

# Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Symposium "Antithrombins in  
Cardiac Disease" im Rahmen des  
Meetings "Coronary Reperfusion and  
Secondary Prevention", 1.-6. April  
2006, Oberlech**

Höchtl T

*Journal für Kardiologie - Austrian  
Journal of Cardiology 2006; 13  
(7-8), 263-266*

Homepage:

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

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Offizielles  
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care

In Kooperation  
mit der ACVC

Indexed in ESCI  
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

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

# Symposium „Antithrombins in Cardiac Disease“ im Rahmen des Meetings „Coronary Reperfusion and Secondary Prevention“, 1.–6. April 2006, Oberlech

Th. Höchtl

Organisiert durch **Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber**, Vorstand der 3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme des Wilhelminenspitals der Stadt Wien, fand heuer zum 6. Mal das internationale Meeting „Coronary Reperfusion and Secondary Prevention“ in Oberlech, Vorarlberg, statt. Zahlreiche kardiologische Experten aus Europa, Kanada und den USA trafen einander und diskutierten die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse aus allen Teilbereichen der Kardiologie. Dem Schwerpunkt „Antithrombotische Medikation bei kardiovaskulären Erkrankungen“ widmete sich ein eigenes Symposium unter dem Vorsitz von **Prof. Dr. Freek W. A. Verheugt** (Nijmegen, NL).

Die erste Präsentation von **Prof. Dr. Hans-Jürgen Rupprecht** (Rüsselsheim, D) befaßte sich mit den Ergebnissen der **MICHELANGELO-Studien** OASIS 5 und OASIS 6. Die Studien untersuchten das Pentasaccharid Fondaparinux, einen direkten Inhibitor des Gerinnungsfaktors Xa. Ein Molekül Fondaparinux ist in der Lage, der Entstehung von 50 aktivierten Thrombinmolekülen entgegenzuwirken – ein enormer antikoagulatorischer Effekt.

In OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) 5, eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische „Non-inferiority“-Studie, wurde an ca. 20.000 Patienten das Pentasaccharid mit Enoxaparin, dem in der Kardiologie am besten untersuchten niedermolekularen Heparin, in der Indikation instabile Angina pectoris (UA) und Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) verglichen. Die Patienten erhielten innerhalb von 24 Stunden nach dem letzten Auftreten von pektanginösen Beschwerden (AP) entweder Fondaparinux (tgl. 2,5 mg s.c.) oder Enoxaparin (2 × tgl. 1 mg/kg KG s.c.) über einen Zeitraum von maximal 8 Tagen. Der primäre kombinierte Endpunkt Tod/Myokardinfarkt/rezidivierende AP nach 9 Tagen war in beiden Gruppen gleich häufig zu beobachten (Enoxaparin 5,7 %; Fondaparinux 5,8 %; HR 1,01). Nach 30 bzw. 180 Tagen ergaben sich jedoch bessere Ergebnisse für das Pentasaccharid (Abb. 1), was auch auf die signifikant niedrigere Blutungsrate (Abb. 2) unter Fondaparinux zurückgeführt wurde, eine das „Langzeit-Outcome“ von Koronarpatienten nachweislich ungünstig beeinflussende Komplikation. Möglicherweise trug zur Überlegenheit von Fondaparinux in bezug auf das Blutungsrisiko auch die starre, eher hohe Dosierung von Enoxaparin bei, was besonders bei älteren oder niereninsuffizienten Patienten eine Rolle gespielt haben könnte.

OASIS 6, ein Pendant zu OASIS 5 bei Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) in den ersten 12 Stunden nach Schmerzbeginn, untersuchte in einem doppelblinden Design die Effektivität von Fondaparinux (2,5 mg 1 × tgl. s.c. für 8 Tage, wobei die erste Dosis i.v. gegeben wurde) in bezug auf

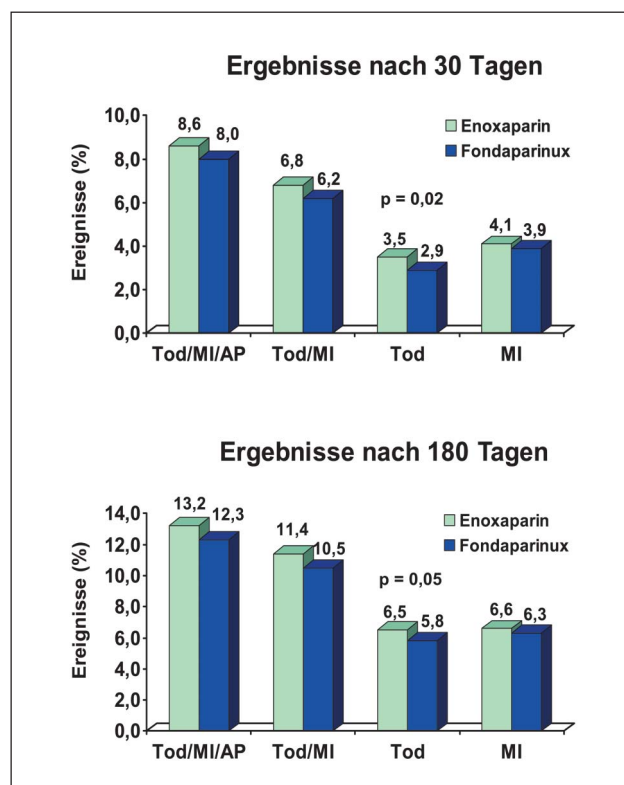


Abbildung 1: Klinisches Outcome in OASIS 5

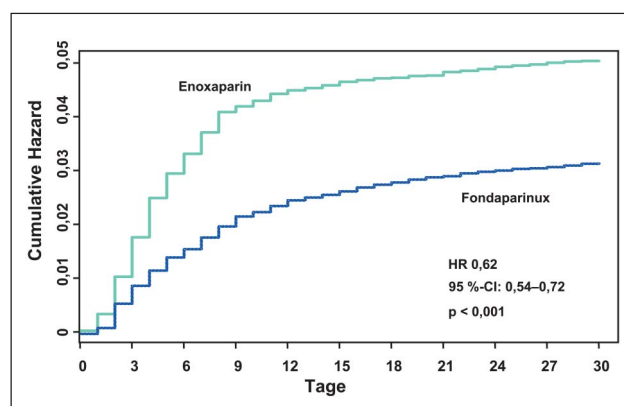


Abbildung 2: Schwere Blutungen in OASIS 5

die Verringerung des kombinierten primären Endpunktes Tod/Myokardinfarkt nach 30 Tagen. Die Kontrollgruppe erhielt entweder Placebo oder unfractioniertes Heparin (UFH), je nachdem, ob eine Indikation für die Verwendung von UFH vorlag (Stratum II: bspw. Vorbehandlung mit einem fibrin-spezifischen Thrombolytikum bzw. geplante primäre PCI). Für die Gesamtpopulation zeigte sich eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes unter Fondaparinux

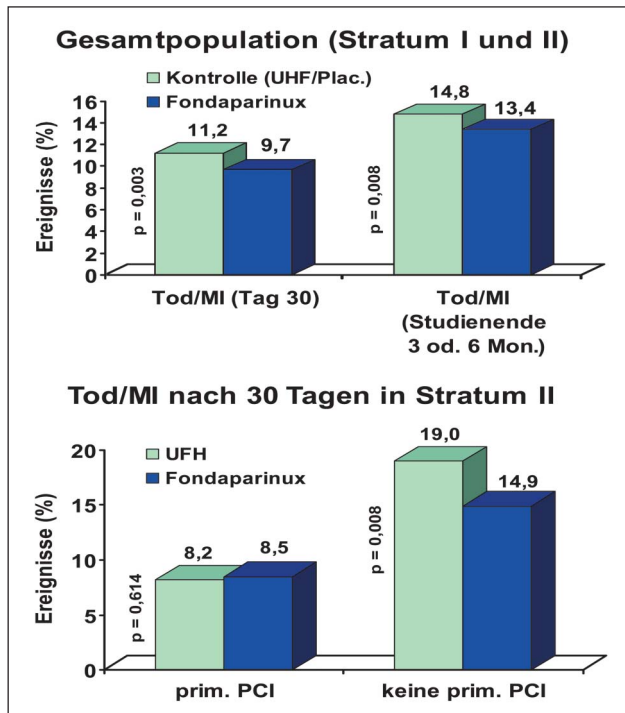


Abbildung 3: Klinisches Outcome in OASIS 6

(Abb. 3), ein Effekt, der auch noch nach 3 bzw. 6 Monaten zu sehen war und vor allem auf die höhere Effektivität des Pentasaccharids gegenüber Placebo zurückzuführen ist. Gegenüber UFH zeigte Fondaparinux diese Effektivität nur dann, wenn keine primäre PCI durchgeführt wurde (Abb. 3). Darüber hinaus erwies sich Fondaparinux in allen Subgruppenanalysen als das Antithrombin mit signifikant weniger Blutungszwischenfällen, insbesondere galt dies für Patienten, die thrombolytisch vorbehandelt wurden (2,3 % vs. 1,6 %).

**Prof. Dr. Harald Darius** (Berlin) sprach zum Thema Bivalirudin, einem direkten Antithrombin, welches im Vergleich zu UFH nicht nur frei zirkulierendes, sondern auch im Thrombus gebundenes Thrombin hemmen kann und nicht zur Kumulierung neigt – ein Vorteil, der vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz wichtig ist. Seltener Blutungskomplikationen bei vergleichbarer Wirksamkeit wie UFH (BAT-, REPLACE-1-, REPLACE-2-Studie) führen bereits heute zum häufigeren Einsatz von Bivalirudin, vor allem in den USA. In den bisherigen Studien wurde der direkte Thrombinhemmer vorwiegend bei „Low- to medium-risk“-Patienten untersucht. Die **ACUTY-Studie** (Acute Catheterisation and Urgent Intervention Triage Strategy) – vorab beim ACC-Kongreß 2006 in Atlanta präsentiert – berichtete erstmals über „Medium- to high-risk“-Patienten mit akutem koronarem Syndrom (ACS) ohne ST-Hebungen. Weltweit wurden 13.819 Patienten (5 verschiedene Behandlungsgruppen) eingeschlossen, innerhalb von 72 Stunden angiographiert und – falls erforderlich – interveniert. Zwei Behandlungsgruppen erhielten ein LMWH bzw. UFH in Kombination mit einem GPIIb/IIIa-Inhibitor, welcher entweder bereits unmittelbar nach Randomisierung (Tirofiban, Eptifibatid) oder erst zum Zeitpunkt der Intervention (Abciximab) verabreicht wurde. Analog dazu erfolgte in zwei weiteren Behandlungsgruppen die Kombination der Plättchenhemmer mit Bivalirudin. Eine Patientenkohorte er-

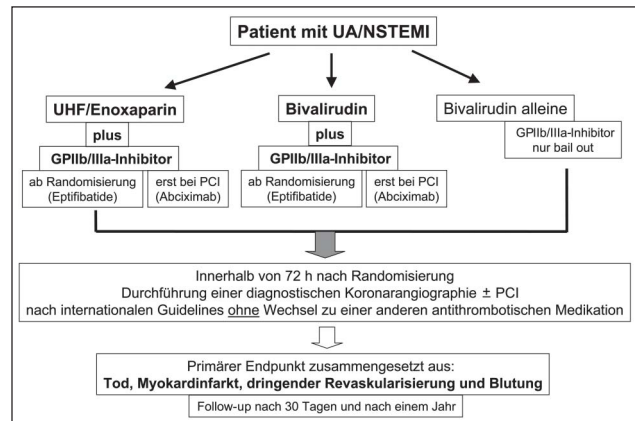


Abbildung 4: ACUTY-Studiendesign

hielt während der gesamten Behandlungszeit nur Bivalirudin (Abb. 4). Bivalirudin zusammen mit einem GPIIb/IIIa-Inhibitor erzielte weder in bezug auf das Auftreten des zusammengesetzten primären Endpunktes (Tod/Myokardinfarkt/dringende Revaskularisierung nach 30 Tagen) noch bei der Rate an schweren Blutungen gegenüber der mit UFH und GPIIb/IIIa behandelten Patientengruppe einen signifikanten Unterschied („non inferiority“; p-Wert < 0,0001). Allerdings wurde in der Patientenkohorte, die Bivalirudin alleine erhielt, gegenüber der Vergleichsgruppe eine 14%ige relative Risikoreduktion des primären Endpunktes erreicht (10,1 % vs. 11,7 %; p = 0,015), die schweren Blutungskomplikationen konnten sogar fast halbiert werden (3,0 % vs. 5,7 %). Ischämische Komplikationen traten in beiden Behandlungsgruppen mit der gleichen Häufigkeit auf (7,8 % vs. 7,3 %; p = n. s.) (Abb. 5). Zusammenfassend sprechen die Daten der ACUTY-Studie für eine sichere Anwendbarkeit von Bivalirudin bei akuten Koronarsyndromen ohne ST-Hebung, vor allem die beträchtliche Reduktion der Blutungskomplikationen ist bei keinem anderen Antithrombin in dieser Indikation bislang vergleichbar.

**Prof. Dr. Dietrich Gulba** (Düren) referierte über die Verwendung des niedermolekularen Heparins Enoxaparin bei akuten Koronarsyndromen. Bei Enoxaparin handelt es sich um das einzige ausreichend getestete LMWH in der Kardiologie, für das es evidenzbasierte Daten gibt. Während Enoxaparin in der konservativen Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom UFH bereits weitgehend ersetzt hat, findet es im Katheterlabor aufgrund der hier noch geringen Datenlage keine reguläre Verwendung. Mittlerweile haben aber neuere Studien die Wirksamkeit und Sicherheit von Enoxaparin auch bei der PCI bewiesen. Das **NICE-1-Register** zeigte, daß eine intravenöse Verabreichung von 1 mg/kg KG bei Patienten mit geplanter PCI innerhalb von 15 Minuten nach Setzen der Schleuse sowohl in Sicherheit und Effektivität UFH nicht unterlegen ist. Das **NICE-4-Register** ging einen Schritt weiter und kombinierte das niedermolekulare Heparin in reduzierter Dosierung (0,75 mg/kg KG) mit Abciximab (0,25 mg/kg KG Bolus i. v. gefolgt von kontinuierlicher Infusion mit 0,125 µg/kg/Min. über 12 Stunden). Die Blutungsraten waren mit einer Inzidenz von 0,2 % schweren „non CABG-related“ Blutungen vernachlässigbar gering. Auch hinsichtlich Effektivität zeigte Enoxaparin eine sehr gute Erfolgsrate (Tod bzw. dringende Revaskularisierung nach 30 Tagen 0,2 % bzw. 0,6 %). Die **STEEPLE-Studie** (3528 Patienten)



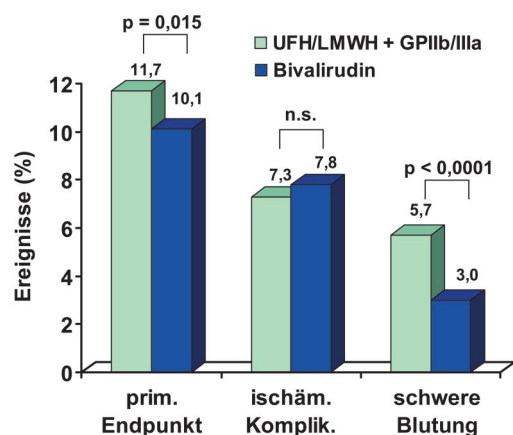
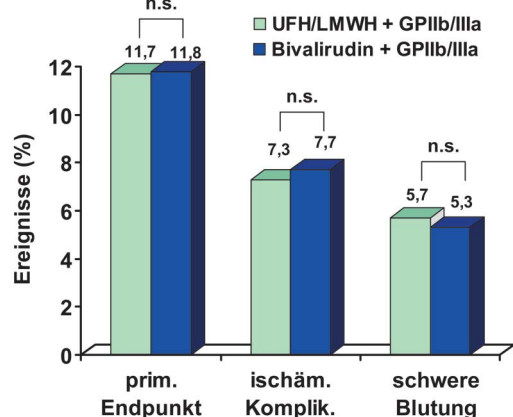


Abbildung 5: Ergebnisse der ACUTY-Studie

untersuchte die Sicherheit und Effektivität von Enoxaparin in zwei verschiedenen Dosierungen (0,5 mg/kg KG bzw. 0,75 mg/kg KG) als intravenöse Einmalgabe bei PCI im Vergleich zu ACT kontrolliert verabreichtem unfractioniertem Heparin. Der primäre Endpunkt (Blutungen, TIMI major/minor innerhalb von 48 h) trat in der mit Enoxaparin behandelten Patientengruppe signifikant seltener auf (Abb. 6). Zudem war unter Enoxaparin die Rate jener Patienten, bei denen der therapeutische Antikoagulationslevel erreicht wurde, viermal höher als unter UFH. Auch in der Verhinderung des sekundären kombinierten Endpunktes Blutungen binnen 48 Stunden/Tod/Myokardinfarkt/dringende Revaskularisierung zeigte Enoxaparin in beiden Dosierungen einen Trend zu den besseren Ergebnissen (Abb. 6). **Prof. Gulba** sprach auch noch einmal die bereits im letzten Jahr an selber Stelle vorgestellten, genau diskutierten Ergebnisse der **SYNERGY-Studie** an, welche Enoxaparin mit unfractioniertem Heparin bei Patienten mit ACS und geplanter Intervention verglich, und erstmals auch bei PCI die beiden Antithrombine einander gegenüberstellte. Die Ergebnisse zeigten bei genauer Analyse ein besseres Abschneiden der Patienten, die in die Enoxaparin-Gruppe randomisiert wurden, vorausgesetzt, es wurde bei der Intervention nicht auf UFH gewechselt. Aber auch bereits in der Indikation akuter ST-Hebungsinfarkt (STEMI) gibt es rezente Daten zur Verwendung des niedermolekularen Heparins. Die dop-

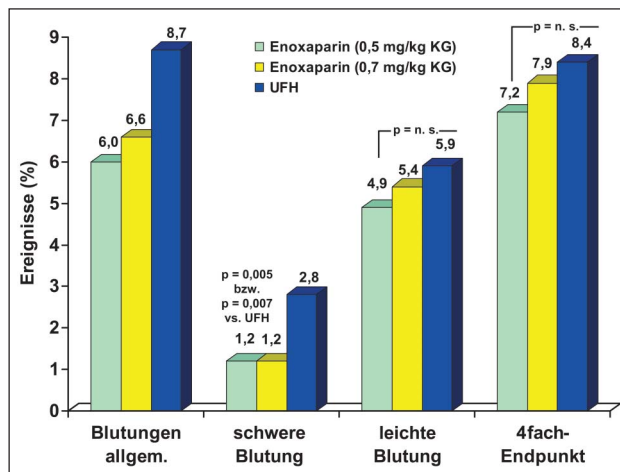


Abbildung 6: Ergebnisse der STEEPLE-Studie

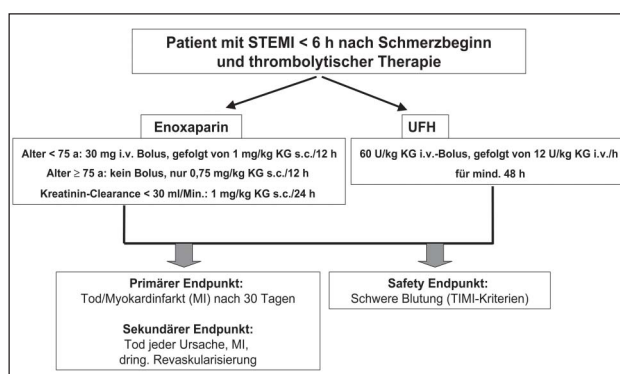


Abbildung 7: EXTRACT-TIMI-25-Studiendesign

pelblinde, randomisierte multizentrische Studie **EXTRACT-TIMI-25** (Abb. 7) konnte bei über 20.000 STEMI-Patienten in den ersten 6 Stunden und Thrombolysetherapie zeigen, daß Enoxaparin in therapeutischer Dosis (bei Patienten < 75 Jahre: 30-mg-i.v.-Bolus gefolgt von 1,0 mg/kg KG alle 12 h s.c.; bei Patienten > 75 Jahre: kein i.v.-Bolus, 0,75 mg/kg KG alle 12 h s.c.) als antithrombotische Begleittherapie den klinischen Gesamtnutzen der Thrombolysetherapie im Vergleich zu UFH signifikant verbessern kann: Die Rate an Todesfällen und nicht tödlichen Reinfarkten wurde im Vergleich zu UFH durch das niedermolekulare Heparin signifikant um 17 % reduziert (p = 0,0001) (Abb. 8). Die Gesamtrate an schweren Blutungskomplikationen (TIMI-Major Bleeding) war in der mit Enoxaparin behandelten Patientengruppe signifikant höher, auch wenn es bei lebensbedrohlichen (intrazerebralen) Blutungen keinen Unterschied gab (Abb. 8).

Zusammenfassend – so Prof. Gulba – stellt Enoxaparin eine sichere und effiziente Alternative zu UFH in der Verwendung als Antikoagulans bei ACS sowie bei der PCI, aber auch bei Thrombolyse dar.

**Prof. Dr. Freek W. A. Verheugt** (Nijmegen, NL) gab als letzter Redner eine Übersicht sowie einen Ausblick zum Thema „Verhinderung eines ischämischen zerebralen Infarkts bei Patienten mit Vorhofflimmern“. „State of the Art“ zur Antikoagulation ist derzeit nach wie vor die Verwendung der Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon, Acenocoumarol oder Warfarin mit dem INR-Zielbereich zwischen 2,0 und 3,0.

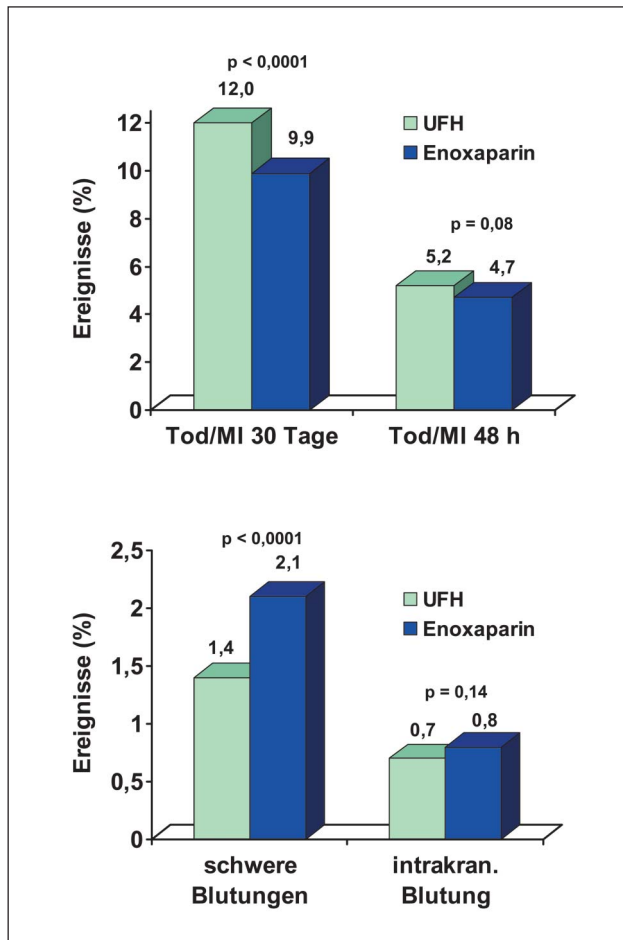


Abbildung 8: EXTRACT-TIMI-25-Ergebnisse

Nach einem Rückblick auf die ersten Vergleichsstudien zwischen Warfarin und Acetylsalicylsäure (ASS/Aspirin) AFASAKK I und II, EAFT, PATAF sowie SPAFT II, welche einerseits Warfarin mit Aspirin und Aspirin mit Placebo in verschiedenen Strategien untersuchten und zusammenfassend vor allem für den älteren Patienten einen signifikanten Vorteil für den Vitamin-K-Antagonisten in der Verhinderung von thrombembolischen Komplikationen ergaben, wurde die aktuell laufende **ACTIVE-** (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events-) Studie diskutiert, die den Einfluß einer Kombinationstherapie von Clopidogrel 75 mg und ASS 100 mg auf das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen untersucht. Diese Studie lief ursprünglich in zwei Armen: ACTIVE-W (ca. 6700 Patienten 1:1 randomisiert) setzte sich zum Ziel, die Gleichwertigkeit der Kombinationstherapie gegenüber einer konventionellen Antikoagulation zu zeigen. Dieser Zweig der Studie wurde jedoch vorzeitig beendet, nachdem eine Zwischenanalyse ein signifikant häufigeres Auftreten des kombinierten primären Endpunktes (zerebraler Insult, systemische Embolien, Myokardinfarkt, Tod vaskulärer Ursache) in der mit Clopidogrel und ASS behandelten Patientengruppe ergeben hatte (5,64 % vs. 3,93 %). Auffällig war – so Prof. Verheugt –, daß dieser Effekt hauptsächlich bei jenen Patienten zu beobachten war, die vor Studieneinschluß bereits mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt worden waren. Hinsichtlich Blutungen gab es keinen Unterschied (2,4 % vs. 2,2 %). ACTIVE-A untersucht mit denselben Endpunkten in einem doppelblin-

den, placebokontrollierten Design, ob bei Patienten mit Kontraindikationen oder Unwillen gegen eine orale Antikoagulation die zusätzliche Gabe von 75 mg Clopidogrel zu einer Therapie mit ASS 100 mg eine Reduktion der thrombembolischen Komplikationen bewirken kann. Im ACTIVE-I-Arm wird die Effektivität einer Behandlung mit dem Angiotensin-Rezeptorantagonisten Irbesartan auf die Verhinderung von rezidivierendem Vorhofflimmern getestet. Prof. Verheugt erwähnte in der Folge den neuen synthetischen Faktor-Xa-Inhibitor Idaraparinux, welcher aufgrund der langen Halbwertszeit einmal wöchentlich subkutan appliziert werden kann und derzeit in der **AMADEUS-Studie** gegenüber Warfarin in der Indikation Vorhofflimmern getestet wird. Weiters erwähnte er Xi-Melagatran, welches in einer Dosierung von 2 × täglich 36 mg in bezug auf den Endpunkt zerebraler Insult und systemische Embolien in den **SPORTIF-III-** und **-V-Studien** gegenüber Warfarin die Kriterien der „non-inferiority“ erfüllte (SPORTIF-III: 1,6 % vs. 2,3 % Ereignisrate/Jahr; SPORTIF-V: 1,6 % vs. 1,2 % Ereignisrate/Jahr) und im Vergleich zu Warfarin seltener schwere Blutungskomplikationen verursachte (SPORTIF-III: 1,3 % vs. 1,8 %; SPORTIF-V: 2,4 % vs. 3,1 %). Als nachteilig erwiesen sich die unter Xi-Melagatran signifikant häufiger aufgetretenen Transaminasenerhöhungen über das Dreifache der Norm (SPORTIF-III: 6,5 % vs. 0,7 %; SPORTIF-V: 6,0 % vs. 0,8 %), für die es bis zuletzt keine eindeutige Erklärung gab. Trotz der Tatsache, daß die pathologischen Leberwerte nach Absetzen der Substanz reversibel waren, wurde das Medikament vor kurzem vom Markt genommen. Ein nur in seltenen Fällen beobachtetes Auftreten dieser Nebenwirkung – so Prof. Verheugt – wird dem neuen oralen Antithrombin Dabigatran nachgesagt, welches derzeit in zwei verschiedenen Dosierungen (110 bzw. 150 mg 2 × tgl.) in der **RELY-Studie** an Patienten mit Vorhofflimmern und einer Indikation für eine antikoagulatorische Therapie gegenüber Warfarin getestet wird. In der bereits durchgeführten **PETRO-Studie** erwies sich Dabigatran als relativ sichere Substanz. Schwere Blutungskomplikationen traten nur in 0,9 % der Fälle auf, wobei die betroffenen Patienten mit der doppelten Dosis behandelt wurden, welche für RELY vorgesehen ist. Leberwerterhöhungen (über das Dreifache der Norm) wurden nur bei 0,7 % der Patienten berichtet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß den Teilnehmern an diesem Nachmittag eine Fülle an Informationen geboten wurde, welche zeigt, wie spannend und in laufender Entwicklung das Thema der antithrombotisch wirksamen Medikation in der Kardiologie ist. Angesichts der kürzlich abgeschlossenen und noch laufenden Studien kann in den nächsten Jahren wieder mit einer Änderung der internationalen Guidelines gerechnet werden. Während für Bivalirudin nach den Ergebnissen der ACUTY-Studie mit einem weit verbreiteten Einsatz in der interventionellen Kardiologie gerechnet werden muß, wird man den neueren synthetisch hergestellten Antithrombinen noch einige Zeit zurückhaltend gegenüberstehen.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Höchtel

3. Med. Abt. mit Kardiologie u. Internistischer Notaufnahme  
Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: thomas.hoechtel@wienkav.at

# 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**