

Hohes ischämisches Risiko vs. hohes Blutungsrisiko

# Doppelte Plättchenhemmung (DAPT) nach Koronarstents – wie lange?

Die neueste Generation medikamentös beschichteter Stents trägt kein erhöhtes Stentthromboserisiko mehr. Trotzdem muss zur Vermeidung einer Stentthrombose nach einer Koronarintervention (PCI) mit Stenteinlage eine doppelte Plättchenhemmung (DAPT) durchgeführt werden. Die empfohlene Dauer der DAPT ergibt sich aus dem Abwägen des ischämischen Risikos mit dem Blutungsrisiko, welches mit der DAPT einhergeht.



Prof. Dr. med. Franz R. Eberli  
Zürich

**La dernière génération d'endoprothèses à revêtement médicamenteux ne comporte plus de risque accru de thrombose de l'endoprothèse. Néanmoins, afin d'éviter la thrombose de l'endoprothèse après une intervention coronarienne (PCI) avec pose de l'endoprothèse, une double inhibition plaquettaire (DAPT) doit être réalisée. La durée recommandée de la DAPT est déterminée en soutesant le risque ischémique par rapport au risque de saignement associé à la DAPT.**

Die neuen europäischen Richtlinien empfehlen nach Stenteinlage bei stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) eine DAPT Dauer von sechs Monaten, nach akutem Koronarsyndrom von zwölf Monaten. Von dieser Regel muss bei hohem ischämischen Risiko oder bei hohem Blutungsrisiko abgewichen werden.

## Einleitung

Koronarstents haben als Fremdkörper in den Kranzarterien einen prothrombotischen Effekt. Sie benötigen daher eine doppelte antithrombotische Therapie, bis sie vom Endothel bedeckt sind. Bei den nicht beschichteten Stents war eine doppelte Plättchenhemmung (DAPT) für einen Monat nötig. Die medikamentös beschichteten Stents haben anfänglich eine erhöhte Rate an späten und sehr späten Stentthrombosen aufgewiesen. Deshalb wurde bei medikamentös beschichteten Stents die DAPT auf zwölf Monate verlängert. Bei der neuesten Generation von medikamentös beschichteten

Stents ist jedoch die frühe, späte oder sehr späte Stentthrombose-rate nicht nur vergleichbar mit den unbeschichteten Stents, sondern liegt sogar etwas tiefer (1). In allen klinischen Situationen, z. B. auch nach akutem Myokardinfarkt, sind die medikamentös beschichteten Stents effizienter und weisen eine tiefere Stentthrombose-rate auf als die nicht beschichteten Stents (2). Die lange doppelte Plättchenhemmung ist daher bei diesen Stents als Prävention einer Stentthrombose nicht mehr nötig. Als einziges ist eine zwölfmonatige DAPT nach wie vor angezeigt bei Koronarinterventionen mit Stenteinlage im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms. Neben der Verhinderung der Stentthrombose kann die doppelte Plättchenhemmung auch zur Prävention von nicht stentbedingten Myokardinfarkten und Schlaganfällen beitragen. Dies ist für gewisse Patienten mit hohem ischämischen Risiko zu erwägen.

Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko entsteht ein Dilemma, indem die doppelte Plättchenhemmung, welche nötig ist zur Verhinderung der Stentthrombosen, den Patienten gefährdet wegen des Auftretens von Blutungen. Die neuen DAPT-Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) geben hilfreiche Hinweise, wie die doppelte Plättchenhemmung bei Patienten mit hohem ischämischen Risiko und bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko angepasst werden kann (3).

## Hohes ischämisches Risiko vs. hohes Blutungsrisiko

Das Risiko für stentbedingte erneute ischämische Ereignisse hängt zum einen von der Koronaranatomie und zum anderen von der

TAB. 1	Hohes Risiko für stentbedingte erneute ischämische Ereignisse
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Frühere Stentthrombose unter adäquater antithrombotischer Therapie</li> <li>▶ Stenting des letzten offenen Koronargefässes</li> <li>▶ Diffuse Mehrgefässerkrankung, vor allem bei D.m.</li> <li>▶ Chronische Nierenerkrankung (CrCl &lt;60 ml/min)</li> <li>▶ Mehr als drei Stents eingelegt</li> <li>▶ Mehr als drei Läsionen behandelt</li> <li>▶ Totale Stentlänge &gt;60 mm</li> <li>▶ Revaskularisation von chronischen Verschlüssen</li> </ul>
Adaptiert von 2017 ESC DAPT Guidelines (3)	

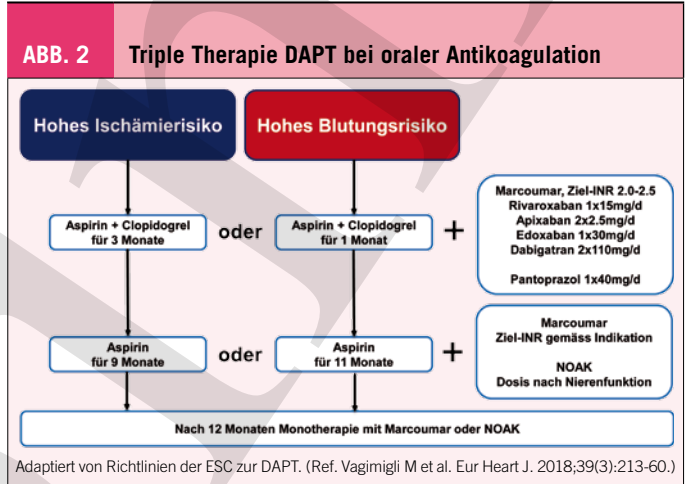
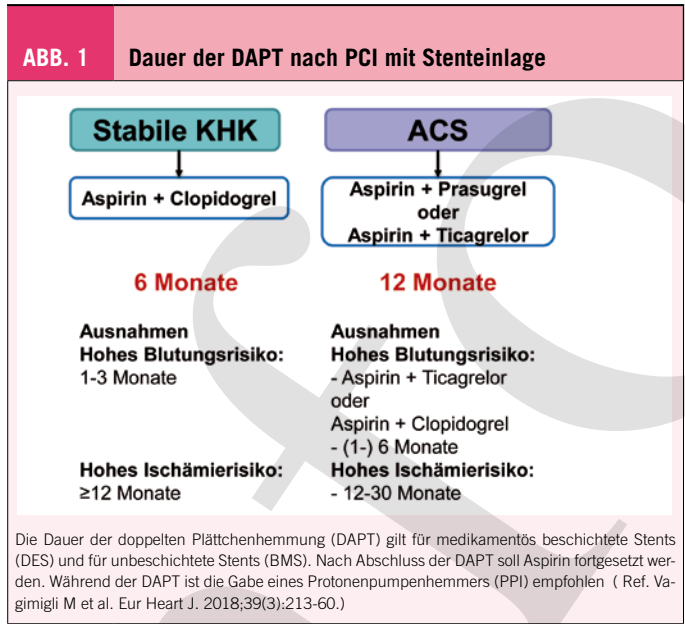
TAB. 2	Hohes Blutungsrisiko unter DAPT
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Vorausgegangene schwere Blutung</li> <li>▶ Anämie</li> <li>▶ Schwere Lebererkrankung</li> <li>▶ Thrombozytopenie</li> <li>▶ Höheres Alter (&gt;75 Jahre)</li> <li>▶ Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance &lt;40 ml/Min.)</li> <li>▶ Durchgemachter hämorrhagischer Schlaganfall</li> <li>▶ Grosser ischämischer Schlaganfall &lt;1 Jahr</li> <li>▶ Malignom (diagnostiziert oder behandelt &lt;3 Jahre)</li> <li>▶ Demenz</li> <li>▶ Chronischer Alkoholkonsum</li> </ul>
adaptiert von LEADERS FREE (Ref. 4) und ESC Guidelines DAPT (Ref. 3)	

Art der Intervention ab (siehe Tabelle 1). Daneben tragen klinische Faktoren, wie akuter Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz als wichtigste Faktoren, zum erhöhten Langzeit-Stentthromboserisiko bei. Entsprechend den neuen Richtlinien kann bei solchen Patienten mit hohem ischämischen Risiko eine verlängerte doppelte Plättchenhemmung erwogen werden (Abb. 1). Zur Bestimmung der Dauer der DAPT muss neben dem ischämischen Risiko das Blutungsrisiko der antithrombotischen Therapie unabdingbar in Betracht gezogen werden. Da eine schwere Blutung den Patienten ebenso gefährden kann wie ein ischämisches koronares Ereignis, gilt in den neuen ESC-Richtlinien das Prinzip, dass bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko die Dauer der doppelten Plättchenhemmung verkürzt werden soll, in der Regel um die Hälfte. Gestützt auf die Erfahrung des LEADERS-FREE-Trials, der ersten grossen Studie bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, ist auch eine Reduktion auf einen Monat doppelte Plättchenhemmung möglich (4). Die in der Tabelle 2 aufgelisteten Risikofaktoren geben einen Hinweis auf das erhöhte Blutungsrisiko. Sie sind aufgelistet entsprechend ihrer Wichtigkeit. Eine durchgemachte frühere Blutung trägt das höchste Risiko für eine erneute Blutung unter DAPT. Anhand einer retrospektiven Analyse der Blutungen in Stentstudien, bei denen allerdings Patienten mit hohem Blutungsrisiko ausgeschlossen waren, wurde der sogenannte PRECISE-DAPT-Score erarbeitet, welcher eine Hilfe bei der Abschätzung des Blutungsrisikos geben soll (5). In der multivariaten Analyse der im PRECISE-DAPT-Score involvierten Studien haben sich bezüglich des Blutungsrisikos als wichtigster Faktor eine vorausgegangene Blutung, dann das Alter (plus 30 % Risiko pro 10 Jahre), eine Anämie, die Niereninsuffizienz und eine Leukozytose herausgestellt. Die Berechnung des PRECISE-DAPT-Scores kann über den entsprechenden Kalkulator: [www.precisedaptscore.com](http://www.precisedaptscore.com) vorgenommen werden.

### DAPT bei Stenteinlage wegen stabiler koronarer Herzkrankheit

Nach einer elektiven PCI mit Stenteinlage soll entsprechend den Richtlinien der ESC eine doppelte Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel für sechs Monate geführt werden (siehe Abbildung 1). Die neuen Richtlinien unterscheiden nicht mehr zwischen einem medikamentös beschichteten Stent und einem nicht beschichteten Stent. De facto ist es so, dass in der Schweiz nur noch medikamentös beschichtete Stents verwendet werden. Beschichtete Stents haben sich als wirksamer und sicherer in allen klinischen Situationen erwiesen (1, 2). Die DAPT wird bei der elektiven PCI mit Clopidogrel plus Aspirin geführt. Im Gegensatz zu deren Einsatz im akuten Koronarsyndrom haben die potenteren P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren (Prasugrel oder Ticagrelor) nämlich gegenüber Clopidogrel bei der stabilen KHK keinen Vorteil gebracht.

Ausnahmen zu der sechs Monate DAPT Dauer müssen bei hohem Blutungsrisiko respektive hohem ischämischen Risiko erwogen werden. Bei hohem Blutungsrisiko sollen in der Regel nach elektiver PCI drei Monate DAPT verschrieben werden. Bei sehr hohem Blutungsrisiko kann die Dauer auf einen Monat DAPT verkürzt werden. Bei einem hohen ischämischen Risiko kann eine Verlängerung der doppelten Plättchenhemmung auf ein Jahr und in Ausnahmefällen bis zu 30 Monaten (entsprechend der DAPT-Studie) erwogen werden (6). Eine sorgfältige Risikoabwägung ist aber wichtig. Denn in der besagten DAPT-Studie ergab eine verlängerte Dauer der DAPT für die neueste Generation der medikamentös beschichteten Stents nur wenig Vorteile, gleichzeitig verblieb ein erhöhtes Blutungsrisiko und es resultierte gar ein Trend zu erhöhter Mortali-



tät (3, 6). Daher ist eine Verlängerung der DAPT über sechs Monate hinaus bei Patienten nach elektiver PCI nur bei ausgewählten Patienten sinnvoll.

### DAPT nach ACS

Bei Stenteinlage im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (NSTEMI oder STEMI) soll die doppelte Plättchenhemmung für zwölf Monate geführt werden (3). Beim akuten Koronarsyndrom (ACS) sollen präferenziell Prasugrel oder Ticagrelor mit Aspirin kombiniert werden. Nur bei Vorliegen einer Kontraindikation für Prasugrel oder Ticagrelor soll Clopidogrel zum Einsatz kommen. Bei hohem Blutungsrisiko soll wiederum die doppelte Plättchenhemmung von 12 Monaten halbiert werden auf sechs Monate. Bei sehr hohem Blutungsrisiko kann auch nach Stenteinlage einem ACS die DAPT Dauer auf einen Monat verkürzt werden. In der LEADERS Free Studie hat sich dies ebenfalls als sicher erwiesen (4). Bei PatientInnen mit hohem Blutungsrisiko wird empfohlen Ticagrelor einzusetzen (3). Das potente Prasugrel hat in gewissen Untergruppen entweder eine vermehrte Blutung (Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall) oder keinen signifikanten Nutzen (Patienten > 75 Jahre und untergewichtigen Patienten (> 60 kg)) gebracht (7). Bei hohem ischämischen Risiko kann die Weiterführung der doppelten Plättchenhemmung erwogen werden. Ein Nutzen für eine Verlängerung der DAPT mittels 2x60 mg Ticagrelor plus Aspirin auf bis zu 30 Monate nach einem Myokardinfarkt wurde in der PEGASUS TIMI 54 Studie gefunden. Dabei lag der Infarkt zwölf

**ABB. 3 DAPT bei nicht-kardialer Operation**

	Stabile KHK	ACS
<b>1. Monat</b>	keine Operation	keine Operation
<b>2.-6. Monat</b>	Operation erwägen	Operation vermeiden
<b>ab 6. Monat</b>	Operation möglich	Operation möglich
<b>Blutungsrisiko der Operation</b>		
klein	DAPT weiterführen	
moderat	nur P2Y <sub>12</sub> Inhibitor pausieren, Aspirin weiter	
gross	P2Y <sub>12</sub> Inhibitor und ev. Aspirin pausieren	
<b>Pausieren des P2Y<sub>12</sub> Inhibitors</b>		
Prasugrel	7 Tage präoperativ	
Clopidogrel	5 Tage präoperativ	
Ticagrelor	3 Tage präoperativ	
Kein Bridging mit Heparin oder LMWH		
<b>Wiederbeginn des P2Y<sub>12</sub> Inhibitors</b>		
Postoperativ sobald als möglich (innert 48 Stunden)		

Adaptiert von Richtlinien der ESC zur DAPT. (Ref. Vagimigli M et al. Eur Heart J. 2018;39(3):213-60.)

Monate, aber nicht länger als drei Jahre zurück (8). Daneben mussten die Patienten noch mindestens einen zusätzlichen Faktor für ein ischämisches Ereignis aufweisen. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, welche in den ersten zwölf Monaten eine Blutungskomplikation erlitten hatten. Unbedingt zu beachten ist, dass nicht 90 mg Ticagrelor, sondern 60 mg Ticagrelor 2x täglich verwendet werden soll. Die 60 mg Ticagrelor Dosis ist neu in der Schweiz für diese Indikation zugelassen worden. Zu erwähnen ist aber, dass auch in dieser Studie die Verhinderung von weiteren ischämischen Ereignissen (Myokardinfarkte, Schlaganfälle) verbunden war mit einem zahlenmässig ähnlich hohen Anteil an schweren Blutungen. Bezüglich Mortalität wurde auch bei dieser Studie kein Nutzen der verlängerten DAPT erzielt (8). Ticagrelor hat auch in der tieferen Dosierung von 60 mg zudem bei 16% der Patienten Dyspnoe ausgelöst. Ein individuelles Abwägen einer Verlängerung von DAPT ist daher auch nach einem Myokardinfarkt wichtig.

### Bioresorbierbare Stents

Die bioresorbierbaren Stents, welche auf einem Poly-Laktat-Polymer beruhen, sind in der Zwischenzeit vom Markt genommen. Diese Stents, welche sich über drei Jahre auflösen sollen, haben ein erhöhtes Stentthromboserisiko. Dieses Risiko ist unverhältnismässig grösser als der Nutzen dieser Stents. Insgesamt wird empfohlen, dass die doppelte Plättchenhemmung bei bioresorbierbaren Stents mindestens ein Jahr gegeben wird, bei hohem ischämischen Risiko soll die doppelte Plättchenhemmung bis zu drei Jahren weitergeführt werden.

### Wechsel von P2Y<sub>12</sub> Inhibitoren

Gelegentlich muss wegen Nebenwirkungen oder Unverträglichkeit ein P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor gegen einen anderen ausgetauscht werden. Die klinische Datenlage, wie das geschehen soll, ist nicht ganz klar und die Empfehlungen beruhen daher auf einem Konsensus, welcher aufgrund von pharmakodynamischen Studien und Interaktionsstudien formuliert wurde (9). Ticagrelor hat eine kurze Halbwertszeit und bindet nur kompetitiv an den P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor. Wenn von Ticagrelor auf Clopidogrel oder Prasugrel gewechselt werden muss, soll immer eine Ladedosis des neuen Medikaments gegeben werden (3). Bei allen anderen Wechseln kann mit der Erhaltungsdosis begonnen werden. Zum Beispiel kann bei einer Deeskalation von

Prasugrel auf Clopidogrel einfach mit der Erhaltungsdosis von Clopidogrel 75 mg / Tag anstelle von Prasugrel 10 mg / Tag weitergefahren werden. Eine Ausnahme bildet jeder Wechsel früh (< 30 Tage) nach einem Myokardinfarkt. Da soll sicherheitshalber bei allen P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren die Ladedosis noch einmal gegeben werden (3).

### DAPT bei Patienten unter oraler Antikoagulation

Etwa 6–8% der Patienten, welche einen Koronarstent erhalten, benötigen auch eine orale Antikoagulation. Bei ihnen muss die doppelte Plättchenhemmung zusätzlich zur oralen Antikoagulation gegeben werden. Diese Patienten haben ein stark erhöhtes Blutungsrisiko. Deswegen soll diese sogenannte Triple-Therapie «nur» mit Clopidogrel und Aspirin plus der oralen Antikoagulation geführt werden. Ticagrelor und Prasugrel sollen wegen des hohen Blutungsrisikos nicht verwendet werden (siehe Abb.2). Bei der Verwendung von Marcoumar soll ein INR von 2.0–2.5 angestrebt werden. Die nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAK) dürfen verwendet werden. Es ist empfehlenswert bei den NOAKs die Dosis zu reduzieren. Allerdings ist eine reduzierte Dosis im Rahmen einer Triple-Therapie nur für Dabigatran 110 mg und Rivaroxaban 15 mg in klinischen Studien getestet worden (10). Unter Triple-Therapie werden schwere Blutungskomplikationen von 12–25% pro Jahr berichtet unabhängig, ob Marcoumar oder ein NOAK verwendet wird. Die meisten Blutungen treten im Gastrointestinaltrakt auf. Daher soll während der Triple-Therapie zusätzlich ein Protonenpumpenhemmer (PPI) verabreicht werden. Dadurch kann die Zahl der oberen GI-Blutungen reduziert werden. Die Rate der unteren GI-Blutungen wird damit leider nicht beeinflusst. Die Befürchtung, dass sich die Interaktion von PPI mit Clopidogrel negativ auf die klinischen Resultate auswirkt, hat sich in klinischen Studien nicht bewahrheitet. Wichtig ist, die Triple-Therapie möglichst kurz zu halten. Wegen des erhöhten Stentthromboserisikos in den ersten 30 Tagen nach Stentimplantation wird empfohlen, die Triple-Therapie bei allen Patienten für einen Monat zu verschreiben (siehe Abb.2). Bei hohem ischämischen Risiko kann die Triple-Therapie auf drei, maximal sechs Monate verlängert werden. Bei hohem Blutungsrisiko soll die Triple-Therapie unbedingt nach einem Monat gestoppt werden. Die Richtlinien bieten als Alternative auch an bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko das Aspirin ganz wegzulassen und nur Clopidogrel plus die OAK einzusetzen. Diese Strategie ist in einer kleinen Studie mit guten Resultaten angewendet worden und wird gegenwärtig in grossen klinischen Studien getestet. Nach Ende der Triple-Therapie nach 1-3 Monaten soll das Clopidogrel weggelassen und eine duale Therapie mit Aspirin plus der OAK bis 12 Monate nach Stentimplantation weitergeführt werden. Ein Jahr nach Stentimplantation soll auch das Aspirin weggelassen werden. Die Sekundärprävention wird ab dann durch die OAK alleine gewährleistet. Diese Empfehlung beruht auf Evidenz, dass die OAK eine bessere Sekundärprävention darstellt als das Aspirin (11). Die Kombination von OAK plus Aspirin bringt keinen zusätzlichen Schutz vor ischämischen Ereignissen, führt aber zu einer starken Erhöhung der Blutungskomplikationen.

### Nicht-kardiale Operationen: Zeitpunkt und DAPT Anpassung

Generell gilt, dass im ersten Monat nach einer Stentimplantation keine nicht-kardiale Operation durchgeführt werden soll (Abb. 3.). Ab dem zweiten Monat nach Stentimplantation kann eine nicht-kardiale Operation erwogen werden, wenn die Intervention bei stabiler koronarer Herzkrankheit erfolgte. Wenn die Stentimplan-

tation im Rahmen eines ACS, insbesondere im Rahmen eines Myokardinfarktes erfolgte, so soll wenn möglich für sechs Monate keine Operation durchgeführt werden. Ist eine Operation innerhalb von 2–6 Monaten nötig, sind die Durchführung und die perioperative Betreuung in einem Zentrum mit PCI Kapazitäten empfohlen. Sechs Monate nach Stentimplantation können nicht-kardiale Operationen vorgenommen werden.

Die Art der Unterbrechung der DAPT hängt wesentlich von der Art der Operation ab. Operationen mit grossem Blutungsrisiko (neurochirurgische Eingriffe, Spinalkanaloperationen, Operationen im Augenhintergrund) verlangen das Stoppen aller Plättchenhemmer. Bei mittlerem Blutungsrisiko muss nur ein Plättchenhemmer, in der Regel der P2Y<sub>12</sub>-Inhibitor, pausiert werden. Das Aspirin kann weiter eingenommen werden. Bei Eingriffen ohne grosses Blutungsrisiko soll die DAPT unverändert weitergeführt werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Stärke der P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren sollen sie unterschiedlich früh vor einer Operation pausiert werden (Abb. 3). Dabei ist besonders erwähnenswert, dass Ticagrelor entgegen früherer Empfehlungen nicht fünf, sondern nur drei Tage vor

einer Operation gestoppt werden muss. Die kurze Unterbrechungszeit von Ticagrelor hat zu keinen erhöhten Blutungen geführt (12). Zu beachten ist, dass kein Bridging mit unfraktioniertem Heparin oder niedermolekularem Heparin durchgeführt werden soll. Ein Bridging der Plättchenhemmung mit Heparin ist nicht nur nicht vorteilhaft, sondern hat im Gegenteil einen kontraproduktiven Effekt. In Ausnahmefällen kann ein Bridging mit intravenösen kurzwirksamen Plättchenhemmern, z. B. Glykoprotein IIb/IIIa Inhibitoren oder Cangrelor, in Betracht gezogen werden.

**Prof. Dr. med. Franz R. Eberli**

Chefarzt Kardiologie, Stadtspital Triemli  
Birmensdorferstrasse 497  
8063 Zürich  
franz.eberli@triemli.zuerich.ch

**+** **Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

**Take-Home Message**

- ◆ Nach perkutaner Koronarintervention mit Stenteinlage soll bei stabiler koronarer Herzkrankheit für sechs Monate, nach akutem Koronarsyndrom für zwölf Monate eine doppelte Plättchenhemmung verschrieben werden.
- ◆ Die Dauer der doppelten Plättchenhemmung soll verkürzt, dh. in der Regel halbiert werden bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, und auf 1-3 Monate bei PatientInnen, welche eine gleichzeitige orale Antikoagulation benötigen.
- ◆ Nicht-kardiale Operationen sollen frühestens nach einem Monat vorgenommen werden.
- ◆ Bei PatientInnen unter oraler Antikoagulation soll nach zwölf Monaten die Sekundärprävention nur mit der OAK geführt werden. Eine Kombination OAK mit Aspirin wird nicht empfohlen.

**Messages à retenir**

- ◆ Après une intervention coronarienne percutanée avec pose de l'endoprothèse, une double inhibition plaquettaire doit être prescrite pendant six mois dans le cas d'une maladie coronarienne stable et pendant douze mois dans le cas d'un syndrome coronarien aigu.
- ◆ La durée de la double inhibition plaquettaire devrait être raccourcie, c'est-à-dire habituellement réduite de moitié chez les patients présentant un risque élevé d'hémorragie, et réduite à 1-3 mois chez les patients nécessitant une anticoagulation orale concomitante.
- ◆ La chirurgie non cardiaque doit être pratiquée au plus tôt après un mois.
- ◆ Chez les patients sous anticoagulants oraux, la prévention secondaire ne doit être effectuée avec l'OAC qu'après douze mois. Une combinaison de OAK et d'aspirine n'est pas recommandée.

**Literatur:**

1. Bona KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(13):1242-52.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-77.
3. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2018;39(3):213-60.
4. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2038-47.
5. Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Raber L, Feres F, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017;389(10073):1025-34.
6. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2155-66.
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-15.
8. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791-800.
9. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ, et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y<sub>12</sub> Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation.* 2017;136(20):1955-75.
10. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016;375(25):2423-34.
11. Lamberts M, Gislason GH, Lip GY, Lassen JF, Olesen JB, Mikkelsen AP, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation.* 2014;129(15):1577-85.
12. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, Bjursten H, Dreifaldt M, Holmgren A, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2016;37(2):189-97.



# DIE NIERE#

## MACHT DEN UNTERSCHIED

FIRST  
IN CLASS<sup>\$</sup>

### BEI TYP-2-DIABETIKERN<sup>1</sup>

### SENKUNG VON:

- HbA<sub>1c</sub><sup>1</sup>

### ZUSATZEFFEKTE, REDUKTION VON:

- systolischem Blutdruck<sup>+,1</sup>
- Körpergewicht<sup>+,1</sup>

### KASSENZULÄSSIG<sup>\*,2</sup>

**Invokana**<sup>®</sup>  
Canagliflozin Tabletten

**Vokanamet**<sup>®</sup>  
Canagliflozin/Metformin HCl

## SGLT-2-HEMMER BEI DIABETES MELLITUS TYP 2

# primärer Wirkort der SGLT2-Hemmer \$ bezüglich Markteinführung in der Schweiz + Invokana ist nicht indiziert zur Behandlung von Hypertonie und Übergewicht. Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung sind Zusatzeffekte. \* gemäss Indikation, siehe Limitatio 1. Fachinformation Invokana<sup>®</sup>/Vokanamet<sup>®</sup> (<http://www.swissmedinfo.ch>).  
2. <http://www.spezialitätenliste.ch>.

**Invokana**<sup>®</sup> (Canagliflozin), **Vokanamet**<sup>®</sup> (Canagliflozin, Metforminhydrochlorid) I: Invokana<sup>®</sup>: zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, wenn durch Diät und gesteigerte körperliche Aktivität keine ausreichende Kontrolle der Glykämie erreicht wird. Als Monotherapie bei Patienten, die nicht mit Metformin behandelt werden können. In Kombination mit Metformin, mit einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin) oder mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn mit diesen Behandlungen keine ausreichende Kontrolle der Glykämie erreicht wird. Vokanamet<sup>®</sup>: bei Patienten, die mit der maximal tolerierten Dosis Metformin unzureichend eingestellt sind; bei Patienten, die mit der maximal tolerierten Dosis Metformin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin unzureichend eingestellt sind; bei Patienten, die bereits mit Canagliflozin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden. D: Invokana<sup>®</sup>: Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg einmal täglich. Bei Bedarf für stärkere glykämische Kontrolle: Dosiserhöhung auf 300 mg, sofern ein geringes Risiko für unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit einem reduzierten intravasculären Volumen und einer eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> besteht. Vokanamet<sup>®</sup>: Bei unzureichender Einstellung mit Metformin allein: 50 mg Canagliflozin zweimal täglich zusammen mit der bisherigen Dosis Metformin oder der nächsten therapeutisch angemessenen Dosis von Metformin. Bei Bedarf für stärkere glykämische Kontrolle: Dosiserhöhung auf 150 mg Canagliflozin zweimal täglich, sofern 50 mg Canagliflozin zweimal täglich toleriert werden und ein niedriges Risiko für reduziertes intravasculäres Volumen und eine eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> besteht. Bei Umstellung von separaten Tabletten von Canagliflozin und Metformin: bisherige Tagesgesamtosis von Canagliflozin und Metformin oder die nächste therapeutisch angemessene Metformindosis. K: Überempfindlichkeit gegen Canagliflozin oder einem der Hilfsstoffe. Vokanamet<sup>®</sup>: Überempfindlichkeit gegenüber Metformin; diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma; Nierenfunktionsstörung (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Kreatinin-Clearance [CrCl]  $< 60$  ml/min); akute Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinflussen können; akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können; Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholisimus. VM: Invokana<sup>®</sup>, Vokanamet<sup>®</sup> sollte nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Bei Anzeichen einer Azidose sollte eine diabetische Ketoazidose (DKA) auch bei Blutglukosespiegeln unter 13,9 mmol/l in Erwägung gezogen werden, bei bestätigter Diagnose sofort Behandlung beenden. Vorsicht geboten bei Risiko für eine Volumendepletion, ischämischer Herzkrankheit oder zerebrovasculären Erkrankungen, älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre oder gleichzeitiger Gabe von Kalium-sparenden Diuretika (Hyperkaliämie), Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zugreifen. Bei gleichzeitiger Gabe von Insulin oder einem Insulin-Sekretagogum muss aufgrund des Hypoglykämie-Risikos eine Dosisreduktion des Insulins oder des Insulin-Sekretagogums in Erwägung gezogen werden; Nutzen-Risiko-Abwägung bei rezidivierenden genitalen Pilzinfektionen. Invokana<sup>®</sup>: Wenn die eGFR dauerhaft  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder die CrCl  $< 45$  ml/min liegt, sollte Invokana<sup>®</sup> abgesetzt werden; beim Vorliegen einer eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder einer CrCl  $< 60$  ml/min ist zusätzliche Vorsicht geboten, die Nierenfunktion ist regelmässig zu kontrollieren. Vokanamet<sup>®</sup>: bei Verdacht auf Laktatazidose sofortiger Abbruch der Therapie. UAW: Canagliflozin: Hypoglykämie in Kombination mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen, Vulvovaginale Candidiasis, Balanitis oder Balanoposthitis, Polyurie oder Pollakisurie, Harnwegsinfekte, Verstopfung, Durst, Dehydrierung, Hypotonie. Nach Markteinführung: diabetische Ketoazidose, anaphylakt. Reaktion, Angioödem, Niereninsuffizienz (in Zusammenhang mit Volumendepletion), Amputationen an den unteren Gliedmassen Metformin: Gastrointestinale Störungen, Metallgeschmack, erniedrigter Vitamin-B12-Spiegel, Laktatazidose. Weitere UAW siehe FI. IA: Invokana<sup>®</sup>/Vokanamet<sup>®</sup>: führt zu keiner Induktion einer CYP450-Enzymexpression; bei gleichzeitiger Verabreichung von Induktoren der UGT und Arzneimitteltransportsysteme kann die Wirksamkeit von Canagliflozin vermindert sein. Vokanamet<sup>®</sup>: Bei gleichzeitiger Anwendung mit Alkohol kann es zur Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung von Metformin bis zum hypoglykämischen Koma kommen. Liste siehe FI. SS: Die Anwendung sollte während einer Schwangerschaft oder Stillzeit vermieden werden. Packungen: Invokana<sup>®</sup>: Filmtabletten zu 30, 100. Vokanamet<sup>®</sup>: Flaschen zu 60 und 180 (3x60) Filmtabletten. Abgabekat.: B. **Ausführliche Informationen:** [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch); ZulassungsinhaberIn: Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (PHCH/MDMK/1017/0008)

[www.mundipharma.ch](http://www.mundipharma.ch)

