

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**ADP-Rezeptor-Antagonisten im neuen
Jahrtausend**

Markgraf S

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2000; 7 (Supplementum C)
25-27*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

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

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

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

ADP-REZEPTOR-ANTAGONISTEN IM NEUEN JAHRTAUSEND

Satellitensymposium organisiert von Sanofi-Synthelabo

ADP-
REZEPTOR-
ANTAGONISTEN

EINLEITUNG

Der Kampf gegen die Atherothrombose bleibt auch im neuen Jahrtausend eine Herausforderung für die Medizin. Neue Erkenntnisse über die Physiologie der atherosklerotischen Plaque und über die Mechanismen der Plaqueruptur eröffnen neue Aspekte für die Therapie der Atherosklerose.

THROMBOZYTEN UND ATHEROTHROMBOSE

P. Libby (Boston, USA)

Die Folgeerkrankungen der Atherothrombose stehen bezüglich Mortalität und Morbidität weltweit an erster Stelle, und laut WHO wird sich daran bis 2020 nichts ändern.

Die wesentlichen klinischen Manifestationen der Atherothrombose sind neben dem Myokardinfarkt und dem zerebralen Insult die pAVK. Sie entsprechen ischämischen Ereignissen in der koronaren, zerebralen oder peripheren Gefäßstrombahn. Für Patienten mit einer dieser Manifestationen ist das Risiko weiterer ischämischer Ereignisse hoch.

Eine Ischämie entsteht entweder durch einen direkten Gefäßverschuß oder durch periphere Embolisation eines Thrombus. Hauptursache für die Entstehung eines Thrombus ist die Plaqueruptur. Dabei werden thrombogene Substanzen aus dem Inneren der Plaque freigesetzt und dadurch die Gerinnungskaskade aktiviert. Thrombogen dürften

auch oberflächliche Erosionen an der Intima von atherosklerotisch veränderten Gefäßen wirken, wodurch Blut mit darunterliegendem Kollagen in Kontakt kommt und über den sub-endothelialen von-Willebrand-Faktor eine Bindung an den Glykoprotein Ib-Rezeptor der Thrombozyten erfolgt. Aber auch im Rahmen einer koronaren Intervention kann entweder durch iatrogene Plaqueruptur oder durch das Plazieren eines Koronarstents eine Gefäßthrombose induziert werden.

Die daraus resultierende Thrombozytenaktivierung und -aggregation wird über einen von ADP-Rezeptoren abhängigen Amplifikationsmechanismus begünstigt.

Beim Kontakt von Blut mit Gewebsfaktor (tissue factor) in der rupturierten Plaque wird die Aktivität von Faktor VIIa gesteigert und vermehrt Faktor Xa gebildet, wodurch Thrombin aktiviert und die Plättchenaggregation und Fibrinbildung vorangetrieben wird. Durch die Vernetzung von Fibrinmolekülen mit Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptoren an der Thrombozytenoberfläche entsteht ein plättchenreicher Thrombus. Die Thrombozyten übernehmen in der Thrombusentstehung somit eine Schlüsselrolle.

PAVK UND IHRE BEDEUTUNG BEI DER PRÄVENTION ISCHÄMISCHER EREIGNISSE

J. Belch (Dundee, UK)

Das Management von Patienten mit pAVK muß im Zusammen-

hang mit der Epidemiologie der Erkrankung geplant werden.

Die pAVK manifestiert sich am häufigsten in Form der sogenannten Claudicatio intermittens. Zur Diagnose gelangt man zumeist über einen belastungsabhängigen Beinschmerz, der sich in Ruhe bessert.

Direkte Befragung von Patienten bzw. die Auswertung von Fragebögen ergab eine Prävalenz für die Claudicatio intermittens zwischen 0,4 % und 14,4 %. In größeren Studien wird die Prävalenz bei 60jährigen Männern zwischen 3 % und 6 % angegeben.

Das Vorliegen einer Claudicatio intermittens wird klinisch häufig nicht erkannt. Das ist besonders im Großstadtbereich der Fall, wo die Erkrankung nicht manifest wird, da oft nur kurze Gehstrecken zurückgelegt werden.

Die Palpation der peripheren Arterienpulse liefert einen wichtigen Beitrag zur Diagnosestellung. Allerdings wurden für diese Untersuchung in bis zu 44 % der Fälle falsch positive Ergebnisse und in bis zu 19 % der Fälle falsch negative Ergebnisse berichtet.

Eine einfache und nichtinvasive Untersuchungsmethode für die pAVK ist der Ankle Brachial Pressure Index (ABPI), der sich durch Division des systolischen Blutdrucks am Knöchel durch den systolischen Blutdruck am Oberarm errechnet. Ein Quotient < 1 spricht für das Vorliegen einer pAVK.

Der systolische Knöchelblutdruck korreliert eng mit dem Vorliegen einer angiographisch nachgewie-

senen pAVK, und in einer Vielzahl von Studien konnte eine asymptomatische pAVK bei 8 bis 22 % der Population nachgewiesen werden.

In der POPAD-Studie (Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes) konnte das Vorliegen eines niedrigen ABPI in 20 % der asymptomatischen diabetischen Population gezeigt werden.

Bezüglich der Progression der Erkrankung kann gesagt werden, daß die Klinik bei 66 % der Patienten stabil bleibt, sich bei 27 % verschlechtert, ohne daß eine Intervention notwendig wird, und nur bei 7 % eine Amputation erforderlich ist. Dennoch ist die pAVK keine gutartige Erkrankung, da sie auch mit einer erhöhten Rate ischämischer Ereignisse – kardiovaskulärer oder zerebraler Natur – assoziiert ist.

Das bedeutet auch, daß für den Patienten mit Claudicatio intermittens nicht die pAVK, sondern das vorzeitige Auftreten ischämischer Ereignisse anderer Natur das Hauptproblem ist.

Aus dem oben Gesagten ergibt sich, daß der ABPI nicht nur zum Aufdecken einer asymptomatischen pAVK, sondern auch zur Einschätzung eines generellen Atheroskleroserisikos eine hervorragende und einfache Screening-Methode ist.

Bezüglich der Therapie gibt die CAPRIE-(Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events-)Studie eine klare Richtlinie vor. Von den randomisierten 19.185 Patienten hatte 1/3 eine Claudicatio intermittens, eine vorangegangene chirurgische Revaskularisation einer Extremität

und/oder eine Amputation. Clopidogrel war bezüglich aller vaskulären Endpunkte Aspirin deutlich überlegen.

PLÄTTCHENHEMMENDE THERAPIE BEI HOCHRISIKOPATIENTEN

W. Hacke (Heidelberg, BRD)

Da die Atherosklerose eine systemische Erkrankung ist, welche die koronare, zerebrale und periphere Gefäßstrombahn betrifft, sollte die plättchenhemmende Therapie zur Prävention ischämischer Ereignisse für alle betroffenen Gefäße effektiv sein.

Die CAPRIE-Studie zeigte eine deutliche Überlegenheit des neuen ADP-Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel gegenüber Aspirin in der Prävention sowohl des ischämischen Insults als auch des Myokardinfarkts und der peripheren ischämischen Ereignisse bei Patienten mit symptomatischer Atherosklerose.

CAPRA (CAPRIE Actual Practice Rates Analysis) zeigte, daß – in der Praxis verglichen mit den Daten der CAPRIE-Studie – die Rate ischämischer Ereignisse mehr als doppelt so hoch ist. Übertragen auf die relative Risikoreduktion würde dies bedeuten, daß sich die Zahl der Patienten, die jährlich behandelt werden müssen, um ein ischämisches Ereignis zu verhindern, von 200 auf 70 verringern würde.

Aufgrund weiterer Analysen von Daten aus der CAPRIE-Studie kann die therapeutische Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber Aspirin bezüglich des Auftre-

tens von Myokardinfarkten, ischämischen Insulten, peripheren vaskulären Ereignissen sowie Wiederaufnahme wegen ischämischer Ereignisse oder Blutungen auf folgende Hochrisikopatienten ausgedehnt werden:

- Patienten mit symptomatischer Atherosklerose und lipidsenkender Therapie
- Patienten mit symptomatischer Atherosklerose nach vorangegangener aortokoronarer Bypassoperation
- Patienten mit symptomatischer Atherosklerose und Diabetes mellitus
- Patienten, bei denen ein Insult, Myokardinfarkt oder Anzeichen einer aktiven atherosklerotischen Erkrankung dem eigentlichen Ereignis vorausgegangen ist.

Bei diesen Hochrisikopatienten treten weitere ischämische Ereignisse 2,5mal häufiger auf. Die absolute Risikoreduktion diesbezüglich ist in der Clopidogrelgruppe signifikant größer als mit Aspirin.

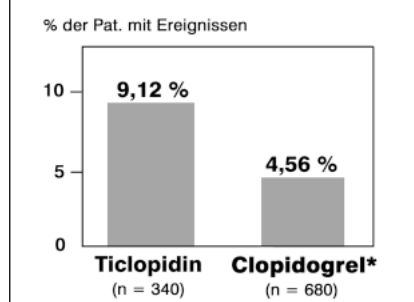
Hochrisikopatienten könnten daher trotz ökonomischer Überlegungen von einer primären Therapie mit Clopidogrel profitieren.

OPTIMIERUNG DER PLÄTTCHEN- HEMMENDEN THERAPIE VOR UND NACH STENTIMPLANTATION

M. Bertrand (Lille, Frankreich)

Der Boom der Stentimplantation in der interventionellen Kardiologie wurde auch durch die Entwicklung effektiver und gut verträglicher Plättchenhemmer ermöglicht, wodurch das Risiko der Stent-

Abbildung 1: Schwere Blutungskomplikationen, Neutropenie, Thrombozytopenie oder früher Abbruch der Studie aufgrund nichtkardialer Ereignisse. * = kombinierte Gruppen; $p = 0,005$. Nach Bertand ME et al., Circulation 2000; in Druck.



thrombose und Blutungskomplikationen minimiert werden konnte.

Die Kombination des ADP-Rezeptor-Antagonisten Ticlopidin mit Aspirin zur Reduktion subakuter Thrombosen nach Stentimplantation hat sich in mehreren Studien als sehr effektiv erwiesen. Allerdings ist Ticlopidin mit erhöhten hämatologischen und gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden.

Die Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS) demonstrierte das überlegene Sicherheitsprofil des neuen ADP-Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel gegenüber Ticlopidin. Bei Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, kam es – verglichen mit Ticlopidin – signifikant seltener zum Auftreten schwerer Blutungskomplikationen, Neutropenie und Thrombozytopenie oder vorzeitigem Absetzen der Studienmedikation aufgrund negativer, nichtkardialer Ereignisse (Abb. 1).

Weiters konnte in dieser Studie gezeigt werden, daß zur Aufsättigung eine Dosis von 300 mg Clopidogrel am ersten Tag (= Tag der Stentimplantation) in Kombination mit Aspirin 325 mg und in weiterer Folge das Standard-Behandlungsregime mit 75 mg Clopidogrel und 325 mg Aspirin für 28 Tage sehr gut verträglich war. Die Ergebnisse einer Metaanalyse aus drei kontrollierten klinischen Studien und 6 Patienten-Registern, wo insgesamt mehr als 11.500 Patienten eingeschlossen werden konnten, zeigten eine deutliche

Überlegenheit von Clopidogrel gegenüber Ticlopidin.

Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse (major cardiac events – MACE) war sowohl für Clopidogrel in Kombination mit Aspirin als auch für Ticlopidin in Kombination mit Aspirin niedrig, ein signifikanter Unterschied konnte diesbezüglich jedoch nicht festgestellt werden.

Die CREDO (Clopidogrel for Reduction of Events During extended Observation-) Studie wird das langfristige Sicherheitsprofil und die Effizienz von Clopidogrel zur Aufsättigung vor der Intervention mit anschließender Standarddosierung untersuchen. Die Studiendauer ist für ein Jahr konzipiert. Beide Gruppen erhalten Aspirin, die eine in Kombination mit einer Dosierung von 300 mg Clopidogrel zur Aufsättigung und anschließend nach dem üblichen Therapieregime von 75 mg. Die andere Gruppe erhält dieses übliche Therapieregime für ein Monat und anschließend Placebo für die weitere Studiendauer.

Die Anwendung von Plättchenhemmern über einen längeren Zeitraum hinweg und die Aufsättigung dieser Substanzen vor der Stentimplantation könnten dazu beitragen, das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse nach koronarer Intervention aufgrund von Atherosklerose weiter zu reduzieren.

ANTITHROMBOTISCHE THERAPIE IM NEUEN JAHRtausend

E. Topol (Cleveland, USA)

In den letzten Jahren ist das Gebiet der plättchenhemmenden

Therapie um einige neue Substanzen bereichert worden.

Das Spektrum reicht von den intravenös verabreichten Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten bis zum ADP-Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel und deckt den Bereich der akuten und chronischen plättchenhemmenden Therapie ab.

Die Anwendung dieser Substanzen soll in Zukunft optimiert werden.

Beispielsweise könnten Patienten von der Aufsättigung mit einem ADP-Rezeptorblocker vor Durchführung einer Koronarintervention und anschließender unbegrenzter Weiterführung dieser Therapie profitieren. Patienten mit Aspirinresistenz oder Phospholipase A2-single nucleotid-Polymorphismus, der häufiger als bisher angenommen vorkommt, profitieren wahrscheinlich von einer erweiterten plättchenhemmenden Therapie. Ähnlich scheint das bei Patienten zu sein, die sich mit instabiler Angina pectoris unter Aspirintherapie präsentieren, oder bei den Patienten, wo mehr als eine Gefäßstrombahn von der Atherosklerose betroffen ist.

Trotz der derzeit umfangreichen Datenlage und den vielfachen therapeutischen Wahlmöglichkeiten beginnen wir erst langsam zu verstehen, bei welchen Patienten und in welcher Form wir diese Therapeutika verabreichen sollen.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Susanne Markgraf
II. Interne Abteilung/Kardiologie
A.ö. Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern vom Hl. Kreuz
4600 Wels, Grieskirchnerstr. 42

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