarkte – nicht dar (14).

Der Effekt des DOAK Apixaban wurde in der ATLANTIS-Studie mit der Standardversorgung (Arm 1 Apixaban vs. VKA bei Patient:innen mit Indikation für OAK, Arm 2 Apixaban vs. Thrombozytenaggregationshemmung bei Patient:innen ohne etablierter Indikation für eine OAK) bei insgesamt 1.500 Patient:innen untersucht (15). Nach einem Jahr zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des kombinierten Endpunktes aus Tod, Myokardinfarkten, Apoplex, TIA, systemi-

sche oder kardiale Thrombosen bzw. Herzklappenthrombosen, tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenarterienembolien und schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen (18% unter Apixaban vs. 20% unter Standardversorgung) (15). Gleiches galt isoliert für das Auftreten von schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Blutungen (15). Im Vergleich zwischen Apixaban und der Thrombozytenaggregationshemmung stellte sich eine Tendenz zu weniger Klappenthrombosen, tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenarterienembolien, aber auch signifikant mehr nicht-kardiovaskuläre Todesfälle unter Apixaban-Einnahme dar (15).

Patient:innen mit Indikation zur therapeutischen Antikoagulation

Neben der bereits genannten ATLANTIS-Studie wurden zwei weitere randomisiert-kontrollierte Studien bei Patient:innen mit bestehender Indikation zur therapeutischen Antikoagulation durchgeführt. Hierzu zählt die Kohorte B der POPular TAVI-Studie, in der 157 Patient:innen in den Behandlungsarm OAK mono (DOAK oder Vitamin-K-Antagonist [VKA]) und 156 Patient:innen in

den Arm OAK plus Clopidogrel randomisiert wurden (11). Nach einem Jahr traten in der Gruppe mit isolierter OAK-Einnahme signifikant weniger Blutungen auf (22% vs. 35%), ohne dass sich weitere Unterschiede bei der Anzahl von Schlaganfällen, Myokardinfarkten und Todesfällen zeigten (11). Die Mehrzahl der Blutungen bestanden im ersten Monat nach TAVI an der Punktionsstelle und wurden als nicht schwerwiegend eingestuft (11).

Die prospektive, randomisierte Studie ENVISAGE-TAVI AF verglich Patient:innen mit DOAK (Edoxaban) versus VKA nach TAVI bei bestehendem Vorhofflimmern (16). Edoxaban war hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkten, ischämischen Schlaganfällen, systemischen Thromboembolien, Klappenthrombosen oder schwerwiegenden Blutungen den VKA nicht unterlegen (17 pro 100 Personenjahre unter Edoxaban wie auch unter VKA, HR 1,05) (16). Es zeigten sich aber in der Edoxaban-Gruppe mehr schwere, insbesondere gastrointestinale Blutungen (10 pro 100 Personenjahre unter Edoxaban vs. 7

pro 100 Personenjahre unter VKA, HR 1,40) (16).

Offen ist noch, ob eine OAK auch periinterventionell fortgeführt werden sollte. Dieser Frage geht die POPular PAUSE TAVI-Studie nach (17). Hier werden derzeit Patient:innen mit DOAK oder VKA in die Studienarme „durchgehende OAK“ versus „periinterventionell pausierte OAK“ randomisiert (17). Als primärer kombinierter Endpunkt wird die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkten und großen vaskulären Komplikationen analysiert (17).

Therapieempfehlungen

Basierend auf den genannten Studien werden in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) OAK bei Patient:innen mit zusätzlicher Indikation zur therapeutischen Antikoagulation (Klasse 1) und eine Thrombozytenaggregationshemmung als Monotherapie (SAPT) bei allen anderen Patient:innen nach TAVI (Klasse 1) empfohlen, sofern nicht eine zusätzliche Indikation für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) besteht (Abb. 2) (1).

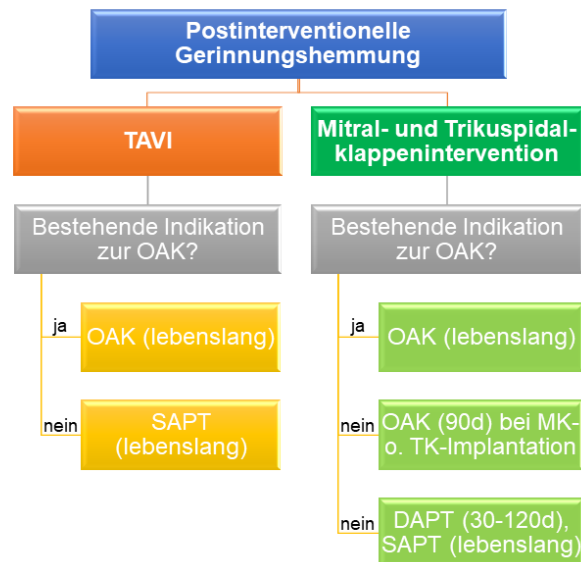


Abbildung 2: Empfehlungen zur postinterventionellen Gerinnungshemmung entsprechend den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Arbeitsgruppe der interventionellen Kardiologie und Thrombosegesellschaft Italiens. TAVI, Herzkatheter-gestützte Aortenklappenimplantation; OAK, orale Antikoagulation; SAPT, Thrombozytenaggregationshemmung als Monotherapie; MK, Mitralklappe; TK, Trikuspidalklappe; DAPT, duale Thrombozytenaggregationshemmung.

HALT treten seltener unter OAK auf, eine generelle Empfehlung zur OAK bei allen Patient:innen gibt es aber aufgrund der genannten relevanten Komplikationen unter OAK nicht (1). Klinisch relevante HALT finden sich insbesondere bei Patient:innen nach Valve-in-Valve (VIV)-TAVI – hier ist eine Inzidenz von bis zu 7% im ersten Jahr nach VIV-TAVI beschrieben (3). Bei Patient:innen mit klinisch signifikanten HALT sind eine therapeutische Antikoagulation, ggf. Lysetherapie und/ oder Operation notwendig (1).

Katheter-gestützte Therapie der atrioventrikulären Klappenitien

Zu den Katheter-gestützten Therapien der atrioventrikulären Herzklappenitien gehören die folgenden Mitral- und Trikuspidalklappeninterventionen: Edge-to-Edge-Verfahren, Annuloplastiesysteme und orthotope sowie (bei der Trikuspidalklappeninsuffizienz) heterotope Klappenimplantationen (1). Aufgrund diverser Komorbiditäten (z.B. Vorhofflimmern) und Risiko-

faktoren der in der Regel älteren Patient:innen, Besonderheiten der Klappenimplantation selbst und der Position der Herzklappen (z.B. erhöhtes Thromboserisiko in Mitral- im Vergleich zur Aortenposition) ist auch hier die adäquate Gerinnungshemmung von besonderer Wichtigkeit (3). Beispielsweise wurden bei den Mitralklappeninterventionen in 6-11% der Fälle Klappenthrombosen beschrieben; bei VIV-Prozeduren erreichten sie eine Inzidenz von bis zu 14% nach zwei Jahren (3). Sowohl bei Patient:innen nach Mitral- als auch Trikuspidalklappenintervention gibt es bis dato keine randomisierten prospektiven Studien zur Wahl der Gerinnungshemmung. Die aktuellen ESC-Leitlinien und die Arbeitsgruppe der interventionellen Kardiologie und Thrombosegesellschaft Italiens empfehlen daher vor allem aufbauend auf Studien der Herzchirurgie mit Bioprothesen folgende Therapieregime (Abb. 2) (1, 3): (i) *Katheter-gestützte Mitral- und Trikuspidalklappenimplantation*: Bei Patient:innen ohne zusätzliche Indikation für eine OAK wird VKA oder DOAK für drei bis sechs Monate nach Implantation mit anschließender ASS-Monotherapie empfohlen (Klasse IIa)

(1, 3). Bei Patient:innen mit bestehender Indikation für eine OAK soll diese (VKA oder DOAK) fortgeführt werden (Klasse I) (1, 3). (ii) *Katheter-gestützte Reparatur der Mitral- und Trikuspidalklappe*: Eine DAPT wird bei Patient:innen ohne zusätzliche Indikation für eine OAK über einen Zeitraum von ein bis sechs Monaten, gefolgt von einer ASS-Monotherapie empfohlen (3, 18). Bei einer bestehenden OAK-Therapie sollte diese (VKA oder DOAK) fortgeführt werden (Klasse I) (1, 3, 18).

Fazit zur Gerinnungshemmung nach Katheter-gestützter Therapie von Klappenvitien

In den letzten Jahren kamen vermehrt interventionelle Therapien von Herzklappenvitien zum Einsatz. Die postinterventionelle Behandlung, wozu auch die medikamentöse Gerinnungshemmung zur Vermeidung von Klappenthrombosen zählt, gewinnt daher an Bedeutung. Die Gerinnungshemmung erfolgt je nach zusätzlich bestehender Indikation für eine OAK.

Nach TAVI wird bei Patient:innen ohne OAK eine lebenslange SAPT empfohlen. Bei Patient:innen nach interventioneller

Mitral- oder Trikuspidalklappenimplantation erfolgt eine OAK für drei bis sechs Monate und nach Mitral- oder Trikuspidalklappenreparatur eine DAPT für ein bis sechs Monate – jeweils gefolgt von einer SAPT (lebenslang), sofern keine Indikation zur OAK besteht. Bei Patient:innen mit zusätzlicher Indikation für eine OAK wird diese unab-

hängig von der Intervention und Herzklappe fortgeführt. Während mehrere randomisiert kontrollierte Studien auf dem Gebiet der TAVI durchgeführt wurden, fehlt insbesondere im Bereich der interventionellen Therapie der Mitral- und Trikuspidalklappe Evidenz zur Festlegung der einzelnen Therapieregime.

Literatur

1. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;60(4):727-800.
2. Gatto L, Scalia L. The temptation of anticoagulant therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Suppl.* 2023;25(Suppl B):B95-B8.
3. Calabro P, Gagnano F, Niccoli G, Marcucci R, Zimarino M, Spaccarotella C, et al. Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Transcatheter Interventions for Structural Heart Disease. *Circulation.* 2021;144(16):1323-43.
4. Gaede L, Blumenstein J, Husser O, Liebetrau C, Dorr O, Grothusen C, et al. Aortic valve replacement in Germany in 2019. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(3):460-5.
5. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
6. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98.

7. Makkar RR, Blanke P, Leipsic J, Thourani V, Chakravarty T, Brown D, et al. Subclinical Leaflet Thrombosis in Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Valves: PARTNER 3 Cardiac Computed Tomography Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(24):3003-15.
8. De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, Leipsic JA, Terkelsen CJ, Makkar R, et al. Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020;382(2):130-9.
9. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-20.
10. Ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, Van Belle E, Chevalier B, Collet JP, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2021;42(23):2265-9.
11. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1696-707.
12. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1447-57.
13. Kobari Y, Inohara T, Tsuruta H, Yashima F, Shimizu H, Fukuda K, et al. No Antithrombotic Therapy After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insight From the OCEAN-TAVI Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(1):79-91.
14. Dangas GD, Tijssen JGP, Wohrle J, Sondergaard L, Gilard M, Mollmann H, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020;382(2):120-9.
15. Collet JP, Van Belle E, Thiele H, Berti S, Lhermusier T, Manigold T, et al. Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. *Eur Heart J.* 2022;43(29):2783-97.

16. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, Mollmann H, Mehran R, Lopez-Otero D, et al. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2150-60.
17. van Ginkel DJ, Bor WL, Dubois CLF, Aarts HM, Rooijackers MJP, van Bergeijk KH, et al. Periprocedural continuation versus interruption of oral anticoagulant drugs during transcatheter aortic valve implantation: rationale and design of the POPular PAUSE TAVI trial. *EuroIntervention.* 2023;19(9):766-71.
18. Praz F, Muraru D, Kreidel F, Lurz P, Hahn RT, Delgado V, et al. Transcatheter treatment for tricuspid valve disease. *EuroIntervention.* 2021;17(10):791-808.

Wir danken den Autoren!

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Henryk Dreger

Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin

Deutsches Herzzentrum der Charité (DHZC)

Campus Virchow-Klinikum | Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin

T +49 30 450 553 702

F +49 30 450 7 553 702

henryk.dreger@dhzc-charite.de

<https://dhzc.charite.de>