

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

Rolle der niedermolekularen Heparine beim
akuten koronaren Syndrom

Berent R

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal
of Cardiology 2000; 7 (Supplementum C)
56-59*

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

ROLLE DER NIEDERMOLEKULAREN HEPARINE BEIM AKUTEN KORONAREN SYNDROM

Satellitensymposium organisiert von Pharmacia & Upjohn

DAS AKUTE KORONARSYNDROM: KLINISCHE KONSEQUENZEN NACH FRISC II

F. Kontny (Oslo, Norwegen)

Die Therapie des akuten Koronarsyndroms mit niedermolekularen Heparinen ist derzeit eine gut dokumentierte Therapie zur Stabilisierung von Patienten mit instabiler Angina pectoris. Es liegen Studien mit Dalteparin vor (FRISC, FRISC II, FRIC), mit Enoxaparin (ESSENCE, TIMI 11B) und mit Nadroparin (FRAXIS) [Metaanalyse: Eikenboom et al., Lancet 2000, 355: 1936–42]. Unklar ist bis jetzt, wie lange die Patienten behandelt werden sollten, welche Begleitmedikation die Patienten erhalten sollten und wer am meisten von dieser Therapie profitiert. Zur Therapiedauer zeigte sich zuletzt in der FRISC II-Studie, daß bei den behandelten Patienten nach 30 Tagen die Wahrscheinlichkeit von Tod oder Myokardinfarkt um 47 % gesenkt werden konnte ($p = 0,002$). Diese Signifikanz konnte nach 60 Tagen Therapie nicht aufrechterhalten werden, nach 3 Monaten betrug die Risikoreduktion nur mehr 19 % (nicht signifikant), und nach einem Jahr war im Vergleich zu Placebo kaum mehr ein Unterschied festzustellen. Die Therapiedauer mit Dalteparin betrug versus Placebo jeweils drei Monate (5000–7500 IE $2 \times$ tgl. s.c.). Am meisten profitierten die Patienten, die einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) zugeführt wurden. Es konnte eine signifikante Reduktion von Tod oder Myokardinfarkt nach 6 Monaten von 22 % ($p = 0,03$) erzielt

werden, und nach 12 Monaten von 24 % ($p = 0,005$) verglichen mit der nichtinvasiven Strategie. Die Mortalität war nach 12 Monaten um 44 % reduziert worden. In der Subgruppenanalyse mit positivem Troponin [Lindahl et al., 2000] zeigte sich, daß diese Patienten am meisten profitieren, vor allem dann, wenn zusätzlich ST-Streckensenkungen vorlagen. Hier konnte durch die Therapie nach 3 Monaten die Mortalität in der Dalteparingruppe auf 2,2 % gesenkt werden, in der Placebogruppe betrug sie 6 % ($p = 0,009$) (Tabelle 1).

Insgesamt wird die Therapie mit Dalteparin ausgezeichnet getragen. Den größten Benefit haben Patienten mit positivem Troponin und ST-Streckensenkungen in der Akutphase und vor allem Patienten, die einer frühzeitigen PCI zugeführt werden. Bis zu einer Therapiedauer von 45 Tagen („bridging“ zur Revaskularisierung) konnte gezeigt werden, daß das Risiko von Tod oder Myokardinfarkt um 35 % reduziert wird und daß die mit Dalteparin behandelten Patienten nach einem Jahr eine niedrigere Mortalität oder ein geringeres Myokardinfarktrisiko haben als die unbehandelte Gruppe.

GLYKOPROTEIN IIb/IIIa- REZEPTORANTAGONISTEN UND NIEDERMOLEKULARE HEPARINE: EINE NEUE BEHANDLUNGSFORM

E. T. A. Frey (Indianapolis, USA)

In den bislang durchgeführten Interventionsstudien mit GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (RA)

wurden sehr unterschiedliche Dosierungen von unfractioniertem Heparin (UFH) verwendet (60–100 IU/kg KG), klare Dosierungsrichtlinien gibt es derzeit nicht. Niedermolekulare Heparine (LMWH) haben gegenüber UFH einige Vorteile: längere Halbwertszeit, geringeres Risiko von Thrombozytopenien, selektivere Inhibierung der aktivierten Faktoren X, II (Xa, IIa), 100 % Bioverfügbarkeit und eine voraussehbare Pharmakokinetik durch die gewichtsadaptierte Verabreichung. Zusätzlich gibt es Hinweise, daß LMWH den von Willebrand-Faktor supprimieren, der beim akuten Koronarsyndrom deutlich erhöht ist. In einer Arbeit von Xiao et al. [Circulation 1998; 97: 251–6] konnte gezeigt werden, daß unter der Gabe von UFH GP IIb/IIIa-Rezeptoren und Selektin vermehrt exprimiert werden und somit die Thrombozytenaggregation aktiviert wird, was unter LMWH bislang nicht nachgewiesen werden konnte. Die erste Vergleichsstudie von UFH mit einem LMWH (Reviparin) an 625 Patienten mit PTCA war die REDUCE Studie [JACC 1996; 28: 1437–43]. Hier konnte kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen (Reviparin vs. UFH) bezüglich Inzidenz von Restenosen oder klinischen Ereignissen (Tod, MCI, akute Revaskularisation) in 30 Wochen Beobachtungsphase festgestellt werden. Nachdem durch die Verwendung von GP IIb/IIIa-RA bei Durchführung einer PCI (PTCA oder PTCA + Stent) eine Reduktion für Tod und Myokardinfarkt gezeigt werden konnte, stellt sich die Frage, ob nicht LMWH in Kombination mit GP IIb/IIIa-RA für den Patienten einen weiteren Vorteil bringen. In den USA wurde in drei Zentren eine Pilotstudie mit Dalteparin und Abciximab bei akuter

Tabelle 1: Mortalität nach 3 Monaten (nach Lindahl et al.)

Marker	Dalteparin	Placebo	p-Wert	RR	95% CI	n
TnT < 0,03 µg/l	2,2	1,5	ns	1,40	0,45–4,38	645
TnT ≥ 0,03 µg/l	2,1	3,9	0,045	0,53	0,29–0,99	1458
ST ↓ nein	1,8	1,4	ns	1,30	0,50–3,39	1056
ST ↓ ja	2,4	4,8	0,04	0,51	0,26–0,99	1047
ST ↓+TnT ≥ 0,03µg/l	2,2	6,0	0,009	0,37	0,17–0,80	759

Tabelle 2: Vergleich Dalteparin versus UFH

TIMI-Fluß	Dalteparin n=202	UFH n= 176	p
0	11,9 %	21,6 %	
1	1,5 %	2,8 %	
2	17,3 %	13,1 %	
3	69,3 %	62,5 %	p = 0,16
2–3	86,6 %	75,6 %	
0–1	13,4 %	24,4 %	p = 0,006
Nachweis von Thromben	18,9 %	27,3 %	p = 0,054
TIMI 0–1-Fluß oder Thromben	27,9 %	42,0 %	p = 0,004
TIMI 2–3-Fluß ohne Thromben	72,1 %	58,0 %	
Tod	2,3 %	3,8 %	p = 0,36
Reinfarkt	1,4 %	5,4 %	p = 0,02
Tod/Reinfarkt	3,6 %	8,1 %	p = 0,046
Jegliche Blutung	17,9 %	16,7 %	n.s.
Große Blutung	3,6 %	5,2 %	n.s.
Geringe Blutung	15,2 %	13,3 %	n.s.

PCI durchgeführt (107 Patienten) und hat gezeigt, daß die Wirkung von Dalteparin dosisabhängig ist (40 IU vs. 60 IU i.v.), negative klinischen Ereignisse waren aber in beiden Gruppen selten. In der zuletzt publizierten NICE-4-Studie (800 Patienten) [J Invasive Cardiol 2000; 12: 1A–5A] wurde Enoxaparin mit Abciximab während einer PCI verwendet. Dabei konnte gezeigt werden, daß eine prompt effektive Antikoagulation vorlag, daß die Nebenwirkungsrate inklusive Blutungen geringer als unter niedrig dosiertem Heparin ist und eine deutlich niedrigere Zahl an Thrombozytopenien vorlag. Zur Anwendung der Kombinations-therapie in der Routine sind allerdings noch weitere Studienergebnisse abzuwarten.

NIEDERMOLEKULARE HEPARINE BEIM AKUTEN MYOKARDINFARKT

L. C. Wallentin (Uppsala, Schweden)

Nach wie vor ist es bei etwa 10 % der Patienten mit erfolgreicher Lysetherapie so, daß es zu einer frühzeitigen Reokklusion und zum Rezidivinfarkt kommt. UFH wird in der Regel 24–48 Stunden nach

der Lysetherapie weiter verabreicht. Niedermolekulare Heparine könnten subkutan gegeben werden, wodurch auch möglicherweise eine prähospital Therapie oder eine rasche Therapie in der Notfallaufnahme durchaus leicht praktikabel wäre. In der FRAMI-Studie und in der BIOMACS II-Studie wurde jeweils Dalteparin nach Thrombolyse mit Streptokinase bzw. in Kombination mit der Streptokinase-Lyse verwendet. In der BIOMACS II-Studie konnte eine Verbesserung der TIMI 3-Flußraten dokumentiert werden. Die FRAMI-Studie zeigte eine verminderte Inzidenz an linksventrikulären Thromben nach Vorderwandinfarkt, die Blutungskomplikationen waren allerdings vermehrt. In der ASSENT PLUS-Studie wurde Dalteparin zum Zeitpunkt des Beginns der Thrombolyse mit rtPA in Form eines Bolus von 30 IU/kg KG i.v. und zusätzlich 80 IU s.c. gegeben, im weiteren Verlauf dann Dalteparin mit 120 IU/kg KG s.c. 2× tgl. für 4–7 Tage. Dies wurde verglichen mit UFH i.v. für 48 Stunden als Begleittherapie zu rtPA. 434 Patienten mit einem transmuralen Myokardinfarkt wurden in die Studie eingeschlossen. Primäre Endpunkte waren die Raten an TIMI 3-Fluß nach 5–7 Tagen und das Be-

stehen eines Thrombus im infarkt-bezogenen Gefäß. Weitere Endpunkte waren Tod, Myokardinfarkt und notwendige Revaskularisation während der ersten 7 Tage und nach 30 Tagen (Tabelle 2).

Signifikante Unterschiede erzielte man durch die Zusammenfassung von TIMI 0–1-Fluß mit Nachweis von Thromben, wobei in der Dalteparingruppe signifikant weniger Patienten vorzufinden waren. Die Daten für Tod und Reinfarkt zeigten während der Behandlung Unterschiede zugunsten von Dalteparin. Die Blutungskomplikationen waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Somit ergab sich in der ASSENT PLUS-Studie, daß durch die Verwendung des LMWH Dalteparin im Vergleich zu Heparin bessere TIMI-Flußraten erzielt werden konnten, daß die Reinfarktrate unter Dalteparin geringer war, daß das Blutungsrisiko durch die LMWH nicht erhöht wurde und daß somit die LMWH das UFH in der Begleittherapie der Thrombolyse verdrängen könnten mit dem Vorteil der einfachen subkutanen Anwendung. Weitere Studien sind bis dahin allerdings sicherlich noch notwendig.

VORHOFFLIMMERN: DIE BEDEUTUNG DER NIEDERMOLEKULAREN HEPARINE

A. J. Camm (London, UK)

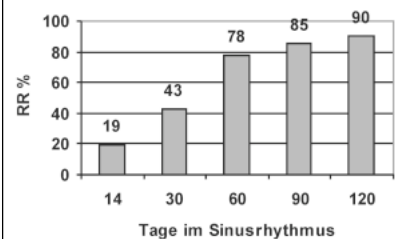
Thromboembolische Ereignisse bei Vorhofflimmern ereignen sich durch die Stase des Blutes im linken Vorhof bzw. im linken Herz-

ohr. Nach Danias et al. [JACC 1998; 31: 588–92] konvertieren 2/3 der Patienten mit spontan aufgetretenem Vorhofflimmern innerhalb von 24 Stunden in Sinusrhythmus, 3/4 der Patienten innerhalb von 48 Stunden. Linksatriale Thromben können allerdings bereits in den ersten 4 Stunden nach Beginn von Vorhofflimmern vorhanden sein [Black et al., Circulation 1994; 89: 2509–13; Moreyra, Am Heart J 1995; 129: 71–5]. Somit kann es bereits nach kurzfristigem Vorhofflimmern zum Auftreten von thromboembolischen Ereignissen kommen. Nach den Guidelines des American College of Chest Physicians (ACCP) können Patienten mit einer Dauer des Vorhofflimmerns von weniger als 48 Stunden durchaus ohne vorherige Antikoagulation kardiovertiert werden (medikamentös oder elektrisch), dies sollte allerdings unter einer Heparinisierung erfolgen. Bei einer Dauer von mehr als 48 Stunden beträgt die minimale Antikoagulationsdauer 3 Wochen mit einer INR von 2–3. Nach erfolgreicher Kardioversion sollte eine Antikoagulationsdauer von 4 Wochen eingehalten werden. Manning et al. [JACC 1994; 23: 1535–40] konnten zeigen, daß die Normalisierung der atrialen Aktivität nach Kardioversion bis zu drei Monate dauern kann, sodaß die Dauer der oralen Antikoagulation mit 4 Wochen sehr kurz angesetzt erscheint. Daß die Dauer bis zur Kardioversion so kurz wie möglich gehalten werden sollte, geht aus Daten von Allesie hervor. Mit zunehmendem Bestehen von Vorhofflimmern kommt es im Vorhof zu elektrischen und strukturellen Veränderungen, die für eine erfolgreiche Kardioversion und die

Aufrechterhaltung von Sinusrhythmus schlechte Voraussetzungen darstellen (AF begets AF). Bekannt ist auch, daß ein bestehender Sinusrhythmus den Erhalt von Sinusrhythmus festigt, die Atrien werden stabilisiert. Dies konnten Timmermans et al. 1999 dokumentieren, mit längerer Dauer des Sinusrhythmus nahm das Risiko von erneutem Vorhofflimmern deutlich ab (Abbildung 1).

Die Rolle der LMWH im Rahmen der elektrischen Kardioversion ist zum derzeitigen Zeitpunkt sehr unklar. In einer zuletzt publizierten Arbeit von Roijer et al. [Eur Heart J 2000; 21: 795–8] wurden 242 Patienten mit einem Vorhofflimmern von mehr als 48 Stunden eingeschlossen. Nachdem in der transösophagealen Echokardiographie keine Thromben oder Spontanechos nachweisbar waren und die Ausflußgeschwindigkeit aus dem linken Herzohr > 0,25 m/s betrug, wurden zwei Gruppen randomisiert: eine Gruppe mit der konventionellen oralen Antikoagulation und elektrischer Kardioversion und eine Gruppe mit der Gabe von Dalteparin s.c., gleichzeitigem Beginn einer oralen Antikoagulation und sofortiger elektrischer Kardioversion. Bei keinem der Patienten waren thromboembolische Ereignisse eingetreten, und die Patienten in der Dalteparingruppe hatten ein Monat nach Kardioversion signifikant häufiger Sinusrhythmus. In der ACUTE-Untersuchung wurden 1222 Patienten mit Vorhofflimmern von mehr als 48 Stunden eingeschlossen und 619 unter Heparinisierung und nach Ausschluß von Vorhofthromben mittels transösophagealer Echokardiographie elektrisch kardiovertiert. Anschließend erfolgte eine orale

Abbildung 1: Abnehmendes Risiko für Vorhofflimmern mit zunehmender Dauer von Sinusrhythmus (nach Timmermans et al. 1999)



Antikoagulation für 4 Wochen. In der Nachbeobachtungszeit von 8 Wochen waren keine Unterschiede in den primären Endpunkten (ischämischer Insult, TIA, sonstige embolische Ereignisse) zur konventionellen Gruppe (übliche orale Antikoagulation) festzustellen. In einer weiteren Arbeit von Bechtold et al. [ESC 2000] konnte gezeigt werden, daß die Anwendung von Dalteparin s.c. in Verbindung mit einer transösophagealen Echokardiographie vor Kardioversion ohne thromboembolisches Geschehen oder hämorrhagische Ereignisse durchgeführt werden kann.

Letztendlich ist John Camm sehr kritisch und skeptisch diesem Vorgehen gegenüber, da vor allem keine Evidence-based medicine aufgrund der vorliegenden Datenglage gegeben ist. Die einfache s.c. Applikation von LMWH wäre allerdings für ambulante Patienten sehr verlockend. Vor allem in Kombination mit einer transösophagealen Echokardiographie könnte eine raschere Konvertierung in Sinusrhythmus erzielt werden.

ANTIKOAGULATION MIT NIEDER- MOLEKULAREN HEPARINEN BEI VORHOFFLIMMERN

H. Bechtold (Crailsheim, BRD)

In dieser Studie von Bechtold et al. handelt es sich um bislang 125 Patienten mit einer Dauer des Vorhofflimmerns von 1 Tag bis zu einem Jahr. Sie wurden mit

► Dalteparin 100 IU/kg KG 2x täglich behandelt. Bei Vorhofflimmern von mehr als 2 Tagen erfolgte die Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie (39 Patienten), bei 5 Patienten wurden Vorhofthromben nachgewiesen. Insgesamt gelang bei 50 % der Patienten die Konversion in Sinusrhythmus (spontan, medikamentös oder elektrisch). Bei keinem der Patienten war es unter Dalteparin in einem Follow-up von 2–9 Tagen nach Erzielen von Sinusrhythmus zum

Auftreten eines thromboembolischen Ereignisses oder von hämorrhagischen Komplikationen gekommen. Einschränkend muß allerdings bemerkt werden, daß die meisten thromboembolischen Ereignisse nach Kardioversion erst 10 Tage später auftreten [Berger et al., Am J Cardiol 1998].

Die Kombination aus Antikoagulation mit einem LMWH und Durchführung eines TEE zum Ausschluß von linksatrialen Thromben beschleunigt die Therapie und das

Management von Patienten mit Vorhofflimmern enorm, wenn die Kardioversion geplant ist. Größere Studien sind allerdings noch ausständig, um diese vielversprechenden Daten in eine etablierte Therapie überzuführen.

Korrespondenzadresse:

OA. Dr. med. Robert Berent
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](#)