

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufferkrankungen

Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen: Prinzipien Indikationen und praktische Anwendung

Huber K, Gulba D

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 1998; 5 (9)

392-400

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

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

ANTITHROMBOTISCHE THERAPIE BEI HERZERKRANKUNGEN: PRINZIPIEN, INDIKATIONEN UND PRAKTISCHE ANWENDUNG

EINLEITUNG

Es gibt zwei große Gruppen von Antikoagulantien im klinischen Einsatz:

1. Heparine: Dazu gehören Standard-Heparine (high molecular weight; HMW-Heparin), niedermolekulare Heparine (low molecular weight; LMW-Heparin), sowie Heparinoide (heparinähnliche Substanzen);

2. Orale Antikoagulantien.

Beide Substanzarten sind in der Prävention und der Behandlung venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen wirksam. Neuere Wirkstoffe wie z. B. direkte Antithrombine (Hirudin, Argatroban u. a. m.) wurden in den letzten Jahren mit zunehmender Intensität und in spezifischen kardiologischen Fragestellungen klinisch getestet, können aber derzeit noch nicht für den allgemeinen klinischen Gebrauch empfohlen werden.

Im Gegensatz zu den Antikoagulantien werden Thrombozyten-Hemmstoffe fast ausschließlich bei arteriellen thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt. Die größten klinischen Erfahrungen liegen mit Aspirin vor, doch sind neue Thrombozyten-Inhibitoren, wie z. B. Ticlopidin, Clopidogrel und Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten daran einen hohen Stellenwert in der Behandlung der koronaren Herzkrankheit, letztere vor allem bei akuten koronar-ischämischen Syndromen, zu gewinnen.

ANTIKOAGULANTIEN

Thrombin-Inhibitoren: Standard-Heparin und LMW-Heparine

Heparine haben keinen direkten antikoagulativen Effekt, sondern benötigen für ihre Wirkung den Co-Faktor Antithrombin III (AT III). Standard-Heparin beschleunigt die Bildung von inaktiven Thrombin-Antithrombin III (TAT) - ebenso wie die Bildung von inaktiven Faktor Xa-Antithrombin III-Komplexen. Im Gegensatz dazu führt LMW-Heparin mit AT III hauptsächlich zu einer Inaktivierung von Faktor Xa. Die Wirkung von LMW-Heparinen kann nicht wie bei Standard-Heparin mittels Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) oder Thrombinzeit (TZ) überprüft werden, sondern bedarf der Bestimmung der Anti-Faktor Xa-Aktivität, kann aber auch mit Hilfe einer spezifischen Koagulations-Methode – dem Heptest – überwacht werden. Sowohl Standard-Heparin als auch LMW-Heparine können intravenös oder subkutan verabreicht werden. Die Plasma-Halbwertszeit von Standard-Heparin liegt bei 40 Minuten, während sie bei LMW-Heparinen bis zu 2 Stunden beträgt. LMW-Heparine verfügen darüber hinaus bei s.c. Applikation über eine hohe Bioverfügbarkeit, wodurch im Zusammenspiel mit der längeren Halbwertszeit eine subkutane tägliche Einmalgabe für prophylaktische und eine zweimalige Gabe für therapeutische Zwecke ausreicht. Hingegen muß Standard-Heparin entweder

als Dauerinfusion, oder für den prophylaktischen Einsatz in mindestens 12-stündlichen Abständen als subkutane Injektion appliziert werden.

Bei Verwendung von Standard-Heparin zur Verhinderung arterieller Thrombosen bei ausgeprägten prothrombotischen Zustandsbildern (wie z. B. bei instabilen koronar-ischämischen Syndromen, bei künstlichen Herzklappen, bei links-ventrikulären Thromben und/oder hochgradig herabgesetzter links-ventrikulärer Funktion, nach Thrombolyse-therapie zu Verhinderung einer frühen thrombotischen Reokklusion) muß zur optimalen Effizienz der antithrombotischen Behandlung bei möglichst geringer Nebenwirkungsrate eine Ziel-aPTT von 60–80 Sekunden angestrebt werden. In jüngerer Zeit publizierte Studien bei Patienten mit instabiler Angina pectoris haben darüber hinaus ergeben, daß s. c. appliziertes LMW-Heparin eine vergleichsweise (Dalteparin) bis sogar bessere (Enoxaparin) Wirkung aufweist, wie aPTT-kontrolliertes Standard-Heparin (Gurfinkel und Mitarbeiter 1995, FRISC-Studie 1996, FRIC-Studie 1997, ESSENCE-Studie 1997).

Die Hauptnebenwirkung der Heparintherapie besteht in Blutungskomplikationen. Eine Heparin-Therapie sollte daher prinzipiell nur so kurz wie klinisch unbedingt notwendig durchgeführt werden. Bei ca. 20% der Patienten wird unter der i.v. Heparintherapie ein früher, transients Abfall der Thrombozytenzahlen um nicht mehr als

maximal 20% beobachtet (HAT Typ I), der sich jedoch bereits unter der laufenden Therapie wieder erholt. Dieser geringe Thrombozytenabfall, der in der Regel am Tag 1 und 2 nach Therapiebeginn beobachtet wird, zieht keinerlei therapeutische Konsequenz nach sich. Das Auftreten einer heparin-assoziierten Thrombozytopenie vom Typ II (HAT Typ II) mit Abfall der Thrombozytenzahl um > 50% des Ausgangswertes und/oder mit Thrombozytenzahlen von < 50.000/mm³ (Warkentin und Mitarbeiter 1995) stellt bei kurzzeitiger Heparintherapie eine seltene Komplikation dar (die Inzidenz der HAT Typ II kann aber ab 5–7 Tage Heparin-gabe auf bis über 5% der Fälle zunehmen). Die HAT Typ II geht bei bis zu einem Drittel der Patienten mit lebensbedrohlichen arteriellen, venösen und/oder mikrovaskulären thrombotischen Verschlüssen einher („white clot syndrome“), weshalb das Auftreten einer HAT Typ II das sofortige Absetzen der Heparintherapie notwendig macht. Eine HAT Typ II tritt unter primärem Einsatz von LMW-Heparin in der Therapie generell viel seltener auf, aufgrund der hohen Kreuzreaktivität mit den HMW-Heparinen ist jedoch ein einmal aufgetretenes HAT Typ II Syndrom mit LMW-Heparinen nicht behandelbar, und es muß auf Ersatzpräparate wie z. B. Hirudin (Refludan®; 0,1 mg/kg KG i.v.-Bolus gefolgt von 0,15 mg/kg KG/Stunde als Dauerinfusion) zurückgegriffen werden. Bei der Notwendigkeit einer Langzeit-Antikoagulation wird man daher in der Regel orale Antikoagulantien verwenden. Eine Ausnahme stellt hier eine bestehende Schwangerschaft dar,

bei der eine orale Anti-koagulation (v. a. zwischen 6. und 12. Schwangerschaftswoche) kontraindiziert ist. Mögliche Nebenwirkungen der Langzeitbehandlung mit Heparinen (z. B. Osteoporose) müssen in diesem Falle besonders beachtet und in die Therapieplanung einbezogen werden. Im Falle von Blutungskomplikationen im Rahmen einer Überdosierung von Standard-Heparin kann Protaminsulfat oder Protaminchlorid als Antidot verabreicht werden (1 mg Protamin für je 100 IU Heparin). Auch eine Überdosierung mit LMW-Heparin kann mittels Protamingabe behandelt werden, wenngleich damit nur ca. 50% der Anti-Faktor Xa-Aktivität neutralisiert werden können. Zusätzlich zur Antidot-Gabe (bei gleichzeitigem Stop der antithrombotischen Behandlung) müssen Blutungen je nach Schweregrad und klinischem Bild symptomatisch behandelt werden (i.e. lokale Kompression, Substitution von Erythrozytenkonzentrationen etc.).

DIREKTE THROMBIN-INHIBITOREN

Direkte Thrombin-Inhibitoren wirken ohne Vermittlung des Co-Faktors AT III und sind imstande sowohl freies als auch an Fibrin oder an Zellen gebundenes Thrombin zu hemmen (Weitz und Mitarbeiter, 1990). Zu den direkten Thrombin-Inhibitoren gehört Hirudin, welches klinisch in rekombinanter Form (r-Hirudin) Anwendung findet, die synthetischen Hirudinderivate Hirulog und Hirugen, sowie eine Reihe synthetischer unspezifischer und niedermolekularer Peptide (z. B.

Argatroban, ein synthetischer Arginin-Abkömmling). Direkte Thrombin-Inhibitoren weisen eine höhere antikoagulatorische Effizienz als Heparine auf. Wie bei den Heparinen ist die therapeutische Breite der direkten Antithrombine gering, was eine sehr sorgfältige Therapieüberwachung voraussetzt.

Die Therapieüberwachung wurde bisher auf die aPTT (analog der Heparintherapie) gestützt, welche jedoch insbesondere im therapeutischen Bereich (aPTT 60–80 sec) eine zu hohe interindividuelle Variabilität aufweist. Wohl als Konsequenz des ungenügenden Monitorings und möglicherweise auch aufgrund von Überdosierungen sind in den großen klinischen Studien (TIMI IXa, GUSTO IIa und HIT-SK) inakzeptabel hohe Blutungsraten beobachtet worden. Demgegenüber scheinen intermediäre Dosen, wie sie beispielsweise in der OASIS-Pilotstudie zum Einsatz kamen, eine gute Therapieeffizienz mit einer guten Sicherheit zu vereinigen. Die Laborkontrolle der Effektivität von direkten Thrombin-Inhibitoren wurde bisher durch die aPTT-Bestimmung durchgeführt. Eine genauere Kontrolle der effektiv wirksamen Plasmaspiegel von direkten Thrombin-Inhibitoren könnte durch die Verwendung der Ecarinzeit-Bestimmung (ECT) erreicht werden.

Orale Antikoagulantien: Kumarin und Kumarinderivate

Marcoumar®, das in Zentraleuropa meist verwendete Kumarin wird nach oraler Applikation schnell absorbiert und erreicht seine Plasma-„Peak“-Konzentration nach ca. 1,5 Stunden. Die Plas-

ma-Halbwertszeit liegt bei ungefähr 80 bis 270 Stunden, wobei große interindividuelle Schwankungen vorkommen. Andere Kumarine weisen unterschiedliche Plasmahalbwertszeiten auf. Diese werden beispielsweise für Acenocoumarol mit 8–24 Stunden, Warfarin, dem im amerikanischen Sprachraum meistverwendeten Kumin, mit 26–42 Stunden angegeben. Durch Kumin wird die Karboxylierung der Vitamin E abhängigen Gerinnungsfaktoren: i.e. die Faktoren II, VII, IX, X, sowie Protein C und Protein S, verhindert.

Überprüft wird die Kuminwirkung durch Bestimmung der Prothrombinzeit-Ratio (PT-Ratio; ermittelt durch Division der PT des Patienten durch die PT eines Normalplasma $\times 100$). Diese klassische Prothrombinzeitbestimmung nach Quick wird heute jedoch nicht mehr als ausreichend erachtet. Die sehr unterschiedliche Aktivität der unterschiedlichen Prothrombin-Präparationen (Tab. 1) läßt eine Vergleichbarkeit der Bestimmungen nicht zu, und der therapeutische Bereich muß je nach eingesetztem Reagenz individuell festgelegt werden. Um eine bessere Standardisierbarkeit zu

gewährleisten werden die unterschiedlichen Prothrombinpräparationen heute an einem international gültigen Standard (ISI) adjustiert, der in die Prothrombinzeit-Ratio eingeht. Die INR (am internationalen Standard normierte Ratio) gleicht die unterschiedlichen Aktivitäten der Reagenzien weitgehend aus und erlaubt so eine Vereinheitlichung der Überwachungsstandards ebenso wie der Empfehlungen. Da die PT-Ratio das Gleichgewicht zwischen Synthese und Clearance von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren widerspiegelt, läßt sich der volle therapeutische Effekt einer Kumintherapie erst Tage nach deren Beginn feststellen. Eine geringe Antikoagulation mit Kumin erreicht man mit einer PT-Ratio von 1,25–2,0, eine mittlere Einstellung entspricht einem INR-Wert von 2,0–3,0 und eine Vollantikoagulation wird bei INR-Werten von 3,0–4,5 erreicht. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Plasmahalbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren (F VII ca. 4–6 Stunden; F II ca. 3 Tage) und Inhibitoren (Protein C ca. 6–9 Stunden) entsteht bei der schnellen Aufsättigung eine Störung des hämostatischen Gleichgewichts im Sinne einer latenten Prokoagu-

lation die insbesondere bei hereditärem Prot. C- oder Prot. S-Mangel, sowie bei APC-Resistenz zu schweren thromboembolischen Komplikationen führen kann. Hier sind insbesondere die Kuminnekrosen zu nennen, die typischerweise schon die in den ersten Tagen der Antikoagulationstherapie auftreten. Um solche schweren Komplikationen zu vermeiden wird heute ganz allgemein eine sehr langsame Aufsättigung durch eine einschleichende Therapie und/oder die überlappende Behandlung mit Heparin in therapeutischer Dosis empfohlen.

Bei Kuminanwendung muß man eine Reihe an Medikamenteninteraktionen beachten, wobei verschiedene Kategorien klinisch von Bedeutung sind: a) die Clearance von Kumin kann z. B. durch Barbiturate oder Rifampicin erhöht sein und damit der antikoagulative Effekt sinken; b) der Kumin-Metabolismus kann vermindert sein (z. B. durch Cimetidin) und damit die antikoagulative Wirkung zunehmen; c) durch gleichzeitige Verwendung von Substanzen, die die Thrombozytenfunktion hemmen und/oder das Auftreten von Schleimhauterosionen im Magen begünstigen (z. B. Aspirin, Ticlopidin, nicht-steroidale Antirheumatika) kann das Blutungsrisiko besonders für gastrointestinale Blutungen zunehmen.

THROMBOZYTEN-INHIBITOREN

Aspirin (Azetyl-Salizylsäure, ASA)

Aspirin ist die am besten charakterisierte thrombozytenhemmende Substanz mit dem größten

Tabelle 1: Therapeutische Aktivitäten verschiedener Thromboplastine

Thromboplastin	Therapeutischer Bereich (Quick, Vollantikoagulation)
Thrombotest	5–10 %
Hepato-Quick	10–20 %
Thromborel	15–20 %
Thrombokinese	16–25 %
Thromboplastin FS	19–30 %
Simplastin	20–31 %
Thromboplastin C	23–34 %
Ca-Thromboplastin	25–35 %
Thromboplastin calcique	26–37 %

Verbreitungsgrad. Aspirin führt zu einer irreversiblen Hemmung der thrombozytären Zyκλο-Oxygenase, einem Enzym, welches für die „release“-Reaktion verantwortlich ist, bei der aktivierte Thrombozyten das Prostaglandinderivat Thromboxan (TXA₂) ausschütten und präformiertes Adenosindiphosphat (ADP) aus den Granulae freisetzen. Da Thrombozyten nicht in der Lage sind die Zyκλο-Oxygenase zu ersetzen, dauert der Aspirineffekt über den gesamten Lebenszyklus der Thrombozyten an.

Da nach Aspirin in geringen Dosen (< 80 mg/die) die endotheliale Zyκλο-Oxygenase rasch regeneriert wird, wird mit diesen niedrigen Dosen theoretisch vor allem die thrombozytäre Zyκλο-Oxygenase gehemmt und dadurch die Freisetzung von TxA₂ verhindert, was konsekutiv zu einer Hemmung der TxA₂-vermittelten Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion führt. Aspirin in höheren Dosen (100–500 mg/die) hemmt hingegen auch die endotheliale Zyκλο-Oxygenase nachhaltig, welche für die Bildung von Prostazyklin (Prostaglandin I₂; PG I₂) aus Endothelzellen zuständig und damit wiederum für die physiologische antithrombotische Barriere von Endothelzellen mitverantwortlich ist: Prostazyklin wirkt antiaggregativ und gefäßdilatierend. Daher könnte eine sehr niedrigdosierte Aspirintherapie (< 80 mg/die), einer Therapie mit hohen Aspirindosen zumindest theoretisch überlegen sein. Eine klinische Bestätigung für diese Hypothese durch den direkten Vergleich unterschiedlicher Aspirindosierungen steht noch aus. Auch über individuelle Unterschiede

bei der Ansprechbarkeit von Patienten auf unterschiedliche Aspirindosen liegen keine überprüften Daten vor. Im Rahmen der Diskussion um die Bedeutung inflammatorischer Mechanismen bei der Atherosklerose-Progression wird in jüngster Zeit der antiinflammatorischen Potenz hoher Aspirindosen (1,5–3 g/Tag) wieder verstärktes Augenmerk geschenkt.

Dipyridamol

Dipyridamol hemmt die Thrombozyten-Phosphodiesterase und behindert damit die Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation. Der Anwendungsbereich von Dipyridamol beschränkt sich heute auf die Verwendung als Ersatzpräparat bei Aspirin-Unverträglichkeit und auf die Durchführung einer Kombinationstherapie mit Kumarin bei Patienten mit künstlichen Herzklappen. Obwohl Studien gezeigt haben, daß diese Therapiekombination Vorteile mit sich bringt, wird letztere Empfehlung aber nicht generell durchgeführt. Andere Studien haben gezeigt, daß Dipyridamol in Kombination mit Aspirin einer Aspirin-Monotherapie bei arteriellen Thromboembolien nicht überlegen ist. Bei der Einführung der intrakoronaren Stent-Implantation wurde Dipyridamol ursprünglich als Begleittherapie zusätzlich zur Vollantikoagulation mit Kumarin und zu Aspirin empfohlen. Mittlerweile hat sich die antithrombotische Therapiestrategie nach Stent-Implantation grundlegend geändert (siehe später). Letztlich hat auch das Nebenwirkungsprofil von Dipyridamol (Tachykardieneigung, Kopfschmerzen, gastrointestinale Unverträglichkeit, koronares „Steal-Syndrom“) zum Rückgang seiner Anwendung beigetragen.

Ticlopidin & Clopidogrel

Ticlopidin ist ein Thienopyridinderivat. Seine Hauptwirkung beruht einerseits auf der irreversiblen Hemmung des ADP-Rezeptors der Thrombozytenmembran, andererseits wird sekundär auch die Aktivierungsreaktion der thrombozytären GP IIb/IIIa-Rezeptoren, welche die Thrombozytenaggregation vermitteln, gehemmt. Ticlopidin gilt heute als Ersatzpräparat bei Aspirinunverträglichkeit und hat zuletzt eine besondere Indikation bei Patienten nach koronarer Stent-Implantation gefunden (siehe später). Der hohen Wirkungseffizienz von Ticlopidin stehen Nebenwirkungen wie z. B. gastrointestinale Unverträglichkeit (Übelkeit, Erbrechen, Schleimhauterosionen), allergisches Exanthem, Blutungsneigung, sowie das seltene Auftreten einer – bei raschem Absetzen zumeist reversiblen – Depression des Blutbildes mit teilweise schwerer Verlaufsform gegenüber.

Clopidogrel ist ebenfalls ein Thienopyridin-Derivat und als solches ein Inhibitor der ADP-vermittelten Thrombozytenaktivierung und -aggregation. In der CAPRIE-Studie konnte gezeigt werden, daß Clopidogrel (75 mg/die p.o.) eine dem Aspirin (325 mg/die p.o.) überlegene Wirksamkeit, vor allem bei der zerebralen oder peripheren arteriellen Verschlußkrankheit aufweist, während die Effizienz der beiden Substanzen bei der koronaren Herzkrankheit vergleichbar war. Clopidogrel weist eine besonders gute Verträglichkeit auf. Daher ist Clopidogrel als vielversprechendes Folge- bzw. Ersatzpräparat für Aspirin in Diskussion und wird derzeit in verschiedensten klinisch-kardio-

logischen Fragestellungen prospektiv untersucht (Sekundärprävention, Stent-Implantation, u.a.m.).

Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten werden zunehmend bei akuten Koronarsyndromen eingesetzt, denen pathophysiologisch in der Regel eine Plaqueruptur mit nachfolgender Bildung eines thrombozytenreichen Thrombus am Ort der Gefäßverletzung zugrunde liegt. Ihre äußerst starke antithrombozytäre Wirkung beruht auf einer Hemmung der GP IIb/IIIa-Rezeptoren, die ca. 50–80.000 fach auf der Thrombozytenoberfläche exprimiert werden und, nach Aktivierung der Thrombozyten durch ADP, TxA₂, Thrombin u.a.m. für die Vermittlung der Thrombozytenaggregation (unter der Mitwirkung von bivalenten Fibrinogen- oder von Willebrand-Faktor Molekülen (vWF) als Liganden) zuständig sind (Abb. 1). Man kann zwischen GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antikörpern (z.B. c7E3 Fab = Abciximab; Reopro®), synthetischen Peptid-Inhibitoren (z. B.

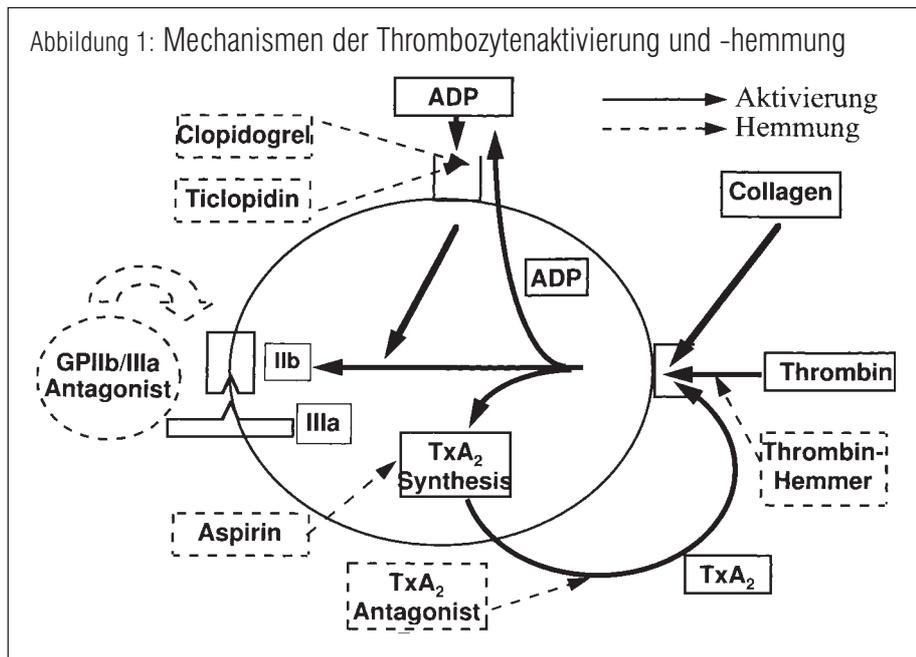
Eptifibatide; Integrilin®) und synthetischen Peptidomimetika (z. B. Lamifiban, Tirofiban, Orbofiban, Xemilofiban u.a.m.) unterscheiden, wobei über den Einsatz von Abciximab derzeit die meisten klinischen Daten vorliegen.

Abciximab ist ein chimerisches humanisiertes murines Fab-Antikörperfragment, welches aus der konstanten humanen Fab-Region und der variablen Domäne des murinen Antikörpers zusammengesetzt ist. Aufgrund der „Humanisierung“ weist Abciximab nur eine geringe antigene Wirkung auf (R3-Studie). Abciximab hat einen schnellen Wirkungseintritt, verliert seine Wirkung aufgrund der irreversiblen Bindung an den Rezeptor aber erst allmählich (lange Plasma-Halbwertszeit).

Die Wirkung der synthetischen Substanzen (Peptide und Peptidomimetika) beruht auf der Homologie zur Peptidsequenz RGD (Arg-Gly-Asp) oder KGD (Lys-Gly-Asp), welche mehrfach auf dem Fibrinogen-Molekül bzw. dem vWF-Molekül vorhanden sind und für die Bindung an den GP IIb/IIIa-Rezeptor verantwortlich ist. Synthetische GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten weisen keine Antigenität auf. Sie wirken rasch und werden auch rasch aus der Zirkulation eliminiert (kurze Plasmahalbwertszeit), wodurch ihre Rezeptor-blockierende Wirkung nur temporär ist (sogenannter „fast on-fast off“-Mechanismus). Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die zum jetzigen Zeitpunkt durchgeführten und großteils schon publizierten Studien mit den verschiedenen GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten.

Tabelle 2: Studien mit i.v. GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

Instabile Angina
– PRISM, PRISM PLUS (Tirofiban)
– PURSUIT (Eptifibatide)
– EPIC (Abciximab)
– PARAGON A (Lamifiban)
Koronare Interventionen
– EPIC, EPILOG, CAPTURE (Abciximab)
– IMPACT, IMPACT II (Eptifibatide)
– RESTORE (Tirofiban)
– EPISTENT (Abciximab)
Akuter Myokardinfarkt (primäre PTCA)
– RAPPORT (Abciximab)
Akuter Myokardinfarkt (Thrombolyse)
– TAMI 8 (Abciximab)
– IMPACT AMI (Eptifibatide)
– PARADIGM (Lamifiban)
– TIMI 14 (Abciximab)



Es werden heute bereits oral verfügbare Substanzen getestet (z.B. Lefradafiban, Orbofiban, Xemilofiban) welche durch Substitutionen an der N- und/oder C-terminalen Struktur eine geringere Polarität aufweisen und deshalb besser oral resorbiert werden können. Nach Metabolisierung in der Leber werden diese Gruppen abgespalten, wodurch die Substanzen ihre ursprünglich hohe Polarität wieder gewinnen, auf der ihre Wirkung beruht. Trotz der verminderten Polarität der Ausgangssubstanzen bleibt die geringe Resorptionsquote, die zudem eine hohe Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme aufweist, ein substanzimminentes Problem.

INDIKATIONEN UND PRAKTISCHE ANWENDUNG

Vorhofflimmern

Klinisch wird zwischen rheumatischem (valvular atrial fibrillation, VAF) und nicht-rheumatischem (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) unterschieden. Paroxysmales VAF wird ebenso wie chronisches VAF mit oralen Antikoagulantien (Ziel-INR 3,0–4,5) behandelt. Bei chronischem oder paroxysmalem NVAF unterscheidet man hingegen Gruppen mit unterschiedlich hohem Thromboembolierisiko, die unterschiedlich aggressiv antithrombotisch behandelt werden: Patienten mit sogenanntem „lone atrial fibrillation“, bei denen keine organische Grunderkrankung als auslösende Ursache des NVAF nachgewiesen werden kann, haben das geringste thromboembolische Risiko und müssen generell nicht anti-

thrombotisch behandelt werden. Das Thromboembolierisiko steigt an, wenn dem NVAF eine kardi-ale Grunderkrankung (z.B. Hypertonie, KHK, Kardiomyopathie) zugrunde liegt und wenn bestimmte klinische und echokardiographische Voraussetzungen vorliegen: Alter > 65 Jahre, arterielle Hypertonie, Linksventrikel-Hypertrophie, echokardiographische Vergrößerung des linken Vorhofes (>4,5 cm), positive Anamnese hinsichtlich eines vorangegangenen thromboembolischen Ereignisses, positive Herzinfarkt-anamnese, das Auftreten einer Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 3 Monate oder das Vorliegen einer echokardiographisch nachweisbaren Linksventrikelfunktionsstörung (Verkürzungsfraction < 25%). Mehrere Primär- und Sekundärpräventionsstudien bei NVAF (z. B. SPAF-II oder SPAF-III) haben gezeigt, daß orale Antikoagulantien einer Aspirin-Therapie bei Patienten mit erhöhtem thromboembolischen Risikoprofil überlegen sind. Eine Kombinationstherapie mit Aspirin und niedrig-dosierter Kumintherapie ist einer kontrollierten Kumintherapie (Ziel-INR 2,0–3,0) deutlich unterlegen (SPAF-III). Blutungskomplikationen lassen sich durch eine Vermeidung höherer INR-Werte deutlich reduzieren. Patienten mit ausgeprägtem thromboembolischen Risikoprofil, bei denen eine Kontraindikation gegenüber einer Kumintherapie vorliegt, können alternativ mit Aspirin (300 mg/die) behandelt werden, welches gegenüber Placebo noch immer Vorteile besitzt.

Bei paroxysmalem NVAF von mehr als 48-stündiger Dauer wird empfohlen vor einer medikamen-

tösen oder elektrischen Kardioversion eine zumindest 3-wöchige orale Antikoagulation (Ziel-INR 3,0–4,5) durchzuführen. Die Antikoagulation sollte 4 bis 6 Wochen nach erfolgreicher Kardioversion weitergeführt werden, da in dieser Zeit die mechanische Vorhofskontraktion noch nicht normalisiert ist und die Gefahr von Thrombenbildung und Embolisierung besteht. Bei Vorhofflimmern mit hämodynamischer Beeinträchtigung des Patienten sollte die Kardioversion sofort unter Heparin-Schutz (5000 IU HMW-Heparin als Bolus i.v gefolgt von 15–20 IU/kg/Std als Infusion; Ziel-aPTT 60–80 sec) erfolgen, danach Umstellung auf eine orale Antikoagulation für 4–6 Wochen. Der echokardiographische Ausschluß eines Thrombus im linken Vorhof oder Ventrikel mittels transösophagealer Echokardiographie vor der Kardioversion wird vielerorts empfohlen, allerdings kann auch ein unauffälliger Echokardiographiebefund eine spätere Embolie nicht sicher ausschließen.

Chronisch-stabile koronare Herzkrankheit

Als Basistherapie bei Patienten mit chronisch-stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK) gilt in der Primär- und Sekundärprävention von koronar-ischämischen Ereignissen die tägliche Einnahme von Aspirin. Tägliche Dosen von 75–325 mg/die haben sich dabei als wirksam erwiesen (Physicians Health Study 1988, Ridker 1991, SAPAT-Study Group 1992). Die Durchführung einer Antikoagulation mit oralen Antikoagulantien (Ziel-INR 2,0–4,0) zur Sekundärprävention nach Myokardinfarkt kann zu einer 22–34%igen

Risikoreduktion bei vergleichbar geringen Blutungskomplikationen (0,2–0,5%/Jahr) führen, sollte aber in erster Linie Hochrisikopatienten (mit begleitenden thromboembolischen Risikofaktoren, thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese, reduzierter Linksventrikelfunktion mit einer Auswurffraktion von <30%) vorbehalten bleiben.

Instabile Koronare Herzkrankheit (akute Koronarsyndrome)

Als Basistherapie bei instabiler KHK gilt ebenfalls die Durchführung einer Thrombozytenhemmung mit Aspirin (75–160 mg/die; ISIS-2-Studie 1988). Zusätzlich hat sich eine antithrombotische Therapie entweder mit Standard-Heparin (als Dauerinfusion, 6-stündliche Bolusinjektion oder 12-stündliche s.c.-Gabe; Ziel-aPTT 60–80 sec) oder jüngst auch die Verabreichung von LMW-Heparin als erfolgreich erwiesen. An LMW-Heparinen wurden in dieser Indikation bisher Nadroparin-Calcium (2 x 214 UIC/kg anti-Xa/die s.c.; Gurfunkel 1995), Dalteparin (Fragmin, 2 x 120 IU/kg/die s.c.; FRISC-Studie 1996 und FRIC-Studie 1997) und Enoxaparin (2 x 1 mg/kg/die s.c.; ESSENCE-Studie 1997) erfolgreich getestet. Die Heparinisierung bei instabiler Angina oder akutem Myokardinfarkt wird in der Regel bis zur Mobilisierung des Patienten durchgeführt. Um den Sinn einer längeren Anwendung von LMW-Heparinen über die akute Phase der Erkrankung hinaus sind Studien im Gange.

Direkte Thrombin-Inhibitoren wurden in dieser Indikation ebenfalls getestet, zeigen aber bei

hohen Dosen und hoher Effizienz auch erhöhte Blutungsraten (GUSTO IIa, TIMI IXa, HIT-SK; s.o.). Diese Substanzen befinden sich weiterhin in klinischer Entwicklung, welche gleichzeitig eine bessere Definition des therapeutischen Bereiches und die Evaluierung geeigneter Methoden zur Therapieüberwachung (z. B. Ecarinzeit) zum Inhalt hat. Vielversprechende präliminäre Ergebnisse konnten durch die Verabreichung von GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei akuten ischämischen Syndromen, vor allem in der Frühphase der Erkrankung, erzielt werden (z. B. CAPTURE-Studie, PURSUIT-Studie, PRISM- und PRISM-plus-Studie). Durch die längere Verabreichung von i.v. GP IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten in der Akutphase der Erkrankung (z. B. GUSTO 4-UA-Studie) aber auch von peroralen Substanzen in der Langzeittherapie (z. B. Orbofiban: OPUS-TIMI 16-Studie) erwartet man sich einen zusätzlichen positiven Effekt für den Patienten, die Ergebnisse der genannten internationalen, multizentrischen Studien werden in ca. 2 Jahren vorliegen.

Antithrombotische Maßnahmen nach Koronargefäßdilatation und Stent-Implantation

Nach der optimalen antithrombotischen Therapie nach Koronargefäßdilatation (PTCA) und Stent-Implantation wird noch gesucht. Derzeit ist es üblich, Patienten mit geplanter Stent-Implantation 3–5 Tage vor dem Eingriff mit Aspirin (100 mg/die) und Ticlopidin (2 x 250 mg/die) vorzubehandeln. Bei der häufigeren Variante einer nicht vorgeplanten Stent-Implantation wird noch am Kathetertisch

250 mg Aspirin i.v. appliziert und am selben Tag mit Ticlopidin (2 x 250 mg/die p.o) begonnen. Während Aspirin in der Folge als Dauertherapie empfohlen wird, wird die Ticlopidin-Behandlung insgesamt nur über 4 Wochen durchgeführt (2 x 250 mg/die). Wegen der möglichen Blutbildveränderungen sind zwei Blutbildkontrollen in den ersten 3 Wochen der Behandlung erforderlich. Derzeit wird die Wertigkeit von Clopidogrel, das eine wesentlich geringere Nebenwirkungsrate als Ticlopidin aufweist – v. a. keine Veränderungen des Blutbildes – anstelle von Ticlopidin in dieser Indikation geprüft.

Heparin wird während der Intervention hochdosiert i. v. verabreicht (in Abhängigkeit von der Dauer des Eingriffes zwischen 10000 und 20000 U total). Zur korrekten Dosierung empfiehlt sich die repetitive Bestimmung der aktivierten Gerinnungszeit (ACT = activated clotting time; Soll: > 300 sec.). Für eine unmittelbar nachfolgende Dauer-Heparin-gabe (aPTT-kontrolliert) besteht keine gesicherte Indikation, trotzdem wird diese Maßnahme vielerorts über 12–48 Stunden durchgeführt. Jüngste Daten zeigen, daß die Anwendung von GP IIb/IIIa Rezeptor-Antagonisten, vor allem von Abciximab, die Notwendigkeit von sogenannten „bail-out“ Stents nach primärer Koronargefäßdilatation im akuten Myokardinfarkt um bis zu 40 % verringern kann (RAPPORT-Studie). Ferner konnte in mehreren Studien gezeigt werden, daß das Auftreten von thrombotischen Gefäßkomplikationen (akuter Infarkt, Tod, Revaskularisation) nach PTCA (EPIC, EPILOG, CAPTURE, RESTORE), aber auch

nach PTCA und Stent-Implantation (EPISTENT) durch die gleichzeitige Gabe von GP IIa/IIIb Rezeptor-Blockern, vor allem bei Hochrisikopatienten, deutlich reduziert werden kann. Im Falle der zusätzlichen Anwendung von Abciximab muß Heparin geringer dosiert werden (70 U/kg als iv.-Bolus; ACT ~ 250 sec.). Diese Erkenntnisse gehen mittlerweile auch in die klinische Praxis ein und ändern zunehmend die antithrombotische Therapiestrategie bei koronaren Interventionen.

Adjuvante antithrombotische Maßnahmen bei Thrombolyse-therapie des akuten Myokardinfarktes

Fibrinolytisch wirksame Substanzen rufen paradoxerweise einen prothrombotischen Effekt hervor, der entweder indirekt durch eine vermehrte Plasminbildung und -aktivierung oder durch eine begleitende Thrombin- und Thrombozyten-Aktivierung erklärt werden kann. Dieser prothrombotische Effekt wird teilweise für die frühe thrombotische Reokklusion nach primär erfolgreicher Thrombolysetherapie (in 5–25% der Fälle ohne adäquate antithrombotische Begleittherapie) verantwortlich gemacht (andere Gründe sind das bestehende prothrombotische Risikopotential, Scherkräfte u.a.m.) und muß durch eine adäquate antithrombotische Begleittherapie verhindert werden.

Eine Thrombozyten-Hemmung mit Aspirin (162,5–325 mg/Tag) wird bei allen kommerziell erhältlichen Thrombolytika (Streptokinase, Urokinase, Alteplase, Reteplase) empfohlen. Vorläufige Ergebnisse aus laufenden Studien zeigen, daß beson-

ders GPIIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten in der Lage sind, die Offenheitsrate zu verbessern und die frühe thrombotische Reokklusion nach Thrombolyse mit rt-PA zu vermindern (IMPACT-AMI, TIMI 14, SPEED). Konkrete Dosisempfehlungen liegen derzeit noch nicht vor.

Jüngere Literaturdaten zeigen, daß weder s.c. noch i.v.-appliziertes Standard-Heparin als Begleittherapie einer Thrombolysetherapie mit Streptokinase zwingend erforderlich ist. Mit Standard-Heparin (s.c. oder i.v.) sollte aber spätestens 6 bis 18 Stunden nach Beendigung der Streptokinaseinfusion begonnen werden. Anders als bei der Streptokinasetherapie weist i.v.-Standard-Heparin (5000 IU Bolus gefolgt von 1000 IU/Std) bei der Thrombolysetherapie mit Alteplase (rt-PA), Reteplase (r-PA) und Urokinase einen wichtigen additiven Effekt auf (Ziel-aPTT 60–80 sec). Mit der Heparin-Therapie sollte generell vor der Gabe des Fibrinolytikums begonnen werden.

Direkte Thrombin-Inhibitoren, wie z.B. Hirudin, Hirugen oder Hirulog wurden als antithrombotische Begleittherapie bei Thrombolyse mit Streptokinase oder rt-PA untersucht. Ähnlich wie bei der instabilen Angina waren die getesteten Hirudin-Dosierungen klinisch zwar hocheffektiv, aber mit einer hohen Rate an Blutungskomplikationen verbunden. Nach Halbierung der Dosis zeigte Hirudin gegenüber Standard-Heparin jedoch keinen wesentlichen Vorteil mehr. Diese Ergebnisse weisen auf einen sehr engen therapeutischen Bereich der direkten Thrombinantagonisten hin. Studien zur optimalen Dosis-

findung werden derzeit durchgeführt (OASIS II, OASIS-TIMI 16).

Akutes Herzwandaneurysma

Kommt es in Rahmen eines akuten Myokardinfarktes zur Ausbildung eines linksventrikulären Aneurysmas, steigt auch die akute Thromboembolieinzidenz deutlich an. In diesen Fällen sollte frühzeitig und überlappend (i.e. über 2 Tage sowohl optimale Heparintherapie als auch volle orale Antikoagulation!) mit einer oralen Antikoagulationstherapie begonnen werden.

Chronisches linksventrikuläres Herzwandaneurysma

Im Gegensatz zum akuten Myokardinfarkt mit Ausbildung eines frischen Aneurysmas und hoher Thromboembolieinzidenz (siehe oben) liegt die Thromboembolieinzidenz bei einem chronischen Herzwandaneurysma des linken Ventrikels bei nur 0,35%, was sich dadurch erklären läßt, daß die Thromben in einem chronischen Aneurysma meist organisiert sind und geringeren Pulsationen ausgesetzt sind. Eine orale Antikoagulation bei chronischen Herzwandaneurysmen ist daher bei ausreichender linksventrikulärer Funktion in der Regel nicht erforderlich. Bei schlechter LV-Funktion (EF < 25%) sollte die Antikoagulation hingegen lebenslang fortgeführt werden (Ziel-INR: 2,0 bis 3,0). Eine Ausnahme sind gestielte Thromben, die in das Cavum hineinreichen und eine höhere Embolierate aufweisen. In diesem Falle wird ebenfalls eine dauerhafte orale Antikoagulation empfohlen (Ziel-INR 3,0–4,5).

Herzinsuffizienz

Patienten mit einer linksventrikulären Auswurffraktion von < 30%

sind potentielle Kandidaten für eine Dauertherapie mit oralen Antikoagulantien (Ziel-INR 2,0–3,0), da ohne diese Maßnahme eine Thromboembolierisiko von 3,5% jährlich besteht. Das Risiko steigt an (bis zu 20%), wenn zusätzlich Vorhofflimmern als Grundrhythmus vorliegt oder begleitende thromboembolische Risikofaktoren vorhanden sind. In diesem Falle sollte eine Vollantikoagulation (Ziel-INR: 3,0–4,5) erwogen werden.

Herzklappenersatz

Nach der Durchführung eines operativen Herzklappenersatzes mit Bioklappen wird wegen der traumatisch bedingten Endothelschädigung der implantierten Klappen eine dreimonatige Therapie mit oralen Antikoagulantien (Ziel-INR 3,0–4,5) empfohlen. Danach kann die antithrombotische Therapie in der Regel wieder eingestellt werden. Eine Ausnahme stellen Patienten mit VAF dar, die trotz Bioklappenersatz dauerhaft antikoaguliert werden sollten. Patienten mit künstlichen Herzklappen müssen lebenslang antikoaguliert werden. Die Intensität der oralen Antikoagulation hängt sowohl von der Position der operierten Klappe (in Mitral-, Tricuspidae-, und Pulmonalposition ist die Ziel-INR immer 3,0–4,5) als auch vom implantierten Klappentyp ab (Ziel-INR beispielsweise für Starr-Edward, Björk-Shiley Convex Concave und Omniscience-Klappen in Aortenposition 3,0–4,5, für Bi-Leaflet und Medtronic-Hall-Klappen 2,5–3,5). Unter einer INR von 3,0 steigt das Thromboembolierisiko an, über 4,0 das Blutungsrisiko. Eine gleichzeitige Therapie mit Thrombozyten-Inhibitoren, z. B. hochdosiertem Aspirin (500 mg/die) oder Dipyridamol (3 x 75



a. o. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Geboren 1955 in Linz. Medizinstudium von 1974 bis 1979 an der Universität Wien, Promotion 1979. Postpromotionelle Ausbildung von 1979 bis 1981 am Institut für Medizinische Physiologie in Wien bei Prof. Auerswald (in der Arbeitsgruppe „Vascular Biology and Thrombosis Research“ bei Prof. Binder); von 1981 bis

1982 an der Universitätsklinik für Innere Medizin in Innsbruck bei Prof. Braunsteiner; von 1982 bis 1984 an der 2. Universitätsklinik für Gastroenterologie und Hepatologie bei Prof. Grabner; ab 1984 an der Kardiologischen Universitätsklinik Wien (bis 1993 bei Prof. Kaindl, seither Prof. Maurer). 1986 Facharztanerkennung, seit 1986 Oberarzt der Kardiologischen Universitätsklinik Wien, seit 1990 Zusatzfacharzt für Kardiologie. Ernennung zum Universitätsdozenten für Innere Medizin 1990; Ernennung zu a. o. Universitätsprofessor 1995. Wissenschaftliche Publikationen: 57 Originalarbeiten (Gesamt-Impact > 150), 60 Übersichtsartikel und Buchbeiträge, 215 publizierte Abstracts, 270 nationale und internationale Vorträge (Stand 7/98).

Prof. Dr. Huber hat zahlreiche Supplemente nationaler und internationaler Fachzeitschriften als Editor betreut und ist derzeit im Editorial Board folgender Fachzeitschriften tätig: J Kardiol (A), Fibrinolyse (D), J Thrombos Thrombolys (USA). Er ist Mitglied in zahlreichen nationalen und internationalen Fachgesellschaften, u. a. FESC (Fellow of the European Society of Cardiology) und FACC (Fellow of the American College of Cardiology). Prof. Dr. Huber ist ständiger Mitorganisator der internationalen Kongresse „Update in Thrombolysis“ (Wien 1994, Heidelberg 1996, Berlin 1998, Wien 2000) und „Vienna & Mayo: Cardiology“ (Wien 1998, 2000) und hat mehrere nationale Kongresse und wissenschaftliche Meetings und Workshops organisiert.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber
Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

mg/die) erhöht zwar das Blutungsrisiko auf das Doppelte, wird aber bei jenen Patienten als sinnvoll erachtet, die unter ausschließlicher oraler Antikoagulation ein thromboembolisches Ereignis erleiden. Auch Ergebnisse mit niedrigdosiertem Aspirin (100 mg/die) zusätzlich zur Vollantikoagulation waren bei vergleichsweise geringerem Blutungsrisiko erfolgreich.

Schwangerschaft und Antikoagulation

Ein Problem kann sich durch das Zusammentreffen einer Schwangerschaft mit oraler Antikoagulation z. B. bei künstlichen Herzklappen ergeben: prinzipiell sind Kumarine als teratogen zu werden, besonders in der 6. bis 12.

Woche einer Schwangerschaft. Wenn es unter einer laufenden oralen Antikoagulation zur einer Schwangerschaft kommt, muß die orale Antikoagulationstherapie bis zur 12. Schwangerschaftswoche durch eine hochdosierte Heparintherapie ersetzt werden. Ab der 13. Woche kann bis zwei Wochen vor dem Geburtstermin wieder antikoaguliert werden, dann wieder Umstellung auf Heparin. Eine Dauerheparinisierung über den genannten Bereich hinaus kann andererseits das Osteoporoserisiko für die Schwangere deutlich erhöhen.

Literatur

beim Verfasser

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)