

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Kongressbericht:

**"Antithrombotische Therapie bei
Herzerkrankungen" - 17. November
2007, Schloss Wilhelminenberg, Wien**

Höchtl T

Journal für Kardiologie - Austrian

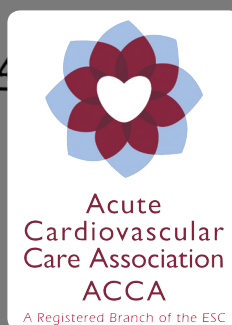
Journal of Cardiology 2008; 15

(3-4), 85-89

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

ARTERIOprotect

AB-LIFE®

Cholesterinsenkung MIT DER KRAFT DES MIKROBIOMS

- Natürliche Cholesterinsenkung
auf Basis von Milchsäurebakterien
- Durch **Verstärkung physiologischer
Stoffwechselprozesse**
- **LDL-C: -14,65 %¹**

Geeignet für PatientInnen:

- mit **leichtem bis mittlerem
Cholesterin-Risiko**
- wenn andere cholesterinsenkende
Maßnahmen nicht möglich sind
- Keine Neben- und Wechselwirkungen
bekannt – **mit Statinen kombinierbar**



 **Sanova**
Gesundheit richtig bewegen

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät) zur diätetischen Behandlung erhöhter Cholesterinwerte.

¹ Fuentes MC et al., Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 9 (2016) 125–135

www.arterioprotect.at

Fortbildungsseminar „Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen“ – 17. November 2007, Schloss Wilhelminenberg, Wien

T. Höchtl

Am 17. November 2007 veranstaltete **Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber** (Vorstand der 3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme des Wilhelminenspitals Wien) gemeinsam mit **Univ.-Prof. Dr. Harald Darius** (Chefarzt der Medizinischen Klinik für Kardiologie, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, D) und **Univ.-Prof. Dr. Karsten Schrör** (Leiter des Departments für Pharmakologie und klinische Pharmakologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, D) eine Fortbildungsveranstaltung, welche zahlreichen interessierten Fachärzten sowie Allgemeinmediziner einen guten Überblick über die „Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen“ bot. Gerade dieser Bereich der Kardiologie unterliegt durch neue Erkenntnisse aus großen multi-zentrischen Studien laufend Änderungen.

Eröffnet wurde dieser spannende Tag durch den Pharmakologen **Prof. Schrör**, welcher über „**Plättchen-Inhibitoren in Forschung und Klinik**“ referierte. Bereits 1990 konnte eine Studie mittels der Messung der spontanen Plättchenaggregation nachweisen, dass bei Patienten nach stattgehabtem Myokardinfarkt die Rate an weiteren thromboembolischen vaskulären Komplikationen und damit an neuerlichen kardial ischämischen Ereignissen mit dem Grad der Hyperreaktivität der Thrombozyten zunahm. Somit ist nachvollziehbar, dass eine Plättchenaggregationshemmung in der Therapie von ACS-Patienten und auch in der Sekundärprävention unumgänglich ist. Während die Thrombozyten auch auf indirektem Wege über Antithrombine gehemmt werden, stehen 3 verschiedene Subgruppen an direkten Plättcheninhibitoren zur Verfügung: Acetylsalicylsäure (ASS, Aspirin) greift als Cyclooxygenase-Hemmer in den Arachidonsäure-Stoffwechsel ein und verhindert somit irreversibel die Bildung des für die Thrombozytenaggregation erforderlichen Thromboxans A₂, Thienopyridine (Clopidogrel, Ticlopidin, Prasugrel) wirken über die Hemmung des proaggregatorischen Adenosindiphosphats (ADP) am P₂Y₁₂-Rezeptor. Die gemeinsame Endstrecke der Thrombozytenaktivierung durch Bindung von Fibrinfäden an den Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor schließlich kann durch die Klasse der sogenannten GPIIb/IIIa-Hemmer unterbrochen werden. Hier unterscheidet man wiederum die niedermolekularen Stoffe (Eptifibatid = Integrilin® und Tirofiban = Aggrastat®) vom Rezeptor-Antikörper Abciximab (Reopro®).

In gemeinsamer Kombination angewendet führen diese 3 Substanzklassen zu einer synergistischen suffizienten Hemmung der Plättchenaggregation. Prof. Schrör konzentrierte sich vor allem auf den Bereich der ADP-Rezeptorantagonisten. Nachdem Ticlopidin ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil samt Neigung zur Bildung von aplastischen Anämien zeigte, ist Clopidogrel mittlerweile weltweit das Thienopyridin der Wahl bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Stent-

implantation. Die empfohlenen Dosierungen liegen bei einer Loading-dose (LD) von 300–600 mg und einer täglichen Erhaltungsdosis von 75 mg bis zu 12 Monate nach stattgehabtem Ereignis. Mittlerweile gibt es auch neue, noch in der klinischen Forschung befindliche Substanzen, wie etwa Prasugrel, AZD 6140 oder das sogar parenteral verfügbare Cangrelor. Vor allem Prasugrel wurde bereits in mehreren Studien untersucht und zeichnet sich im Vergleich zu Clopidogrel durch einen schnelleren Wirkungseintritt sowie durch eine höhere Responderrate aus. Der Grund dafür liegt in dem unterschiedlichen Metabolismus der Substanzen. Während ein Großteil des Clopidogrels durch zahlreiche Esterasen bereits im Gastrointestinaltrakt und in der Leber in inaktive Metaboliten umgewandelt wird und somit nur weniger als 5 % der Substanz als aktiver Metabolit zur Verfügung steht, wird Prasugrel 1:1 ohne Bildung von inaktiven Metaboliten direkt in die aktive Form umgewandelt. Des Weiteren unterliegt die Aktivität des Cytochroms CYP 3A4(5), welches für die aktive Metabolisierung von Clopidogrel verantwortlich ist, starken individuellen Schwankungen, womit sich die hohe Variabilität der Wirksamkeit und die im Vergleich zu Prasugrel deutlich höhere Non-Responderrate erklären lässt. Ergebnisse aus der erst vor kurzem publizierten TRITON-TIMI-38-Studie (Abb. 1) bestätigen die pharmakologischen Daten. In diese Studie wurden Patienten mit ACS eingeschlossen und entweder mit Clopidogrel (300 mg LD/75 mg tgl.) oder mit Prasugrel (60 mg LD/10 mg tgl.) für die Dauer von durchschnittlich 12 Monaten behandelt. Der primär zusammengesetzte Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod/Myokardinfarkt/Schlaganfall) trat bei der mit Prasugrel behandelten Patientengruppe signifikant seltener auf (9,9 % vs. 12,1 %; $p = 0,04$; NNT = 46), wobei sich der Unterschied bereits in den ersten 30 Tagen zeigte. Auch die Rate der aufgetretenen Stentthrombosen konnte durch Prasugrel mehr als halbiert

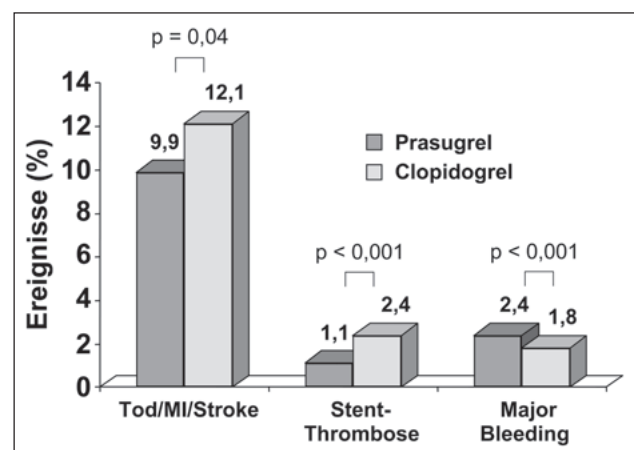


Abbildung 1: Ergebnisse aus der TRITON-TIMI-38-Studie

werden (1,1 % vs. 2,4 %; $p < 0,001$). Die bessere Wirksamkeit ging allerdings auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher (TIMI Major Non CABG Bleeding 2,4 % vs. 1,8 %; $p = 0,03$). In einer Subgruppenanalyse konnte v. a. für Diabetiker ein deutlicher Nutzen bei der Verwendung von Prasugrel nachgewiesen werden (primärer Endpunkt 12,2 % vs. 17,0 %; $p < 0,001$), wobei diese Patienten anscheinend keinem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt waren (2,5 % vs. 2,6 %). Anders wiederum bei Patienten mit akut notwendiger Bypassoperation, denn diese waren unter Prasugrel einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt. Insgesamt kann gesagt werden, dass etwa 80 % des Patientengutes mit ACS von der Verwendung von Prasugrel profitieren könnte. Trotz der besseren Ergebnisse muss aber generell Kritik am Studiendesign geübt werden, gab es doch durch die Notwendigkeit der Kenntnis der Koronarmorphologie vor Randomisierung eine gewisse Präselektion des Patientengutes. Darüber hinaus ergab sich für Clopidogrel durch die späte Gabe am Kathetertisch einerseits und durch die Verwendung der niedrigeren LD von 300 mg andererseits *ex ante* ein eindeutiger Nachteil, auch wenn erst kürzlich die PRINCIPLE-TIMI-44-Studie zeigen konnte, dass auch die Verwendung einer „High Loading-dose“ von 600 mg Clopidogrel eine weitaus geringere Plättchenhemmung bewirkt als die Gabe von 60 mg Prasugrel.

Abschließend erwähnte Prof. Schrör die derzeit in der PLATO-Studie gegenüber Clopidogrel getestete Substanz AZD 6140, welche pharmakologisch zwar nicht zu den Thienopyridinen zu zählen ist, jedoch eine potente reversible Hemmung des P2Y12-Rezeptors bewirkt. Mit einer Halbwertszeit von 12 Stunden muss es 2-mal tägl. verabreicht werden. Weiters wurde das orale Antithrombin SCH 530348 genannt, welches in der Dosierung von 40 mg bereits nach 2 Stunden eine mehr als 80%ige Thrombozytenfunktionshemmung bewirkt.

Als nächstes Thema wurde die **Bedeutung sowie der klinische Einsatz von Antithrombinen** ausführlich von Prof. Darius behandelt. Zuerst sprach er über die nach wie vor meistverbreiteten Substanzen unfractioniertes (UFH) und niedermolekulares Heparin (NMH). Während bei ST-Hebungs-Myokardinfarkten (STEMI) nach wie vor UFH verwendet wird, ist der Einsatz von NMH – und hier vor allem das am meisten in klinischen Studien erforschte Enoxaparin – bei allen anderen Formen des akuten Koronarsyndroms Mittel der Wahl. Einige Vorteile des NMH, wie die fehlende Notwendigkeit von Gerinnungskontrollen sowie die höhere Bioverfügbarkeit und die geringere unspezifische Bindung an Plasmaproteine mit der konsekutiv geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der gefürchteten HIT-2 (Heparin-Induzierten-Thrombopenie Typ II), wurden genauso erwähnt wie das sich nachteilig auswirkende erhöhte Blutungsrisiko v. a. bei älteren Patienten oder Niereninsuffizienz sowie bei Kumulation durch gleichzeitige Verwendung eines Heparinbolus (UFH) periinterventionell. Somit sollte ein „Crossover“ der beiden Antithrombine tunlichst vermieden werden, wie zuletzt die SYNERGY-Studie beweisen konnte. Obwohl mittlerweile auch die STEEPLE-Studie Daten zum sicheren und effektiven periinterventionellen Gebrauch von Enoxaparin als i.v.-Einmalgabe von 0,5 mg/kg KG (bzw. 0,75 mg/kg KG) lieferte, bleibt die Skepsis bei vielen Interventionisten beste-

hen, welche aus Sorge einer Katheterthrombose bei mit NMH vorbehandelten Patienten UFH verabreichen und so die möglichen Folgen dieses Crossovers akzeptieren.

Mittlerweile gibt es allerdings eine Reihe neuer, z. T. erst in laufenden klinischen Studien getesteter Substanzen: so z. B. die Gruppe der Pentasaccharide. Während Studien mit Idraparinux hinsichtlich der Verhinderung von thromboembolischen Komplikationen bei Vorhofflimmern trotz der praktischen, nur einmal wöchentlich notwendigen, subkutanen Anwendung wegen einer höheren Inzidenz an Blutungskomplikationen vorzeitig beendet werden mussten, erzielte der Faktor-Xa-Hemmer Fondaparinux nach Auswertung der MICHELANGELO OASIS-Studien sogar den Einzug in die aktuellen Guidelines zur Behandlung des akuten Koronarsyndroms (Klasse I). In OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) 5, einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen „Non-inferiority“-Studie, erhielten etwa 20.000 Patienten mit Nicht-ST-Hebung-ACS alternativ zu körpereigenem Enoxaparin 1 × tgl. 2,5 mg Fondaparinux subkutan verabreicht. Beim primären Endpunkt (Tod/Myokardinfarkt/rezidivierende AP) nach 9 Tagen konnte zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied beobachtet werden (Enoxaparin 5,7 %, Fondaparinux 5,8 %; HR 1,01). Nach 30 (2,9 % vs. 3,5 % mit Enoxaparin; HR 0,83; $p = 0,02$) bzw. nach 180 Tagen (5,8 % vs. 6,5 %; HR 0,89) ergaben sich jedoch bessere Ergebnisse für das Pentasaccharid (Abb. 2), was vor allem auf die signifikant niedrigere Blutungsrate unter Fondaparinux zurückgeführt wurde (2,2 % vs. 4,1 %; HR 0,52; $p < 0,001$), eine das „Lang-

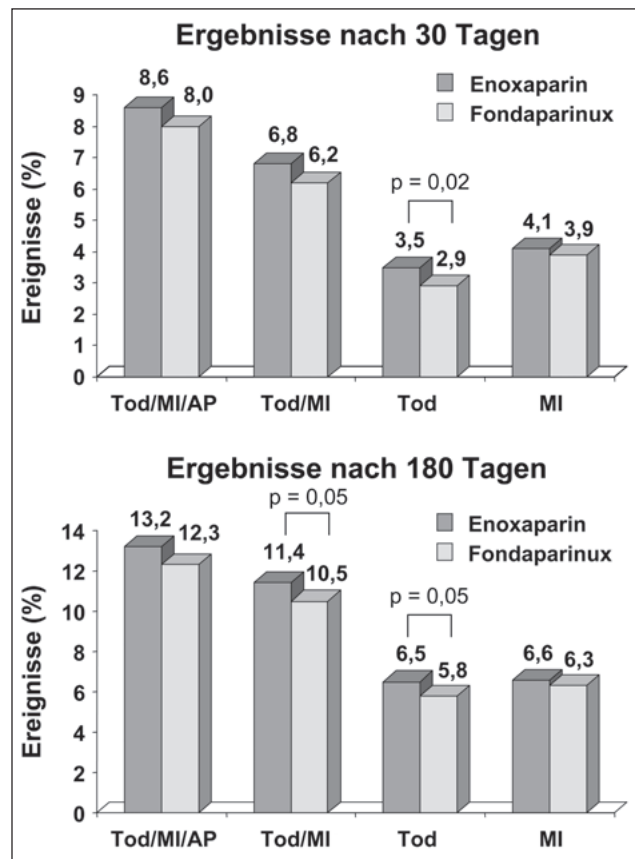


Abbildung 2: Ergebnisse der OASIS-5-Studie

zeit-Outcome“ von Patienten mit signifikanter KHK nachweislich ungünstig beeinflussende Komplikation. Auch hier sind – so Prof. Darius – die Ergebnisse nur mit Vorsicht zu betrachten, denn einerseits wurde Enoxaparin in Volldosis auch niereninsuffizienten Patienten bis zu einer Kreatinin-clearance < 30 ml/min. verabreicht, andererseits war die zusätzliche Gabe eines Heparinbolus (2000 IE) erlaubt (Cross-over!!), nachdem unter Fondaparinux vermehrt Katheterthromben gemeldet wurden. Beide Faktoren könnten sich nachteilig für das NMH ausgewirkt und zur Überlegenheit von Fondaparinux mit beigetragen haben.

Schließlich erwähnte Prof. Darius auch das vor allem in den USA bereits routinemäßig verwendete direkte Antithrombin Bivalirudin. Diese Substanz zeigte in zahlreichen Studien bereits bei gleicher Wirksamkeit wie Heparine ein geringeres Auftreten von Blutungskomplikationen, was auf die kurze Halbwertszeit und damit auf die fehlende Kumulation bei Nierenpatienten zurückzuführen ist. Darüber hinaus erweist sich die Substanz vor allem dadurch vorteilhaft, dass auch im Thrombus gebundenes Thrombin erreicht und antagonisiert werden kann. In der bei Hochrisiko-ACS-Patienten angewendeten ACUITY-Studie wurde Bivalirudin in verschiedenen Subgruppen in optionalem Gebrauch mit GPIIb/IIIa-Antagonisten gegenüber der fixen Kombination von UFH bzw. NMH mit GPIIb/IIIa-Antagonisten in Bezug auf das Auftreten des gemeinsamen Endpunktes (Tod/Myokardinfarkt/dringende Revaskularisierung nach 30 Tagen) untersucht. Erstaunlicherweise zeigte Bivalirudin bei gleichzeitiger Verwendung eines GPIIb/IIIa-Antagonisten weder eine signifikante Reduktion der Blutungskomplikationen noch einen Unterschied im Outcome der Patienten gegenüber den Heparinen. Allerdings erzielte das direkte Antithrombin in alleiniger Anwendung beinahe eine 50%ige Reduktion im Auftreten von schweren Blutungskomplikationen (3,0 % vs. 5,7 %) sowie eine 14%ige relative Risikoreduktion des primären Endpunktes (10,1 % vs. 11,7 %; $p = 0,015$) (Abb. 3). Interessanterweise war dieser Unterschied jedoch nur dann zu beobachten, wenn die Patienten eine suffiziente Vorbehandlung mit Clopidogrel/Aspirin erhalten hatten.

Anschließend stellte Prof. Darius eine Gruppe von oralen Faktor-Xa-Antagonisten vor (Rivaroxaban, Apixaban, LY517717, YM150, DU 176b, PRT 054021). Rivaroxaban zeichnet sich durch eine hohe Bioverfügbarkeit und eine hohe selektive Wirkung aus, interagiert kaum mit anderen Arzneimitteln und unterliegt derzeit einer Dosisfindung für Patienten mit akutem Koronarsyndrom in der ATLAS-ACS-TIMI-46-Studie. Apixaban wird derzeit in der APPRAISE-1-Studie in 4 verschiedenen Dosierungen über einen Zeitraum von 26 Wochen hinsichtlich Sicherheit bei Patienten mit ACS untersucht.

Als nächstes Thema wurde von allen Referenten gemeinsam die Rolle der **Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten** diskutiert. Präsentiert wurden unter anderem Ergebnisse der APEX-AMI-Studie, die sich primär nicht mit der Rolle der GPIIb/IIIa-Rezeptorhemmer, sondern mit der Verhinderung eines Reperfusionsschadens durch die Verwendung des intravenös zu verabreichenden Komplementrezeptorhemmers Pexelizumab bei Patienten mit akutem STEMI beschäftigen wollte. Nachdem das Studienziel jedoch verfehlt wurde und kein Unterschied zur Placebogruppe festgestellt werden konnte, betrachtete man in einer Subanalyse die Auswirkungen des unterschiedlichen Zeitpunktes in der Verabreichung von GPIIb/IIIa-Antagonisten. In 69,4 % der Fälle wurde Abciximab verwendet (28,7 % Eptifibatid, 6,6 % Tirofiban), und in 28,3 % der Fälle wurde mit der Therapie bereits innerhalb von 37 Minuten vor Beginn der Angiographie begonnen. Unter der frühen Verabreichung der GPIIb/IIIa-Antagonisten kam es sowohl zu einer signifikant geringeren Mortalität als auch zu einer häufigeren Rückbildung der infarkttypischen EKG-Veränderungen. Es kam aber nicht zu einem initial bereits häufigeren TIMI-2/3-Fluss im entsprechenden Infarktgefäß. Interessanterweise resultierte der Gebrauch von GPIIb/IIIa-Antagonisten in dieser Analyse nicht mit einer höheren Inzidenz an Blutungskomplikationen. Anders z. B. in der am ESC 2007 in Wien präsentierten FINESSE-Studie: bei einer früheren Gabe der Thrombozytenhemmer lediglich ein stark erhöhtes Blutungsrisiko (schwere Blutungen 4,8 % vs. 2,6 %; $p = 0,025$) ohne erkennbarem Benefit für den Patienten hinsichtlich primärem Endpunkt (9,8 % vs. 10,7 %; $p = 0,55$). Somit stehen sich kontroverielle Aussagen aus verschiedenen (retrospektiven und prospektiven) Studien gegenüber, wobei auch die Daten aus dem „Euro Transfer Register“ noch etwas zur Verwirrung beitragen können. Hier wurde an 1650 Patienten gezeigt, dass eine frühere Gabe von GPIIb/IIIa-Antagonisten die Anzahl der Todesfälle bzw. Myokardinfarkte in den ersten 30 Tagen beinahe um 50 % reduziert, während die Blutungskomplikationen erwartungsgemäß fast verdoppelt wurden. Damit ist die Frage bis dato noch immer ungeklärt – so Prof. Huber –, zu welchem Zeitpunkt mit GPIIb/IIIa-Antagonisten begonnen werden soll. Im Moment scheint die derzeitige Datenlage darauf hinzudeuten, dass die Verwendung der Substanzen bei Hochrisikopatienten (Troponin positiv) vorteilhaft ist, es aber hinsichtlich Effektivität keinen Unterschied macht, ob man erst im Herzkatheterlabor oder bereits früher damit beginnt. Eine wichtige Antwort auf diese Frage könnte schließlich die EARLY-ACS-Studie liefern, die bei ACS-Patienten die frühe Gabe von Integrilin (Eptifibatid) mit einer Bail-out-Gabe am Kathetertisch vorgeht.

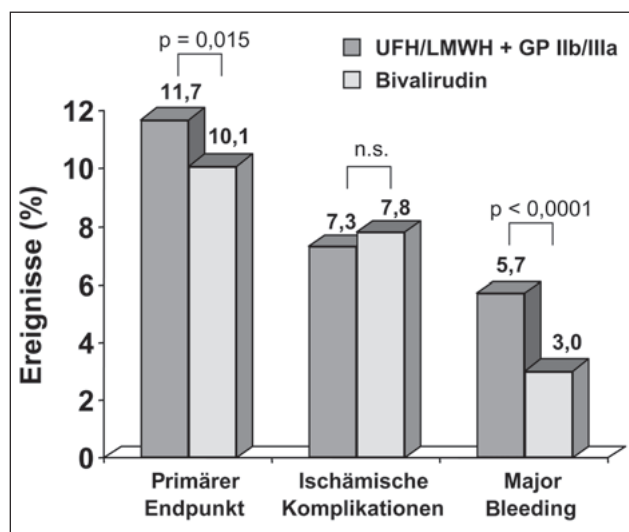


Abbildung 3: Daten aus der ACUITY-Studie

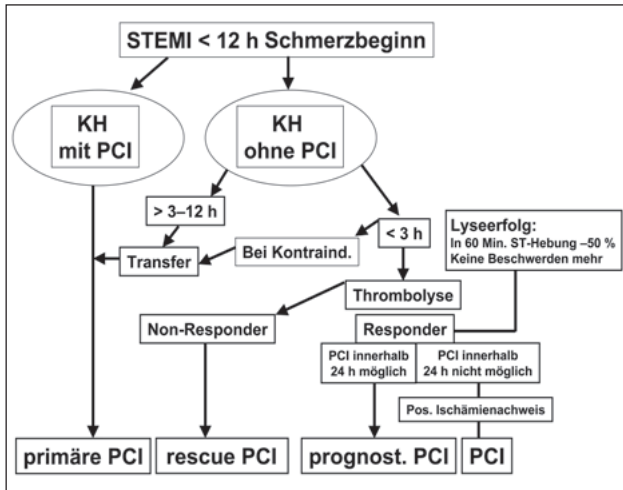


Abbildung 4: Reperusionsstrategien bei ST-Hebungs-Myokardinfarkt

Im Anschluss präsentierte **Prof. Huber** eine Übersicht über das **STEMI-Netzwerk in Wien** und gab Einsicht in die aktuellen Reperusionsstrategien bei Patienten mit akutem ST-Hebungsinfarkt. Höchstes Ziel bei diesem Krankheitsbild bleibt, die möglichst schnelle Reperfusion des durch den Infarkt vor ischämischem Untergang bedrohten Myokards zu erzielen – entweder mittels thrombolytischer Therapie oder mittels der schnellen interventionellen Diagnostik und Therapie (primäre PCI). Für welche Strategie man sich entscheiden sollte, zeigt Abbildung 4: Prinzipiell kann empfohlen werden, dass in Krankenhäusern mit interventioneller Kardiologie immer eine primäre PCI durchgeführt werden sollte. Sollte der Patient innerhalb der ersten 3 Stunden nach Schmerzbeginn in ein Nicht-Katheter-Spital eingeliefert werden, ist eine Lyse dann die Therapie der Wahl, wenn eine primäre PCI nicht binnen 90 Minuten ab Diagnosestellung durchgeführt werden kann, da in diesem kurzen Zeitfenster noch am meisten Myokard gerettet werden kann, so Prof. Huber. Im Anschluss an eine Lysetherapie (unmittelbar nach Initiierung der Lyse substanz) sollte man den Patienten in ein Zentrum für interventionelle Kardiologie transferieren, um sich die Möglichkeit einer „rescue PCI“ im Falle eines Lyseversagens offen zu halten. Bei Ansprechen auf die thrombolytische Therapie (Rückgang der Beschwerden, ST-Streckenresolution > 50 % in der ersten Stunde) kann dann in den nächsten 24 Stunden eine Koronarangiographie und gegebenenfalls eine PCI durchgeführt werden (elektive PCI). Eine sogenannte „facilitated PCI“ in den ersten 6 Stunden nach erfolgreicher Lyse sollte jedoch nicht durchgeführt werden, weil die Patienten dadurch einem erhöhten Risiko ausgesetzt wären (ASSENT-4-Studie: höhere Mortalität). Wird der Patient mit einem Schmerzdelay zwischen 3 und 12 Stunden vorstellig, gilt der Grundsatz, dass eine primäre PCI einer Lysetherapie in der Regel überlegen ist, auch wenn die Zeitverzögerung vom ersten medizinischen Kontakt (EKG, Diagnosestellung) bis zur Katheterintervention etwas länger als die angestrebten 90 Minuten dauert. Selbst in einer Großstadt wie Wien sind diese vorgegebenen Zeiten leider nicht immer leicht einzuhalten, obwohl es eine gute Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Krankenhäusern und der Wiener Rettung (Erstkontakt, Diagnose und Triage) gibt und wochentags neben dem AKH-Wien jeweils eines von 5 weiteren Schwerpunktkrankenhäusern rund um

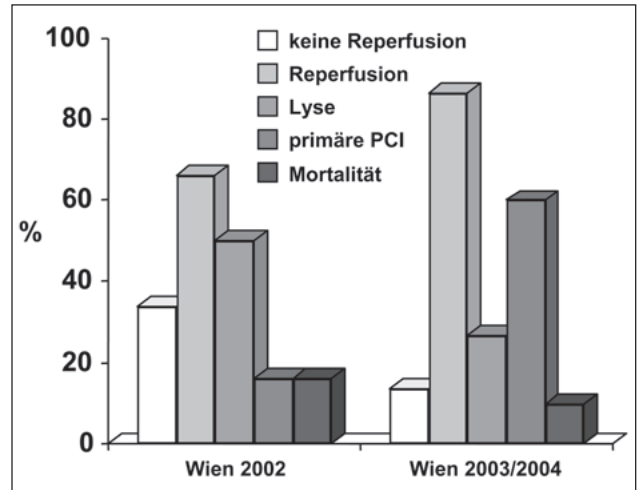


Abbildung 5: Daten aus dem Vienna STEMI Register (nach [Kalla et al. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). Circulation 2006; 113: 2398–405] mit Genehmigung des Autors)

die Uhr Katheterinterventionen anbietet (derzeit übernimmt das AKH alleine die Wochenendbetreuung der Infarktpatienten, was immer wieder zu Engpässen und einer starken Überlastung der Dienstmannschaft führt; das Vorhandensein eines zweiten offenen Katheterlabors wird seit längerem gefordert!). Auf diese Art und Weise sowie nach Implementierung der jeweils aktuell gültigen Guidelines in die Versorgung der Patienten konnte in den vergangenen Jahren die Rate der Patienten ohne jegliche Reperfusionstherapie von 34 % auf 13,4 % gesenkt werden. Abbildung 5 zeigt die Änderung der Behandlungsstrategien bei Wiener STEMI-Patienten und die Auswirkung auf das Outcome der Patienten in einer Beobachtungsphase von 2 Jahren. Die Gesamtmortalität im Krankenhaus (mitgerechnet werden hier auch die Patienten, die keiner Reperusionsmaßnahme zugeführt werden konnten) konnte von 16 % auf 9,5 % gesenkt werden. In der Behandlung der STEMI-Patienten hat die prähospital Lyse in den vergangenen Jahren prozentuell zugenommen, obwohl aufgrund der immer besseren Organisation der Anteil der Lysepatienten insgesamt auf ca. 20 % gefallen ist. Ebenfalls interessant wäre auch bei der primär interventionellen Behandlung des STEMI die Frage nach dem optimalen Beginn der Verabreichung von GPIIb/IIIa-Antagonisten. Während die einzige prospektive, randomisierte Studie (FINESSE) hier keinen Bedarf für einen frühzeitigen Einsatz von Abciximab oder der Kombination Abciximab+1/2 Lytikum zeigte, haben Register und Metaanalysen (beide statistisch weniger aussagekräftig) positive Effekte für eine frühe Verwendung von Abciximab (schon in der Rettung oder in der Notaufnahme vs. Verwendung erst im Herzkatheterlabor) ergeben. Darüber hinaus wird die CIPAMI-Studie die Sinnhaftigkeit einer prähospitalen Verabreichung von Clopidogrel (mit 600 mg „Loading-dose“) untersuchen. Generell liegt der Mittelwert in der Zeit vom Schmerzbeginn bis zur Reperfusion in Wien bei etwa 4 Stunden, der Mittelwert der Zeit zwischen Diagnosestellung und primärer PCI liegt bei ca. 80 Minuten (und damit innerhalb der geforderten Zeitspanne von 90 Minuten). Weitere Herausforderungen stellen in diesem Zusammenhang eine noch bessere Öffentlichkeitsarbeit dar (Beispiel: Aktion „Schachdem-Herzod“), um die Patienten auf die Möglichkeit eines akuten

Koronarsyndroms bei entsprechend typischem Beschwerdebild zu sensibilisieren und so das patientenbezogene „Delay“ bis zum ersten medizinischen Kontakt zu verkürzen.

Ein weiterer interessanter Punkt der Tagesordnung beschäftigte sich mit dem Thema **Vorhofflimmern**. Um das Risiko eines Schlaganfalls durch Embolisierung von thrombotischem Material aus dem Bereich der Herzvorhöfe zu minimieren, bedarf es einer suffizienten Antikoagulation – in der Regel mit Cumarin-Derivaten. Erst kürzlich zeigte der vorzeitig beendete W-Arm der ACTIVE-Studie, dass eine Kombinationstherapie mit den Plättchenhemmern ASS und Clopidogrel der konventionellen Gabe von Marcoumar in der Vermeidung dieser unerwünschten Komplikation deutlich unterlegen ist (5,64 % vs. 3,93 %; primärer zusammengesetzter Endpunkt aus Stroke, systemische Embolien, Myokardinfarkt, Tod vaskulärer Ursache). Vor allem waren jene Patienten benachteiligt, welche vorher aus diesem Grund bereits auf orale Antikoagulation (OAC) gesetzt waren und mit dieser Therapie gut umgehen konnten. In neuerer Zeit wird allerdings weiter nach möglichen Alternativen zur OAC gesucht, wobei hier besonders die Gruppe der oral verfügbaren Antithrombine zu nennen wäre. Nachdem die SPORTIF-Studien zwar für Ximelagatran in Bezug auf Effektivität (primärer Endpunkt Stroke und systemische Embolien) vergleichbar gute Ergebnisse wie für Warfarin finden konnten, verlor die Substanz aufgrund beträchtlicher Transaminasen-Erhöhungen die Zulassung. Mit dem neuen Dabigatran(etexilat) dürfte nunmehr ein diesbezüglich verträglicheres Medikament Einzug in die Welt der klinischen Studien gehalten haben; so wird es etwa derzeit in der RELY-Studie in 2 verschiedenen Dosierungen (110 mg, 150 mg 2 × tgl.) bei Patienten mit Vorhofflimmern gegenüber Warfarin getestet. Die orale Antikoagulation bei Vorhofflimmern wird oft allerdings erst dann wirklich zum Problem, wenn andere, die Blutgerinnung beeinflussende oder plättchenhemmende Medikamente verabreicht werden sollen.

Bei elektiven Eingriffen wie etwa einer Operation oder einer aufgrund Belastungsangina durchzuführenden PCI sollte die Antikoagulation mit Marcoumar vorerst pausiert (bis zu einem INR-Wert von < 1,8) und dann auf niedermolekulares Heparin oder unfraktioniertes Heparin umgestellt werden. Wenn eine OAC unbedingt erforderlich ist (bei Patienten mit erhöhtem Tromboembolierisiko, z. B. nach künstlichen Herzklappen oder bei Patienten mit Vorhofflimmern und St.p.-Insult) sollte primär überlegt werden, ob im Rahmen einer Intervention eine Stentimplantation überhaupt nötig ist (in vielen Fällen könnte eine reine Ballondilatation ebenfalls effektiv sein). Sollte ein Stent benötigt werden, würde die Wahl primär auf einen Bare metal-Stent (BMS) fallen, da in diesem Falle nur eine relativ kurze Kombinationstherapie mit Aspirin, Clopidogrel und der OAC (im untersten Wirkungsbereich gehalten) von ca. 3–4 Wochen erforderlich ist. Bei einem Drug eluting-Stent (DES) müsste man von einer zumindest 3-monatigen „triple therapy“ ausgehen, was wiederum das Blutungsrisiko empfindlich steigert. Nach Absetzen von Clopidogrel kann die orale Antikoagulation wieder fortgesetzt werden.

Auch über DES wurde in der Öffentlichkeit in letzter Zeit öfters diskutiert, vor allem, dass deren Verwendung mit einer erhöhten Mortalität einhergehen würde. Faktum ist, dass durch die Verwendung von DES die Wahrscheinlichkeit einer Restenose abnimmt, welche bei BMS bei 15–30 % liegt. Vor allem späte Stentthrombosen dürften bei DES auftreten, weswegen unbedingt eine mindestens 12 Monate dauernde Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel durchzuführen ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die hohe individuelle Variabilität der Clopidogrel-Wirkung oder eine Resistenz auf ASS/Clopidogrel einen negativen Effekt zeigen und das Auftreten einer Stentthrombose begünstigen. Mit der weiteren Klärung des späten Auftretens einer Stentthrombose beschäftigt sich u. a. derzeit die PROTECT-Studie, welche 2 DES (Endeavor® vs. Cypher®) miteinander über einen Zeitraum von 3 Jahren vergleicht.

Mit der Frage, welche **Antithrombotika im Fall einer Schwangerschaft** gegeben werden dürfen, beschäftigte sich schließlich **Prof. Schrör**. Allgemein gesprochen besteht in der Schwangerschaft eine physiologisch bedingte Hyperkoagulopathie mit einem Risiko für thromboembolische Zwischenfälle bis zu 2 %, wobei dieses Risiko bei bereits anamnestisch bekannter thrombophiler Neigung auf bis zu 12 % ansteigt. Je nach Risikostratifizierung sind zur Antikoagulation während der Schwangerschaft die Gruppe der Heparine (UFH, NMH) zugelassen. Cumarin-Derivate sind aufgrund der hohen Teratogenität (Warfarin-Embryopathie mit bis zu 30 % Fehlbildungen, 15–55 % Fehlgeburten) in den Schwangerschaftswochen 6–12 kontraindiziert. Hingegen liegt gegenüber Aspirin keine Warnung bei Schwangerschaft vor. Für Clopidogrel und alle neueren antithrombotischen Substanzen in klinischer Testung gibt es keinerlei Erfahrungen in der Schwangerschaft und daher auch keine eindeutigen Empfehlungen.

Zusammenfassend erhielten bis zu 100 Zuhörer an diesem Samstag eine Fülle an Informationen und ein „Update“ zur antithrombotischen Medikation bei kardialen Krankheitsbildern auf dem neuesten Stand der Wissenschaft. Trotz zahlreicher neuer Ergebnisse aus internationalen Studien sind viele Fragen nach wie vor ungeklärt, womit dieses Gebiet in der Kardiologie spannend bleibt.

Die Fortbildung zum Thema „Antithrombotische Therapie bei kardialen Erkrankungen“ im Rahmen der kardiologischen Fortbildungsseminare Schloss Wilhelminenberg fand nun schon zum 5. Mal in Folge statt und wird wegen ihrer hohen Akzeptanz auch im Jahr 2008 von Prof. Huber und Prof. Darius organisiert werden (**Termin: 22. November 2008**).

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

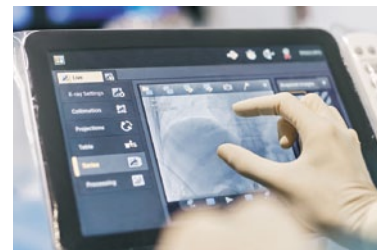
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues 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](#)