

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Kongressbericht: Plättchenhemmung

- Praktische Relevanz. Im Rahmen
der Jahrestagung 2009 der ÖKG

Salzburg, 3.-6. 6. 2009

Mulac K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2010; 17

(3-4), 118-122

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



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

Kongressbericht: Plättchenhemmung – Praktische Relevanz

Im Rahmen der Jahrestagung 2009 der
Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft, Salzburg, 3.–6. 6. 2009

K. Mulac

Unter dem Vorsitz von **Prof. Dr. H. Darius**, Berlin, und **Univ.-Doz. Dr. A. Nissner**, Wien, sprach Frau **Dr. J. Siller-Matula**, Wien, zum Thema „**Indikationen für Plättchen-Inhibitoren in der Primär- und Sekundärprävention**“.

Zu Beginn wurde kurz die Bedeutung der Plättchen bei der koronaren Herzkrankheit (stabile KHK, akutes Koronarsyndrom [ACS – instabile Angina pectoris und Myokardinfarkt]) erläutert. Zahlreiche Substanzen (Thrombin, Adenosindiphosphat [ADP], Thromboxan A₂ [TXA₂], Epinephrin, Serotonin, Kollagen usw.) docken an ihre Rezeptoren am Thrombozyten an und aktivieren diese. Die gemeinsame Endstrecke ist dann der aktivierte GlykoproteinIIb/IIIa-Rezeptor (GPIIb/IIIa-R), der sich über Fibrinogen und andere Proteine (Vibronectin) mit einem GPIIb/IIIa-R anderer Thrombozyten verbindet und so einen Plättchenthrombus bildet. Zu den Plättcheninhibitoren zählen Aspirin, die P2Y₁₂-Rezeptorinhibitoren (Ticlopidin, Clopidogrel und Prasugrel) und die GPIIb/IIIa-Rezeptorinhibitoren (Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid).

Aspirin führt zu einer irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase 1 (COX-1) und verhindert so die Bildung von TXA₂ aus der Arachidonsäure. In einer Metaanalyse von über 95.000 Patienten [Antithrombotic Trialists Collaboration. Lancet 2009; 373: 1849–60] kam es in der Primärprävention zu einer 5-fachen Risikoreduktion für ACS bei Koronarpatienten. Das Risiko für große Blutungen nahm allerdings um das 3-Fache zu. Alle Patienten mit nachgewiesener KHK sollen in der Primärprävention lebenslang 75–150 mg Aspirin erhalten. Gleiches gilt für asymptomatische Patienten mit einem 10-Jahres-Risiko für eine KHK von $\geq 10\%$. Auch in der Sekundärprävention nach stattgehabtem vaskulärem Ereignis sollten 75–150 mg Aspirin täglich lebenslang eingenommen werden.

Die Thienopyridine (Ticlopidin, Clopidogrel und Prasugrel) binden irreversibel an den P2Y₁₂-Rezeptor der Thrombozyten und blockieren so die Wirkung von ADP. Ticlopidin gilt als Ersatzpräparat bei Clopidogrelunverträglichkeit, es weist aber deutlich mehr Nebenwirkungen (gastrointestinal, Neutropenie) auf. Clopidogrel ist der Goldstandard unter den Thienopyridinen. In der Primärprävention wird es bei Aspirinunverträglichkeit verwendet. In der Sekundärprävention wird es gemeinsam mit Aspirin beim akuten Koronarsyndrom nach einer perkutanen Koronarintervention mit oder ohne Stentimplantation und bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit verabreicht. Die zusätzliche Gabe von Clopidogrel zu Aspirin führte in der CURE-Studie (Patienten mit ACS \pm Intervention) im Vergleich zur alleinigen Gabe

von Aspirin zu einer 20%igen Risikoreduktion (Insult, Myokardinfarkt, c.v. Tod) bei einem Follow-up von 12 Monaten. Durch Aspirin alleine kommt es bei ACS-Patienten somit zu einer relativen Risikoreduktion von 22 %. Durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel sinkt das Risiko um weitere 20 %. Auch in der CLARITY-Studie konnte durch die Gabe von Clopidogrel das relative Risiko um 20 % gesenkt werden. In der PCI-CURE-Studie (ACS-Patienten mit Intervention) wurde das Risiko für Komplikationen (c.v. Tod, Myokardinfarkt, dringliche Zielgefäßrevaskularisation) bis 30 Tage sogar um 31% reduziert. Schließlich zeigte auch die CREDO-Studie eine relative Risikoreduktion von 27 %.

Prasugrel ist bei ACS-Patienten, die sich einer PCI unterziehen, indiziert. Als Kontraindikationen gelten eine Schlaganfall- oder TIA-Anamnese sowie eine schwere Leberfunktionsstörung. In der TRITON-TIMI-38-Studie (Patienten mit NSTEMI) kam es beim Vergleich zwischen Clopidogrel und Prasugrel zu einer signifikanten Reduktion ($p = 0,0004$; HR: 0,81; NNT = 46) von c.v. Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall zugunsten von Prasugrel (12,1 % vs. 9,9 %). Allerdings traten größere Blutungen unter Prasugrel signifikant häufiger auf (2,4 % vs. 1,8 %; $p = 0,03$; HR: 1,32; NNH = 167).

Thienopyridine sind sogenannte Prodrugs und bedürfen einer Aktivierung durch Cytochrom P450 3A4 in der Leber, wobei bei Clopidogrel 85 % der Substanz als inaktive Metabolite vorliegen. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass durch eine höhere Startdosis von Clopidogrel MACE („major adverse cardiovascular events“) signifikant ($p < 0,0001$; OR: 0,34) gesenkt werden können, das Blutungsrisiko stieg dabei nicht an. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (PPI, Protonenpumpeninhibitor) reduziert die günstigen Antiplättcheneffekte von Clopidogrel. Dies soll für Pantoprazol und Esomeprazol nicht gelten.

GlykoproteinIIb/IIIa-Rezeptoren spielen eine zentrale Rolle bei der Thrombozytenaggregation. Studien haben gezeigt, dass $\geq 80\%$ der ca. 80.000 GPIIb/IIIa-Rezeptoren pro Thrombozyt inhibiert sein müssen, um eine Thrombusbildung zu verhindern. Klinisch werden 3 GPIIb/IIIa-R-Inhibitoren verwendet. Abciximab ist ein Antikörper mit einer HWZ von 30 Minuten (min). Bei chronischer Niereninsuffizienz (CNI) braucht keine Dosisreduktion durchgeführt zu werden. Tirofiban ist ein Nicht-Peptid, seine HWZ beträgt 1,8 Stunden, eine Dosisanpassung muss bei CNI erfolgen. Die dritte Substanz ist Eptifibatid, ein zyklisches Peptid mit einer HWZ von 2,5 Stunden, eine Dosisanpassung ist bei CNI durchzuführen. Abciximab wird bei akutem ST-Hebungsinfarkt und primärer PCI verabreicht, weiters im Rahmen von „Bail out-“ Situatio-

nen nach Interventionen (langsamer antegrader Kontrastmittelfluss, sichtbare Thromben, „No-reflow-Phänomen“). Es wird ein Bolus von 0,25 µg/kg KG und eine Dauerinfusion von 0,125 µg/kg/min für bis zu 24 Stunden gegeben. Die Gabe von Tirofiban erfolgt bei instabiler Angina pectoris oder NSTEMI mit geplanter PCI. Es werden 0,4 µg/kg KG über 30 min und dann eine Dauerinfusion von 0,1 µg/kg/min für bis zu 48–96 Stunden verabreicht. Tirofiban kann bei geplanter primärer PCI bei STEMI schon vor dem Herzkatheter in höherer Dosis (25 µg/kg KG als Bolus; 0,15 µg/kg als Dauerinfusion über 18 Stunden) erfolgreich (On-TIME-2-Studie) gegeben werden. Die Indikation für Eptifibatid besteht bei instabiler Angina pectoris oder NSTEMI bei geplanter PCI. Es erfolgt ein Doppelbolus von 180 µg/kg KG für 3 min, gefolgt von einer Dauerinfusion von 2 µg/kg/min für bis zu 72 Stunden. In der ACUITY-Studie wurden UFH/Enoxaparin + GPIIb/IIIa-R-Inhibitor vs. Bivaluridin + GPIIb/IIIa-R-Inhibitor vs. Bivaluridin verglichen. Alle 3 Therapieschemata waren gleich effizient in der Reduktion des kombinierten Endpunktes.

Prof. Dr. Schrör, Düsseldorf, sprach über das Thema „Kann man die Plättchenfunktion messen?“

200–400 Millionen Thrombozyten sind bei einer Lebenszeit von ca. 1 Woche in 1 ml Blut vorhanden. Die diskoidale Ruheform wird durch Antiplättchenfaktoren aus dem Endothel (Prostacyclin, NO, Adenosin) aufrecht erhalten. Bei Endothelschädigung erfolgt eine Aktivierung (Formwandel) mit nachfolgender Aggregatbildung. Dies ist der Ausgangspunkt einer Thrombusbildung und der Ort der Thrombinsynthese im arteriellen System. Plättchen sind die Hauptquelle der Thromboxanbildung. Sie speichern ADP, Serotonin, Inhibitoren der Fibrinolyse (PAI-1) und mitogene Substanzen (PDGF), welche sie bei Sekretion freigeben.

Trip et al. [NEJM 1990; 322: 1549–54] konnten nachweisen, dass die spontane Plättchenreaktivität mit dem ereignisfreien Überleben nach einem akuten Myokardinfarkt korreliert. Bei negativer spontaner Plättchenreaktivität verstarben signifikant weniger Patienten. Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris ist die Thrombozytenhyperreaktivität durch Stimulation mit ADP im Vergleich zu einer Kontrollgruppe deutlich erhöht und damit auch die Freisetzung von P-Selektin bzw. die Fibrinogenbindung. Prof. Schrör erklärte dann die verschiedenen Labortests zur Beurteilung der Plättchenfunktion, ihre Durchführung und einen Vergleich der Ergebnisse aus z. T. der gleichen Blutprobe. Die Ergebnisse differierten oft deutlich, insbesondere im Hinblick auf die absoluten Werte. Die Limitationen der Assays für die Plättchenfunktion (ex vivo) ergeben sich aus der Entfernung der Thrombozyten aus der Zirkulation, wo sie Kontakt mit Blutzellen und der Gefäßwand haben und dem Shear-Stress ausgesetzt sind. Oft erfolgt eine Präaktivierung durch die Blutabnahme und Zentrifugierung insbesondere bei hyperaktiven Plättchen. Die Verwendung verschiedener Antikoagulantien (Heparin, Hirudin) vs. Ca⁺⁺-Entfernung beeinflusst das Ergebnis. Außerdem erfolgt die Stimulierung ex vivo üblicherweise nur durch einen Agonisten im Gegensatz zur In-vivo-Situation. Generell gibt es keinen akzeptierten Standard und Normalwerte sowie eine eingeschränkte Reproduzierbarkeit. Verschiedene Assays ergeben differente Ergebnisse.

Alle Ex-vivo-Bestimmungen der Plättchenfunktion werden unter artifiziellen Bedingungen durchgeführt. Sie erlauben nur eine Abschätzung der Plättchenhyperreaktivität und der pharmakologischen Aktivität, aber haben einen begrenzten Vorhersagewert für atherothrombotische Ereignisse in vivo.

Es gibt 2 Kategorien von Assays, solche für die Bestimmung der Plättchenfunktion und solche für die Bestimmung der Reaktivität. Beide haben Limitationen und bringen verschiedene Ergebnisse durch die differenten Testmethoden selbst bei identer Blutprobe.

Unter diesen Voraussetzungen ist für den praktischen Gebrauch die Plättchenreaktivitätsmessung mit der Verify Now®-Technologie nützlich. Für die Messung der Thromboxanbildung zur Abschätzung der Aspirinwirkung und für die Messung der Wirkung der ADP-P2Y₁₂-Antagonisten scheint die VASP-Phosphorylierung ein gangbarer Weg zu sein.

Über das Thema „Perioperatives Management bei Patienten unter einer Anti-Plättchen-Therapie“ sprach Univ.-Prof. Dr. H. Metzler, Graz.

Nach der Vorstellung von 2 Fallberichten wies Prof. Metzler auf die Problematik der Koronarstentthrombose hin. Der abrupte Stopp erfolgt oft in einem großen Koronargefäß mit schlechter Kollateralisation. Häufig ist der resultierende STEMI mit einem kardiogenen Schock assoziiert. Die Mortalität beträgt 19–45 %. Nur eine umgehende perkutane Koronarintervention kann eine Abhilfe schaffen. Wenn Patienten vor einer koronaren Bypassoperation Clopidogrel erhielten, waren die Notwendigkeit einer Reoperation wegen Blutungen, die Gabe von Blutkonserven, die Intubationszeit und der Krankenhausaufenthalt signifikant erhöht. Das Mortalitätsrisiko war am höchsten, wenn Clopidogrel innerhalb von 48 Stunden vor der Operation eingenommen wurde. Da die Plättchenwirkung von Clopidogrel und Aspirin medikamentös nicht antagonisierbar ist, müssen Thrombozytenkonzentrate, Desmopressin 0,2–0,3 µg/kg als Kurzinfusion über 30 min oder Antifibrinolytika verabreicht werden. Erfolgt die Operation innerhalb von 30 Tagen nach Implantation eines Bare metal-Stents, treten MACE in 10,5 % (OR: 4,0) auf. Zwischen 31 und 90 Tagen kommt es in 3,8 % zu MACE (OR: 1,4). Die MACE betragen zwischen 91 und 180 Tagen 3,0 %, zwischen 181 und 270 Tagen und zwischen 271 und 365 Tagen 2,6 %. Die Odds-Ratio für MACE bei Patienten nach einer PCI und Implantation eines Drug eluting-Stents für nicht-kardiale Operationen beträgt bei Notfall-OP OR: 4,4, bei einem Schock zur Zeit der PCI OR: 4,1, bei anamnestischem Herzinfarkt OR: 2,29 und bei fortgeschrittenem Alter OR 1,52 [Anaesthesiology 2008; 109: 596–604]. Daher wurde von einem Advisory-Board der AHA/ACC [Circ 2007; 115: 813–18] vorgeschlagen, dass bei Patienten, bei denen in den nächsten 12 Monaten eine Operation geplant ist, Bare-metal Stents implantiert werden sollen. Elektive Prozeduren sollen, wenn irgend möglich, bis nach der Beendigung der Thienopyridintherapie aufgeschoben werden (12 Monate nach DES). Sollte die Situation einen Therapiestopp erfordern, sollte wenn irgendwie möglich die Aspirintherapie fortgesetzt werden (Abb. 1, 2).

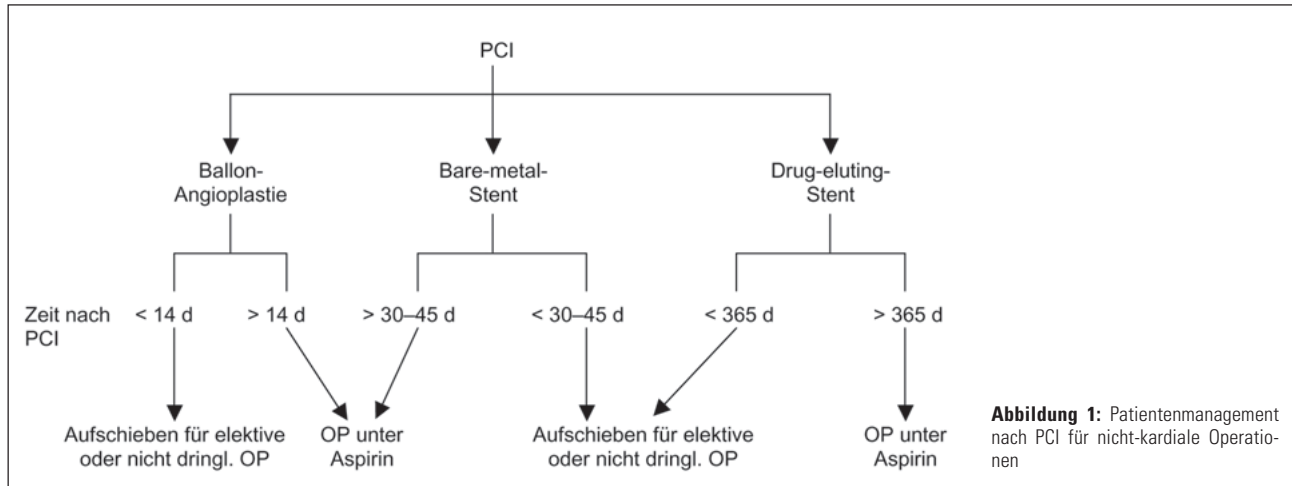


Abbildung 1: Patientenmanagement nach PCI für nicht-kardiale Operationen

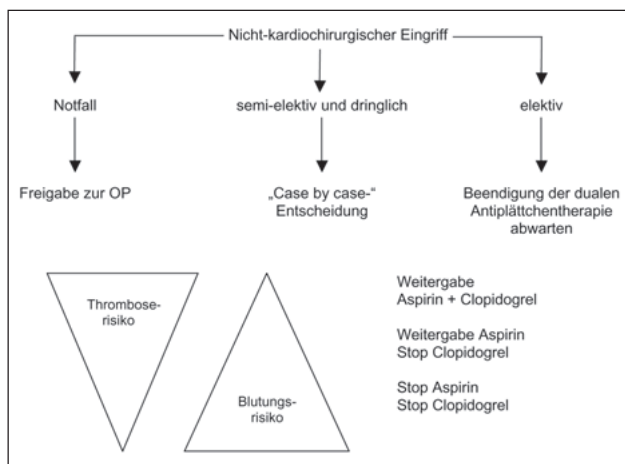


Abbildung 2: Vorgangsweise in der Praxis

Faktoren, die das perioperative Thrombose-/Blutungsrisiko bestimmen sind, stentspezifische Faktoren (Stenttyp [BMS, DES]; Zeitpunkt der Implantation; Zahl, Lokalisation und Länge des/der Stents), patientenspezifische Faktoren (Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, schlechte Ventrikelfunktion) und operationsspezifische Faktoren (Eingriff mit hohem Blutungsrisiko: intrakranielle Eingriffe, Prostataktomien, abdominelle Aortenaneurysmen [rel.], Eingriffe am Augenhintergrund und spezielle Situationen). Substanzen für das präoperative „Bridging“ von Stentpatienten sind die niedermolekularen Heparine, die GPIIb/IIIa-R-Antagonisten und nicht-steroidale Antiphlogistika.

Herr Prim. Univ.-Prof. Dr. K. Huber, Wien, referierte über „Neue Aggregationshemmer“.

Prasugrel (60 mg LD/10 mg MD) wurde mit Clopidogrel (300 mg LD/75 mg MD) in der TRITON-TIMI-38-Studie bei 13.608 Patienten mit STEMI oder UA/NSTEMI und geplanter PCI verglichen. Es war eine Doppelblindstudie, in der alle Patienten Aspirin erhielten. Die mittlere Therapiedauer betrug 12 Monate. Der primäre Endpunkt setzte sich aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Insult zusammen. Sicherheitsendpunkte waren große TIMI-Blutungen und lebensbedrohliche Blutungen. Der primäre Endpunkt konnte unter Prasugrel von 12,1 % (Clopidogrel) auf 9,9 % (138 Er-

eignisse ↓, NNT = 46) gesenkt werden. Große TIMI-Blutungen und Nicht-CABG-Blutungen nahmen unter Prasugrel von 1,8 % auf 2,4 % zu (35 Ereignisse ↑, NNH = 167). Bei Patienten unter 60 kg KG und einem Alter > 75 Jahre (16 % in der Studie) sollte die Erhaltungsdosis reduziert werden (5 mg). Patienten mit einer Anamnese von TIA oder Insult dürfen kein Prasugrel erhalten. 80 % der Patienten in der Studie hatten einen signifikanten Benefit unter Prasugrel. Daher sollten Patienten nach ACS entweder 100 mg ASA (MD) und 75 mg Clopidogrel (MD) oder 100 mg ASA und 10 mg Prasugrel (5 mg: > 75 Jahre u/o < 60 kg KG) erhalten. Es gibt keine Indikation, von Clopidogrel zu Prasugrel oder umgekehrt zu wechseln.

Nach einer kurzen Einführung über Plättchenrezeptoren stellte Prof. Huber die TRA-PCI-Studie vor.

Der Protease-activated Receptor 1 (PAR-1) ist der Hauptrezeptor der Thrombozyten für Thrombin. SCH 530 348 ist ein oraler, selektiver, kompetitiver PAR-1-Antagonist. Patienten, die älter als 45 Jahre waren und einer nicht dringlichen PCI oder einer Koronarangiographie mit eventueller PCI unterzogen werden sollten, wurden einer Loading-Dose von SCH 530 348 (10 mg, 20 mg, 40 mg) oder Placebo vor dem Hintergrund einer Standardtherapie im Verhältnis 3:1 zugeordnet. Patienten mit SCH 530 348 erhielten eine PCI mit einer MD von 0,5 mg, 1,0 mg oder 2,5 mg täglich. Patienten in der Placebogruppe blieben dort über 60 Tage. Der primäre Endpunkt war die Inzidenz klinisch signifikanter großer und kleiner Blutungen entsprechend dem TIMI-Score. Patienten ohne PCI wurden einer medikamentösen Therapie oder CABG zugeordnet. Bypassoperierte Patienten wurden hinsichtlich postoperativer Thoraxdrainagen, Transfusionen und Reexploration evaluiert. Zusätzlich wurden in beiden Gruppen große und kleine Blutungen (TIMI-Score) beurteilt. Insgesamt traten große und kleinere Blutungen in der Placebogruppe in 3,3 % und in der Verumgruppe in 2,8 % auf. Im Detail waren dies in den Gruppen mit 10 mg, 20 mg und 40 mg 1,6 %, 2,5 %, und 4,0 % (alle nicht signifikant). In der PCI-Kohorte kam es in der Placebogruppe nach 60 Tagen in 7,3 % zu Todesfällen oder Myokardinfarkt, in der Verumgruppe in 4,5 % (p = 0,19). Im Detail waren dies: 10 mg (5,4 %), 20 mg (4,2 %), 40 mg (4,0 %), alle nicht signifikant.

Tabelle 1: Antithrombotische Kombinationstherapie nach Stentimplantation bei Patienten unter oraler Antikoagulation

Stent-thrombose**	TE-Risiko*	
	niedrig	hoch
niedrig	28 d ASS+Clopidogrel; danach: OAK (INR 2–3)	28 d ASS+C+OAK INR (2–2,5); danach: OAK (INR 2–3)
hoch	(3–)6 Mo ASS+Clopidogrel; danach: Ass+OAK (INR 2–3) oder Clopidogrel+OAK	(3–)6 Mo ASS+C+OAK (INR 2–2,5); danach: ASS+OAK (INR 2–3) oder Clopidogrel+OAK

* Risiko für arterielle/venöse TE:
niedrig: VHFL + niedriger Score (< 2), TE > 3 Monate
hoch: VHFL + hoher Score (> 2) oder Mitralstenose, rezente TE (< 3 Monate), MKE, AKE

**Risiko für Stentthrombose:
niedrig: Bare-metal Stents, komplikationsloser Verlauf
hoch: Drug-eluting Stents (Cypher mindestens 3 Monate, Taxus mindestens 6 Monate!)

In die TRA*CER-Studie wurden Hochrisikopatienten mit NSTEMI-ACS mit Symptombeginn unter 24 Stunden inkludiert. Alle Patienten erhielten eine Standardtherapie. Das Patientenkollektiv wurde in eine SCH 530 348-Gruppe (40 mg + 2,5 mg/d) und eine Placebogruppe unterteilt. Primärer Endpunkt war c.v.Tod, Myokardinfarkt, Insult, Hospitalisierung wegen neuerlicher Ischämie und die dringliche koronare Revaskularisation. Der sekundäre Endpunkt setzte sich aus c.v. Tod, Myokardinfarkt und Insult zusammen. Die TRA*CER-Studie ist eine Phase-III-Studie. Die Ergebnisse liegen noch nicht vor.

Die TRA-2°P-TIMI-50-Studie, eine Phase-III-Studie, inkludiert Patienten mit anamnestischen Myokardinfarkt, ischämischen Insult oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Neben der Standardtherapie erhalten die Patienten 2,5 mg SCH 530 348 oder Placebo. Die Follow-up-Visiten erfolgen nach 4, 8 und 12 Monaten, dann halbjährlich bis zur letzten Visite (36–44 Monate nach „first enrollment“). Das Minimum-Follow-up liegt bei 1 Jahr, durchschnittliche Werte sind 18–24 Monate. Der primäre Endpunkt setzt sich aus c.v. Tod, Myokardinfarkt, Insult oder dringende koronare Revaskularisation zusammen. Als Sicherheitsendpunkt gelten signifikante Blutungen nach TIMI-Score. Die Studie läuft bis 2279 primäre Endpunkte oder 1400 sekundäre Endpunkte erreicht werden.

Ticagrelor (AZD 6140) ist ein reversibler oraler P2Y12-Rezeptor-Antagonist, der über eine raschere und stärkere ADP-Rezeptorblockade verfügt als Clopidogrel. Die DISPERSE-2-Studie inkludierte 990 Patienten mit NSTEMI-ACS, die neben einer Standardtherapie mit ASA entweder 2 × täglich 90 mg oder 180 mg AZD 6140 oder Clopidogrel (300 mg → 75 mg) über 12 Wochen erhielten. Der primäre Endpunkt waren große und kleine Blutungen nach 4 Wochen. Insgesamt lag die Blutungsrate in der Clopidogrelgruppe bei 8,1 %, in der 90-mg-AZD-6140-Gruppe bei 9,8 % und in der 180-mg-Gruppe bei 8,0 % (keine Signifikanz). Große Blutungen betragen 6,9 %, 7,1 % und 5,1 % respektive (keine Signifikanz). Die Myokardinfarkttrate lag in der Clopidogrelgruppe bei

Tabelle 2: Thromboembolierisiken, Stentthrombosen oder Blutungen. Erstellt nach Daten aus [1–3].

Therapie	Studie	TE-Risiko*		Stent-thrombose	relev. Blutung
		niedrig	hoch		
ASS + C	[1]	1 %	6–10 %	< 1 %	2,5–3 %
	[2]	–	–	–	6,8 %
ASS + OAK	[1]	1 %	2–3 %	3–3,5 %	1,5–3 %
	[2]	–	–	–	8,3 %
ASS + C + OAK	[1]	1 %	2–3 %	< 1 %	4 %
	[2]	–	–	–	8,5 %
	[3]	0 %	0 %	0 %	9,2 %

* Risiko für arterielle/venöse TE:
niedrig: VHFL + niedriger Score (< 2), ältere TE (> 3 Mo)
hoch: VHFL + hoher Score (> 2) oder Mitralstenose oder rezente TE (< 3 Mo), MKE, AKE

5,6 %, in der AZD-6140-90-mg- bzw. -180-mg-Gruppe bei 3,8 % und 2,5 % (p = 0,06) (180 mg vs. Clopidogrel).

In die PLATO-Studie werden mehr als 18.000 Patienten mit mäßig bis hohem Risiko für ein ACS (UA/NSTEMI/STEMI, PCI, medikamentöse Therapie oder CABG) inkludiert. Verglichen werden ASA + Clopidogrel (300 mg LD + 75 mg MD, 600 mg LD bei PCI erlaubt) und ASA + AZD 6140 (180 mg LD + 90 mg 2 × täglich). Die minimale Therapiedauer beträgt 6 Monate, die maximale Therapiedauer liegt bei 12 Monaten (MW = 11 Monate). Der primäre Endpunkt setzt sich aus c.v. Tod, Myokardinfarkt und Insult zusammen. Als sekundärer Endpunkt gilt c.v. Tod, Myokardinfarkt, Insult und Revaskularisation mit PCI sowie die ersten 3 (s.o. prim. Endp.) und schwere neuerliche Ischämie. Ein umfangreiches Sub-Study-Programm wird die Pathophysiologie des ACS, die Indikatoren für die Prognose und Reaktion auf die Behandlung sowie die Mechanismen der Wirkung und Sicherheit der Studienmedikation, ökonomische Fragen und die Lebensqualität untersuchen.

Prasugrel (Efient®) ist bereits verfügbar und wird in bestimmten Indikationen bald zum Einsatz kommen (ACS, Diabetes mellitus, keine KI, eventuell bei Clopidogrel-non-Responder). AZD 6140 (Ticagrelor) ergibt vermutlich positive Ergebnisse in der PLATO-Studie. TRA-PCI ist vielversprechend, die Studien TRAP-2°P und TRA*CER sind noch im Laufen.

In der Folge ging Prof. Huber auf das Management und die Probleme von Patienten unter Plättcheninhibitorthherapie und Operationen ein, wobei sich die Aussagen mit denen von Prof. Metzler im Wesentlichen deckten.

Bei Patienten unter einer oralen Antikoagulation sollen Marcoumar® 7 Tage und Sintrom® 3 Tage vor einem Eingriff abgesetzt werden (I B). Wenn 1–2 Tage vor der Operation die INR noch erhöht ist ($\geq 1,5$), soll die Gabe von 1–2 mg Vitamin K per os erwogen werden (II C). Die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten kann wieder 24–48 Stunden nach der Operation begonnen werden (I C).

Bei Patienten unter oraler Antikoagulation und mechanischen Herzklappen oder Vorhofflimmern und hohem Embolierisiko

wird ein Bridging mit therapeutischen Dosen von sc. NMH (oder i. v. UFH) empfohlen (I C).

Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen oder Vorhofflimmern und mittlerem Embolierisiko soll ein Bridging mit therapeutischen oder prophylaktischen Dosen von sc. NMH (oder iv. UFH) in Erwägung gezogen werden (II C).

Bei Patienten mit mechanischen Herzklappen oder Vorhofflimmern und niedrigem Embolierisiko soll ein Bridging mit prophylaktischen Dosen von sc. NMH oder kein Bridging in Erwägung gezogen werden (II C).

Das perioperative Management bei Bridging mit therapeutischen Dosen soll folgendermaßen durchgeführt werden: Die letzte Dosis von NMH soll 24 Stunden vor der Operation gegeben werden (I C), eine halbtherapeutische Dosis wird aber bevorzugt (I C). Die Gabe von UFH soll 4 Stunden vor der Operation beendet werden. Die therapeutische Heparinisierung soll bei kleineren Eingriffen wieder nach 24 Stunden, bei größeren Eingriffen 48–72 Stunden begonnen werden (I C). Eine individuelle Vorgangsweise mit Abschätzung des Blutungsrisikos wird gegenüber fixem Vorgehen empfohlen

(II C). Eine Messung des Faktors Xa wird nicht empfohlen (II C) (Tab. 1).

Unter der in Tabelle 1 genannten antithrombotischen/antikoagulatorischen Kombinationstherapie treten natürlich in einem gewissen Prozentsatz Thromboembolierisiken, Stentthrombosen oder Blutungen auf. Diese sind in Tabelle 2 veranschaulicht.

Literatur:

1. Arab D, Lewis B, Cho L, Steen L, Joyal D, Laya F. Antiplatelet therapy in anticoagulated patients requiring coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 549–54.
2. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 784–9.
3. Orford JL, Fasseas P, Melby S, Burger K, Steinhubl SR, Holmes DR, Berger PB. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463–7.

Korrespondenzadresse:

*OA Dr. Karl Mulac
AG Atherosklerose, Thrombose und vaskuläre Biologie
Landesklinikum Wr. Neustadt
A-2700 Wr. Neustadt, Corvinusring 3–5
E-Mail: mulac357@gmx.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](#)