

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Bivalirudin - aus dem Forschungs- in das Herzkatheterlabor

Speidl WS, Höchtel T, Wojta J

Huber K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2006; 13

(5-6), 154-159

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Grazer Gefäß- & Gerinnungstage 2025
Donnerstag, 26. Juni 2025
14:30 – 15:00

Vertiefendes Fachwissen



www.amrn.link/aerzte

AMARIN SYMPOSIUM

**Ein neuer Angriffspunkt im leitliniengerechten
Risikofaktorenmanagement von pAVK- Patient:innen**

Dr. Reinhard B. Raggam, Graz



© 2025 Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited. Alle Rechte vorbehalten.
AMARIN Name und Logo sind Marken von Amarin Pharmaceuticals Ireland Limited.

AT-VAZ-00220, 05/2025

Bivalirudin – aus dem Forschungs- in das Herzkatheterlabor

W. S. Speidl¹, Th. Höchtl², J. Wojta¹, K. Huber²

Kurzfassung: Bei akuten Koronarsyndromen und bei Koronarinterventionen spielt die Thrombusbildung eine zentrale Rolle. Bisher werden bei akuten Koronarsyndromen und bei Koronarinterventionen vor allem unfractioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine eingesetzt. Der direkte Thrombininhibitor Bivalirudin zeichnet sich im Gegensatz zu Heparinen vor allem dadurch aus, daß auch im Thrombus gebundenes Thrombin gehemmt werden kann, und daß Bivalirudin im Gegensatz zu den Heparinen nicht durch Plättchenfaktor-4 deaktiviert wird. Durch eine fehlende Bindung an Plasmaproteine kommt es zu einer stabileren Antikoagulation und durch den raschen Abbau durch endogene Peptidasen ist die Gefahr einer Kumulation bei Niereninsuffizienz viel geringer als bei niedermolekularen Heparinen oder anderen direkten Thrombininhibitoren. In mehreren multizentrischen, doppelblinden,

randomisierten Studien an Patienten mit akuten Koronarsyndromen führte Bivalirudin vor allem zu einer Reduktion der Blutungskomplikationen bei vergleichbarem Effekt auf ischämische Ereignisse. Bivalirudin war vor allem bei Patientengruppen mit hohem Blutungsrisiko wie bei Patienten mit Niereninsuffizienz, Anämie, Diabetikern und bei Älteren überlegen. In einer derzeit noch laufenden Studie wird der Einsatz von Bivalirudin bei Infarkten mit ST-Hebung (STEMI, HORIZONS-Studie) untersucht.

Abstract: Bivalirudin – from the Bench Into the Cathlab. The generation of thrombin plays a major role in acute coronary syndroms and coronary interventions. Today, mostly unfractionated heparin and low molecular heparins are used in these indications. The direct thrombin inhibitor bivalirudin shows in contrast

to heparin also the ability to inhibit thrombus-bound thrombin and is in contrast to heparin not inhibited by platelet factor-4. As bivalirudin is not bound by plasma proteins its anticoagulation is more stable and as it is cleaved rapidly by endopeptidases the risk of accumulation in patients with renal insufficiency is much lower than with low molecular weight heparin. In multicenter, double-blind, randomised studies in patients with acute coronary syndroms, bivalirudin showed a reduced risk of bleeding with comparable efficiency on ischaemic events. Particularly, patients with high bleeding risk like elderly, diabetics or patients with anaemia or renal insufficiency showed the highest benefit from bivalirudin. A still ongoing trial investigates bivalirudin in patients with ST-elevation myocardial infarctions (STEMI, HORIZONS-trial). **J Kardiolog 2006; 13: 154–9.**

■ Einleitung

Akute koronare Ereignisse entstehen durch Ruptur oder Erosion eines vulnerablen atherosklerotischen Plaques. Durch diese Verletzung der Gefäßwand kommt es, genauso wie im Rahmen von Koronarinterventionen, zur Freisetzung von Tissue-Faktor (Gewebsthromboplastin). Dies führt zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade, an deren Ende die Bildung von Thrombin steht. Thrombin spielt eine zentrale Rolle in der Gerinnungsbildung. Zirkulierendes Fibrinogen wird zu Fibrin umgewandelt, es kommt zur Vernetzung und Stabilisierung des zu Beginn nur aus Thrombozyten und Erythrozyten bestehenden Thrombus. Diese Vernetzung wird durch die Thrombin-induzierte Aktivierung von Faktor XIII durch die Ausbildung kovalenter Bindungen weiter stabilisiert. Thrombin bindet sich an den Fibrinthrombus und bleibt weiterhin aktiv. Es aktiviert auch die Gerinnungsfaktoren V, VIII und IX und hat somit einen verstärkenden Effekt auf die Gerinnungskaskade. Zusätzlich ist Thrombin auch der potenteste Plättchenaktivator und trägt dadurch zu einem weiteren Thrombuswachstum bei. Eine Therapie mit Antithrombinen im Rahmen von akuten Koronarsyndromen (ACS) und bei perkutanen Koronarinterventionen (PCI) ist deshalb so bedeutsam, da sie nicht nur zur Hemmung des Thrombins, sondern indirekt auch zu einer Plättchenfunktionshemmung führt.

Unfractioniertes Heparin (UFH) und niedermolekulare Heparine („low molecular weight heparin“, LMWH) sind bisher die Mittel der Wahl beim ACS. In der PCI wurde bis vor

kurzem eher UFH bevorzugt, jüngere Ergebnisse haben aber gezeigt, daß das LMWH Enoxaparin während koronarer Interventionen sehr effektiv bei geringem Nebenwirkungsprofil ist (STEEPLE-Studie) [1]. Von Bedeutung ist hier, daß ein Wechsel von LMWH auf UFH oder umgekehrt vermieden werden sollte (SYNERGY-Studie) [2]. Es gibt jedoch einige theoretische Nachteile für die indirekten Antithrombine UFH und LMWH: UFH und LMWH inhibieren Thrombin indirekt durch Komplexbildung mit Antithrombin-III. Thrombin, welches an Fibrin oder an subendotheliale Matrix gebunden ist, kann durch den Antithrombin-III-Heparin-Komplex nicht inaktiviert werden. Plättchenfaktor-4, welcher von aktivierten Plättchen sezerniert wird, bindet vor allem UFH und führt lokal zu einer deutlichen Verminderung der Heparinwirkung. UFH weist zusätzlich eine unspezifische Bindung an Plasmaproteine auf, wodurch eine nichtlineare Pharmakokinetik und eine große Variabilität in der Dosis-Wirkungs-Beziehung entsteht. Eine seltene, aber gefürchtete Nebenwirkung von Heparinen ist das Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT), die vor allem bei der Verwendung von UFH beschrieben wurde, aber auch unter LMWH möglich ist. Im Gegensatz zu UFH wirken LMWH hauptsächlich über die Inhibition des Faktors Xa. Sie zeichnen sich durch die einfachere Applizierbarkeit aus (2× täglich subkutan; initiale Bolusgabe i. v. möglich). Aufgrund der geringeren unspezifischen Bindung und höheren Bioverfügbarkeit als UFH sind auch keine Gerinnungskontrollen notwendig. Ein möglicher Nachteil der LMWH ist die lange Halbwertszeit sowie die Kumulationsgefahr bei Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten, was eine Dosisreduktion nötig macht. Bei ausgeprägter Niereninsuffizienz (GFR < 50 ml) ist auch bei UFH mit einer Akkumulation zu rechnen. Während im Falle einer Blutungskomplikation bzw. Überdosierung mit UFH Protamin als Antidot verabreicht werden kann, ist die Protaminwirkung bei LMWH-behandelten Patienten deutlich abgeschwächt (nur 50–75 % der Wirkung bei UFH).

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung Kardiologie, Medizinische Universität Wien und der ²3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, Wien

Korrespondenzadresse: Primarius Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-mail: kurt.huber@wienkav.at

■ Direkte Antithrombine

In den letzten Jahren konzentrierte sich die Forschung auf die Entwicklung von direkten Thrombininhibitoren. Sie benötigen zur Hemmung der Thrombinwirkung keine Kofaktoren wie Antithrombin-III und sind durch eine hohe Affinität auch zu fibrin gebundenem Thrombin gekennzeichnet. Dadurch kann auch Thrombus- bzw. an extrazelluläre Matrix gebundenes Thrombin inaktiviert werden. Auch die Aktivierung von Plättchen mit Ausschüttung von Plättchenfaktor-4 führt zu keiner Inhibierung der direkten Antithrombine.

Hirudine

Der erste direkte Thrombininhibitor wurde aus dem Speichel des Blutegels isoliert. Das natürliche n-Hirudin ist ein Polypeptid, besteht aus 65 oder 66 Aminosäuren und ist ein bivalenter Inhibitor für Thrombin, das heißt, Hirudin bindet an das aktive Zentrum von Thrombin sowie an die Exosite-1, die Fibrin-Bindungs-Domäne, wodurch Thrombin von Fibrin getrennt wird. Lepirudin und Desirudin werden rekombinant hergestellt und sind im Gegensatz zu n-Hirudin an Position 63 nicht sulfatiert. Die Thrombin-Affinität der rekombinanten Hirudine ist zehnmal geringer als diejenige von n-Hirudin, sie sind jedoch auch äußerst potente Inhibitoren. Die Plasmahalbwertszeit von Lepirudin und Desirudin beträgt ca. 60 Minuten; sie werden über die Niere ausgeschieden, was bei Patienten mit renaler Insuffizienz zu einer Akkumulation führt. Durch das Fehlen eines spezifischen Antidots sind Blutungskomplikationen problematischer zu behandeln.

Bivalirudin

Bivalirudin ist eine synthetische Form von Hirudin und besteht aus 20 Aminosäuren. Es bildet genau wie Hirudin 1:1-Komplexe mit Thrombin. Es besitzt mit 25 Minuten eine deutlich kürzere Plasmahalbwertszeit als alle anderen Thrombininhibitoren und wird zum Großteil durch Endopeptidasen abgebaut und nur zu einem geringen Teil über die Niere ausgeschieden. Durch die extrem kurze Halbwertszeit führt bei Blutungskomplikationen das sofortige Einstellen einer weiteren Zufuhr zu einer schnellen Normalisierung der Blutgerinnung. Durch das Fehlen einer Akkumulation bei Niereninsuffizienz bietet sich der Einsatz bei Patienten mit renaler Insuffizienz geradezu an.

Melagatran

Melagatran ist ein kleinmolekularer direkter Thrombininhibitor. Von besonderem Interesse ist vor allem das „Prodrug“ Ximelagatran, welches oral verabreicht werden kann. Es wird enzymatisch zu Melagatran umgewandelt und hat eine stabile Bioverfügbarkeit mit maximalen Plasmaspiegeln nach 1,5–2,5 Stunden. Bei jungen Patienten ist die Halbwertszeit mit 1,5–2 Stunden relativ kurz, bei Älteren beträgt sie jedoch 4–5 Stunden, womit eine zweimal tägliche Dosierung ausreichend ist. In den SPORTIV-Studien wurde der Einsatz in der Thromboseprophylaxe bei Vorhofflimmern getestet. In der SPORTIV-V-Studie [3] konnte an über 5000 Patienten gezeigt werden, daß eine fixe Dosierung mit 36 mg zweimal täglich einer Therapie mit Warfarin in der Insulthromboseprophylaxe gleich-

wertig ist. Auch ohne Monitoring der Antikoagulation gab es bei mit Ximelagatran behandelten Patienten keine erhöhte Blutungsrate. Die Anwendung in der Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Operationen wurde in der EXPRESS-Studie [4] (Vergleich mit Enoxaparin) und in der EXULT-Studie [5] (Vergleich mit Warfarin untersucht).

Eine Phase-II-Studie untersuchte den Einsatz von Ximelagatran in der Sekundärprophylaxe nach akutem Koronarsyndrom. In der ESTEEM-Studie [6] wurde zusätzlich zu 160 mg Aspirin Ximelagatran oder Placebo verabreicht. Bei nur geringer Erhöhung der Blutungsrate kam es zu einer deutlichen Reduktion des kombinierten Endpunkts Tod, Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris um 20 %. Bei allen Studien zeigte sich jedoch eine deutliche Hepatotoxizität mit einer Erhöhung der Leberenzyme bei 6–12 % der Patienten. Obwohl diese nach Absetzen von Ximelagatran bei den meisten Patienten reversibel waren, war der Einsatz dieses oralen Thrombininhibitors sehr umstritten. Die hepatotoxische Wirkung hat letztlich auch dazu geführt, daß das Medikament erst kürzlich weltweit vom Markt genommen wurde.

Pentasaccharide

Fondaparinux gehört zur Familie der Pentasaccharide und ist ein Anti-Xa-Inhibitor. In zwei Phase-II-Studien wurde der Einsatz bei ST-Hebungs-Myokardinfarkt (PENTALYSE) [7] und instabiler Angina pectoris (PENTUA) [8] untersucht. Die ermutigenden Resultate führten nun zur Einleitung der MICHELANGELO-OASIS-5-Studie [9] an 20.000 Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris.

Weitere Antithrombine

Andere synthetisch hergestellte, niedermolekulare Antithrombine sind Argatroban, Efegatran, Inogatran und Darbigatran. Sie sind kompetitive Hemmer des Thrombins und binden ausschließlich an das aktive Zentrum von Thrombin. Keines dieser kleinmolekularen direkten Antithrombine wurde bisher in der Indikation ACS getestet.

■ Bivalirudin: Pharmakodynamik und Pharmakokinetik

Bivalirudin ist genauso wie Hirudin ein bivalenter direkter Thrombininhibitor. Das N-terminale Segment bindet an das aktive Zentrum und das C-terminale Ende an die Exosite-1 von Thrombin. Diese Bindung ist nicht kompetitiv und initial irreversibel, jedoch wird Bivalirudin langsam durch Thrombin gespalten, wodurch das aktive Zentrum wieder frei wird. Durch sein geringes Molekulargewicht kann es auch in den Thrombus diffundieren und dort seine Wirkung entfalten. Die Verabreichung von Bivalirudin führt zu einer dosisabhängigen Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), Prothrombinzeit (PT), Thrombinzeit (TT) und aktivierter Clotting-Zeit (ACT). Während einer Dauerinfusion (72 oder 140 Stunden) wird die Verlängerung der aPTT schnell erreicht, bleibt während der gesamten Zeit konstant und normalisiert sich innerhalb von 75 Minuten nach

Absetzen der Infusion. Durch Bivalirudin kommt es zu einem signifikanten Absinken der Plasmawerte von Fibrinopeptid A (einem Marker der Thrombinaktivität) sowie der Bildung von Thrombin-Antithrombinkomplexen (TAT). Während eine PCI mit UFH zu einem 30- bis 40%igem Anstieg der ADP-induzierten Plättchenaggregation führt [10], kommt es im Gegensatz dazu nach Gabe von Bivalirudin zu keiner Steigerung der Aktivität und Reaktivität von Thrombozyten. Bivalirudin hat keine pharmakodynamischen Interaktionen mit Aspirin, Clopidogrel, Ticlopidin oder den GP-IIb/IIIa-Inhibitoren Abciximab, Eptifibatid oder Tirofiban. Bivalirudin kann 30 Minuten nach der letzten UFH-Gabe, jedoch erst acht Stunden nach der letzten LMWH-Gabe verabreicht werden. Der Großteil von Bivalirudin wird mittels proteolytischer Spaltung durch Endopeptidasen abgebaut. 20 % der Bivalirudin-Dosis werden unverändert über den Harn ausgeschieden. Bei normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit 25 Minuten, bei milder Nierenfunktionseinschränkung ist sie ähnlich, steigt jedoch bei Patienten mit mittlerer (GFR 30–59 ml/Min.) und starker (GFR 10–29 ml/Min.) Nierenfunktionseinschränkung auf 34 bzw. 57 Minuten, weshalb die Dosis bei diesen Patienten entsprechend angepaßt werden muß.

■ Bivalirudin-Studien

Nach ersten kleineren Dosisfindungsstudien wurde 1995 die erste große Studie an Patienten, welche mittels PCI interveniert wurden, publiziert. Das Bivalirudin-Angioplasty-Trial (BAT) [11, 12] verglich an 4098 Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Postinfarkt-Angina Bivalirudin und UFH. Der primäre kombinierte Endpunkt war Tod, Myokardinfarkt und dringliche Revaskularisierung während der Hospitalisierung. Dieser war in einer ersten Analyse vergleichbar (11,4 % Bivalirudin vs. 12,2 % UFH). In der präspezifizierten Subgruppe mit Postinfarkt-Angina zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Bivalirudin. Von großer Bedeutung war jedoch vor allem die deutliche Reduktion der Blutungskomplikationen bei der Verwendung von Bivalirudin (3,8 % Bivalirudin vs. 9,8 % UFH; $p < 0,001$). Eine Reanalyse mit zusätzlicher Auswertung von fehlenden Daten (nun 4312 Patienten) und Modifizierung des primären kombinierten Endpunkts (Tod, Myokardinfarkt und dringliche Revaskularisierung bis Tag 7) zeigte nun auch eine 22%ige Risikoreduktion für Bivalirudin ($p = 0,04$) [11]. Obwohl die absolute Risikoreduktion nach 180 Tagen in absoluten Zahlen ähnlich groß war wie jene nach 7 Tagen, war sie nicht mehr signifikant (OR 0,9; 95%-KI: 0,78–1,04; $p = 0,15$).

Zwei weitere Studien untersuchten erstmals auch die Kombination von Bivalirudin mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern. In der CACHET-Studie [13] an 268 Patienten wurde UFH plus Abciximab mit Bivalirudin plus Abciximab nach Bedarf verglichen. Es zeigte sich für Bivalirudin eine signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunkts (Tod, Myokardinfarkt, dringliche Revaskularisierung und schwere Blutungskomplikationen). Im REPLACE-1-Trial [14] hingegen, in dem UFH mit Bivalirudin verglichen wurde – GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker wurde je nach Entscheidung des Interventionisten (72 % der Patienten) verabreicht – zeigte sich kein Unterschied für den kombinierten Endpunkt Tod, Myokardinfarkt und dringliche Revaskularisierung innerhalb der ersten 48

Stunden. Die Blutungskomplikationen waren für Bivalirudin gegenüber UFH geringer.

In die REPLACE-2 Studie [15] wurden 6010 stabile Patienten eingeschlossen. Vor einer elektiven oder dringlichen PCI wurden die Patienten entweder zu UFH (65 U/kg Bolus i. v.) plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker oder zu Bivalirudin (0,75 mg/kg Bolus i. v., dann 1,75 mg/kg/h während der Intervention) randomisiert. In der Bivalirudin-Gruppe konnte der Interventionist in „Bail-out“-Situationen zusätzlich einen GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker verabreichen (dies war nur bei 7,2 % der Patienten der Fall). Der primäre kombinierte Endpunkt Tod, Myokardinfarkt, dringliche Revaskularisierung und schwere Blutungskomplikationen innerhalb von 30 Tagen trat in beiden Gruppen gleich häufig auf (UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker 10 % vs. Bivalirudin 9,2 %; $p = 0,32$; Abb. 1). Auch beim sekundären Ischämieendpunkt (Tod, Myokardinfarkt, dringliche Revaskularisierung innerhalb von 30 Tagen) war die Bivalirudin-Monotherapie der Kombinationstherapie UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker nicht unterlegen (UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker 7,1 % vs. Bivalirudin 7,6 %, $p = 0,40$). Es wurde daher postuliert, daß Bivalirudin vergleichbar wirksam ist wie UFH plus GP-IIb/IIIa-Antagonisten. Die Studie erfolgte allerdings in einem gemischten Patientengut mit hohem Anteil an klinisch stabilen Patienten, bei denen der forcierte Einsatz von GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern zumindest in Europa kein Thema ist. Die Rate an schweren Blutungen wurde durch Bivalirudin deutlich und hochsignifikant reduziert (UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker 4,1 % vs. Bivalirudin 2,4 %; $p < 0,001$). Dies spiegelte sich auch in der 1-Jahres-Mortalität wider: 1,9 % im Bivalirudin-Arm vs. 2,5 % bei Kombinationstherapie. Zu beachten ist jedoch, daß in dieser Studie eine relativ hohe UFH-Dosis (65 U/kg KG i. v. als Bolus) verwendet wurde. Weiters muß beachtet werden, daß die relativ hohen Blutungsraten in der UFH-Gruppe möglicherweise auf die vermehrte Anwendung von GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern zurückzuführen ist.

Die kürzlich präsentierte ACUTY-Studie [16] (Acute Catheterisation and Urgent Intervention Triage Strategy) untersuchte an 13.800 Patienten mit instabiler Angina pectoris oder NSTEMI drei verschiedene Therapieoptionen: UFH oder LMWH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker, Bivalirudin plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker oder Bivalirudin alleine. Inner-

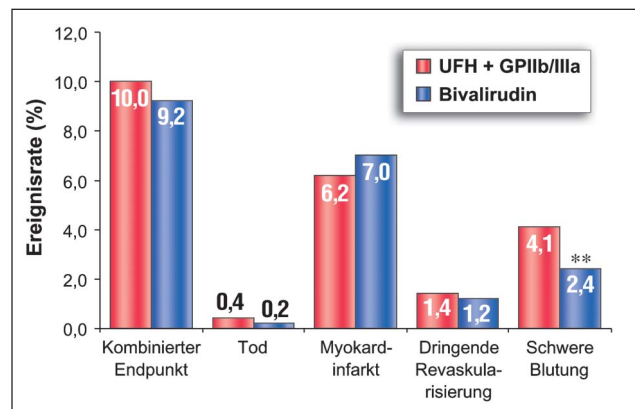


Abbildung 1: REPLACE-2-Studie, kombinierter und einzelne Endpunkte nach 30 Tagen. ** $p < 0,001$

halb von 72 Stunden ab Patienteneinschluß wurde eine Koronarangiographie mit oder ohne unmittelbar nachfolgender PCI durchgeführt (Abb. 2).

Während sich bei der Kombination mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern zwischen den Heparinen und Bivalirudin kein Unterschied in den ischämischen und Blutungsendpunkten zeigte, war Bivalirudin ohne GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker bei den Endpunkten Tod, Myokardinfarkt und ungeplante Revaskularisierung im Vergleich zu Heparin mit GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker gleichwertig (UFH oder Enoxaparin plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker 7,3 % vs. Bivalirudin alleine 7,8 %; $p = 0,32$), bei den schweren Blutungskomplikationen jedoch deutlich überlegen (UFH oder Enoxaparin plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker 5,7 % vs. Bivalirudin 3,0 %; $p < 0,0001$).

■ Bivalirudin bei speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Metaanalyse der BAT-, CACHET- und REPLACE-1-Studien [17] sowie eine präspezifizierte Substudie von REPLACE-2 untersuchte die unterschiedlichen Effekte von UFH und Bivalirudin auf hämorrhagische und ischämische Ereignisse bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und PCI.

Die Metaanalyse untersuchte 5035 Patienten aus den BAT-, CACHET- und REPLACE-1-Studien. Der kombinierte Endpunkt, bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, dringliche Revaskularisation und schwere Blutungskomplikation, wurde bei 5,4 % der mit Bivalirudin- und bei 7,6 % der mit UFH-behandelten Patienten mit normaler Nierenfunktion erreicht, ferner bei 6,2 % vs. 12,0 % der Patienten mit gering eingeschränkter Nierenfunktion, bei 9,5 % vs. 17,2 % bei mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei 9,1 % vs. 23,5 % bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion. Die Studien inkludierten keine dialysepflichtigen Patienten (Abb. 3).

Die REPLACE-2-Substudie [18] untersuchte 886 Patienten mit mittlerer und schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 60 ml/Min.). Der primäre kombinierte 30-Tages-

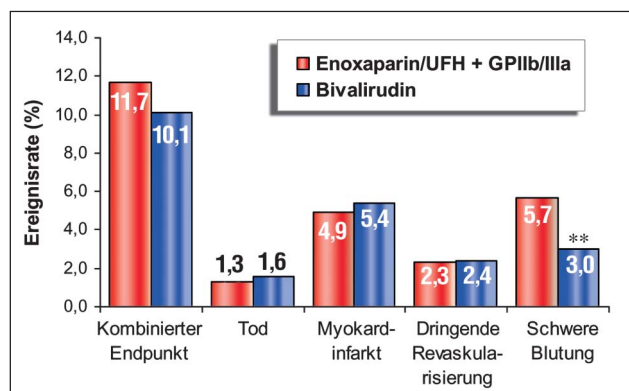


Abbildung 2: ACUTY-Studie, kombinierter und einzelne Endpunkte nach 30 Tagen. ** $p < 0,0001$

Endpunkt war bei Patienten, welche mit UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern behandelt wurden, ähnlich wie in der mit Bivalirudin behandelten Gruppe. Die Mortalitätsrate nach 6 Monaten war jedoch in der Bivalirudin-Gruppe deutlich niedriger (OR 0,46; 95%-KI: 0,21–1,01; $p = 0,047$). Bei REPLACE-2 waren die schweren Blutungskomplikationen bei Patienten mit normaler oder nur gering eingeschränkter Nierenfunktion signifikant seltener als bei Patienten mit mittlerer und schwerer Niereninsuffizienz (2,5 % vs. 6,1 %; $p < 0,001$). Vermutlich wegen der zu geringen Fallzahl fand sich zwischen den zwei verschiedenen Behandlungsregimen hinsichtlich der Blutungsrate bei Patienten mit schlechter Nierenfunktion kein signifikanter Unterschied.

Anämie

Eine Subgruppenanalyse aus REPLACE-2 untersuchte anämische Patienten [19]. Von den 6010 Patienten waren 23 % anämisch (Hämoglobin < 12 g/dl bei Frauen und Hämoglobin < 13 g/dl bei Männern). Diese zeigten zu allen Zeitpunkten eine signifikant höhere Mortalität als Patienten mit normalen Hämoglobinwerten (30-Tages-Mortalität 0,2 % vs. 0,9 %; $p < 0,0001$). Dieser Mortalitätsexzeß war nicht auf eine erhöhte Rate ischämischer Ereignisse zurückzuführen. Auffällig war jedoch, daß anämische Patienten viel häufiger Blutungskomplikationen zeigten als nichtanämische Patienten (2,8 % vs. 4,9 %) und daß diese vor allem bei anämischen Patienten zu finden waren, welche mit UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern behandelt worden waren (UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker 6,2 % vs. Bivalirudin 3,5 %; $p = 0,022$; Abb. 4). Während mit Bivalirudin behandelte Patienten mit und ohne Anämie keinen signifikanten Mortalitätsunterschied aufwiesen, zeigten Patienten mit Anämie, welche mit UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern behandelt wurden, eine deutlich höhere Mortalitätsrate als die Patienten mit normalen Hämoglobinwerten (30-Tages-Mortalität 0,2 % vs. 1,2 %; $p = 0,0018$).

Ältere Patienten

Patienten mit einem Alter von mehr als 75 Jahren hatten in der REPLACE-2-Studie ein mehr als dreifaches Mortalitätsrisiko

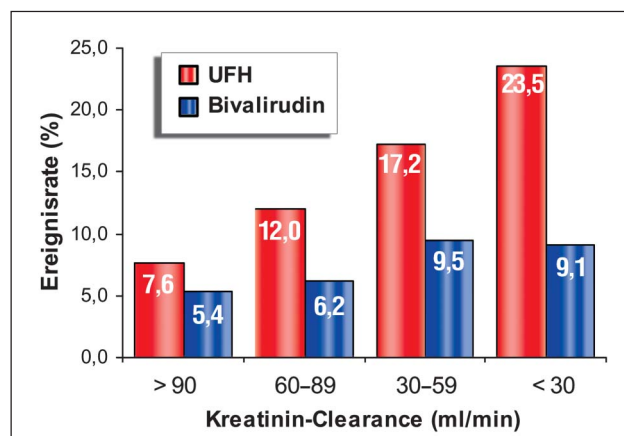


Abbildung 3: Metaanalyse an 5035 Patienten aus den BAT, CACHET und REPLACE-1-Studien. Kombiniertes Endpunkt Tod, Myokardinfarkt, dringliche Revaskularisation und schwere Blutungskomplikation bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und gering-, mittel- und hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion. $p < 0,001$

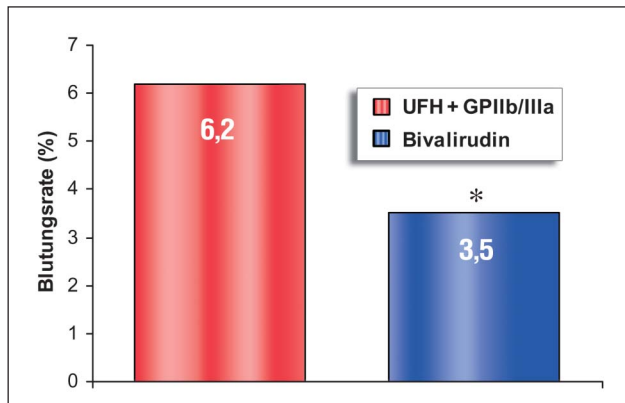


Abbildung 4: Schwere Blutungskomplikationen in 1362 anämischen Patienten der REPLACE-2-Studie. * $p < 0,05$

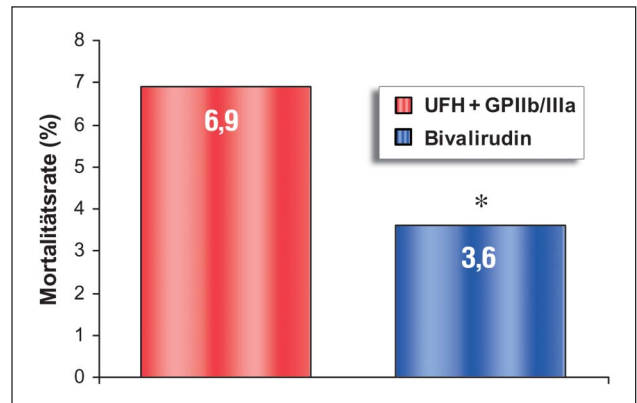


Abbildung 5: 1-Jahres-Mortalitätsrate bei 795 Patienten mit über 75 Jahren der REPLACE-2-Studie. * $p < 0,05$

gegenüber jüngeren Patienten. Eine Subgruppenanalyse der 795 Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren zeigte, daß die Mortalität in der Bivalirudin-Gruppe signifikant niedriger war als bei einer Behandlung mit UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern (UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker 6,9 % vs. Bivalirudin 3,6 %; $p < 0,05$; Abb. 5).

Diabetiker

In der REPLACE-2-Studie wurden 1624 Patienten mit Diabetes mellitus und 4368 nichtdiabetische Patienten behandelt [20]. Diabetiker hatten eine vergleichbare Kurzzeit-, jedoch eine schlechtere Langzeitprognose (1-Jahres-Mortalität 3,06 % vs. 1,85 %; $p = 0,004$). Obwohl frühere Studien bei Diabetikern einen deutlichen Vorteil beim Gebrauch von GP-IIb/IIIa-Rezeptorblockern zeigten, war der kombinierte Endpunkt bei Diabetikern, welche mit Bivalirudin behandelt wurden, gleich häufig wie bei Diabetikern, die mit UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker behandelt wurden. Diese wiesen jedoch eine höhere Rate an kleineren Blutungen auf (12,6 % vs. 24,4 %; $p < 0,001$).

Patienten mit bekannter Heparin-induzierter Thrombopenie

Im ATBAT-Trial [21] (Anticoagulation with Bivalirudin to Assist PCI in Patients with Thrombocytopenia) wurden 52 Patienten mit neu diagnostizierter HIT oder HIT-Anamnese mit Bivalirudin therapiert. Es kam zu keinem Abfall der Thrombozytenzahl und nur ein Patient zeigte eine Blutungskomplikation.

„Drug-eluting“ Stents

Eine retrospektive Studie untersuchte 675 Patienten, die einen Sirolimus-Stent (CYPHER) erhielten. Die 323 Patienten, welche mit Bivalirudin behandelt wurden, zeigten eine niedrigere Rate an ischämischen und Blutungskomplikationen [22].

Patienten mit akutem ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI)

In die HORIZONS-Studie (Harmonising Outcomes with Revascularisation and Stents) sollen 3400 Patienten mit STEMI

(Schmerzbeginn innerhalb der letzten 12 Stunden) eingeschlossen werden. Alle Patienten erhalten Aspirin. Dann wird zuerst zu UFH plus GP-IIb/IIIa-Rezeptorblocker oder zu Bivalirudin (Monotherapie) randomisiert, nach einer Angiographie erfolgt eine zweite Randomisierung zu einem „drug-eluting“ Stent (DES; TAXUS) oder einem „bare-metal“ Stent (BMS; Express). Von dieser Studie erwartet man sich klare Antworten auf die Fragen, ob Bivalirudin dazu beiträgt, auch bei Hochrisikopatienten mit STEMI den Gebrauch von GP-IIb/IIIa-Antagonisten zu reduzieren und damit die Blutungsrate bei vergleichbarer Effektivität zu senken und ob die Verwendung eines DES gegenüber einem BMS bei der primären PCI eines akuten STEMI sinnvoll ist.

Literatur:

- Montalescot G. STEEPLE: Safety and Efficacy of Enoxaparin in Percutaneous Coronary Intervention Patients, an International Randomised Evaluation. Stockholm. Sept 6, 2005. European Society of Cardiology. <http://www.escardio.org/knowledge/congresses/CongressReports/hot/hot2005/hotline11.htm>
- Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 45–54.
- Albers GW, Diener HC, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, Halperin JL, Horrow J, Olsson SB, Petersen P, Vahanian A. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial. *J Am Med Assoc* 2005; 293: 690–8.
- Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Lassen MR, Mouret P, Rosencranch N, Kalebo P, Panfilov S, Eskilsson C, Andersson M, Freij A. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the EXPRESS study. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2490–6.
- Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, Peters GR, Roth AW, McElhattan J, Colwell CW, Jr. Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. *N Engl J Med* 2003; 349: 1703–12.
- Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodwin A, Nystrom P, Bylock A. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 789–97.
- Coussement PK, Bassand JP, Convens C, Vrolix M, Boland J, Grollier G, Michels R, Vahanian A, Vanderheyden M, Rupprecht HJ, Van de Werf F. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTAYSE study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1716–24.
- Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2183–90.
- Design and rationale of the MICHELANGELO Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005; 150: 1107.
- Kleiman NS, Klem J, Fernandes LS, Rubin H, Challa S, Solomon S, Maresch K, Arora U, Klem E, Buegler J, Mathew S, Browning A, DeLao T. Pharmacodynamic profile of the direct thrombin antagonist bivalirudin given in combination with the glycoprotein IIb/IIIa an-

tagonist eptifibatide. *Am Heart J* 2002; 143: 585–93.

11. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or post-infarction angina: Final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001; 142: 952–9.

12. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman BR, Maraganore J, Deutsch E, Adelman B. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or post-infarction angina. *Hirulog Angioplasty Study Investigators. N Engl J Med* 1995; 333: 764–9.

13. Lincoff AM, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, Maieron ES, Maresh K, Wolski KE, Topol EJ. Bivalirudin with planned or provisional abciximab versus low-dose heparin and abciximab during percutaneous coronary revascularization: results of the Comparison of Abciximab Complications with Hirulog for Ischemic Events Trial (CACHET). *Am Heart J* 2002; 143: 847–53.

14. Lincoff AM, Bittl JA, Kleiman NS, Sarembock IJ, Jackman JD, Mehta S, Tannenbaum MA, Niederman AL, Bachinsky WB, Tift-Mann J, 3rd, Parker HG, Kereiakes DJ, Harrington RA, Feit F, Maieron ES, Chew DP, Topol EJ. Comparison of bivalirudin versus heparin during percutaneous coronary intervention (the Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events [REPLACE]-1 trial). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1092–6.

15. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, De Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 853–63.

16. Stone G. ACUTY-Trial. American College of Cardiology, Scientific Sessions, 2006.

17. Chew DP, Bhatt DL, Kimball W, Henry TD, Berger P, McCullough PA, Feit F, Bittl JA, Lincoff AM. Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Cardiol* 2003; 92: 919–23.

18. Chew DP, Lincoff AM, Gurm H, Wolski K, Cohen DJ, Henry T, Feit F, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin and glycoprotein IIb/IIIa inhibition among patients with renal impairment undergoing percutaneous coronary intervention (a subanalysis of the REPLACE-2 trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 581–5.

19. Voeltz MD. Anemia increases mortality but does not increase ischemic complications during percutaneous coronary intervention. *American College of Cardiology, Scientific Sessions*, 2005.

20. Gurm HS, Sarembock IJ, Kereiakes DJ, Young JJ, Harrington RA, Kleiman N, Feit F, Wolski K, Bittl JA, Wilcox R, Topol EJ, Lincoff AM. Use of bivalirudin during percutaneous coronary intervention in patients with

diabetes mellitus: an analysis from the randomized evaluation in percutaneous coronary intervention linking angiomax to reduced clinical events (REPLACE)-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1932–8.

21. Mahaffey KW, Lewis BE, Wildermann NM, Berkowitz SD, Oliverio RM, Turco MA, Shalev Y, Ver Lee P, Traverse JH, Rodriguez AR, Ohman EM, Harrington RA, Califf RM. The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results. *J Invasive Cardiol* 2003; 15: 611–6.

22. Rha SW, Kuchulakanti PK, Pakala R, Cheneau E, Fournadjiev JA, Pinnow E, Gebreyesus A, Aggrey G, Wang Z, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Lindsay J, Waksman R. Bivalirudin versus heparin as an antithrombotic agent in patients treated with a sirolimus-eluting stent. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1047–50.

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](#)