

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

## Antithrombotische Begleittherapie bei Koronarinterventionen

Berger T, Alber H

*Journal für Kardiologie - Austrian  
Journal of Cardiology* 2013; 20  
(5-6), 142-147

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Offizielles  
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care

In Kooperation  
mit der ACVC

Indexed in ESCI  
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

# Veranstaltungskalender

## Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine  
auf einem Blick unter

[www.kup.at/images/ads/kongress.pdf](http://www.kup.at/images/ads/kongress.pdf)

# Antithrombotische Begleittherapie bei Koronarinterventionen

T. Berger<sup>1</sup>, H. Alber<sup>1,2</sup>

**Kurzfassung:** Die Wahl der adäquaten antithrombotischen Begleittherapie bei Koronarinterventionen ist abhängig von verschiedenen Patientencharakteristika (stabile KHK vs. akutes Koronarsyndrom, STEMI vs. NSTEMI/ACS, Blutungs- vs. Ischämie-/Thromboembolierisiko, Alter, Komorbiditäten), entsprechenden Studien-Einschluss-/Ausschlusskriterien, Vorbehandlungen und vermeintlichen dauerhaften Nachbehandlungen, koronar anatomischen Aspekten sowie aktuellen und langfristigen Zielsetzungen bezogen auf das Patientenmanagement allgemein und auf das Ergebnis der Koronarintervention im Speziellen. Somit gibt es meist nicht nur eine, sondern mehrere mögliche korrekte Vorgehens-

weisen, zu denen dieser Artikel eine Hilfestellung für eine individualisierte antithrombotische Therapiestrategie darzustellen versucht.

**Schlüsselwörter:** Antikoagulation, Antiplättchentherapie, Perkutane Koronarintervention, Akutes Koronarsyndrom

**Abstract: Antithrombotic Co-therapy in Percutaneous Coronary Interventions.** The last decade was marked by profound changes in the interventional armamentarium and pharmacological co-therapies of patients undergoing percutaneous coronary interventions. Innovations in

stent design and interventional techniques as well as novel antiplatelet agents and anticoagulants led to significant improvements in clinical outcomes and consecutive adaptations of current guidelines, especially in the treatment of patients suffering from acute coronary syndromes. This manuscript highlights recent developments in the antithrombotic treatment strategies of patients undergoing acute percutaneous coronary interventions. **J Kardiologie 2013; 20 (5–6): 142–7.**

**Key words:** antithrombotic therapy, percutaneous coronary intervention, acute coronary syndrome

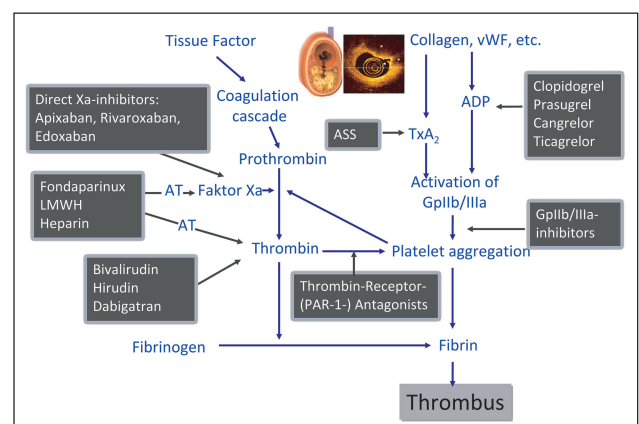
## ■ Einleitung

Die perkutane Koronarintervention (PCI) hat in der vergangenen Dekade nicht nur hinsichtlich der verwendeten Stentplattformen, sondern auch im Hinblick auf die begleitenden medikamentösen Maßnahmen deutliche Veränderungen und Fortschritte erlebt. Im Speziellen haben neue Plättchenaggregationshemmer und orale Antikoagulantien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) entsprechend ihres zentralen Einflusses auf die Gerinnungs- und Plättchenaktivierungskaskade eine Verbesserung des klinischen Outcomes bewirkt. Dies ist bei stabiler ischämischer Herzerkrankung weitaus weniger ausgeprägt, sodass die Begleittherapie bei elektiven PCI von diesen Veränderungen weniger betroffen ist. Folgender Artikel beschäftigt sich somit im Speziellen mit der antithrombotischen Begleittherapie bei perkutanen Koronarinterventionen als zentraler Therapieaspekt in der Behandlung akuter Koronarsyndrome.

## ■ Angriffsorte am Thrombozyten und im Gerinnungssystem

Wie in Abbildung 1 dargestellt, erfolgt eine Thrombozytenaktivierung über mehrere mögliche Pfade. Als Standard-Thrombozytenhemmung vor bzw. spätestens im Rahmen einer akuten PCI gilt die Applikation von Aspirin, wodurch die Bildung von Thromboxan-A<sub>2</sub> gehemmt wird. Der zweite wesentliche Angriffspunkt und etablierte Standard ist die Hemmung der P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoren/ADP-Rezeptoren. Neben dem altbewährten Clopidogrel greifen hier das neue Thienopyridin Prasugrel und das Triazolopyrimidin Ticagrelor an.

Ein weiterer Angriffspunkt am Thrombozyten wäre der Proteinase-Aktivated-Receptor-1 (PAR-1), welcher bereits in einer Phase-III-Studie (TRACER) getestet wurde [1]. Die Rolle dieser Substanzklasse knapp vor bzw. während einer akuten PCI ist derzeit jedoch nicht endgültig evaluiert und wird daher auch nicht weiter diskutiert. Schlussendlich kann eine Thrombozytenaggregationshemmung auch über den Glykoprotein IIb/IIIa- (GPIIb/IIIa-) Rezeptor erreicht werden. Dies ist durch die intravenös verfügbaren Medikamente Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban möglich. Neben diesen direkten Angriffspunkten an den Thrombozyten selbst kann natürlich auch indirekt eine Thrombozytenhemmung, z. B. durch Hemmung der Thrombin-Synthese, erfolgen. Diese verschiedenen Angriffspunkte und Substanzklassen sind des Weiteren in Einklang mit den unterschiedlichen antikoagulativen Therapiemöglichkeiten zu bringen, die – obwohl nicht Teil dieses Artikels – Einfluss auf die Plättchenaktivierung haben können (Abb. 1).



**Abbildung 1:** Interaktion zwischen Gerinnungskaskade und Thrombozytenaktivierung im Rahmen einer Plaqueruptur (Grafik und Bild einer optischen Kohärenztomographie in der Mitte) mit Darstellung möglicher therapeutischer Angriffspunkte. vWF: von-Willebrand-Faktor; TxA<sub>2</sub>: Thromboxan A<sub>2</sub>; AT: Antithrombin III; PAR-1: Proteinase-activated receptor-1; LMWH: low molecular weight heparin; Xa = act. Thrombokinase (= Stuart-Prower factor); ADP: Adenosin-Diphosphat; ASS: Acetylsalicylsäure

Eingelangt am 3. April 2013; angenommen nach Revision am 11. April 2013.

Aus dem <sup>1</sup>Department für Kardiologie, Reha-Zentrum Münster in Tirol und der <sup>2</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin III (Kardiologie) der Medizinischen Universität Innsbruck

**Korrespondenzadresse:** PD Dr. Hannes Alber, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: hannes.alber@uki.at

## ■ Antithrombotische Substanzen im Einzelnen

### Acetylsalicylsäure

Im Hinblick auf die Therapie mit Aspirin ist festzuhalten, dass bereits in den ESC-Richtlinien zur Behandlung von Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-akuten Koronarsyndromen (NSTEMI-ACS) aus dem Jahr 2011 in erster Linie eine oral einzunehmende Aufsattdosis von 150–300 mg empfohlen wurde [2]. Es wird die intravenöse Applikation als mögliche Alternative ohne Absicherung durch Studien erwähnt. In den 2012 veröffentlichten ESC-Richtlinien zur Behandlung von Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkten (STEMI) wird diese Empfehlung insofern präzisiert, als dass der bereits erwähnten oralen Aufsattdosis auch eine Dosisangabe hinsichtlich der intravenösen Aufsattdosis hinzugefügt wurde (80–150 mg i. v.) [3]. Diese relativ niedrige Aspirindosis als Kotherapie bei einer primären PCI wird als Konsensus-Empfehlung ausgesprochen, da höhere intravenöse Aspirindosen möglicherweise auch die Synthese des vasodilatatorisch wirksamen Prostazyklins hemmen.

### P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor-Inhibitoren/ADP-Rezeptor-Inhibitoren

Bereits in den NSTEMI-ACS-Richtlinien 2011 wird zusätzlich zum Aspirin die Gabe eines P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorhemmers als Klasse I und Evidenzniveau A empfohlen. Wesentlicher Faktor ist dabei der Zeitpunkt der Administration eines P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorantagonisten. Explizit wird dies „as soon as possible“ vorgeschlagen. Diesbezüglich gibt es weder für Clopidogrel noch für die neueren Substanzen Prasugrel und Ticagrelor randomisierte Studien mit ausreichend statistischer Power. In einer Analyse des österreichischen Akut-PCI-Registers konnte jedoch aufgezeigt werden, dass eine prähospitaler Therapie in verschiedenen multivariaten statistischen Berechnungen mit einer niedrigeren In-Hospital-Mortalität assoziiert war [4]. Im Gegensatz zu dieser österreichischen Analyse konnte jedoch eine rezente Meta-Analyse für eine frühe Gabe von Clopidogrel keinen eindeutigen Mortalitätsvorteil aufzeigen [5]. Für Prasugrel und Ticagrelor gibt es diesbezüglich noch keine Daten. Für Ticagrelor ist derzeit die ATLANTIC-Studie in ihrer Rekrutierungsphase [6]. Dabei wird die prähospitaler mit der intrahospitalen Gabe von Ticagrelor bei Patienten mit STEMI verglichen. Ähnliches wurde für Prasugrel in der ACCOAST-Studie bei Patienten mit NSTEMI evaluiert [7], die Studie musste jedoch vor Kurzem wegen erhöhter Blutungskomplikationen bei der prähospitalen Gabe von Prasugrel frühzeitig abgebrochen werden. Pathophysiologisch scheint es jedoch sinnvoll zu sein, Thrombozyten frühzeitig durch eine duale Antiplättchentherapie zu hemmen. Wohl auf dieser Basis beruht die Empfehlung, so früh wie möglich eine zweite Antiplättchentherapie zu verwenden. In der Praxis ist es sicherlich zu erwägen, dies nur bei einer klaren elektrokardiographischen Diagnose und entsprechender Klinik durchzuführen, wobei dies in erster Linie bei Patienten mit STEMI als besonders sinnvoll zu erachten ist. Welche der drei Substanzen zum Einsatz kommen soll, ist aufgrund der unsicheren Datenlage in den Guidelines weniger klar. Außerdem wird Clopidogrel (Aufsattdosis 600 mg) entsprechend rezenter Daten den beiden neueren Substanzen in der Behandlung von ACS-Patienten eher untergeordnet, da es

nur bei Patienten empfohlen wird, die weder Ticagrelor (Aufsattdosis 180 mg) noch Prasugrel (Aufsattdosis 60 mg) aufgrund von Kontraindikationen oder Verfügbarkeit erhalten können. Für Prasugrel besteht entsprechend der Resultate und dem Studiendesign der TRITON-TIMI-38-Studie [8] nur dann eine Indikation zur Therapie, wenn der Patient zum einen keine Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder einer transitorisch ischämischen Attacke hat und zum anderen keine Vortherapie mit einem andern P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorhemmer aufweist. Dies gilt in erster Linie für Patienten mit NSTEMI, während Prasugrel bei Patienten mit STEMI oder Hochrisiko-NSTEMI (z. B. Diabetiker), die rasch einer Angiographie und Katheterintervention unterzogen werden, in den Guidelines dem Ticagrelor zumindest gleichgesetzt ist. Ticagrelor hat aufgrund der Ergebnisse der PLATO-Studie keine derartige Einschränkung [9]. Welche der beiden Substanzen bei welcher Form eines ACS gegeben werden sollte, oder ob insgesamt nur eine der beiden neuen Substanzen grundsätzlich prähospital oder früh-intrahospital zum Einsatz kommen soll, wird in den verschiedenen STEMI-Netzwerken unterschiedlich gehandhabt und widerspiegelt die Bedeutung der Koordination der antithrombozytären Begleittherapie bei einer Akut-PCI innerhalb eines solchen Netzwerkes. Dies wird sowohl von den NSTEMI-ACS- als auch von den STEMI-Richtlinien empfohlen.

Auf jeden Fall beeinflusst die Wahl der prähospitalen oder früh-intrahospitalen Therapie das weitere medikamentöse Vorgehen während einer PCI. Als potenziell interessante Erweiterung dieser oralen ADP-Rezeptorblocker wurden kürzlich die Ergebnisse der CHAMPION-PHOENIX-Studie zu dem rasch wirksamen sowie rasch reversiblen und intravenös zu applizierenden Cangrelor publiziert [10]. In dieser Studie wurde dieser neue P2Y<sub>12</sub>-Rezeptorhemmer, welcher nicht nur namentliche Ähnlichkeiten mit Ticagrelor aufweist, zusätzlich zu Aspirin mit einer Standardtherapie mit Clopidogrel verglichen. Letzteres wurde nach Entscheidung des behandelnden Arztes in 3/4 der Fälle in einer Dosis von 600 mg verabreicht. Cangrelor wurde für mindestens zwei Stunden gewichtsadaptiert infundiert, danach wurde die orale Applikation von Clopidogrel empfohlen. Die Indikationen zur PCI umfassten sowohl elektive als auch dringliche Indikationen, wobei die Randomisierung entweder nach Diagnose eines STEMI oder nach Feststellen der koronaranatomischen Eignung zu einer PCI erfolgte. Dadurch wurde in vielen Fällen Clopidogrel mit seinem bekannt langsameren Wirkungseintritt wohl erst relativ spät verabreicht. In Summe konnte ein kombinierter ischämischer Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, ischämiebedingter Revaskularisation oder Stentthrombose nach 48 Stunden signifikant gesenkt werden (von 5,9 auf 4,7 %;  $p = 0,005$ ; HR 0,78; 95 %-CI: 0,66–0,93). Dies galt auch für den zentralen sekundären Endpunkt Stentthrombose, welcher unter Cangrelor mit 0,8 % signifikant seltener vorgekommen ist als unter Clopidogrel (1,4 %;  $p = 0,01$ ; HR 0,62; 95 %-CI: 0,43–0,90). Der primäre Sicherheitsendpunkt, schwere oder lebensbedrohliche Blutungen nach der GUSTO-Definition, war nach 48 Stunden nicht unterschiedlich (0,2 vs. 0,1 %;  $p = 0,44$ ; HR 1,50; 95 %-CI: 0,53–4,22).

Eine mögliche Interpretation dieser Resultate ist, dass zum Zeitpunkt einer PCI eine möglichst suffiziente Hemmung der

**Tabelle 1:** Übersicht über die Empfehlungen zur Verwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren und Antikoagulantien bei der Behandlung von Nicht-ST-Hebungs-ACS aus dem Jahr 2011 [2] und bei Primär-PCI im Rahmen von ST-Hebungs-Myokardinfarkten aus dem Jahr 2012 [3].

#### Empfehlung für Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten

| CoR | NSTE-ACS Guidelines 2011                                                                                                                           | STEMI Guidelines 2012<br>(for patients undergoing primary PCI)                                                                                                                                         |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | Use of GPI in high-risk PCI (Tn ↑, visible thrombus) on top of DAPT if bleeding risk is low (LOE: B)                                               | No such class of recommendation                                                                                                                                                                        |
| IIa | Use of eptifibatide/tirofiban added to ASA in high-risk patients without P2Y <sub>12</sub> -inhibitor prior to angiography (LOE: C)                | Use of GPI for bailout therapy if massive thrombus, slow/no reflow or thrombotic complication (LOE: C)                                                                                                 |
| IIb | Use of eptifibatide/tirofiban added to DAPT in high-risk patients prior to angiography if there is ongoing ischemia and low bleeding risk (LOE: C) | Routine USE of GPI as adjunct in primary PCI performed with UFH in patients without contraindication (LOE: B)<br>Upstream use of GPI in high-risk patients undergoing transfer to primary PCI (LOE: B) |
| III | Not routinely used before angiography in invasive treatment strategy (LOE: A)<br>No Use for patients on DAPT treated conservatively                | No such class of recommendation<br><br>Options for GPI are: Abciximab (LOE: A), Eptifibatide with double bolus (LOE: B) or Tirofiban with high bolus dose (LOE: B)                                     |

#### Empfehlungen für Antikoagulantien

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I   | Anticoagulation for all patients in addition to antiplatelet therapy (LOE: A)<br>Fondaparinux (2.5 mg sc daily) as having the most favourable efficacy-safety profile (LOA: A)<br>If fondaparinux is initial anticoagulant, single bolus of UFH (85 IU/kg adapted to ACT or 60 IU/kg in case of GPI use) at the time of PCI (LOA: B)<br>Enoxaparin (1 mg/kg twice daily) if fondaparinux is not available (LOE: B)<br>UFH (target aPTT of 50-70sec) or other LMWHs if fondaparinux or enoxaparin are not available (LOE: C)<br>Bivalirudin plus provisional GPI as an alternative to UFH plus GPI in patients with an intended urgent or early invasive strategy, particularly if high bleeding risk (LOE: B)<br>Conservative strategy (purely) anticoagulation until hospital discharge (LOE: A) | Injectable anticoagulant use in primary PCI (LOE: C)<br><br>Bivalirudin (with GPI use restricted to bailout) is recommended over UFH and a GPI (LOE: B)<br>UFH (± routine GPI) in patients not receiving bivalirudin or enoxaparin (LOE: C) |
| IIa | Discontinuation of anticoagulation after an invasive procedure unless otherwise indicated (LOE: C)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | No such class of recommendation                                                                                                                                                                                                             |
| IIb | No such class of recommendation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Enoxaparin (± routine GPI) preferred over UFH (LOE: B)                                                                                                                                                                                      |
| III | Crossover of heparins (LMWH and UFH) (LOE: B)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Fondaparinux in primary PCI (LOE: B)<br>Fibrinolysis before planned primary PCI (LOE: A)                                                                                                                                                    |

PCI: percutaneous coronary intervention; LOE: level of evidence; CoR: Class of Recommendation, ASA: Acetylsalicylsäure, GPI: Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor; UFH: unfractionated heparin; LMWH: low-molecular weight heparin

P2Y<sub>12</sub>-Rezeptoren von Vorteil ist. Des Weiteren erscheint eine Anwendung der intravenösen Substanz Cangrelor vor allem bei Patienten im kardiogenen Schock mit einer nicht optimal vorhersagbaren Resorption der oralen Medikamente und bei Patienten, die aufgrund vegetativer Begleitsymptome unter Übelkeit und Erbrechen leiden, prinzipiell sinnvoll. Eine weitere Studie (BRIDGE) hat zudem gezeigt, dass Cangrelor aufgrund des raschen „on“- und „off“-Effektes zur Überbrückung der Zeit von der diagnostischen Angiographie bis zu einer aortokoronaren Bypass-Operation geeignet erscheint [11]. Entsprechende Empfehlungen in den Guidelines müssen aber von einer Akzeptanz dieser Wirkprinzipien und Indikationen durch die FDA und EMA abhängig gemacht werden.

#### Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren

In den vergangenen Jahren hat sich die Anwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren (GPI) sowohl in der Praxis als auch in den Empfehlungen der europäischen kardiologischen Gesellschaft gewandelt. Diese Änderungen zu den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2007 (für NSTE-ACS) [12], 2008 (für STEMI) [13] und 2010 (für myokardiale Revaskularisation) [14] beruhen auf neuen Studienerkenntnissen. Tabelle 1 fasst die aktuellen Empfehlungen zusammen. Dabei haben vor allem auch Vergleichsstudien einer Kombination aus unfractioniertem Heparin und einem GPI mit Bivalirudin als Monotherapie eine Rolle gespielt. So wurde zum Beispiel in der

**Tabelle 2:** Wahl der Stents sowie der Dauer der dreifachen oralen antithrombotischen Therapie. Aus [23], Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.

| Haemorrhagic risk   | Clinical setting | Stent implanted             | Recommendations                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------|------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Low or intermediate | Elective         | Bare metal                  | 1 month: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day<br>Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone                                                                                                                                                           |
|                     | Elective         | Drug eluting                | 3 (-olimus group) to 6 (paclitaxel) months: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day<br>Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day) <sup>a</sup><br>Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone |
|                     | ACS              | Bare metal/<br>drug eluting | 6 months: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day<br>Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day) <sup>a</sup><br>Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone                                   |
| High                | Elective         | Bare metal <sup>b</sup>     | 2–4 weeks: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day<br>Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone                                                                                                                                                         |
|                     | ACS              | Bare metal <sup>b</sup>     | 4 weeks: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day<br>Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day); mg/day) <sup>a</sup><br>Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone                           |

INR: international normalized ratio; ACS: acute coronary syndrome; <sup>a</sup>Combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day may be considered as an alternative; <sup>b</sup>Drug-eluting stents should be avoided.

HORIZONS-AMI-Studie [15] gezeigt, dass jene 1802 Patienten mit einem STEMI, welche unfractioniertes Heparin und einen GPI erhielten, signifikant häufiger schwere Blutungen erlitten als jene 1800 Patienten, die während der Primär-PCI mit Bivalirudin behandelt wurden (nach 30 Tagen: 4,9 vs. 8,3 %;  $p < 0,001$ ). Der kombinierte ischämische Endpunkt war nach 30 Tagen nicht unterschiedlich (5,4 % vs. 5,5 %;  $p = n. s.$ ). In etwas mehr als der Hälfte der Fälle war der GPI Abciximab und bei gut 60 % bestand eine 600 mg Aufsättigungsdosis mit Clopidogrel zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme. Von einem interventionellen Gesichtspunkt betrachtet ist sicherlich wichtig zu erwähnen, dass entsprechend einer prädefinierten Analyse der Stentthrombose rate innerhalb der ersten 24 Stunden eine Bivalirudin-Monotherapie mit 17 Stentthrombosen mehr im Vergleich zu Heparin und einem GPI vergesellschaftet war (1,3 % vs. 0,3 %;  $p < 0,001$ ).

In der ACUTY-Studie [16] konnten bei Patienten mit NSTEMI-ACS ähnliche Ergebnisse im Vergleich von Heparin plus einem GPI (in der Mehrzahl Eptifibatid) mit Bivalirudin-Monotherapie, nämlich weniger Blutungen bei gleicher Effektivität hinsichtlich eines kombinierten ischämischen Endpunktes, beobachtet werden. Interessant ist hier jedoch die Subgruppenanalyse der Patienten mit vs. ohne Thienopyridin-Vorbehandlung. Dabei zeigte sich mit einem  $p$ -Wert von 0,054 ein Beinahe-Vorteil für Heparin plus einem GPI bei jenen Patienten, die noch kein Thienopyridin vor der PCI erhalten haben. Die Interpretation einer derartigen Subgruppenanalyse ist naturgemäß spekulativ, wobei offensichtlich eine zu geringe Thrombozyteninhibition zum Zeitpunkt einer

Intervention gefährlich zu sein scheint. Wohl dementsprechend findet sich in den aktuellen STEMI-Richtlinien eine Klasse-IIa-Empfehlung für die Verwendung eines GPI auch in Abhängigkeit von der morphologischen Erscheinung bzw. mikrovaskulär-funktionellen Komponente einer schuldigen Läsion. Inwieweit die neuen potenteren oralen ADP-Rezeptorantagonisten einen Einfluss auf den Einsatz von GPIs in der täglichen Routine haben können und werden, kann noch nicht endgültig beantwortet werden. Eine Subgruppenanalyse der TRITON-Studie hat jedoch auch bei Patienten, bei denen ein GPI zusätzlich Verwendung gefunden hat, für Prasugrel einen Vorteil gegenüber Clopidogrel ergeben [17].

### Neue orale Antikoagulantien

Neue orale Antikoagulantien („new oral anticoagulants“, NOACs) wurden nicht nur bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Thromboembolieprophylaxe, sondern auch bei Patienten in der Sekundärprävention nach einem ACS untersucht. In APPRAISE-2 [18] und ATLAS-ACS-2 TIMI 51 [19] wurden die beiden oralen Faktor-Xa-Hemmer Apixaban und Rivaroxaban zusätzlich zu einer oralen Antiplättchentherapie (in der Mehrzahl der Fälle zusätzlich zu einer klassischen dualen Antiplättchentherapie bestehend aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel) untersucht. Die Apixaban-Studie wurde aufgrund einer Zunahme von schweren Blutungen ohne signifikanten Vorteil hinsichtlich eines ischämischen Endpunktes vorzeitig beendet. Dabei wurde die gleiche Dosis wie bei der Thromboembolieprophylaxe des Vorhofflimmerns verwendet. Rivaroxaban hingegen hat trotz einer Zunahme an schweren Blutungen vor allem in der niedrigen getesteten Dosis

(2× 2,5mg tgl., d. h. 1/4 der Standarddosis zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern) sogar einen Vorteil bezüglich der kardiovaskulären Mortalität mit sich gebracht. Aus interventioneller Sicht sind diese Daten jedoch weniger relevant, da die Patienten erst im Median 4,7 bzw. 6 Tage nach abgeschlossener Standardbehandlung (ggf. inkl. PCI) randomisiert wurden. Außerdem ist diese Kombinationstherapie, die erst kürzlich von der EMA (bisher aber nicht von der FDA) approbiert wurde, nur für die „konservative“ duale Antiplättchentherapie getestet (Aspirin und Clopidogrel) und in Zeiten der vermehrten Anwendung von neuen P2Y<sub>12</sub>-Hemmern nicht bedeutsam. Für die Verwendung dieser Substanzklasse in der Akutphase einer PCI ist möglicherweise der direkte Faktor-Xa-Hemmer Otamixaban vielversprechend. Diese intravenöse Formulierung eines Faktor-Xa-Hemmers konnte in einer Phase-II-Studie (SEPIA-ACS1 TIMI 42) bei 3241 Patienten mit einem NSTEMI-ACS zeigen, dass in einer Dosis von 0,070 mg/kg/h sowohl die Blutungsrate als auch die Rate an ischämischen Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt) in einem kurzen Beobachtungszeitraum von 7 Tagen tendenziell niedriger war als unter der Kombination von unfractioniertem Heparin und Eptifibatid [20]. Sollten sich diese Studienergebnisse in einem größeren Patientenkollektiv bestätigen (TAO-Studie, diese wurde vor Kurzem hinsichtlich der Patientenrekrutierung abgeschlossen [21]), so stünde ein weiteres potentes Antikoagulans während einer PCI zu Verfügung.

### PCI bei Patienten unter oraler Antikoagulation

Eine Koronarintervention bei Patienten mit einer laufenden oralen Antikoagulation – die heutzutage wohl noch immer am häufigsten mit einem Vitamin-K-Antagonisten stattfindet – bedeutet in der Praxis entgegen der meisten Empfehlungen häufig eine Unterbrechung derselben und Überbrückung mit einem Heparin. Rezente Daten zu diesem Thema finden sich unter anderem in der WOEST-Studie [22]. Obwohl im Studiendesign empfohlen wurde, dass bei den 573 eingeschlossenen Patienten, welche sowohl eine Indikation zu einer oralen AK-Therapie (Vorhofflimmern in 69 %) als auch zu einer Koronarintervention (in 25 bzw. 30 % der Fälle im Rahmen eines ACS) hatten, die orale Antikoagulation mit einer INR von 2,0 beibehalten werden sollte, war dies in weniger als der Hälfte der Patienten der Fall. Ein individualisiertes Vorgehen ist definitiv notwendig, das Abwägen der Blutungsgefahr mit dem Thromboembolierisiko unerlässlich. In einer Stellungnahme der Arbeitsgruppe für Thrombose der European Society of Cardiology (ESC) [23] findet sich dazu folgende Textpassage: „In the light of limited data, the simple strategy of uninterrupted OAC treatment is an alternative to bridging therapy and may be most useful for the patients with high risk of thrombotic and thrombo-embolic complications, since OAC cessation and re-initiation may cause a transient prothrombotic state. If this strategy is chosen, radial access is recommended in all patients to decrease the rate of procedural bleedings. Furthermore, in planned or non-urgent procedures and when patients have a therapeutic OAC (INR 2–3), the additional use of UFH is not necessary and might potentially trigger bleeding complications. This is different in patients with acute STEMI, when INR is frequently not known: in this situation, regardless of INR values, UFH should be added in moderate doses (e.g. 30–50 U/kg).“

Neben diesem peri-interventionellem Gerinnungsmanagement sind auch die Stentwahl und die Entscheidung zur Länge einer „Triple“-Therapie bzw. oralen Antikoagulation und einem Antiplättchenmittel sowie zur dauerhaften Therapie zu treffen. Tabelle 2 stellt diesbezüglich einen entsprechenden Algorithmus dar.

### ■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### ■ Fragen zum Text

- 1) Die derzeit empfohlene Aufsattdosis von Aspirin bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt beträgt:
  - a) 100 mg *per os*
  - b) 80–150 mg *per os*
  - c) 80–150 mg i. v.
  - d) 300 mg i. v.
- 2) Falls eine Kontraindikation für die Gabe von Ticagrelor bzw. Prasugrel vorliegt, sollte bei Patienten mit einem (N)STEMI, der einer interventionellen Prozedur zugeführt wird, als Alternative Clopidogrel mit welcher Aufsattdosis verabreicht werden?
  - a) 150 mg
  - b) 300 mg
  - c) 450 mg
  - d) 600 mg
- 3) Wann sollte die therapeutische Antikoagulation bei Patienten mit NSTEMI-ACS nach PCI beendet werden?
  - a) 2 Tage nach der invasiven Prozedur
  - b) unmittelbar nach der invasiven Prozedur
  - c) 3–6 Stunden nach Aufsattdosis mit ADP-Hemmer
  - d) 24 Stunden nach Aufsattdosis mit ADP-Hemmer
- 4) Das aktuell zu bevorzugende Antikoagulans bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt, die einer Primär-PCI zugeführt werden, ist entsprechend der aktuellen STEMI-Guidelines:
  - a) unfractioniertes Heparin
  - b) Fondaparinux
  - c) Bivalirudin
  - d) Phenprocoumon

### Lösung

### Literatur:

1. Tricoci P, Huang Z, Held, C et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2012; 366: 20–33.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
3. Steg S, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
4. Dörler J, Edlinger M, Alber HF, et al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011; 32: 2954–61.
5. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 2507–16.
6. Montalescot G, Lassen JF, Hamm CW, et al. Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: Rationale and design of the randomized, double-blind Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) study. *Am Heart J* 2013; 165: 515–22.
7. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. A comparison of prasugrel at the time of percutaneous coronary intervention or as pretreatment at the time of diagnosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: design and rationale for the ACCOAST study. *Am Heart J* 2011; 161: 650–6.
8. Wiwiot SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.

9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
10. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N Engl J Med* 2013; 368: 1303–13.
11. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 265–74.
12. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–660.
13. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–45.
14. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–55.
15. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218–30.
16. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203–16.
17. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 678–85.
18. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
19. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
20. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 787–95.
21. Steg PG, Mehta SR, Pollack CV Jr, et al. Design and rationale of the treatment of acute coronary syndromes with otamixaban trial: a double-blind triple-dummy 2-stage randomized trial comparing otamixaban to unfractionated heparin and eptifibatide in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with a planned early invasive strategy. *Am Heart J* 2012; 164: 817–24.
22. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–15.
23. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Anti-thrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary – a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2010; 31: 1311–8.

---

**Richtige Lösung von S. 146: 1c; 2d; 3b; 4c**

**← Zurück**

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## ☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## ☒ Bestellung e-Journal-Abo

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

**Impressum**

**Disclaimers & Copyright**

**Datenschutzerklärung**