

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Antikoagulation während und nach
perkutanen Koronarinterventionen:**

Update 2013

Höchtl T, Huber K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2013; 20

(5-6), 148-153

Homepage:

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

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

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

Antikoagulation während und nach perkutanen Koronarinterventionen: Update 2013

T. Höchtel, K. Huber

Kurzfassung: Bedingt durch herausragende Studiendaten haben in den vergangenen Jahren der indirekte Faktor-Xa-Hemmer Fondaparinux (IA-Empfehlung bei NSTEMI) und der direkte Thrombinhemmer Bivalirudin (IB-Empfehlung im Katheterlabor bei Hochrisiko-ACS, NSTEMI und STEMI) Einzug in die NSTEMI- und STEMI-Leitlinien der European Society of Cardiology genommen. Beide Substanzen haben eine höhere Empfehlung als unfractioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin. Leider werden diese Substanzen im klinischen Alltag, entgegen den gültigen Richtlinien, noch zu wenig beachtet, obwohl die Stärke beider in der signifikanten Reduktion von schweren Blutungen und in der Folge auch von harten klinischen Endpunkten liegt. Der Artikel befasst sich außerdem mit ersten Hinweisen darauf, dass eine Dreifach-Kombination aus Aspirin, Clopidogrel und Rivaroxaban (ein direkter Faktor-Xa-Hemmer in niedriger Dosis) in der Sekundärprävention nach ACS eine sinnvolle Alternative zur alleinigen dualen Antiplättchentherapie darstellen kann. Im Besonderen wird

auf die Notwendigkeit einer „Triple“-Therapie bei Patienten unter Antikoagulation wegen Vorhofflimmerns und der Notwendigkeit einer gleichzeitigen dualen Antiplättchentherapie eingegangen.

Schlüsselwörter: Bivalirudin, Fondaparinux, Heparin, Akutes Koronarsyndrom, STEMI, NSTEMI, „Triple“-Therapie

Abstract: Anticoagulation During and After Percutaneous Interventions: Update 2013.

Based on excellent study outcomes fondaparinux, an indirect factor Xa-inhibitor (IA recommendations for NSTEMI), and bivalirudin, a direct thrombin-inhibitor (IB recommendation for NSTEMI and STEMI in patients undergoing percutaneous intervention) has been implemented into the recent NSTEMI and STEMI guidelines of the European Society of Cardiology. Both agents have got a higher recommendation than the previous

„golden-standards“ unfractionated heparin and low molecular weight heparins. Unfortunately, in the real-world-situation these agents are used less frequently than recommended in the recent guidelines, although the strength of both lies in the significant reduction of severe bleeding complications and, subsequently, in the reduction of hard clinical endpoints. This article also discusses first data showing that a „triple“-combination therapy of aspirin, clopidogrel and rivaroxaban (a direct factor Xa-inhibitor in very low dosage) might be a useful alternative to pure dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes. A special part of this review is reserved for the importance of „triple“-therapy in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation and the need for a simultaneous dual antiplatelet therapy. **J Kardiologie 2013; 20 (5–6): 148–53.**

Key words: bivalirudin, fondaparinux, heparins, acute coronary syndromes, STEMI, NSTEMI, „triple therapy“

■ Einleitung

Die Antikoagulation bei perkutanen Koronarinterventionen (PCI) stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar, gilt es doch einerseits thrombotische Komplikationen zu vermeiden, andererseits den Patienten nicht durch eine zu aggressive antithrombotische Therapie einem erhöhten Blutungsrisiko auszusetzen. Dies ist sowohl bei geplanten Eingriffen aber ganz besonders in Akutsituationen beim akutem Koronarsyndrom (ACS) bedeutsam [1]. In den von der European Society of Cardiology (ESC) aktualisierten Leitlinien zur Behandlung von ACS-Patienten mit [2] und ohne [3] ST-Hebung sowie in den Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation [4] wurde die antithrombotische Begleittherapie bei Koronarinterventionen klar definiert und besteht immer aus einer Kombination von suffizienter Thrombozytenaggregationshemmung mit Antikoagulantien, die die plasmatische Gerinnung hemmen. Die vorliegende Arbeit beschreibt sowohl die rezenten Entwicklungen und Empfehlungen hinsichtlich der Begleit-Antikoagulation im Rahmen von Koronarinterventionen, geht aber auch auf die Notwendigkeit von antithrombotischen Kombinations-Strategien (duale Antiplättchentherapie plus ein Antikoagulans; sogenannte „Triple“-Therapie) in der Sekundärprävention nach PCI bei bestimmten Indikationen ein.

Eingelangt am 12. April 2013; angenommen nach Revision am 16. April 2013.
Aus der 3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Thomas Höchtel, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: thomas.hoechtel@wienkav.at

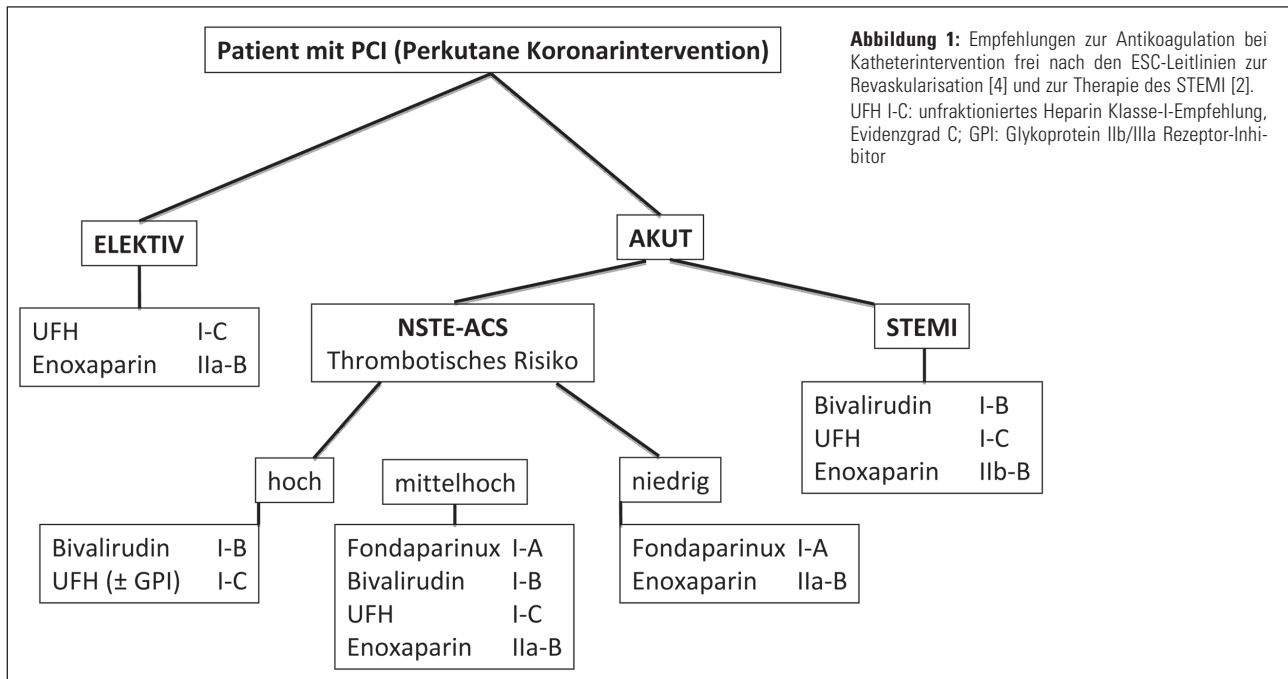
■ Empfehlungen zur Antikoagulation bei PCI

Zum besseren Verständnis wird analog der klinischen Praxis im Folgenden zwischen PCIs bei stabilen Patienten und bei Patienten mit ACS unterschieden. Die Empfehlungen sind in Abbildung 1 übersichtsmäßig dargestellt.

Elektive perkutane Koronarintervention

Der Goldstandard (Klasse I, Evidenzlevel C; I-C) [4] der plasmatischen Gerinnungshemmung bei geplanter PCI ist nach wie vor unfractioniertes Heparin (UFH). UFH ist ein indirektes Antithrombin, welches erst durch die Bindung an Antithrombin III (AT III) die Gerinnungsfaktoren IIa (Thrombin) sowie IXa und Xa inhibiert. Die Empfehlungen zur Dosierung liegen bei 70–100 IU/kg Körpergewicht (bei zusätzlicher Gabe von i. v. Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren [GPIs] erfolgt eine Dosisreduktion auf 50–70 IU/kg KG) [4].

Die ebenfalls unter Bindung an AT III indirekt wirksamen niedermolekularen Heparine (NMH; hier wurde besonders Enoxaparin in der Kardiologie getestet) wirken in erster Linie über eine Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa. Enoxaparin wird bei geplanten Eingriffen als Alternative zu UFH akzeptiert und erhielt eine IIa-B-Empfehlung, was auf die Ergebnisse der STEEPLE-Studie [5] zurückzuführen ist, bei der 3528 Patienten mit geplanter PCI entweder UFH oder Enoxaparin (i. v. Bolus 0,5 mg/kg KG oder 0,75 mg/kg KG) erhielten und bei der nach 48 Stunden bei gleicher Effektivität gegenüber UFH eine signifikante Reduktion von nicht-Bypass-OP-assoziierten schweren und nicht-schweren Blutungskomplikationen unter Enoxaparin gezeigt werden konnte (5,9 % vs. 8,5 %; p = 0,01). Die Mortalitätsraten zwischen



den Behandlungsarmen nach einem Jahr waren vergleichbar (2,3 %/2,2 % vs. 1,9 %; $p = n. s.$) [6].

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

ACS ohne ST-Hebung (NSTEMI-ACS)

Die rezenten Leitlinien geben aufgrund der Datenlage eine klare Empfehlung für den direkten Thrombinhemmer Bivalirudin (IB), speziell bei Patienten mit intermediärem bis erhöhtem (Troponin positiv, rezidivierender Brustschmerz, dynamische Veränderungen der ST-Strecke, Diabetes, Niereninsuffizienz, post-PCI oder post-ACBP-Angina, erhöhter GRACE-Score) bzw. mit stark erhöhtem Risikopotenzial (persistierender Brustschmerz und/oder persistierende ST-Veränderungen, hämodynamische Instabilität, maligne Rhythmusstörungen) [3]. Diese Patienten werden in der Regel auch einer raschen Angiographie ± PCI unterzogen (binnen 24 Stunden). UHF (I-C) und Enoxaparin (IIa-B), mit oder ohne Gabe von GPIs, wurden in den rezenten Leitlinien geringer eingestuft.

Diese Daten beruhen auf den Ergebnissen der ACUITY-Studie [7, 8] die mittlerweile durch die ISAR-REACT-4-Studie [9] bestätigt wurde, und einen signifikanten Netto-Effekt von Bivalirudin gegenüber UFH/Enoxaparin + GPI ergaben, was vor allem auf die massive Reduktion schwerer Blutungskomplikationen zurückzuführen ist. Im Langzeitverlauf bis zu 6 Monaten kam es auch zu einer signifikanten Reduktion von harten klinischen Endpunkten (kardiovaskulärer Tod bzw. die Kombination aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) unter Bivalirudin [10]. Bivalirudin wird im Herzkatheter bei NSTEMI-ACS während der diagnostischen Angiographie in einer Dosierung von 0,1 mg/kg als i. v.-Bolusgabe, gefolgt von einer Infusion mit 0,25 mg/kg/h verabreicht. Wird eine PCI durchgeführt, muss ein zusätzlicher Bolus von 0,5 mg/kg verabreicht werden, die Infusion wird auf 1,75 mg/kg/h gesteigert und sollte bis maximal 4 Stunden nach erfolgreicher PCI beibehalten werden [11].

Eine besonders starke Empfehlung wurde in den rezenten Leitlinien der ESC für den indirekten Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux ausgesprochen (IA). Fondaparinux sollte bei NSTEMI-ACS Patienten mit geringem bis intermediärem Risikoprofil, die nicht rasch einer Angiographie ± PCI zugeführt werden, bzw. die primär konservativ behandelt werden sollen, zum Einsatz kommen. Die tägliche Einmaldosis von Fondaparinux beträgt 2,5 mg subkutan. Wenn Patienten aber einer Koronarangiographie plus PCI zugeführt werden, muss im Katheterlabor UFH (85 IU/kg KG) als Bolus zugesetzt werden, um Katheter-assoziierte Thrombenbildung hintanzuhalten.

Alternativ kann auch Enoxaparin in der Dosis von 1 mg/kg KG alle 12 Stunden (bei Patienten > 75 Jahren nur 3/4 der Dosis, i. e. 0,75 mg/kg KG) zum Einsatz kommen. Während der Angiographie ± PCI ist das weitere antithrombotische Management abhängig vom Zeitpunkt der letzten Verabreichung von Enoxaparin: Wenn die letzte Gabe innerhalb von 8 Stunden erfolgte, ist keine weitere Dosis an Enoxaparin erforderlich. Ein zusätzlicher Enoxaparin-Bolus von 0,3 mg/kg KG i. v. sollte erfolgen, falls 8–12 Stunden seit der letzten Gabe vergangen sind. Bei längerer Latenzzeit (> 12 Stunden) erhöht sich die Dosis auf 0,5 mg/kg KG i. v.. Ein „crossover“ der Therapie von Enoxaparin auf UFH wird aufgrund der nachgewiesenen signifikanten Erhöhung von Blutungskomplikationen durch Kumulationseffekte nicht empfohlen.

Gemeinsam ist allen antithrombotischen Substanzen, mit Ausnahme von Bivalirudin, die Empfehlung zur Beendigung der Therapie nach erfolgreicher Katheterintervention. Weiters ist bei der Anwendung von Antikoagulantien auch auf die Nierenfunktion zu achten [4].

ACS mit ST-Hebung (STEMI)

Für die antikoagulatorische Therapie bei STEMI und primärer Katheterintervention (PPCI) stehen die selben Substanzen

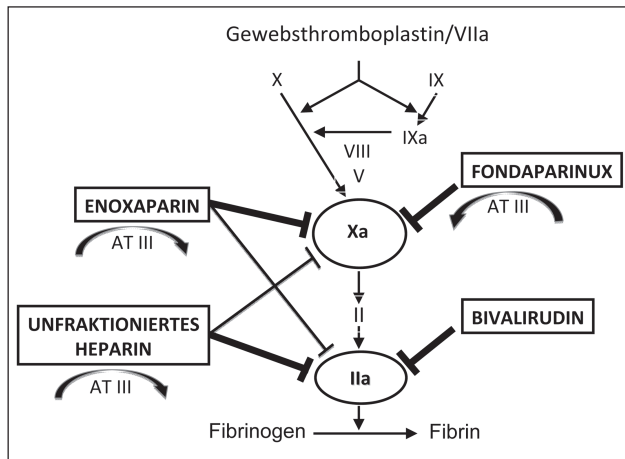


Abbildung 2: Angriffspunkte der bei Katheterintervention empfohlenen Antikoagulantien in der Gerinnungskaskade (vereinfacht dargestellt)

AT III: Antithrombin III

wie für die NSTEMI-ACS-Patienten zur Verfügung, mit Ausnahme von Fondaparinux, welches in der OASIS-6-Studie [12] im Vergleich zu UFH mit ungünstigeren Endpunktdaten vergesellschaftet war.

Auch und besonders bei STEMI wird Bivalirudin (I-B) in den aktuellen Leitlinien gegenüber UFH (I-C) oder Enoxaparin (IIbB) bevorzugt empfohlen (verabreicht als 0,75 mg/kg KG Bolus i. v., gefolgt von 1,75 mg/kg KG/h bis zu 4 Stunden nach der PCI), wobei die Ergebnisse der HORIZONS-Studie [13] dafür den Ausschlag gegeben haben.

Trotz der eindeutigen Empfehlungen für Bivalirudin hat sich bisher in der Mehrzahl der Katheterlabors UFH als wichtigstes Antikoagulans gehalten. Die Bolus-Dosis von UFH hängt von der zusätzlichen Verwendung eines GPI ab (50–60 IU/kg KG; bei Verwendung als Monosubstanz 70–100 IU/kg KG).

Zuletzt wurde auch Enoxaparin bei STEMI und PPCI in der ATOLL-Studie untersucht, welche Enoxaparin in einer i. v.-Bolusgabe von 0,5 mg/kg KG gegenüber konventioneller Therapie mit UFH verglich [14]. Weder bezüglich des primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, frustane Intervention, schwere Blutungen: 28 % vs. 34 %; $p = 0,06$) noch bezüglich des harten Endpunktes Mortalität (4 % vs. 6 %; $p = 0,08$) oder in Bezug auf schwere Blutungskomplikationen (5 vs. 5 %; $p = 0,79$) gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Heparinen. Allerdings konnte der sekundäre kombinierte Endpunkt (Tod, ACS, dringliche Revaskularisierung) unter Enoxaparin gegenüber UFH um 36 % reduziert werden.

Abbildung 2 zeigt die Angriffspunkte der bei Katheterinterventionen empfohlenen Antikoagulantien in der Gerinnungskaskade.

■ Wissenswertes zu den empfohlenen Antikoagulantien

Indirekte Thrombinhemmung mit Fondaparinux

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid, welches auf indirektem Weg durch vorherige Bindung an Antithrombin III den Gerinnungsfaktor Xa hemmt. Bei einer

langen Halbwertszeit von 17–21 Stunden ist eine 1× tägliche Verabreichung ausreichend, um suffiziente Wirkspiegel über 24 Stunden aufrecht zu erhalten. Spiegelbestimmungen erübrigen sich aufgrund der geringen intra- und interindividuellen pharmakokinetischen Variabilität [15].

Die Zulassung bei Patienten mit NSTEMI-ACS erhielt Fondaparinux aufgrund der Ergebnisse der multizentrisch durchgeführten, randomisierten, doppelblinden, „double-dummy“-OASIS-5-Studie [16] mit über 20.000 Patienten mit instabiler Angina und NSTEMI. Primäres Studienziel war der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit der 1× tägl. verabreichten fixen Dosierung von 2,5 mg s. c. gegenüber körpertgewichtsbezogenem Enoxaparin (1 mg/kg KG 2× tägl. (Dosisreduktion auf 1 mg/kg KG 1× tägl. bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Des Weiteren wurde die Sicherheit der Substanz hinsichtlich des Blutungsrisikos analysiert. Weder für den primären kombinierten Endpunkt (Tod, MI oder neuerliche Ischämie nach 9 Tagen: 5,8 % vs. 5,7 %) noch für den sekundären Effektivitätseindpunkt Tod oder MI (4,1 % in beiden Gruppen) ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nach 30 Tagen zeigte sich jedoch im Hinblick auf die Sterblichkeit ein signifikanter Vorteil für Patienten, die Fondaparinux erhielten (2,9 % vs. 3,5 %; HR 0,83; $p = 0,02$), wobei dies auch noch nach 6 Monaten mit einer 11%igen relativen Risikoreduktion nachweisbar war (5,8 % vs. 6,5 %; HR 0,89; $p = 0,05$). Die Rate der schweren Blutungskomplikationen konnte aber um eindrucksvolle 48 % gegenüber Enoxaparin reduziert werden (2,2 % vs. 4,1 %; HR 0,52; $p < 0,001$). Unabhängig vom Schweregrad der Niereninsuffizienz blieb die Gesamtzahl aller Blutungen unter Fondaparinux deutlich niedriger (3,3 % vs. 7,3 %; $p < 0,0001$). Aus ischämischen Ereignissen und Blutungskomplikationen (Tod, MI, neuerliche Ischämie und schwere Blutungen) ergab sich ein klinischer Netto-Benefit für Fondaparinux gegenüber Enoxaparin (7,3 % vs. 9,0 %; HR 0,81; $p < 0,001$). Als mögliche Komplikation wurden unter Fondaparinux häufiger Katheterthrombosen beobachtet, was die Empfehlung einer zusätzlichen Gabe von UFH (85 IU/kg KG als i. v.-Bolus) während der Durchführung der Koronarintervention in den aktuellen Leitlinien zur Folge hatte [4].

Bei Patienten mit STEMI sind zwei Studien zu Fondaparinux nennenswert: Als Begleittherapie zur Thrombolysetherapie (mittels t-PA) bei mit Acetylsalicylsäure (ASS) vorbehandelten STEMI-Patienten wurde Fondaparinux in drei verschiedenen Dosierungen (4, 8 und 12 mg für 5–7 Tage) gegenüber aPTT gesteuertem UFH in der PENTALYSE-Studie [17] untersucht: Patienten, die in der initialen Angiographie einen TIMI-3-Fluss aufwiesen, hatten tendenziell ein niedrigeres Risiko für eine thrombotische Re-Okklusion des Infarktgefäßes, wenn sie mit Fondaparinux behandelt wurden (0,9 % vs. 7,0 %; $p = 0,065$). Auch die Ischämie-getriggerte Revaskularisierungsrate innerhalb der ersten 30 Tage wurde durch Fondaparinux tendenziell reduziert (39 % vs. 51 %; $p = 0,054$). In Bezug auf Blutungskomplikationen waren beide Behandlungsgruppen vergleichbar.

Mehr als 12.000 Patienten mit akutem STEMI (der Einschluss erfolgte unabhängig von der initial gewählten Behandlungs-

strategie, i. e. PPCI, Thrombolysetherapie oder primär konservative Vorgangsweise) wurden in die randomisierte doppelblinde, „double dummy“-OASIS-6-Studie [12] eingeschlossen und der Einfluss von Fondaparinux vs. UFH/Enoxaparin auf Mortalität und Re-Infarktrate untersucht. Zu Beginn der Studie erfolgte eine Zuordnung je nach Indikation für eine UFH/Enoxaparin-Gabe: Patienten in Stratum 1 erhielten entweder 2,5 mg Fondaparinux tgl. s. c. oder Placebo über einen Zeitraum von bis zu 8 Tagen. Bei Notwendigkeit einer Heparintherapie (Stratum 2) erfolgte die Verabreichung von Fondaparinux oder UFH/Enoxaparin über 24–48 Stunden (gefolgt von Placebo). Primärer kombinierter Endpunkt waren Tod oder Re-Infarkt nach 30 Tagen. Fondaparinux reduzierte nicht nur das Auftreten des primären Endpunkts gegenüber UFH/Enoxaparin/Placebo signifikant (9,7 % vs. 11,2 %; $p = 0,008$), sondern auch den sekundären Endpunkt Mortalität (7,8 % vs. 8,9 %; HR 0,87; $p = 0,026$). Die Signifikanz der Ergebnisse blieb über die gesamte Beobachtungsperiode (bis 6 Monate) hinaus erhalten. Schwere Blutungskomplikationen traten ebenso wie Perikardtamponaden nach 9 Tagen signifikant seltener unter Fondaparinux auf. Allerdings war Fondaparinux nur in der Anwendung bei Thrombolysetherapie und bei primär konservativer (nicht invasiver) Vorgangsweise der Vergleichsgruppe (UFH/Enoxaparin/Placebo) überlegen. Bei Patienten mit PPCI als Behandlungsstrategie zeigte sich Fondaparinux gegenüber UFH tendenziell unterlegen. Aus diesem Grund wird Fondaparinux als Antikoagulans bei Patienten mit STEMI und primär invasiver Therapiestrategie nicht empfohlen (III-B) [2].

Direkte Thrombinhemmung mit Bivalirudin

Bivalirudin ist ein direkter Thrombin-Hemmstoff und inhibiert im Gegensatz zu indirekt wirksamen Antithrombinen auch das im Thrombus gebundene Thrombin [18]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 25 Minuten und der renalen Elimination von nur mehr inaktiven Metaboliten kann Bivalirudin auch bei Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden (CAVE: eine Kontraindikation besteht bei schwerer Nierenfunktionsstörung, $GFR < 30$ ml/min) [19]. Eine weitere vorteilhafte Eigenschaft der Substanz ist die im Vergleich zu UFH fehlende Inaktivierung durch Plättchenfaktor 4, welche bei der Entstehung der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT Typ 2) beteiligt ist [20].

Die ACUTY- (bei NSTEMI-ACS) und HORIZONS-AMI-Studien waren für die Zulassung von Bivalirudin maßgeblich verantwortlich.

Mehr als 13.800 Patienten mit NSTEMI-ACS und mittlerem bis hohem thrombotischen Risiko wurden in die ACUTY-Studie [8] eingeschlossen und in einen von 3 Behandlungsarmen randomisiert (UFH/Enoxaparin + GPI; Bivalirudin + GPI; Bivalirudin-Monotherapie). Innerhalb von 72 Stunden erfolgte eine diagnostische Koronarangiographie mit anschließender Intervention. Der Behandlungsarm Bivalirudin ± GPI war gegenüber UFH/Enoxaparin + GPI sowohl in Bezug auf den kombinierten ischämischen Endpunkt (Tod, MI oder dringliche Revaskularisierung; 7,7 % vs. 7,3 %; „non-inferiority“ $p < 0,00001$) als auch hinsichtlich schwerer Blutungskomplikationen vergleichbar (5,3 % vs. 5,7 %; $p = 0,38$). Hingegen führte der Einsatz der Bivalirudin-Monotherapie gegenüber der Kombination von UFH/Enoxaparin + GPI zu einer signifi-

kanten Reduktion schwerer Blutungen um 48 % (3,0 % vs. 5,7 %; $p < 0,001$), was gleichzeitig mit einer Reduktion des klinischen Netto-Endpunktes (ischämische Ereignisse und schwere Blutungen) einherging (10,1 % vs. 11,7 %; $p = 0,02$). Der sekundäre Endpunkt Mortalität und auch andere sekundäre kombinierte ischämische Endpunkte zeigten keine statischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tod/MI/dringl. Revaskularisierung; 7,8 % vs. 7,3 %; $p = 0,32$). Diese Ergebnisse waren auch noch nach einem Jahr nachweisbar [21].

Bei Patienten mit STEMI in der HORIZONS-AMI-Studie [13] kam es unter Bivalirudin-Monotherapie (gegenüber UFH + GPI) signifikant seltener zu schweren Blutungskomplikationen (4,9 % vs. 8,3 %; $p < 0,001$). Die Senkung des Blutungsrisikos hatte wiederum einen Einfluss auf den kombinierten klinischen Netto-Effekt nach 30 Tagen (9,2 % vs. 12,1 %; $p = 0,005$). Weiters konnte eine Senkung der Gesamtmortalität (2,1 % vs. 3,1 %; $p = 0,047$) und der kardiovaskulären Mortalität (1,8 % vs. 2,9 %; $p = 0,03$) durch die Bivalirudin-Monotherapie gezeigt werden. Dieser Trend war auch in der Langzeitanalyse nach 1 Jahr noch vorhanden [22].

■ Antikoagulantien in der „Pipeline“

Otamixaban ist ein selektiver direkter Faktor-Xa-Hemmer, welcher intravenös verabreicht wird und sich durch sofortigen Wirkeintritt und seine sehr kurze Halbwertszeit auszeichnet. Die Gefahr einer Kumulation ist gering, was die Anwendung bei chronischer Niereninsuffizienz ermöglicht, zumal auch ein Metabolismus über die Leber erfolgt.

Eine Überlegenheit von Otamixaban gegenüber UFH konnte bereits in der doppelblinden Phase-2-Dosisfindungs-Studie SEPIA-PCI [23] an ca. 950 Patienten mit geplanter PCI gezeigt werden: Patienten mit mittleren Dosierungen von Otamixaban (0,12 und 0,16 mg/kg/h) zeigten bei vergleichbarem Blutungsrisiko eine 30–55%-ige relative Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt Tod, Myokardinfarkt oder dringliche Revaskularisierung des Zielgefäßes. Die nachfolgende randomisierte SEPIA-ACS-1-TIMI-42 Studie [24] untersuchte bei 3241 Hochrisiko-Patienten mit NSTEMI-ACS 5 unterschiedliche Dosierungen von Otamixaban (0,035/0,070/0,105/0,140/0,175 mg/kg/h), wobei initial ein Bolus von 0,08 mg/kg verabreicht wurde. Die Kombination von UFH + Eptifibatid (einem GPI) diente als Vergleichssubstanz. Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, ischämieinduzierter Revaskularisierung, „bail-out“-Verwendung von GPIs, sowie periinterventionellen thrombotischen Komplikationen nach 7 Tagen. Als Sicherheitsendpunkt wurden nicht-Bypass-OP-assoziierte Blutungen sowie Blutungen, klassifiziert nach den TIMI-„major“- und -„minor“-Kriterien erfasst. Otamixaban (mit Ausnahme der niedrigsten Dosis) zeigte eine nicht-signifikante relative Risikoreduktion von 26–42 % gegenüber der konventionell behandelten Patientengruppe ($p = 0,34$). Die im Vergleich bessere Wirksamkeit von Otamixaban kann hauptsächlich durch die Reduktion der Mortalitäts- und Myokardinfarkt-Rate erklärt werden (besonders im mittleren Dosisbereich). Dieser Unterschied war auch noch nach 6 Monaten nachweisbar. Die beiden niedrigsten Dosierungen von

Tabelle 1: Empfehlungen zur „Triple“-Therapie. Mod. nach [28].

Blutungsrisiko	Art des Eingriffs	Stenttyp	Empfehlungen
Niedrig bis mittel	elektiv	BMS	– 1 Monat: Dreifachkombination – gefolgt von Monotherapie
	elektiv	DES	– 3 (-olimus Beschichtung) bis 6 Monate (Paclitaxel) Dreifachkombination – anschließend bis zum 12. Monat Zweifachkombination – gefolgt von Monotherapie
	ACS	BMS/DES	– 6 Monate Dreifachkombination – anschließend bis zum 12. Monat Zweifachkombination – gefolgt von Monotherapie
Hoch	elektiv	BMS	– 2–4 Wochen Dreifachkombination – gefolgt von Monotherapie
	ACS	BMS	– 4 Wochen Dreifachkombination – anschließend bis zum 12. Monat Zweifachkombination – gefolgt von Monotherapie

Dreifachkombination: OAK (INR 2,0–2,5), ASS (≤ 100 mg tgl.), Clopidogrel (75 mg tgl.)
Zweifachkombination: OAK (INR 2,0–2,5), Clopidogrel (75 mg tgl.) ODER ASS (≤ 100 mg tgl.)
Monotherapie: OAK (INR 2,0–3,0)

Otamixaban (0,035 und 0,070 mg/kg/h) waren jedoch mit einer deutlich höheren Rate an „Bail-out“-Verwendung von GPIs sowie mit einer 2- bis 3-fachen höheren periinterventionellen Komplikationsrate assoziiert.

Das Sicherheitsprofil von Otamixaban beschreibt eine dosisabhängige Steigerung der Blutungskomplikationen, wobei niedrige Dosierungen (0,035/0,070 mg/kg/h) eine geringere, mittlere Dosierungen (0,105 und 0,140 mg/kg/h) eine vergleichbare und die höchste Dosierung (0,175 mg/kg/h) eine signifikant höhere Blutungsrate gegenüber UFH ergaben (5,4 % vs. 2,7 %; $p = 0,0273$).

Aufgrund ihres optimalen Wirkungs- und Sicherheitsprofils werden die mittleren Dosierungen von Otamixaban in der derzeit noch laufenden TAO-Studie (Phase 3) bei Patienten mit ACS auf Effektivität und Sicherheit untersucht.

■ Antithrombotische Mehrfach-Kombinations- („Triple“-) Therapie

Aufgrund fehlender Daten aus prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studien gibt es derzeit nur unzureichende Empfehlungen seitens der internationalen Leitlinien zum strategischen Vorgehen bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Indikation für eine DAPT sowie für eine orale Antikoagulation. Ein typisches Patientengut stellen dabei Patienten mit Vorhofflimmern und einem erhöhten CHADS₂-VASC-Score dar (≥ 1), die wegen ACS und/oder einer PCI mit Stentimplantation eine vorübergehende DAPT benötigen. Dies hat eine weltweit hohe Variabilität in den durchgeführten Behandlungsmaßnahmen zur Folge, welche von einer Monotherapie (OAK, Aspirin, Clopidogrel) über Zweifach-Kombinationen (Aspirin oder Clopidogrel plus OAK) bis hin zur Kombination aller 3 Substanzen („Triple“-Therapie) reichen. Die Sorge vor schweren und gelegentlich lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen bei einer Mehrfach-Kombinationstherapie [25, 26] und die daraus resultierende Ungewissheit bezüglich des richtigen Vorgehens wird auch durch das Vor-

handensein neuer oraler Antikoagulantien bei Vorhofflimmern (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) und neuer sehr effektiver Antiplättchensubstanzen bei ACS (Prasugrel, Ticagrelor) nicht geringer. Derzeit sind Clopidogrel, ASS und ein Vitamin-K-Antagonist (INR-Ziel: 2,0–2,5) fixe Bestandteile der aktuellen „Triple“-Therapie, was auch in 2 Positionspapieren zum Ausdruck kommt [27, 28]. Es handelt sich hierbei nicht um klassische Leitlinien, sondern lediglich um Expertenmeinungen (Level-of-Evidence-C-Klassifikation). Da die neuen oralen Antikoagulantien bei Vorhofflimmern in der Effektivität zumindest vergleichbar, aber in der Sicherheit signifikant besser als der Vitamin-K-Antagonist Warfarin waren, könnten diese Substanzen auch in der „Triple“-Therapie, vor allem in der jeweils getesteten niedrigeren Dosierung, verwendet werden. Hinsichtlich einer Langzeitanwendung bei KHK-Patienten in der Sekundärprävention besteht aber derzeit noch keine Klarheit. Prinzipiell sollte immer bei Erstellung des Therapieplans eine sorgfältige Einschätzung des Thromboembolie- und Blutungsrisikos unter Zuhilfenahme des CHADS₂-VASC-Scores sowie des HAS-BLED-Scores [29] erfolgen. Ebenso kann bei Koronarinterventionen die Wahl des arteriellen Gefäßzuganges (radial oder femoral) sowie die Wahl des jeweiligen Stents (Bare metal vs. Drug eluting) das Blutungsrisiko mit Minimierung von Lokalkomplikationen durch den radialen Zugangsweg einerseits, durch Verwendung von Bare metal-Stents andererseits (durch kürzere Dauer der Mehrfach-Kombinationstherapie) günstig beeinflussen. Darüber hinaus empfiehlt sich in jedem Fall die Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen durch Gabe von Protonenpumpenhemmern mit möglichst geringer Interaktion mit dem Metabolismus von Clopidogrel [30, 31].

Erst kürzlich wurde eine andere Art der „Triple“-Therapie durch die EMA approbiert: Die Verabreichung von DAPT (bestehend aus ASS + Clopidogrel) plus dem direkten Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban (ATLAS-TIMI-51-Studie) [32]. Diese Möglichkeit der Sekundärprävention nach ACS ist aber noch nicht Bestandteil internationaler Leitlinien und dürfte nur für eine umschriebene Patientengruppe (Hochrisiko-Pati-

enten, die weder Prasugrel noch Ticagrelor erhalten dürfen) sinnvoll sein.

Einen anschaulichen Überblick über die Algorithmen einer „Triple“-Therapie gibt Tabelle 1.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Antikoagulation bei der Durchführung von PCIs ± Stent-Implantation sowohl bei stabilen, elektiven Patienten als auch vor allem bei Patienten mit ACS ein wichtiger Bestandteil der Behandlung im Katheterlabor sind. Leider werden die rezenten europäischen Leitlinien hinsichtlich der Empfehlung der effektivsten bzw. sichersten Substanzen in der klinischen Routine bisher nicht optimal umgesetzt, und es besteht ein großes Optimierungspotential in dieser Hinsicht.

Als unverzichtbare Maßnahme in bestimmten Indikationen (Vorhofflimmern und Zustand nach PCI + Stent-Implantation, sowohl im chronischen als auch im akuten „Setting“) müssen orale Antikoagulationen auch temporär gemeinsam mit dualer Antiplättchentherapie zum Einsatz kommen. Erste Hinweise darauf, dass anstelle einer „Triple“-Therapie eine duale antithrombotische Kombinationstherapie unter Weglassung von Aspirin sicher und auch effektiv sein kann (WOEST-Studie) [33], bedarf weiterer klinischer Untersuchungen und sollte vorerst nicht unreflektiert als gesichert angenommen werden.

■ Interessenkonflikt

T. Höchtl erhielt Vortragshonorare von Bayer, K. Huber erhielt Vortragshonorare von Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Sanofi-Aventis und The Medicines Company.

■ Fragen zum Text

- 1) Welches Antikoagulans hat die höchste Empfehlung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die sich einer diagnostischen Angiographie mit oder ohne perkutaner Intervention unterziehen?
- 2) In welcher Indikation ist Fondaparinux nicht zugelassen?
- 3) Welche der genannten Substanzen führte zu einer Senkung des Blutungsrisikos bei ACS-Patienten gegenüber niedermolekularem Heparin: Fondaparinux, Bivalirudin oder unfractioniertes Heparin?
- 4) Wie lange soll „Triple“-Therapie aus Aspirin, Clopidogrel und einem Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko maximal verabreicht werden?

Lösung

Literatur:

1. Trip MD, Cats VM, van Capelle FJ, Vreken J. Platelet hyperactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 322: 1549–54.
2. Steg PG, 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.

3. 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: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
4. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–55.
5. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1006–17.
6. Montalescot G, Gallo R, White HD, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention 1-year results from the STEEPLE (Safety and efficacy of enoxaparin in percutaneous coronary intervention patients, an international randomized evaluation) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 1083–91.
7. Stone GW, White HD, Ohman EM, B, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. *Lancet* 2007; 369: 907–19.
8. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203–16.
9. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011; 365: 1980–9.
10. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, et al. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 807–14.
11. Kimmelstiel C, Zhang P, Kapur NK, et al. Bivalirudin is a dual inhibitor of thrombin and collagen-dependent platelet activation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4: 171–9.
12. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1519–30.
13. Stone GW, Witzencbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218–30.
14. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011; 378: 693–703.
15. Turpie AG. Fondaparinux: a Factor Xa inhibitor for antithrombotic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1373–84.
16. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–76.
17. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1716–24.
18. Becker DL, Fredenburgh JC, Stafford AR, Weitz JI. Exosite 1 and 2 are essential for protection of fibrin-bound thrombin from heparin-catalyzed inhibition by antithrombin and heparin cofactor II. *J Biol Chem* 1999; 274: 6226–33.
19. Chew DP, Bhatt DL, Kimball W, et al. Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiol* 2003; 92: 919–23.
20. Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1449–59.
21. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Feit F, Colombo A, McLaurin BT, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. *JAMA* 2007; 298: 2497–506.
22. Mehran R, Lansky AJ, Witzencbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1149–59.
23. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH, et al. Randomized, double-blind, dose-ranging study of otamixaban, a novel, parenteral, short-acting direct factor Xa inhibitor, in percutaneous coronary intervention: the SEPIA-PCI trial. *Circulation* 2007; 115: 2642–51.
24. 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.
25. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433–41.
26. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 1854–64.
27. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Consensus Document: Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemostasis* 2011; 106: 572–84.
28. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemostasis* 2010; 103: 13–28.
29. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Comorbidity) score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 173–80.
30. Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemostasis* 2010; 8: 2624–41.
31. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502–17.
32. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA, et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-elevation myocardial infarction: Results from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2013 [Epub ahead of print].
33. 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.

Richtige Lösung von S. 153:

1.) Bivalirudin; 2.) Primäre PCI bei STEMI-Patienten; 3.) Fondaparinux (OASIS-5-Studie); 4.) 4 Wochen

← 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](#)