20. Jahrgang 2013, Nummer 5–6, ISSN 1024-0098

20 Jahre

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Themenheft „Antithrombotische Therapie“

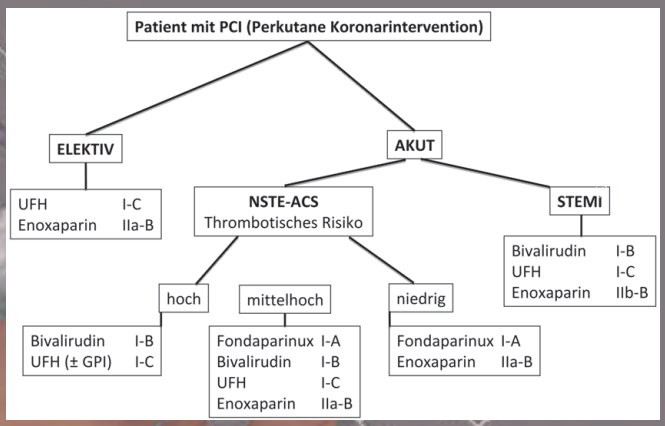
Antithrombotische Begleittherapie bei Koronarinterventionen
T. Berger, H. Alber

Antikoagulation während und nach perkutanen Koronarinterventionen: Update 2013
T. Höchtl, K. Huber

Antithrombotische Therapie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern
T. Höchtl, K. Huber

Plättchenfunktionstestung: Erwartung und Realität
B. Akca, J. M. Siller-Matula

Perioperatives Management bei Antiplättchentherapie
E. Mahla, F. Prüller, W. Toller



Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

Member of the DOAJ

www.kup.at/kardiologie

Member of the ESC-Editors' Club

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M Verlagsort: A-3003 Gablitz Preis: EUR 10,–

Premiere in Österreich
irbepress®
Irbesartan
GEROT LANNACH Ihr österreichischer Partner
Fachkurzinformation siehe Seite 195

PRADAXA® BEI VORHOFFLIMMERN*

WEIL JEDER VERHINDERTE SCHLAGANFALL ZÄHLT!

PRADAXA®
150 mg 2x täglich

GELBE BOX (RE1)

* Details siehe Fachkurzinformation

DAS EINZIGE ANTIKOAGULANS
mit überlegener Wirksamkeit vs. einem Vitamin-K-Antagonisten in der Prävention von ischämischen Schlaganfällen bei Vorhofflimmern[1]

1. Fachinformation Pradaxa® 150 mg Hartkapseln

Pradaxa 110 mg Hartkapseln, Pradaxa 150 mg Hartkapseln

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG Pradaxa 110 mg Hartkapseln enthalten 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat).Sonstige Bestandteile: Jede Hartkapsel enthält 3 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Pradaxa 150 mg Hartkapseln enthalten 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Sonstige Bestandteile: Jede Hartkapsel enthält 4 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Darüber hinaus hemmt Dabigatran sowohl freies als auch fibringebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. Liste der sonstigen Bestandteile: Die sonstigen Bestandteile sind Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum und Hyprolose. Die Kapselhülle enthält Carrageenan, Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin (E 132), Gelborange S (E 110), Hypromellose und gereinigtes Wasser. Die schwarze Druckfarbe enthält Schellack, Butan-1-ol, 2-Propanol, Ethanol vergällt (mit Aceton, Methanol und Acetylacetat), Eisen(II,III)-oxid (E 172), gereinigtes Wasser und Propylenglycol. Anwendungsgebiete: Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %, Symptomatische Herzinsuffizienz, ≥ New York Heart Association (NYHA) Klasse 2, Alter ≥ 75 Jahre, Alter ≥ 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie. Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: Vorausgegangener Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke oder systemische Embolie, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 %, Symptomatische Herzinsuffizienz, ≥ New York Heart Association (NYHA) Klasse 2, Alter ≥ 75 Jahre,Alter ≥ 65 Jahre einhergehend mit einer der folgenden Erkrankungen: Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile: Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min), Akute, klinisch relevante Blutung, Läsionen oder klinische Situationen mit hohem Risiko einer schweren Blutung wie z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien,Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien z. B. unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Pradaxa oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten. Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt, Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Tacrolimus und Dronedaron,Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen.INHABER DER ZULASSUNG: Boehringer Ingelheim International GmbH, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland, Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

PX 159/25.01.2013

Boehringer Ingelheim

Pradaxa® dabigatran etexilate

Inhalt

Brief des Herausgebers 137
K. Huber

Editorial: 20. Jahrgang Journal für Kardiologie 139
B. Eber

Editorial: Themenheft „Antithrombotische Therapie“ 141
K. Huber

Antithrombotische Begleittherapie bei Koronarinterventionen 142
T. Berger, H. Alber

Antikoagulation während und nach perkutanen Koronarinterventionen: Update 2013 148
T. Höchtl, K. Huber

Antithrombotische Therapie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern 154
T. Höchtl, K. Huber

Plättchenfunktionstestung: Erwartung und Realität 160
B. Akca, J. M. Siller-Matula

Perioperatives Management bei Antiplättchentherapie 168
E. Mahla, F. Prüller, W. Toller

RUBRIKEN

EKG 174

Echo Softlink A11434 178

OTC-Corner Softlink A11435 180

Aktuelles 182

Klinische Studien/Klinische Praxis 186

Pharma-News 190

Medizintechnik – Produkte – Informationen 201

Impressum 202

Hinweise für Autoren 204

Titelbild: Empfehlungen zur Antikoagulation bei Katheterintervention. Aus: Höchtl und Huber, S. 149, Abb. 1.

Hintergrundbild: Echokardiographie: Transösophageale Darstellung der aszendierenden Aorta (nebenbefundlich Perikarderguss). Aus: Primus C et al., J Kardiol 2012; 19 (3–4): 77.

Sedacoron®

Leben im Rhythmus

das am besten dokumentierte Antiarrhythmikum bei Vorhofflimmern[1]

das am meisten verwendete Antiarrhythmikum[2,3]

die effektivste Substanz bei Vorhofflimmern[4]

bei allen Stadien der Herzinsuffizienz[5]

Fachkurzinformation siehe Seite 147

SIGNATIS® pharma
office@signatispharma.com www.signatispharma.com

1 PubMed-Recherche auf http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ am 8.3.2010
2 IMS DPMÖ und DPMÖK 2009 Quartal 4;
3 Al-Khatib et al. Outpatient prescribing of antiarrhythmic drugs from 1995 to 2000. Am J Cardiol 2003;91:91-4
4 Goldschlager et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. Heart Rhythm 2007;4:1250-9
5 Deedwania et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). Circulation 1998;98:2574-9.

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Der 20. Jahrgang des JOURNALs FÜR KARDIOLOGIE ist ein besonderes Jubiläum! Ich möchte an dieser Stelle als Verantwortlicher für den wissenschaftlichen Inhalt besonders dem ersten wissenschaftlichen Editor des JOURNALs, **Prof. Dr. Bernd Eber**, für seinen unermüdlichen Einsatz danken, mit dem es erst möglich wurde, das JOURNAL gegen gewisse Widerstände zu gründen und in den darauf folgenden Jahren den Kinderschuhen zu entwöhnen.

Mit der Übernahme der Position des wissenschaftlichen Editors 2001 ist es mir gemeinsam mit einem sehr aktiven Redaktionsbeirat („Editorial Board") und einem im Hintergrund wertvollen Wissenschaftlichen Beirat („Scientific Board") in den vergangenen Jahren auch gelungen, die Qualität der Beiträge zu heben und Schritt für Schritt auch internationalen Ansprüchen Genüge zu tun.

Die Einladung des **Editor Club's der European Society of Cardiology (ESC)**, Mitglied dieses elitären Clubs als die international anerkannte Fachzeitschrift für Kardiologie in Österreich zu werden, war Beweis der guten Arbeit, die im JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE geleistet wurde und wird, besonders auch unter den unermüdlichen Anstrengungen des gesamten Verlagsteams.

Als Fachzeitschrift in einem kleinen Land haben wir in erster Linie angestrebt, Fortbildung für Kardiologen, Internisten und an Kardiologie interessierte Allgemeinmediziner in Österreich anzubieten, zusätzlich ist es gelungen, auch gute wissenschaftliche Arbeiten zu publizieren und abwechslungsreiche Rubriken zu gestalten. Die Öffnung der Zeitschrift für den „online"-Zugang wurde nicht zuletzt durch eine konsequente Darstellung der Manuskriptinhalte sowohl in deutscher Kurzfassung als auch in Form eines englischen Abstracts ermöglicht. Die Zugriffe auf die Website des JOURNALs FÜR KARDIOLOGIE bewegen sich monatlich bis in den 6-stelligen Bereich (ca. 140.000 Hits und 50.000 gelesene Artikel [PDF] pro Monat) und sind weltweit nachweisbar.

Der Themenschwerpunkt der vorliegenden Ausgabe des JOURNALs befasst sich mit wichtigen Fragestellungen im Rahmen der **antithrombotischen Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen**. Dabei haben wir versucht, klinisch-praktische Aspekte und neueste Entwicklungen in den Vordergrund zu stellen.

Ich wünsche Ihnen bei der Lektüre dieser Ausgabe des JOURNALs viel Freude.

Mit freundlichen Grüßen,
Ihr Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Herausgeber:
K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:
G. Delle-Karth, Wien
F. M. Fruhwald, Graz
T. Michalski, Salzburg
W. Weihs, Graz

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2012/2013:

H. Alber, Innsbruck
G. Delle-Karth, Wien
M. Frick, Innsbruck
F.M. Fruhwald, Graz
H. Gabriel, Wien
A. Geppert, Wien
F. Glaser, Krems
M. Grabenwöger, Wien
M. Grimm, Innsbruck
G. Jakl-Kotauschek, Wien
W. Kaltenbrunner, Wien
E. Kunschitz, Wien
I. Lang, Wien
H. Mächler, Graz
B. Metzler, Innsbruck
V. Mühlberger, Innsbruck
K.-D. Mulac, Wr. Neustadt
A. Niessner, Wien
M. Nürnberg, Wien
H. Pürerfellner, Linz
F. Rauscha, Wien
R. Rosenhek, Wien
M. Schillinger, Wien
W. Speidl, Wien
H. Wallner, Schwarzach
T. Wascher, Wien
W. Weihs, Graz

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2012/2013:

J. Auer, A
H. Baumgartner, D
W. Benzer, A
Ch. Bode, D
E. Braunwald, USA
M. Brunner, A
H. Darius, D
H. Drexel, A
B. Eber, A
H. Frank, A
G. Gaul, A
G. Grimm, A
D. Gulba, D
H. M. Hoffmeister, D
U. Hoppe, A
F. Hoppichler, A
R. Koppensteiner, A
A. N. Laggner, A
G. Laufer, A
P. Lechleitner, A
F. Leisch, A
Th. F. Lüscher, CH
D. Magometschnigg, A
G. Maurer, A
H. Mayr, A
B. Meier, CH
E. Minar, A
H.-J. Nesser, A
O. Pachinger, A
B. Pieske, A
A. Podczeck-Schweighofer, A
F. X. Roithinger, A
P. Schmid, A
H. Schühlen, D
P. W. Serruys, NL
K. Silberbauer, A
P. Siostrzonek, A
Th. Stefenelli, A
K.-H. Tscheliessnigg, A
D. Tschoepe, D
F. W. Verheugt, NL
H. Weber, A
F. Weidinger, A
J. Wojta,A
G. Zenker, A

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds
Member of the ESC-Editors' Club
Member of the Directory of Open Access Journals (DOAJ)
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

1x täglich

Starker Schutz für Ihre ACS-PCI Patienten

Nachhaltige Wirkung: schnell, stark, zuverlässig![1,2]

Überlegener Schutz vor CV-Ereignissen vs. Clopidogrel[3*]

Klar definiertes Patientenprofil[3]

Efient®
prasugrel

Erstattung: hellgelbe Box (RE2). OPII.

ATEFF00163 August 2011

Efient® Hotline: +43 (1) 206-091-034

1. Brandt JT et al. Am Heart J 2007; 153:66.e9-66.e16.
2. Payne CD et al. J Cardiovasc Pharmacol 2007;50:555-562
3. Wiviott SD et al. N Eng J Med 2007;357:2001-2015

* Bei erwartungsgemäß signifikant erhöhtem Blutungsrisiko im Gesamtkollektiv der TRITON-TIMI-38-Studie.

Daiichi-Sankyo Lilly

Fachkurzinformation siehe Seite 194

Editorial: 20. Jahrgang *Journal für Kardiologie* – Die Anfänge

B. Eber

Initiator des *Journals für Kardiologie* war Herr Krause vom Verlag Krause & Pachernegg GmbH, der mich anlässlich eines Treffens von Medizin-Fachjournalisten Anfang 1994 in Schladming bezüglich einer eigenständigen österreichischen Herzzeitschrift kontaktierte. Das damalige Treffen wurde übrigens von der in den 1990er-Jahren sehr umtriebigen Firma EBEWE unter der Leitung von Christian Freund veranstaltet, um eine gewisse Koordination in der Berichterstattung der Fachpresse zu erreichen.

Damals noch an der Medizinischen Universitätsklinik Graz unter Univ.-Prof. Dr. Werner Klein tätig, konnte ich mich für diese Idee rasch begeistern, auch wenn mir viele Kollegen von diesem Unterfangen abrieten – *„der Markt in Österreich ist zu klein, man bekommt keine geeigneten Manuskripte etc."*

Vorangetrieben von Herrn und Frau Krause wurde das Projekt **„Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen"** rasch umgesetzt. Das Konzept stand am 31. Mai 1994, in kürzester Zeit wurde das Editorial Board mit jungen österreichischen Kardiologen aufgestellt, und bereits zur österreichischen Jahrestagung für Innere Medizin im September 1994 wurde eine „Nullnummer" präsentiert. Die ISSN bekam das Journal am 28. Oktober 1994 (1024-0098), anschließend wurde der internationale wissenschaftliche Beirat mit ins Boot geholt – wir bekamen glücklicherweise keine einzige Absage, alle (von Eugene Braunwald über Heinz Drexler und Bernhard Meier bis zu Eric J. Topol und Salim Yusuf, um nur einige wenige zu nennen) waren mit Rat und Tat dabei.

Herr Krause und ich konzipierten das JOURNAL so, dass eine Originalarbeit und 2 Übersichtsartikel die Grundlage jeder Ausgabe bildeten, das Ganze wurde umrahmt von diversen Kolumnen (von „Bildern", „Kurzrepetitorien" bis zur Rubrik „Für Sie gelesen" und „Kunst und Kardiologie"). Diese Serviceangebote wurden von den Lesern sehr gut angenommen, wir erhielten auch zahlreiche positive Zuschriften und weitere wichtige Beiträge. Jürgen Krause forcierte über die Jahre auch zunehmend die neuen Medien und der Verlag war – meines Wissens nach – in Österreich der erste, der all seine Zeitschriften online stellte.

Es war für uns zu jeder Zeit sehr wichtig, die Eigenständigkeit zu bewahren, daher waren wir zwar froh, eine gute Beziehung zum Vorstand der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft zu wahren, andererseits wollten wir aber keine Beeinflussung unserer fachlichen Inhalte – übrigens auch nicht von der unterstützenden Pharmaindustrie.

Dieser Einfluss der Industrie wurde in den vergangenen Jahren jedoch immer stärker, gleichzeitig kämpfte der Verlag zunehmend um Unterstützer für ALLE Ausgaben des Journals. Anfangs betrug die Auflage circa 5000 Stück pro Nummer, dies nahm mit der Zeit auf oft weit über 10.000 zu – gleichzeitig erschienen bis zu 10 Ausgaben plus Sondernummern pro Jahr. Durch die oben erwähnten Probleme musste jedoch auch das *Journal für Kardiologie* wieder etwas zurückstecken und steht nun auf einer soliden Basis der Wirtschaftlichkeit und einer konstanten Zahl von 6 Ausgaben pro Jahr.

Mit Ende Juli 2001 übergab ich auf meinen ausdrücklichen Wunsch die Funktion des Herausgebers und Chefredakteurs an meinen lieben Freund Kurt Huber, von dem ich überzeugt war, das JOURNAL weiter entwickeln zu können. Seine nationalen und vor allem auch internationalen Kontakte (er ist derzeit unter anderem der einzige Österreicher in zahlreichen Boards der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft) konnten weitere Qualitätssprünge der eingereichten Manuskripte bewirken; nun wird jede Arbeit von zumindest zwei externen Reviewern begutachtet. Huber kann es sich sogar erlauben, das eine oder andere nicht passende Manuskript abzuweisen.

Mich freut es auf jeden Fall jedes Mal, wenn ich eine neue Ausgabe des *Journals für Kardiologie* in den Händen halte. Mit Stolz und ein wenig Sentimentalität kann ich sagen, dass ich bei den Ursprüngen des ersten und einzigen österreichischen kardiologischen Fachjournals gestalterisch dabei gewesen bin.

Ad multos annos, Journal für Kardiologie! Nochmals ein herzliches Danke an Herrn und Frau Krause.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber
II. Interne Abteilung mit Kardiologie, Klinikum Wels
A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42
E-Mail: bernd.eber@klinikum-wegr.at

Mit Genericon - bestens unterwegs

Jetzt preisgesenkt

bis über

-56%* bzw.

-12,35 €*

Preisvorteil

- **IND-frei** und **green box**
- zu **30 Stück** statt 28
- klar **farblich differenziert**
- **einfach teilbar** (Snap-Tabs)
- **NEU** Tabletten als **Foto auf Packungen**

Fachkurzinformation siehe Seite 192

... vom heimischen Anbieter Genericon

* Candesartan Genericon 16 mg und 32 mg bzw. Candesarcomp 16 mg/12,5 mg zu jeweils 30 Stück versus Atacand® 16 mg und 32 mg bzw. Atacand Plus® 16 mg/12,5 mg zu jeweils 28 Stück, umgerechnet auf 30 Stück, Basis KKP 05/2013

2013_05_Candesarcomp_Candesartan_I_JK_01

Editorial: Themenheft „Antithrombotische Therapie“

K. Huber

Kaum ein Teilgebiet in der Kardiologie unterliegt so raschen Veränderungen wie die antithrombotische Therapie, die ihrerseits wieder mit fast allen anderen Teilgebieten der Kardiologie verwoben ist.

Klinische Schwerpunkte mit großen Veränderungen waren aber in den vergangenen Jahren vor allem das akute Koronarsyndrom während und nach der Akutphase und Vorhofflimmern. Diesen Aspekten tragen zwei Publikationen Rechnung:

In der Übersichtsarbeit über die **antithrombotische Therapie bei Koronarinterventionen (Berger und Alber, Universität Innsbruck)** wird vor allem, aber nicht ausschließlich, auf die antithrombozytäre Therapie eingegangen. Hier haben neue und effektivere ADP-Rezeptorantagonisten ($P2Y_{12}$-Rezeptorantagonisten), nämlich *Prasugrel* und *Ticagrelor*, zumindest in den internationalen Leitlinien *Clopidogrel* als Partner von Aspirin verdrängt. Neue Substanzen, wie *Cangrelor*, mit raschem „on/off“-Effekt, könnten schon bald für spezifische Patientengruppen (i. e. ACS-Patienten ohne Schlaganfall/TIA-Anamnese) von Interesse sein, während der Thrombin-Rezeptorantagonist *Voraxapar* in Kombination mit der konservativen dualen Antiplättchentherapie (DAPT, *Aspirin* und *Clopidogrel*) erste positive Resultate gegenüber der DAPT zeigte. Hingegen scheint sich die Zeit der Glykoprotein-Rezeptorblocker *Abxiximab*, *Eptifibatid* oder *Tirofiban* langsam dem Ende zuzuneigen. Die Indikationen haben sich verringert und beschränken sich sowohl bei NSTEMI als auch bei STEMI auf die Anwendung im Herzkatheterlabor in „Bailout“-Situationen und bei massiver Thrombuslast im Koronargefäß. Ein neues, wenn auch numerisch geringes Indikationsgebiet könnte das „Bridging“ bei Hochrisko-ACS-Patienten bis zur Bypass-Operation sein (für Tirofiban oder Eptifibatid).

Auch in der **Antikoagulation während und nach perkutanen Koronarinterventionen (Höchtl und Huber, Wilhelminenspital, Wien)** hat sich einiges getan und der direkte Thrombin-Inhibitor *Bivalirudin* hat nun in den internationalen Leitlinien eine bessere Bewertung als *unfraktioniertes Heparin* oder niedermolekulares Heparin (in der Regel *Enoxaparin*). Der Vorteil liegt in erster Linie in den deutlich gesenkten Blutungsraten, was mittel- bis langfristig auch zu einer signifikanten Reduktion harter klinischer Endpunkte, inklusive der Mortalität, geführt hat. Ebenfalls über eine hochsignifikante Reduktion von Blutungsereignissen mit positiver Auswirkung auf harte klinische Endpunkte hat *Fondaparinux*, vor allem bei NSTEMI-Patienten, Einzug in die rezenten Leitlinien genommen. Ein neuer Aspekt ergibt sich durch das immer häufiger werdende Zusammenfallen von DAPT und Antikoagulation bei zugrunde liegendem Vorhofflimmern („Triple“-Therapie), was einerseits für eine effektive Thromboseprophylaxe (Schlaganfall, periphere Embolien) unerlässlich erscheint, andererseits aber mit einer potenziell höheren Blutungsgefahr vergesellschaftet ist. Auf diesem Teilgebiet der antithrombotischen Therapie gibt es kaum wissenschaftliche Daten und rezente Expertenempfehlungen werden in zumindest 2-jährigen Abständen aktualisiert. Prinzipiell gibt es derzeit zur „Triple“-Therapie nur Erfahrungen mit den konservativen Substanzen *Aspirin*, *Clopidogrel* und einem *Vitamin-K-Antagonisten*.

Die **antithrombotische Therapie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (Höchtl und Huber)** hat immense Veränderungen erfahren, nicht nur in der Definition und Risikostratifizierung (neu empfohlen werden der CHADs-VASc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos und der HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos), sondern auch durch die Leitlinien-Empfehlung, die empfehlen, die neuen oralen Antikoagulantien (NOACs, derzeit *Dabigatran*, *Rivaroxaban*, *Apixaban*) bevorzugt einzusetzen. *Aspirin*, *Clopidogrel*, oder eine Kombination aus beiden Antiplättchensubstanzen ist in der Indikation Vorhofflimmern ab sofort obsolet. Allerdings sind einige praktisch-klinische Fragen noch nicht ausreichend beantwortet. Entgegen der allgemeinen Meinung, dass das derzeitige Fehlen einer exakten Nachweisbarkeit der NOACs in der Zirkulation sowie eines Antidots besonders triftige Gründe darstellen würden, NOACs noch nicht einzusetzen, haben die bisherigen Daten an mehreren 10.000 Patienten das Gegenteil bewiesen. Leider erschwert auch die Verschreibungspraxis in Österreich eine rasche Verbreiterung dieses neuen Therapieansatzes.

Seit einigen Jahren ist die Durchführung der **Plättchenfunktionstestung** (PFT) zur Erkennung von „non-respondern“ unter Clopidogrel im Gespräch **(Akca und Siller-Matula, Universität Wien)** und wird leider auch vielerorts bereits im Sinne einer klinischen Routine zum Einsatz gebracht, obwohl sich Experten bewusst sind, dass die derzeit verfügbaren Tests noch wissenschaftlich genauer untersucht werden müssen. Der Wunsch, aus der PFT eine individuelle Therapiestrategie ableiten zu können, ist bisher mit wenigen Ausnahmen gescheitert, zumindest was große, prospektive und randomisierte Studien betrifft. Allerdings ist Licht am Ende des Tunnels in Sicht.

Perioperative Strategien werden bei den vorhandenen Neuerungen an antithrombotischen Substanzen immer wichtiger, gleichzeitig aber auch immer komplexer. Das **peri-operative Management bei Antiplättchentherapie (Mahla, Prüller, Toller, Universität Graz)** ist ein wichtiger Beitrag zu diesem Thema und soll in einer der nächsten Ausgaben des *Journals für Kardiologie* durch einen Artikel zum perioperativen Management bei Antikoagulation ergänzt werden.

Den Neuerungen in allen genannten Indikationen ist eigen, dass die Empfehlungen der internationalen Gesellschaften (ESC, ACC/AHA) nur sehr langsam umgesetzt werden. Die Gründe dafür sind mannigfaltig, aber in Anbetracht der erdrückenden Datenlage nicht stichhaltig. Die Autoren dieses Themenheftes hoffen, dass die vorliegenden Artikel dazu beitragen werden, den Anteil der Leitlinien-bezogenen Therapie in Österreich zu erhöhen.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Antithrombotische Begleittherapie bei Koronarinterventionen

T. Berger[1], H. Alber[1, 2]

Kurzfassung: Die Wahl der adäquaten antithrombotischen Begleittherapie bei Koronarinterventionen ist abhängig von verschiedenen Patientencharakteristika (stabile KHK vs. akutes Koronarsyndrom, STEMI vs. NSTE-ACS, Blutungs- vs. Ischämie-/Thromboembolierisiko, Alter, Komorbiditäten), entsprechenden Studien-Einschluss-/Ausschlusskriterien, Vorbehandlungen und vermeintlichen dauerhaften Nachbehandlungen, koronaranatomischen Aspekten sowie aktuellen und langfristigen Zielsetzungen bezogen auf das Patientenmanagement allgemein und auf das Ergebnis der Koronarintervention im Speziellen. Somit gibt es meist nicht nur eine, sondern mehrere mögliche korrekte Vorgehensweisen, zu denen dieser Artikel eine Hilfestellung für eine individualisierte antithrombotische Therapiestrategie darzustellen versucht.

Schlüsselwörter: Antikoagulation, Antiplättchentherapie, Perkutane Koronarintervention, Akutes Koronarsyndrom

Abstract: Antithrombotic Co-therapy in Percutaneous Coronary Interventions. The last decade was marked by profound changes in the interventional armamentarium and pharmacological co-therapies of patients undergoing percutaneous coronary interventions. Innovations in stent design and interventional techniques as well as novel antiplatelet agents and anticoagulants led to significant improvements in clinical outcomes and consecutive adaptations of current guidelines, especially in the treatment of patients suffering from acute coronary syndromes. This manuscript highlights recent developments in the antithrombotic treatment strategies of patients undergoing acute percutaneous coronary interventions. **J Kardiol 2013; 20 (5–6): 142–7.**

Key words: antithrombotic therapy, percutaneous coronary intervention, acute coronary syndrome

Einleitung

Die perkutane Koronarintervention (PCI) hat in der vergangenen Dekade nicht nur hinsichtlich der verwendeten Stentplattformen, sondern auch im Hinblick auf die begleitenden medikamentösen Maßnahmen deutliche Veränderungen und Fortschritte erlebt. Im Speziellen haben neue Plättchenaggregationshemmer und orale Antikoagulantien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) entsprechend ihres zentralen Einflusses auf die Gerinnungs- und Plättchenaktivierungskaskade eine Verbesserung des klinischen Outcomes bewirkt. Dies ist bei stabiler ischämischer Herzerkrankung weitaus weniger ausgeprägt, sodass die Begleittherapie bei elektiven PCI von diesen Veränderungen weniger betroffen ist. Folgender Artikel beschäftigt sich somit im Speziellen mit der antithrombotischen Begleittherapie bei perkutanen Koronarinterventionen als zentraler Therapieaspekt in der Behandlung akuter Koronarsyndrome.

Angriffsorte am Thrombozyten und im Gerinnungssystem

Wie in Abbildung 1 dargestellt, erfolgt eine Thrombozytenaktivierung über mehrere mögliche Pfade. Als Standard-Thrombozytenhemmung vor bzw. spätestens im Rahmen einer akuten PCI gilt die Applikation von Aspirin, wodurch die Bildung von Thromboxan-A_2 gehemmt wird. Der zweite wesentliche Angriffspunkt und etablierte Standard ist die Hemmung der $P2Y_{12}$-Rezeptoren/ADP-Rezeptoren. Neben dem altbewährten Clopidogrel greifen hier das neue Thienopyridin Prasugrel und das Triazolopyrimidin Ticagrelor an. Ein weiterer Angriffspunkt am Thrombozyten wäre der Proteinase-Activated-Receptor-1 (PAR-1), welcher bereits in einer Phase-III-Studie (TRACER) getestet wurde [1]. Die Rolle dieser Substanzklasse knapp vor bzw. während einer akuten PCI ist derzeit jedoch nicht endgültig evaluiert und wird daher auch nicht weiter diskutiert. Schlussendlich kann eine Thrombozytenaggregationshemmung auch über den Glykoprotein IIb/IIIa- (GPIIb/IIIa-) Rezeptor erreicht werden. Dies ist durch die intravenös verfügbaren Medikamente Abciximab, Eptifibatid und Tirofiban möglich. Neben diesen direkten Angriffspunkten an den Thrombozyten selbst kann natürlich auch indirekt eine Thrombozytenhemmung, z. B. durch Hemmung der Thrombin-Synthese, erfolgen. Diese verschiedenen Angriffspunkte und Substanzklassen sind des Weiteren in Einklang mit den unterschiedlichen antikoagulativen Therapiemöglichkeiten zu bringen, die – obwohl nicht Teil dieses Artikels – Einfluss auf die Plättchenaktivierung haben können (Abb. 1).

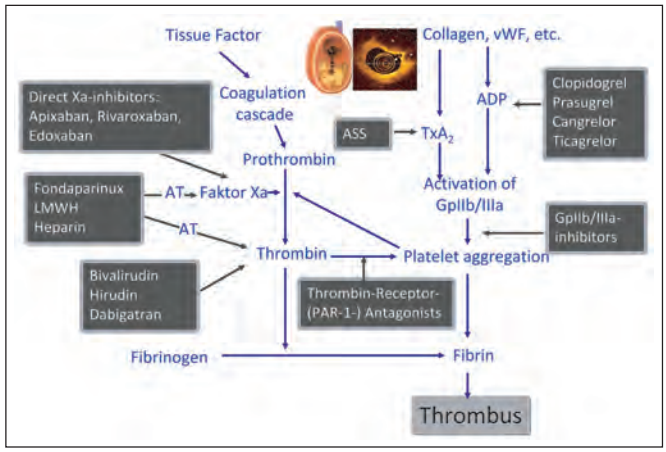


Abbildung 1: Interaktion zwischen Gerinnungskaskade und Thrombozytenaktivierung im Rahmen einer Plaqueruptur (Grafik und Bild einer optischen Kohärenztomographie in der Mitte) mit Darstellung möglicher therapeutischer Angriffspunkte.
vWF: von-Willebrand-Faktor; TxA2: Thromboxan A2; AT: Antithrombin III; PAR-1: Proteinase-activated receptor-1; LMWH: low molecular weight heparin; Xa = act. Thrombokinase (= Stuart-Prower factor); ADP: Adenosin-Diphosphat; ASS: Acetylsalicylsäure

Eingelangt am 3. April 2013; angenommen nach Revision am 11. April 2013.
Aus dem [1]Department für Kardiologie, Reha-Zentrum Münster in Tirol und der [2]Universitätsklinik für Innere Medizin III (Kardiologie) der Medizinischen Universität Innsbruck
Korrespondenzadresse: PD Dr. Hannes Alber, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: hannes.alber@uki.at

Antithrombotische Substanzen im Einzelnen

Acetylsalicylsäure

Im Hinblick auf die Therapie mit Aspirin ist festzuhalten, dass bereits in den ESC-Richtlinien zur Behandlung von Patienten mit Nicht-ST-Hebungs-akuten Koronarsyndromen (NSTE-ACS) aus dem Jahr 2011 in erster Linie eine oral einzunehmende Aufsättigungsdosis von 150–300 mg empfohlen wurde [2]. Es wird die intravenöse Applikation als mögliche Alternative ohne Absicherung durch Studien erwähnt. In den 2012 veröffentlichten ESC-Richtlinien zur Behandlung von Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkten (STEMI) wird diese Empfehlung insofern präzisiert, als dass der bereits erwähnten oralen Aufsättigungsdosis auch eine Dosisangabe hinsichtlich der intravenösen Aufsättigung hinzugefügt wurde (80–150 mg i. v.) [3]. Diese relativ niedrige Aspirindosis als Kotherapie bei einer primären PCI wird als Konsensus-Empfehlung ausgesprochen, da höhere intravenöse Aspirindosen möglicherweise auch die Synthese des vasodilatorisch wirksamen Prostazyklins hemmen.

$P2Y_{12}$-Rezeptor-Inhibitoren/ADP-Rezeptor-Inhibitoren

Bereits in den NSTE-ACS-Richtlinien 2011 wird zusätzlich zum Aspirin die Gabe eines $P2Y_{12}$-Rezeptorhemmers als Klasse I und Evidenzniveau A empfohlen. Wesentlicher Faktor ist dabei der Zeitpunkt der Administration eines $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonisten. Explizit wird dies *„as soon as possible“* vorgeschlagen. Diesbezüglich gibt es weder für Clopidogrel noch für die neueren Substanzen Prasugrel und Ticagrelor randomisierte Studien mit ausreichend statistischer Power. In einer Analyse des österreichischen Akut-PCI-Registers konnte jedoch aufgezeigt werden, dass eine prähospitale Therapie in verschiedenen multivariaten statistischen Berechnungen mit einer niedrigeren In-Hospital-Mortalität assoziiert war [4]. Im Gegensatz zu dieser österreichischen Analyse konnte jedoch eine rezente Meta-Analyse für eine frühe Gabe von Clopidogrel keinen eindeutigen Mortalitätsvorteil aufzeigen [5]. Für Prasugrel und Ticagrelor gibt es diesbezüglich noch keine Daten. Für Ticagrelor ist derzeit die ATLANTIC-Studie in ihrer Rekrutierungsphase [6]. Dabei wird die prähospitale mit der intrahospitalen Gabe von Ticagrelor bei Patienten mit STEMI verglichen. Ähnliches wurde für Prasugrel in der ACCOAST-Studie bei Patienten mit NSTEMI evaluiert [7], die Studie musste jedoch vor Kurzem wegen erhöhter Blutungskomplikationen bei der prähospitalen Gabe von Prasugrel frühzeitig abgebrochen werden. Pathophysiologisch scheint es jedoch sinnvoll zu sein, Thrombozyten frühzeitig durch eine duale Antiplättchentherapie zu hemmen. Wohl auf dieser Basis beruht die Empfehlung, so früh wie möglich eine zweite Antiplättchentherapie zu verwenden. In der Praxis ist es sicherlich zu erwägen, dies nur bei einer klaren elektrokardiographischen Diagnose und entsprechender Klinik durchzuführen, wobei dies in erster Linie bei Patienten mit STEMI als besonders sinnvoll zu erachten ist. Welche der drei Substanzen zum Einsatz kommen soll, ist aufgrund der unsicheren Datenlage in den Guidelines weniger klar. Außerdem wird Clopidogrel (Aufsättigungsdosis 600 mg) entsprechend rezenter Daten den beiden neueren Substanzen in der Behandlung von ACS-Patienten eher untergeordnet, da es nur bei Patienten empfohlen wird, die weder Ticagrelor (Aufsättigungsdosis 180 mg) noch Prasugrel (Aufsättigungsdosis 60 mg) aufgrund von Kontraindikationen oder Verfügbarkeit erhalten können. Für Prasugrel besteht entsprechend der Resultate und dem Studiendesign der TRITON-TIMI-38-Studie [8] nur dann eine Indikation zur Therapie, wenn der Patient zum einen keine Vorgeschichte eines Schlaganfalls oder einer transitorisch ischämischen Attacke hat und zum anderen keine Vortherapie mit einem andern $P2Y_{12}$-Rezeptorhemmer aufweist. Dies gilt in erster Linie für Patienten mit NSTEMI, während Prasugrel bei Patienten mit STEMI oder Hochrisiko-NSTEMI (z. B. Diabetiker), die rasch einer Angiographie und Katheterintervention unterzogen werden, in den Guidelines dem Ticagrelor zumindest gleichgesetzt ist. Ticagrelor hat aufgrund der Ergebnisse der PLATO-Studie keine derartige Einschränkung [9]. Welche der beiden Substanzen bei welcher Form eines ACS gegeben werden sollte, oder ob insgesamt nur eine der beiden neuen Substanzen grundsätzlich prähospital oder früh-intrahospital zum Einsatz kommen soll, wird in den verschiedenen STEMI-Netzwerken unterschiedlich gehandhabt und widerspiegelt die Bedeutung der Koordination der antithrombozytären Begleittherapie bei einer Akut-PCI innerhalb eines solchen Netzwerkes. Dies wird sowohl von den NSTE-ACS- als auch von den STEMI-Richtlinien empfohlen.

Auf jeden Fall beeinflusst die Wahl der prähospitalen oder früh-intrahospitalen Therapie das weitere medikamentöse Vorgehen während einer PCI. Als potenziell interessante Erweiterung dieser oralen ADP-Rezeptorblocker wurden kürzlich die Ergebnisse der CHAMPION-PHOENIX-Studie zu dem rasch wirksamen sowie rasch reversiblen und intravenös zu applizierenden Cangrelor publiziert [10]. In dieser Studie wurde dieser neue $P2Y_{12}$-Rezeptorhemmer, welcher nicht nur namentliche Ähnlichkeiten mit Ticagrelor aufweist, zusätzlich zu Aspirin mit einer Standardtherapie mit Clopidogrel verglichen. Letzteres wurde nach Entscheidung des behandelnden Arztes in 3/4 der Fälle in einer Dosis von 600 mg verabreicht. Cangrelor wurde für mindestens zwei Stunden gewichtsadaptiert infundiert, danach wurde die orale Applikation von Clopidogrel empfohlen. Die Indikationen zur PCI umfassten sowohl elektive als auch dringliche Indikationen, wobei die Randomisierung entweder nach Diagnose eines STEMI oder nach Feststellen der koronaranatomischen Eignung zu einer PCI erfolgte. Dadurch wurde in vielen Fällen Clopidogrel mit seinem bekannt langsameren Wirkungseintritt wohl erst relativ spät verabreicht. In Summe konnte ein kombinierter ischämischer Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, ischämiebedingter Revaskularisation oder Stentthrombose nach 48 Stunden signifikant gesenkt werden (von 5,9 auf 4,7 %; p = 0,005; HR 0,78; 95 %-CI: 0,66–0,93). Dies galt auch für den zentralen sekundären Endpunkt Stentthrombose, welcher unter Cangrelor mit 0,8 % signifikant seltener vorgekommen ist als unter Clopidogrel (1,4 %; p = 0,01; HR 0,62; 95 %-CI: 0,43–0,90). Der primäre Sicherheitsendpunkt, schwere oder lebensbedrohliche Blutungen nach der GUSTO-Definition, war nach 48 Stunden nicht unterschiedlich (0,2 vs. 0,1 %; p = 0,44; HR 1,50; 95 %-CI: 0,53–4,22).

Eine mögliche Interpretation dieser Resultate ist, dass zum Zeitpunkt einer PCI eine möglichst suffiziente Hemmung der

Tabelle 1: Übersicht über die Empfehlungen zur Verwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren und Antikoagulantien bei der Behandlung von Nicht-ST-Hebungs-ACS aus dem Jahr 2011 [2] und bei Primär-PCI im Rahmen von ST-Hebungs-Myokardinfarkten aus dem Jahr 2012 [3].

Empfehlung für Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten		
CoR	**NSTE-ACS Guidelines 2011**	**STEMI Guidelines 2012** (for patients undergoing primary PCI)
I	Use of GPI in high-risk PCI (Tn ↑, visible thrombus) on top of DAPT if bleeding risk is low (LOE: B)	No such class of recommendation
IIa	Use of eptifibatide/tirofiban added to ASA in high-risk patients without $P2Y_{12}$-inhibitor prior to angiography (LOE: C)	Use of GPI for bailout therapy if massive thrombus, slow/no reflow or thrombotic complication (LOE: C)
IIb	Use of eptifibatide/tirofiban added to DAPT in high-risk patients prior to angiography if there is ongoing ischemia and low bleeding risk (LOE: C)	Routine USE of GPI as adjunct in primary PCI performed with UFH in patients without contraindication (LOE: B) Upstream use of GPI in high-risk patients undergoing transfer to primary PCI (LOE: B)
III	Not routinely used before angiography in invasive treatment strategy (LOE: A) No Use for patients on DAPT treated conservatively	No such class of recommendation Options for GPI are: Abciximab (LOE: A), Eptifibatide with double bolus (LOE: B) or Tirofiban with high bolus dose (LOE: B)
Empfehlungen für Antikoagulantien		
I	Anticoagulation for all patients in addition to antiplatelet therapy (LOE: A) Fondaparinux (2.5 mg sc daily) as having the most favourable efficacy-safety profile (LOA: A) If fondaparinux is initial anticoagulant, single bolus of UFH (85 IU/kg adapted to ACT or 60IU/kg in case of GPI use) at the time of PCI (LOA: B) Enoxaparin (1 mg/kg twice daily) if fondaparinux is not available (LOE: B) UFH (target aPTT of 50-70sec) or other LMWHs if fondaparinux or enoxaparin are not available (LOE: C) Bivalirudin plus provisional GPI as an alternative to UFH plus GPI in patients with an intended urgent or early invasive strategy, particularly if high bleeding risk (LOE: B) Conservative strategy (purely) anticoagulation until hospital discharge (LOE: A)	Injectable anticoagulant use in primary PCI (LOE: C) Bivalirudin (with GPI use restricted to bailout) is recommended over UFH and a GPI (LOE: B) UFH (± routine GPI) in patients not receiving bivalirudin or enoxaparin (LOE: C)
IIa	Discontinuation of anticoagulation after an invasive procedure unless otherwise indicated (LOE: C)	No such class of recommendation
IIb	No such class of recommendation	Enoxaparin (± routine GPI) preferred over UFH (LOE: B)
III	Crossover of heparins (LMWH and UFH) (LOE: B)	Fondaparinux in primary PCI (LOE: B) Fibrinolysis before planned primary PCI (LOE: A)

PCI: percutaneous coronary intervention; LOE: level of evidence; CoR: Class of Recommendation, ASA: Acetylsalicylsäure, GPI: Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor; UFH: unfractionated heparin; LMWH: low-molecular weight heparin

$P2Y_{12}$-Rezeptoren von Vorteil ist. Des Weiteren erscheint eine Anwendung der intravenösen Substanz Cangrelor vor allem bei Patienten im kardiogenen Schock mit einer nicht optimal vorhersagbaren Resorption der oralen Medikamente und bei Patienten, die aufgrund vegetativer Begleitsymptome unter Übelkeit und Erbrechen leiden, prinzipiell sinnvoll. Eine weitere Studie (BRIDGE) hat zudem gezeigt, dass Cangrelor aufgrund des raschen „on"- und „off"-Effektes zur Überbrückung der Zeit von der diagnostischen Angiographie bis zu einer aortokoronaren Bypass-Operation geeignet erscheint [11]. Entsprechende Empfehlungen in den Guidelines müssen aber von einer Akzeptanz dieser Wirkprinzipien und Indikationen durch die FDA und EMA abhängig gemacht werden.

Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren

In den vergangenen Jahren hat sich die Anwendung von Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren (GPI) sowohl in der Praxis als auch in den Empfehlungen der europäischen kardiologischen Gesellschaft gewandelt. Diese Änderungen zu den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2007 (für NSTE-ACS) [12], 2008 (für STEMI) [13] und 2010 (für myokardiale Revaskularisation) [14] beruhen auf neuen Studienerkenntnissen. Tabelle 1 fasst die aktuellen Empfehlungen zusammen. Dabei haben vor allem auch Vergleichsstudien einer Kombination aus unfraktioniertem Heparin und einem GPI mit Bivalirudin als Monotherapie eine Rolle gespielt. So wurde zum Beispiel in der

Tabelle 2: Wahl der Stents sowie der Dauer der dreifachen oralen antithrombotischen Therapie. Aus [23], Nachdruck mit Genehmigung der Oxford University Press.

Haemorrhagic risk	Clinical setting	Stent implanted	Recommendations
Low or intermediate	Elective	Bare metal	1 month: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
	Elective	Drug eluting	3 (-olimus group) to 6 (paclitaxel) months: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day)[a] Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
	ACS	Bare metal/ drug eluting	6 months: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day)[a] Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
High	Elective	Bare metal[b]	2–4 weeks: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone
	ACS	Bare metal[b]	4 weeks: triple therapy of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day + clopidogrel 75 mg/day Up to 12 months: combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + clopidogrel 75 mg/day (or aspirin 100 mg/day); mg/day);[a] Lifelong: warfarin (INR 2.0–3.0) alone

INR: international normalized ratio; ACS: acute coronary syndrome; [a] Combination of warfarin (INR 2.0–2.5) + aspirin ≤ 100 mg/day may be considered as an alternative; [b] Drug-eluting stents should be avoided.

HORIZONS-AMI-Studie [15] gezeigt, dass jene 1802 Patienten mit einem STEMI, welche unfraktioniertes Heparin und einen GPI erhielten, signifikant häufiger schwere Blutungen erlitten als jene 1800 Patienten, die während der Primär-PCI mit Bivalirudin behandelt wurden (nach 30 Tagen: 4,9 vs. 8,3 %; p < 0,001). Der kombinierte ischämische Endpunkt war nach 30 Tagen nicht unterschiedlich (5,4 % vs. 5,5 %; p = n. s.). In etwas mehr als der Hälfte der Fälle war der GPI Abciximab und bei gut 60 % bestand eine 600 mg Aufsättigungsdosis mit Clopidogrel zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme. Von einem interventionellen Gesichtspunkt betrachtet ist sicherlich wichtig zu erwähnen, dass entsprechend einer prädefinierten Analyse der Stentthromboserate innerhalb der ersten 24 Stunden eine Bivalirudin-Monotherapie mit 17 Stentthrombosen mehr im Vergleich zu Heparin und einem GPI vergesellschaftet war (1,3 % vs. 0,3 %; p < 0,001).

In der ACUITY-Studie [16] konnten bei Patienten mit NSTE-ACS ähnliche Ergebnisse im Vergleich von Heparin plus einem GPI (in der Mehrzahl Epifibatid) mit Bivalirudin-Monotherapie, nämlich weniger Blutungen bei gleicher Effektivität hinsichtlich eines kombinierten ischämischen Endpunktes, beobachtet werden. Interessant ist hier jedoch die Subgruppenanalyse der Patienten mit vs. ohne Thienopyridin-Vorbehandlung. Dabei zeigte sich mit einem p-Wert von 0,054 ein Beinahe-Vorteil für Heparin plus einem GPI bei jenen Patienten, die noch kein Thienopyridin vor der PCI erhalten haben. Die Interpretation einer derartigen Subgruppenanalyse ist naturgemäß spekulativ, wobei offensichtlich eine zu geringe Thrombozyteninhibierung zum Zeitpunkt einer Intervention gefährlich zu sein scheint. Wohl dementsprechend findet sich in den aktuellen STEMI-Richtlinien eine Klasse-IIa-Empfehlung für die Verwendung eines GPI auch in Abhängigkeit von der morphologischen Erscheinung bzw. mikrovaskulär-funktionellen Komponente einer schuldigen Läsion. Inwieweit die neuen potenteren oralen ADP-Rezeptorantagonisten einen Einfluss auf den Einsatz von GPIs in der täglichen Routine haben können und werden, kann noch nicht endgültig beantwortet werden. Eine Subgruppenanalyse der TRITON-Studie hat jedoch auch bei Patienten, bei denen ein GPI zusätzlich Verwendung gefunden hat, für Prasugrel einen Vorteil gegenüber Clopidogrel ergeben [17].

Neue orale Antikoagulantien

Neue orale Antikoagulantien („new oral anticoaulants“, NOACs) wurden nicht nur bei Patienten mit Vorhofflimmern zur Thromboembolieprophylaxe, sondern auch bei Patienten in der Sekundärprävention nach einem ACS untersucht. In APPRAISE-2 [18] und ATLAS-ACS-2 TIMI 51 [19] wurden die beiden oralen Faktor-Xa-Hemmer Apixaban und Rivaroxaban zusätzlich zu einer oralen Antiplättchentherapie (in der Mehrzahl der Fälle zusätzlich zu einer klassischen dualen Antiplättchentherapie bestehend aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel) untersucht. Die Apixaban-Studie wurde aufgrund einer Zunahme von schweren Blutungen ohne signifikanten Vorteil hinsichtlich eines ischämischen Endpunktes vorzeitig beendet. Dabei wurde die gleiche Dosis wie bei der Thromboembolieprophylaxe des Vorhofflimmerns verwendet. Rivaroxaban hingegen hat trotz einer Zunahme an schweren Blutungen vor allem in der niedrigen getesten Dosis

(2× 2,5mg tgl., d. h. 1/4 der Standarddosis zur Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern) sogar einen Vorteil bezüglich der kardiovaskulären Mortalität mit sich gebracht. Aus interventioneller Sicht sind diese Daten jedoch weniger relevant, da die Patienten erst im Median 4,7 bzw. 6 Tage nach abgeschlossener Standardbehandlung (ggf. inkl. PCI) randomisiert wurden. Außerdem ist diese Kombinationstherapie, die erst kürzlich von der EMA (bisher aber nicht von der FDA) approbiert wurde, nur für die „konservative" duale Antiplättchentherapie getestet (Aspirin und Clopidogrel) und in Zeiten der vermehrten Anwendung von neuen $P2Y_{12}$-Hemmern nicht bedeutsam. Für die Verwendung dieser Substanzklasse in der Akutphase einer PCI ist möglicherweise der direkte Faktor-Xa-Hemmer Otamixaban vielversprechend. Diese intravenöse Formulierung eines Faktor-Xa-Hemmers konnte in einer Phase-II-Studie (SEPIA-ACS1 TIMI 42) bei 3241 Patienten mit einem NSTE-ACS zeigen, dass in einer Dosis von 0,070 mg/kg/h sowohl die Blutungsrate als auch die Rate an ischämischen Komplikationen (Tod, Myokardinfarkt) in einem kurzen Beobachtungszeitraum von 7 Tagen tendenziell niedriger war als unter der Kombination von unfraktioniertem Heparin und Eptifibatid [20]. Sollten sich diese Studienergebnisse in einem größeren Patientenkollektiv bestätigen (TAO-Studie, diese wurde vor Kurzem hinsichtlich der Patientenrekrutierung abgeschlossen [21]), so stünde ein weiteres potentes Antikoagulans während einer PCI zu Verfügung.

PCI bei Patienten unter oraler Antikoagulation

Eine Koronarintervention bei Patienten mit einer laufenden oralen Antikoagulation – die heutzutage wohl noch immer am häufigsten mit einem Vitamin-K-Antagonisten stattfindet – bedeutet in der Praxis entgegen der meisten Empfehlungen häufig eine Unterbrechung derselben und Überbrückung mit einem Heparin. Rezente Daten zu diesem Thema finden sich unter anderem in der WOEST-Studie [22]. Obwohl im Studiendesign empfohlen wurde, dass bei den 573 eingeschlossenen Patienten, welche sowohl eine Indikation zu einer oralen AK-Therapie (Vorhofflimmern in 69 %) als auch zu einer Koronarintervention (in 25 bzw. 30 % der Fälle im Rahmen eines ACS) hatten, die orale Antikoagulation mit einer INR von 2,0 beibehalten werden sollte, war dies in weniger als der Hälfte der Patienten der Fall. Ein individualisiertes Vorgehen ist definitiv notwendig, das Abwägen der Blutungsgefahr mit dem Thromboembolierisiko unerlässlich. In einer Stellungnahme der Arbeitsgruppe für Thrombose der European Society of Cardiology (ESC) [23] findet sich dazu folgende Textpassage: *„In the light of limited data, the simple strategy of uninterrupted OAC treatment is an alternative to bridging therapy and may be most useful for the patients with high risk of thrombotic and thrombo-embolic complications, since OAC cessation and re-initiation may cause a transient prothrombotic state. If this strategy is chosen, radial access is recommended in all patients to decrease the rate of procedural bleedings. Furthermore, in planned or non-urgent procedures and when patients have a therapeutic OAC (INR 2–3), the additional use of UFH is not necessary and might potentially trigger bleeding complications. This is different in patients with acute STEMI, when INR is frequently not known: in this situation, regardless of INR values, UFH should be added in moderate doses (e.g. 30–50 U/kg)."*

Neben diesem peri-interventionellem Gerinnungsmanagement sind auch die Stentwahl und die Entscheidung zur Länge einer „Triple"-Therapie bzw. oralen Antikoagulation und einem Antiplättchenmittel sowie zur dauerhaften Therapie zu treffen. Tabelle 2 stellt diesbezüglich einen entsprechenden Algorithmus dar.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Fragen zum Text

1) Die derzeit empfohlene Aufsättigungsdosis von Aspirin bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt beträgt:
   a) 100 mg *per os*
   b) 80–150 mg *per os*
   c) 80–150 mg i. v.
   d) 300 mg i. v.

2) Falls eine Kontraindikation für die Gabe von Ticagrelor bzw. Prasugrel vorliegt, sollte bei Patienten mit einem (N)STEMI, der einer interventionellen Prozedur zugeführt wird, als Alternative Clopidogrel mit welcher Aufsättigungsdosierung verabreicht werden?
   a) 150 mg b) 300 mg c) 450 mg d) 600 mg

3) Wann sollte die therapeutische Antikoagulation bei Patienten mit NSTE-ACS nach PCI beendet werden?
   a) 2 Tage nach der invasiven Prozedur
   b) unmittelbar nach der invasiven Prozedur
   c) 3–6 Stunden nach Aufsättigung mit ADP-Hemmer
   d) 24 Stunden nach Aufsättigung mit ADP-Hemmer

4) Das aktuell zu bevorzugende Antikoagulans bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt, die einer Primär-PCI zugeführt werden, ist entsprechend der aktuellen STEMI-Guidelines:
   a) unfraktioniertes Heparin
   b) Fondaparinux
   c) Bivalirudin
   d) Phenprocoumon

Lösung siehe Seite 190

Literatur:

1. Tricoci P, Huang Z, Held, C et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2012; 366: 20–33.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32: 2999–3054.
3. Steg S, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569–619.
4. Dörler J, Edlinger M, Alber HF, et al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2011; 32: 2954–61.
5. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 308: 2507–16.
6. Montalescot G, Lassen JF, Hamm CW, et al. Ambulance or in-catheterization laboratory administration of ticagrelor for primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: Rationale and design of the randomized, double-blind Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery (ATLANTIC) study. Am Heart J 2013; 165: 515–22.
7. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. A comparison of prasugrel at the time of percutaneous coronary intervention or as pretreatment at the time of diagnosis in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: design and rationale for the ACCOAST study. Am Heart J 2011; 161: 650–6.
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15.

9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045–57.

10. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. N Engl J Med 2013; 368: 1303–13.

11. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA 2012; 307: 265–74.

12. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598–660.

13. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909–45.

14. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010; 31: 2501–55.

15. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 358: 2218–30.

16. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 355: 2203–16.

17. O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, et al. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 678–85.

18. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2011; 365: 699–708.

19. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012; 366: 9–19.

20. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. Lancet 2009; 374: 787–95.

21. Steg PG, Mehta SR, Pollack CV Jr, et al. Design and rationale of the treatment of acute coronary syndromes with otamixaban trial: a double-blind triple-dummy 2-stage randomized trial comparing otamixaban to unfractionated heparin and eptifibatide in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes with a planned early invasive strategy. Am Heart J 2012; 164: 817–24.

22. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013; 381: 1107–15.

23. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary – a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010; 31: 1311–8.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 136

Sedacoron® 150 mg – Konzentrat zur Infusionsbereitung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 3 ml enthält 150 mg Amiodaronhydrochlorid (= 50 mg/ml). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 60 mg Benzylalkohol/3 ml (entspricht 20 mg/ml). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. ATC-Code: C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabilen Tachykardien: höhergradige Komplexe ventrikulärer Extrasystolen, rezidivierende Kammertachykardie, rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und -flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwerer arterieller Hypotonie, drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock; Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikuläre und nodale Leitungsverzögerung; Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifaszikulären Blöcken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands); Torsade de pointes; schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen; Jodallergie; Hypokaliämie; vorbestehender QT-Verlängerung; Lungenfibrose; schweren Leberparenchymschäden; gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern; gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können; gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg; gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion; Aufgrund des Gehaltes von Benzylalkohol ist die intravenöse Anwendung von Amiodaron kontraindiziert bei Früh- und Neugeborenen und Kindern bis zu 3 Jahren; während der Stillzeit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polysorbat 80, Benzylalkohol (60 mg) und aqua ad injectionem. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Packungsgrößen:** 5 Glasampullen zu 3 ml. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** April 2012. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Sedacoron® 200 mg – Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. ATC-Code: C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen (Last-Line Therapie) oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabilen Tachykardien: höhergradige komplexe ventrikuläre Extrasystolen, rezidivierende Kammertachykardie,rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und -flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, schwerer arterieller Hypotonie, drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock, Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikuläre und nodale Leitungsverzögerung, Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifaszikulären Blöcken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands), Torsade de Pointes, schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen, Jodallergie, Hypokaliämie, vorbestehender QT-Verlängerung, Lungenfibrose, schweren Leberparenchymschäden, gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern, gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können (siehe Abschnitt 4.5), gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg (siehe Abschnitt 4.5), gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.5), während der Stillzeit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Packungsgrößen:** Blisterpackung zu 20 und 50 Stück. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** März 2012. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 191

Hypotrit 5 mg/ml – Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 5,47 mg Urapidilhydrochlorid (entspricht 5 mg Urapidil). **Sonstige Bestandteile:** Propylenglycol, Natriummonohydrogenphosphat $2H_2O$. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Peripher wirksame antiadrenergene Substanzen, Alpha-Adrenozeptor Antagonisten. ATC-Code: C02C A06. **Anwendungsgebiete:** Hypertensive Krise; schwere, schwerste und therapieresistente Formen der Hypertonie; kontrollierte intra- und/oder postoperative Blutdrucksenkung bei Hypertonien oder Blutdruckkrisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Urapidil oder einen der sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Propylenglycol, Natriummonohydrogenphosphat $2H_2O$, Natriumdihydrogenphosphat $2H_2O$, Salzsäure 10%, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Packungsgrößen:** 5/50 × 5 ml/25 mg Ampullen, 5/50 × 10 ml/50 mg Ampullen, 5/50 × 20 ml/100 mg Ampullen. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Oktober 2009. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Antikoagulation während und nach perkutanen Koronarinterventionen: Update 2013

T. Höchtl, K. Huber

Kurzfassung: Bedingt durch herausragende Studiendaten haben in den vergangenen Jahren der indirekte Faktor-Xa-Hemmer Fondaparinux (IA-Empfehlung bei NSTEMI) und der direkte Thrombinhemmer Bivalirudin (IB-Empfehlung im Katheterlabor bei Hochrisiko-ACS, NSTEMI und STEMI) Einzug in die NSTEMI- und STEMI-Leitlinien der European Society of Cardiology genommen. Beide Substanzen haben eine höhere Empfehlung als unfraktioniertes Heparin oder niedermolekulares Heparin. Leider werden diese Substanzen im klinischen Alltag, entgegen den gültigen Richtlinien, noch zu wenig beachtet, obwohl die Stärke beider in der signifikanten Reduktion von schweren Blutungen und in der Folge auch von harten klinischen Endpunkten liegt. Der Artikel befasst sich außerdem mit ersten Hinweisen darauf, dass eine Dreifach-Kombination aus Aspirin, Clopidogrel und Rivaroxaban (ein direkter Faktor-Xa-Hemmer in niedriger Dosis) in der Sekundärprävention nach ACS eine sinnvolle Alternative zur alleinigen dualen Antiplättchentherapie darstellen kann. Im Besonderen wird auf die Notwendigkeit einer „Triple"-Therapie bei Patienten unter Antikoagulation wegen Vorhofflimmerns und der Notwendigkeit einer gleichzeitigen dualen Antiplättchentherapie eingegangen.

Schlüsselwörter: Bivalirudin, Fondaparinux, Heparin, Akutes Koronarsyndrom, STEMI, NSTEMI, „Triple"-Therapie

Abstract: Anticoagulation During and After Percutaneous Interventions: Update 2013. Based on excellent study outcomes fondaparinux, an indirect factor Xa-inhibitor (IA recommendations for NSTEMI), and bivalirudin, a direct thrombin-inhibitor (IB recommendation for NSTEMI and STEMI in patients undergoing percutaneous intervention) has been implemented into the recent NSTEMI and STEMI guidelines of the European Society of Cardiology. Both agents have got a higher recommendation than the previous „golden-standards" unfractionated heparin and low molecular weight heparins. Unfortunately, in the real-world-situation these agents are used less frequently than recommended in the recent guidelines, although the strength of both lies in the significant reduction of severe bleeding complications and, subsequently, in the reduction of hard clinical endpoints. This article also discusses first data showing that a "triple"-combination therapy of aspirin, clopidogrel and rivaroxaban (a direct factor Xa-inhibitor in very low dosage) might be a useful alternative to pure dual antiplatelet therapy after acute coronary syndromes. A special part of this review is reserved for the importance of "triple"-therapy in anticoagulated patients with non-valvular atrial fibrillation and the need for a simultaneous dual antiplatelet therapy. **J Kardiol 2013; 20 (5–6): 148–53.**

Key words: bivalirudin, fondaparinux, heparins, acute coronary syndromes, STEMI, NSTEMI, "triple therapy"

Einleitung

Die Antikoagulation bei perkutanen Koronarinterventionen (PCI) stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar, gilt es doch einerseits thrombotische Komplikationen zu vermeiden, andererseits den Patienten nicht durch eine zu aggressive antithrombotische Therapie einem erhöhten Blutungsrisiko auszusetzen. Dies ist sowohl bei geplanten Eingriffen aber ganz besonders in Akutsituationen beim akutem Koronarsyndrom (ACS) bedeutsam [1]. In den von der European Society of Cardiology (ESC) aktualisierten Leitlinien zur Behandlung von ACS-Patienten mit [2] und ohne [3] ST-Hebung sowie in den Leitlinien zur myokardialen Revaskularisation [4] wurde die antithrombotische Begleittherapie bei Koronarinterventionen klar definiert und besteht immer aus einer Kombination von suffizienter Thrombozytenaggregationshemmung mit Antikoagulantien, die die plasmatische Gerinnung hemmen. Die vorliegende Arbeit beschreibt sowohl die rezenten Entwicklungen und Empfehlungen hinsichtlich der Begleit-Antikoagulation im Rahmen von Koronarinterventionen, geht aber auch auf die Notwendigkeit von antithrombotischen Kombinations-Strategien (duale Antiplättchentherapie plus ein Antikoagulans; sogenannte „Triple"-Therapie) in der Sekundärprävention nach PCI bei bestimmten Indikationen ein.

Eingelangt am 12. April 2013; angenommen nach Revision am 16. April 2013.
Aus der 3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital Wien
Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Thomas Höchtl, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail. thomas.hoechtl@wienkav.at

Empfehlungen zur Antikoagulation bei PCI

Zum besseren Verständnis wird analog der klinischen Praxis im Folgenden zwischen PCIs bei stabilen Patienten und bei Patienten mit ACS unterschieden. Die Empfehlungen sind in Abbildung 1 übersichtsmäßig dargestellt.

Elektive perkutane Koronarintervention

Der Goldstandard (Klasse I, Evidenzlevel C; I-C) [4] der plasmatischen Gerinnungshemmung bei geplanter PCI ist nach wie vor unfraktioniertes Heparin (UFH). UFH ist ein indirektes Antithrombin, welches erst durch die Bindung an Antithrombin III (AT III) die Gerinnungsfaktoren IIa (Thrombin) sowie IXa und Xa inhibiert. Die Empfehlungen zur Dosierung liegen bei 70–100 IU/kg Körpergewicht (bei zusätzlicher Gabe von i. v. Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren [GPIs] erfolgt eine Dosisreduktion auf 50–70 IU/kg KG) [4].

Die ebenfalls unter Bindung an AT III indirekt wirksamen niedermolekularen Heparine (NMH; hier wurde besonders Enoxaparin in der Kardiologie getestet) wirken in erster Linie über eine Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa. Enoxaparin wird bei geplanten Eingriffen als Alternative zu UFH akzeptiert und erhielt eine IIa-B-Empfehlung, was auf die Ergebnisse der STEEPLE-Studie [5] zurückzuführen ist, bei der 3528 Patienten mit geplanter PCI entweder UFH oder Enoxaparin (i. v. Bolus 0,5 mg/kg KG oder 0,75 mg/kg KG) erhielten und bei der nach 48 Stunden bei gleicher Effektivität gegenüber UFH eine signifikante Reduktion von nicht-Bypass-OP-assoziierten schweren und nicht-schweren Blutungskomplikationen unter Enoxaparin gezeigt werden konnte (5,9 % vs. 8,5 %; p = 0,01). Die Mortalitätsraten zwischen

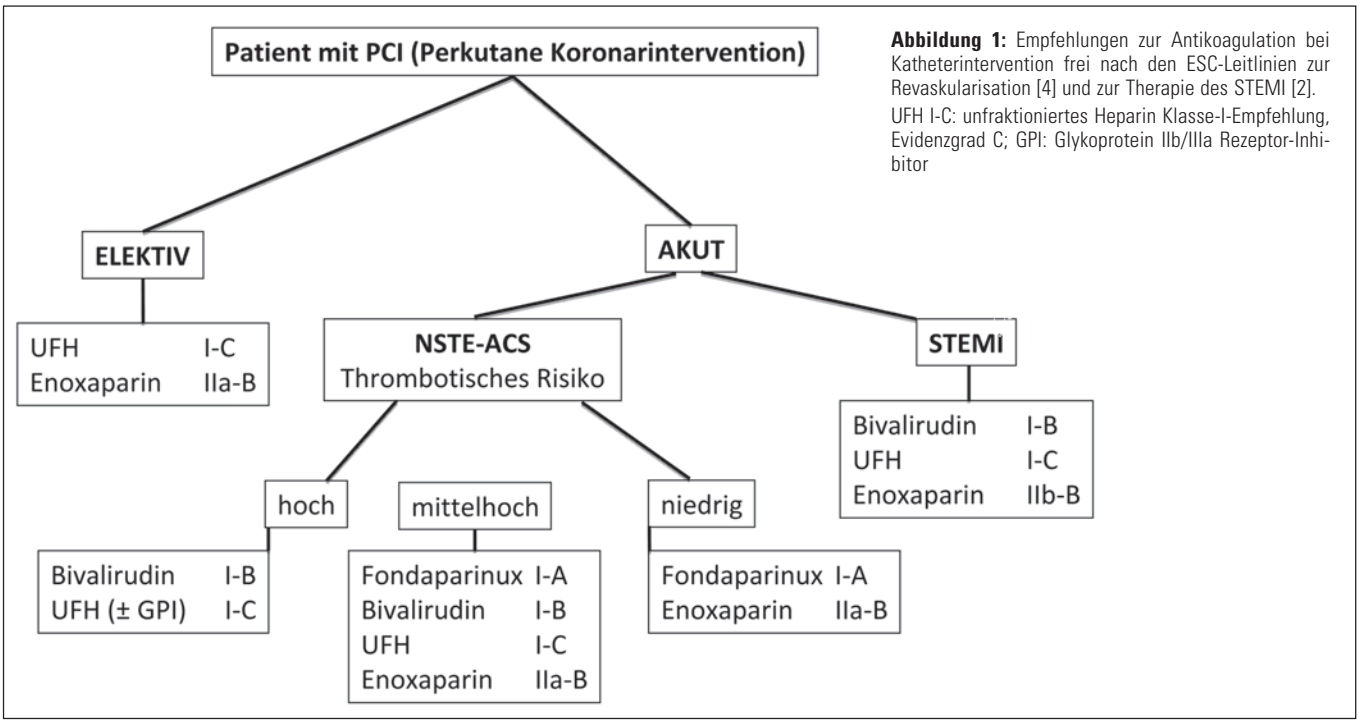


Abbildung 1: Empfehlungen zur Antikoagulation bei Katheterintervention frei nach den ESC-Leitlinien zur Revaskularisation [4] und zur Therapie des STEMI [2].
UFH I-C: unfraktioniertes Heparin Klasse-I-Empfehlung, Evidenzgrad C; GPI: Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptor-Inhibitor

den Behandlungsarmen nach einem Jahr waren vergleichbar (2,3 %/2,2 % vs. 1,9 %; p = n. s.) [6].

Akutes Koronarsyndrom (ACS)

ACS ohne ST-Hebung (NSTE-ACS)
Die rezenten Leitlinien geben aufgrund der Datenlage eine klare Empfehlung für den direkten Thrombinhemmer Bivalirudin (IB), speziell bei Patienten mit intermediärem bis erhöhtem (Troponin positiv, rezidivierender Brustschmerz, dynamische Veränderungen der ST-Strecke, Diabetes, Niereninsuffizienz, post-PCI oder post-ACBP-Angina, erhöhter GRACE-Score) bzw. mit stark erhöhtem Risikopotenzial (persistierender Brustschmerz und/oder persistierende ST-Veränderungen, hämodynamische Instabilität, maligne Rhythmusstörungen) [3]. Diese Patienten werden in der Regel auch einer raschen Angiographie ± PCI unterzogen (binnen 24 Stunden). UFH (I-C) und Enoxaparin (IIa-B), mit oder ohne Gabe von GPIs, wurden in den rezenten Leitlinien geringer eingestuft.

Diese Daten beruhen auf den Ergebnissen der ACUITY-Studie [7, 8] die mittlerweile durch die ISAR-REACT-4-Studie [9] bestätigt wurde, und einen signifikanten Netto-Effekt von Bivalirudin gegenüber UFH/Enoxaparin + GPI ergaben, was vor allem auf die massive Reduktion schwerer Blutungskomplikationen zurückzuführen ist. Im Langzeitverlauf bis zu 6 Monaten kam es auch zu einer signifikanten Reduktion von harten klinischen Endpunkten (kardiovaskulärer Tod bzw. die Kombination aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) unter Bivalirudin [10]. Bivalirudin wird im Herzkatheter bei NSTE-ACS während der diagnostischen Angiographie in einer Dosierung von 0,1 mg/kg als i. v.-Bolusgabe, gefolgt von einer Infusion mit 0,25 mg/kg/h verabreicht. Wird eine PCI durchgeführt, muss ein zusätzlicher Bolus von 0,5 mg/kg verabreicht werden, die Infusion wird auf 1,75 mg/kg/h gesteigert und sollte bis maximal 4 Stunden nach erfolgreicher PCI beibehalten werden [11].

Eine besonders starke Empfehlung wurde in den rezenten Leitlinien der ESC für den indirekten Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux ausgesprochen (IA). Fondaparinux sollte bei NSTE-ACS Patienten mit geringem bis intermediärem Risikoprofil, die nicht rasch einer Angiogrpahie ± PCI zugeführt werden, bzw. die primär konservativ behandelt werden sollen, zum Einsatz kommen. Die tägliche Einmaldosis von Fondaparinux beträgt 2,5 mg subkutan. Wenn Patienten aber einer Koronarangiographie plus PCI zugeführt werden, muss im Katheterlabor UFH (85 IU/kg KG) als Bolus zugesetzt werden, um Katheter-assoziierte Thrombenbildung hintanzuhalten.

Alternativ kann auch Enoxaparin in der Dosis von 1 mg/kg KG alle 12 Stunden (bei Patienten > 75 Jahren nur 3/4 der Dosis, i. e. 0,75 mg/kg KG) zum Einsatz kommen. Während der Angiographie ± PCI ist das weitere antithrombotische Management abhängig vom Zeitpunkt der letzten Verabreichung von Enoxaparin: Wenn die letzte Gabe innerhalb von 8 Stunden erfolgte, ist keine weitere Dosis an Enoxaparin erforderlich. Ein zusätzlicher Enoxaparin-Bolus von 0,3 mg/kg KG i. v. sollte erfolgen, falls 8–12 Stunden seit der letzten Gabe vergangen sind. Bei längerer Latenzzeit (> 12 Stunden) erhöht sich die Dosis auf 0,5 mg/kg KG i. v.. Ein „crossover“ der Therapie von Enoxaparin auf UFH wird aufgrund der nachgewiesenen signifikanten Erhöhung von Blutungskomplikationen durch Kumulationseffekte nicht empfohlen.

Gemeinsam ist allen antithrombotischen Substanzen, mit Ausnahme von Bivalirudin, die Empfehlung zur Beendigung der Therapie nach erfolgreicher Katheterintervention. Weiters ist bei der Anwendung von Antikoagulantien auch auf die Nierenfunktion zu achten [4].

ACS mit ST-Hebung (STEMI)
Für die antikoagulatorische Therapie bei STEMI und primärer Katheterintervention (PPCI) stehen die selben Substanzen

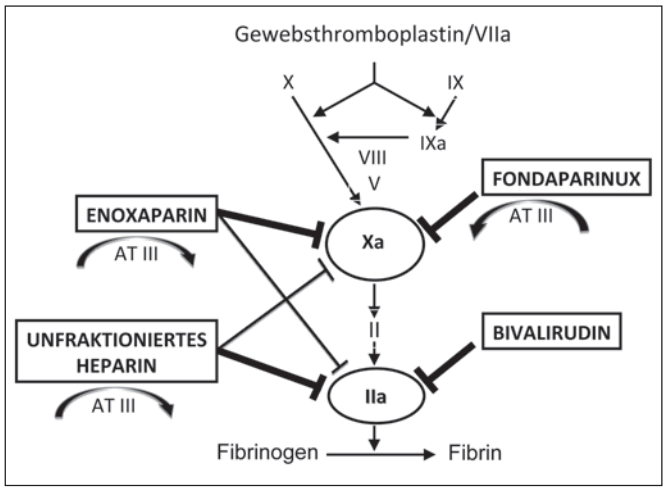


Abbildung 2: Angriffspunkte der bei Katheterintervention empfohlenen Antikoagulantien in der Gerinnungskaskade (vereinfacht dargestellt)
AT III: Antithrombin III

wie für die NSTE-ACS-Patienten zur Verfügung, mit Ausnahme von Fondaparinux, welches in der OASIS-6-Studie [12] im Vergleich zu UFH mit ungünstigeren Endpunktdaten vergesellschaftet war.

Auch und besonders bei STEMI wird Bivalirudin (I-B) in den aktuellen Leitlinien gegenüber UFH (I-C) oder Enoxaparin (IIbB) bevorzugt empfohlen (verabreicht als 0,75 mg/kg KG Bolus i. v., gefolgt von 1,75 mg/kG KG/h bis zu 4 Stunden nach der PCI), wobei die Ergebnisse der HORIZONS-Studie [13] dafür den Ausschlag gegeben haben.

Trotz der eindeutigen Empfehlungen für Bivalirudin hat sich bisher in der Mehrzahl der Katheterlabors UFH als wichtigstes Antikoagulans gehalten. Die Bolus-Dosis von UFH hängt von der zusätzlichen Verwendung eines GPI ab (50–60 IU/kg KG; bei Verwendung als Monosubstanz 70–100 IU/kg KG).

Zuletzt wurde auch Enoxaparin bei STEMI und PPCI in der ATOLL-Studie untersucht, welche Enoxaparin in einer i. v.-Bolusgabe von 0,5 mg/kg KG gegenüber konventioneller Therapie mit UFH verglich [14]. Weder bezüglich des primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, frustrane Intervention, schwere Blutungen: 28 % vs. 34 %; p = 0,06) noch bezüglich des harten Endpunktes Mortalität (4 % vs. 6 %; p = 0,08) oder in Bezug auf schwere Blutungskomplikationen (5 vs. 5 %; p = 0,79) gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Heparinen. Allerdings konnte der sekundäre kombinierte Endpunkt (Tod, ACS, dringliche Revaskularisierung) unter Enoxaparin gegenüber UFH um 36 % reduziert werden.

Abbildung 2 zeigt die Angriffspunkte der bei Katheterinterventionen empfohlenen Antikoagulantien in der Gerinnungskaskade.

Wissenswertes zu den empfohlenen Antikoagulantien

Indirekte Thrombinhemmung mit Fondaparinux

Fondaparinux ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid, welches auf indirektem Weg durch vorherige Bindung an Antithrombin III den Gerinnungsfaktor Xa hemmt. Bei einer langen Halbwertszeit von 17–21 Stunden ist eine 1× tägliche Verabreichung ausreichend, um suffiziente Wirkspiegel über 24 Stunden aufrecht zu erhalten. Spiegelbestimmungen erübrigen sich aufgrund der geringen intra- und interindividuellen pharmakokinetischen Variabilität [15].

Die Zulassung bei Patienten mit NSTE-ACS erhielt Fondaparinux aufgrund der Ergebnisse der multizentrisch durchgeführten, randomisierten, doppelblinden, „double-dummy“ OASIS-5-Studie [16] mit über 20.000 Patienten mit instabiler Angina und NSTEMI. Primäres Studienziel war der Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit der 1× tägl. verabreichten fixen Dosierung von 2,5 mg s. c. gegenüber körpergewichtsbezogenem Enoxaparin (1 mg/kg KG 2× tägl. (Dosisreduktion auf 1 mg/kg KG 1× tgl. bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Des Weiteren wurde die Sicherheit der Substanz hinsichtlich des Blutungsrisikos analysiert. Weder für den primären kombinierten Endpunkt (Tod, MI oder neuerliche Ischämie nach 9 Tagen: 5,8 % vs. 5,7 %) noch für den sekundären Effektivitätsendpunkt Tod oder MI (4,1 % in beiden Gruppen) ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Nach 30 Tagen zeigte sich jedoch im Hinblick auf die Sterblichkeit ein signifikanter Vorteil für Patienten, die Fondaparinux erhielten (2,9 % vs. 3,5 %; HR 0,83; p = 0,02), wobei dies auch noch nach 6 Monaten mit einer 11%igen relativen Risikoreduktion nachweisbar war (5,8 % vs. 6,5 %; HR 0,89; p = 0,05). Die Rate der schweren Blutungskomplikationen konnte aber um eindrucksvolle 48 % gegenüber Enoxaparin reduziert werden (2,2 % vs. 4,1 %; HR 0,52; p < 0,001). Unabhängig vom Schweregrad der Niereninsuffizienz blieb die Gesamtzahl aller Blutungen unter Fondaparinux deutlich niedriger (3,3 % vs. 7,3 %; p < 0,0001). Aus ischämischen Ereignissen und Blutungskomplikationen (Tod, MI, neuerliche Ischämie und schwere Blutungen) ergab sich ein klinischer Netto-Benefit für Fondaparinux gegenüber Enoxaparin (7,3 % vs. 9,0 %; HR 0,81; p < 0,001). Als mögliche Komplikation wurden unter Fondaparinux häufiger Katheterthrombosen beobachtet, was die Empfehlung einer zusätzlichen Gabe von UFH (85 IU/kg KG als i. v.-Bolus) während der Durchführung der Koronarintervention in den aktuellen Leitlinien zur Folge hatte [4].

Bei Patienten mit STEMI sind zwei Studien zu Fondaparinux nennenswert: Als Begleittherapie zur Thrombolysetherapie (mittels t-PA) bei mit Acetylsalicylsäure (ASS) vorbehandelten STEMI-Patienten wurde Fondaparinux in drei verschiedenen Dosierungen (4, 8 und 12 mg für 5–7 Tage) gegenüber aPTT gesteuertem UFH in der PENTALYSE-Studie [17] untersucht: Patienten, die in der initialen Angiographie einen TIMI-3-Fluss aufwiesen, hatten tendenziell ein niedrigeres Risiko für eine thrombotische Re-Okklusion des Infarktgefäßes, wenn sie mit Fondaparinux behandelt wurden (0,9 % vs. 7,0 %; p = 0,065). Auch die Ischämie-getriggerte Revaskularisierungsrate innerhalb der ersten 30 Tage wurde durch Fondaparinux tendenziell reduziert (39 % vs. 51 %; p = 0,054). In Bezug auf Blutungskomplikationen waren beide Behandlungsgruppen vergleichbar.

Mehr als 12.000 Patienten mit akutem STEMI (der Einschluss erfolgte unabhängig von der initial gewählten Behandlungs-

strategie, i. e. PPCI, Thrombolysetherapie oder primär konservative Vorgangsweise) wurden in die randomisierte doppelblinde, „double dummy" OASIS-6-Studie [12] eingeschlossen und der Einfluss von Fondaparinux vs. UFH/Enoxaparin auf Mortalität und Re-Infarktrate untersucht. Zu Beginn der Studie erfolgte eine Zuordnung je nach Indikation für eine UFH/Enoxaparin-Gabe: Patienten in Stratum I erhielten entweder 2,5 mg Fondaparinux tgl. s. c. oder Placebo über einen Zeitraum von bis zu 8 Tagen. Bei Notwendigkeit einer Heparintherapie (Stratum 2) erfolgte die Verabreichung von Fondaparinux oder UFH/Enoxaparin über 24–48 Stunden (gefolgt von Placebo). Primärer kombinierter Endpunkt waren Tod oder Re-Infarkt nach 30 Tagen. Fondaparinux reduzierte nicht nur das Auftreten des primären Endpunkts gegenüber UFH/Enoxaparin/Placebo signifikant (9,7 % vs. 11,2 %; p = 0,008), sondern auch den sekundären Endpunkt Mortalität (7,8 % vs. 8,9 %; HR 0,87; p = 0,026). Die Signifikanz der Ergebnisse blieb über die gesamte Beobachtungsperiode (bis 6 Monate) hinaus erhalten. Schwere Blutungskomplikationen traten ebenso wie Perikardtamponaden nach 9 Tagen signifikant seltener unter Fondaparinux auf. Allerdings war Fondaparinux nur in der Anwendung bei Thrombolysetherapie und bei primär konservativer (nicht invasiver) Vorgangsweise der Vergleichsgruppe (UFH/Enoxaparin/Placebo) überlegen. Bei Patienten mit PPCI als Behandlungsstrategie zeigte sich Fondaparinux gegenüber UFH tendenziell unterlegen. Aus diesem Grund wird Fondaparinux als Antikoagulans bei Patienten mit STEMI und primär invasiver Therapiestrategie nicht empfohlen (III-B) [2].

Direkte Thrombinhemmung mit Bivalirudin

Bivalirudin ist ein direkter Thrombin-Hemmstoff und inhibiert im Gegensatz zu indirekt wirksamen Antithrombinen auch das im Thrombus gebundene Thrombin [18]. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 25 Minuten und der renalen Elimination von nur mehr inaktiven Metaboliten kann Bivalirudin auch bei Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt werden (*CAVE:* eine Kontraindikation besteht bei schwerer Nierenfunktionsstörung, GFR< 30 ml/min) [19]. Eine weitere vorteilhafte Eigenschaft der Substanz ist die im Vergleich zu UFH fehlende Inaktivierung durch Plättchenfaktor 4, welche bei der Entstehung der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT Typ 2) beteiligt ist [20].

Die ACUITY- (bei NSTE-ACS) und HORIZONS-AMI-Studien waren für die Zulassung von Bivalirudin maßgeblich verantwortlich.

Mehr als 13.800 Patienten mit NSTE-ACS und mittlerem bis hohem thrombotischen Risiko wurden in die ACUITY-Studie [8] eingeschlossen und in einen von 3 Behandlungsarmen randomisiert (UFH/Enoxaparin + GPI; Bivalirudin + GPI; Bivalirudin-Monotherapie). Innerhalb von 72 Stunden erfolgte eine diagnostische Koronarangiographie mit anschließender Intervention. Der Behandlungsarm Bivalirudin ± GPI war gegenüber UFH/Enoxaparin + GPI sowohl in Bezug auf den kombinierten ischämischen Endpunkt (Tod, MI oder dringliche Revaskularisierung: 7,7 % vs. 7,3 %; „non-inferiority" p < 0,00001) als auch hinsichtlich schwerer Blutungskomplikationen vergleichbar (5,3 % vs. 5,7 %; p = 0,38). Hingegen führte der Einsatz der Bivalirudin-Monotherapie gegenüber der Kombination von UFH/Enoxaparn + GPI zu einer signifikanten Reduktion schwerer Blutungen um 48 % (3,0 % vs. 5,7 %; p < 0,001), was gleichzeitig mit einer Reduktion des klinischen Netto-Endpunktes (ischämische Ereignisse und schwere Blutungen) einherging (10,1 % vs. 11,7 %; p = 0,02). Der sekundäre Endpunkt Mortalität und auch andere sekundäre kombinierte ischämische Endpunkte zeigten keine statischen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tod/MI/dringl. Revaskularisierung; 7,8 % vs. 7,3 %; p = 0,32). Diese Ergebnisse waren auch noch nach einem Jahr nachweisbar [21].

Bei Patienten mit STEMI in der HORIZONS-AMI-Studie [13] kam es unter Bivalirudin-Monotherapie (gegenüber UFH + GPI) signifikant seltener zu schweren Blutungskomplikationen (4,9 % vs. 8,3 %; p < 0,001). Die Senkung des Blutungsrisikos hatte wiederum einen Einfluss auf den kombinierten klinischen Netto-Effekt nach 30 Tagen (9,2 % vs. 12,1 %; p = 0,005). Weiters konnte eine Senkung der Gesamtmortalität (2,1 % vs. 3,1 %; p = 0,047) und der kardiovaskulären Mortalität (1,8 % vs. 2,9 %; p = 0,03) durch die Bivalirudin-Monotherapie gezeigt werden. Dieser Trend war auch in der Langzeitanalyse nach 1 Jahr noch vorhanden [22].

Antikoagulantien in der „Pipeline"

Otamixaban ist ein selektiver direkter Faktor-Xa-Hemmer, welcher intravenös verabreicht wird und sich durch sofortigen Wirkeintritt und seine sehr kurze Halbwertzeit auszeichnet. Die Gefahr einer Kumulation ist gering, was die Anwendung bei chronischer Niereninsuffizienz ermöglicht, zumal auch ein Metabolismus über die Leber erfolgt.

Eine Überlegenheit von Otamixaban gegenüber UFH konnte bereits in der doppelblinden Phase-2-Dosisfindungs-Studie SEPIA-PCI [23] an ca. 950 Patienten mit geplanter PCI gezeigt werden: Patienten mit mittleren Dosierungen von Otamixaban (0,12 und 0,16 mg/kg/h) zeigten bei vergleichbarem Blutungsrisiko eine 30–55%-ige relative Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt Tod, Myokardinfarkt oder dringliche Revaskularisierung des Zielgefäßes. Die nachfolgende randomisierte SEPIA-ACS-1-TIMI-42 Studie [24] untersuchte bei 3241 Hochrisiko-Patienten mit NSTE-ACS 5 unterschiedliche Dosierungen von Otamixaban (0,035/0,070/0,105/0,140/0,175 mg/kg/h), wobei initial ein Bolus von 0,08 mg/kg verabreicht wurde. Die Kombination von UFH + Eptifibatid (einem GPI) diente als Vergleichssubstanz. Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, ischämieinduzierter Revaskularisierung, „bail-out"-Verwendung von GPIs, sowie periinterventionellen thrombotischen Komplikationen nach 7 Tagen. Als Sicherheitsendpunkt wurden nicht-Bypass-OP-assoziierte Blutungen sowie Blutungen, klassifiziert nach den TIMI-„major"- und -„minor"-Kriterien erfasst. Otamixaban (mit Ausnahme der niedrigsten Dosis) zeigte eine nicht-signifikante relative Risikoreduktion von 26–42 % gegenüber der konventionell behandelten Patientengruppe (p = 0,34). Die im Vergleich bessere Wirksamkeit von Otamixaban kann hauptsächlich durch die Reduktion der Mortalitäts- und Myokardinfarkt-Rate erklärt werden (besonders im mittleren Dosisbereich). Dieser Unterschied war auch noch nach 6 Monaten nachweisbar. Die beiden niedrigsten Dosierungen von

Tabelle 1: Empfehlungen zur „Triple"-Therapie. Mod. nach [28].

Blutungsrisiko	Art des Eingriffs	Stenttyp	Empfehlungen
Niedrig bis mittel	elektiv	BMS	– 1 Monat: Dreifachkombination – gefolgt von Monotherapie
	elektiv	DES	– 3 (-olimus Beschichtung) bis 6 Monate (Paclitaxel) Dreifachkombination – anschließend bis zum 12. Monat Zweifachkombination – gefolgt von Monotherapie
	ACS	BMS/DES	– 6 Monate Dreifachkombination – anschließend bis zum 12. Monat Zweifachkombination – gefolgt von Monotherapie
Hoch	elektiv	BMS	– 2–4 Wochen Dreifachkombination – gefolgt von Monotherapie
	ACS	BMS	– 4 Wochen Dreifachkombination – anschließend bis zum 12. Monat Zweifachkombination – gefolgt von Monotherapie

Dreifachkombination: OAK (INR 2,0–2,5), ASS (≤ 100 mg tgl.), Clopidogrel (75 mg tgl.)
Zweifachkombination: OAK (INR 2,0–2,5), Clopidogrel (75 mg tgl.) ODER ASS (≤ 100 mg tgl.)
Monotherapie: OAK (INR 2,0–3,0)

Otamixaban (0,035 und 0,070 mg/kg/h) waren jedoch mit einer deutlich höheren Rate an „Bail-out"-Verwendung von GPIs sowie mit einer 2- bis 3-fach höheren periinterventionellen Komplikationsrate assoziiert.

Das Sicherheitsprofil von Otamixaban beschreibt eine dosisabhängige Steigerung der Blutungskomplikationen, wobei niedrige Dosierungen (0,035/0,070 mg/kg/h) eine geringere, mittlere Dosierungen (0,105 und 0,140 mg/kg/h) eine vergleichbare und die höchste Dosierung (0,175 mg/kg/h) eine signifikant höhere Blutungsrate gegenüber UFH ergaben (5,4 % vs. 2,7 %; p = 0,0273).

Aufgrund ihres optimalen Wirkungs- und Sicherheitsprofils werden die mittleren Dosierungen von Otamixaban in der derzeit noch laufenden TAO-Studie (Phase 3) bei Patienten mit ACS auf Effektivität und Sicherheit untersucht.

Antithrombotische Mehrfach-Kombinations- („Triple"-) Therapie

Aufgrund fehlender Daten aus prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studien gibt es derzeit nur unzureichende Empfehlungen seitens der internationalen Leitlinien zum strategischen Vorgehen bei Patienten mit gleichzeitig bestehender Indikation für eine DAPT sowie für eine orale Antikoagulation. Ein typisches Patientengut stellen dabei Patienten mit Vorhofflimmern und einem erhöhten $CHADS_2$-VASc-Score dar (≥ 1), die wegen ACS und/oder einer PCI mit Stentimplantation eine vorübergehende DAPT benötigen. Dies hat eine weltweit hohe Variabilität in den durchgeführten Behandlungsmaßnahmen zur Folge, welche von einer Monotherapie (OAK, Aspirin, Clopidogrel) über Zweifach-Kombinationen (Aspirin oder Clopidogrel plus OAK) bis hin zur Kombination aller 3 Substanzen („Triple"-Therapie) reichen. Die Sorge vor schweren und gelegentlich lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen bei einer Mehrfach-Kombinationstherapie [25, 26] und die daraus resultierende Ungewissheit bezüglich des richtigen Vorgehens wird auch durch das Vorhandensein neuer oraler Antikoagulantien bei Vorhofflimmern (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) und neuer sehr effektiver Antiplättchensubstanzen bei ACS (Prasugrel, Ticagrelor) nicht geringer. Derzeit sind Clopidogrel, ASS und ein Vitamin-K-Antagonist (INR-Ziel: 2,0–2,5) fixe Bestandteile der aktuellen „Triple"-Therapie, was auch in 2 Positionspapieren zum Ausdruck kommt [27, 28]. Es handelt sich hierbei nicht um klassische Leitlinien, sondern lediglich um Expertenmeinungen (Level-of-Evidence-C-Klassifikation). Da die neuen oralen Antikoagulantien bei Vorhofflimmern in der Effektivität zumindest vergleichbar, aber in der Sicherheit signifikant besser als der Vitamin-K-Antagonist Warfarin waren, könnten diese Substanzen auch in der „Triple"-Therapie, vor allem in der jeweils getesteten niedrigeren Dosierung, verwendet werden. Hinsichtlich einer Langzeitanwendung bei KHK-Patienten in der Sekundärprävention besteht aber derzeit noch keine Klarheit. Prinzipiell sollte immer bei Erstellung des Therapieplans eine sorgfältige Einschätzung des Thromboembolie- und Blutungsrisikos unter Zuhilfenahme des $CHADS_2$-VASc-Scores sowie des HAS-BLED-Scores [29] erfolgen. Ebenso kann bei Koronarinterventionen die Wahl des arteriellen Gefäßzuganges (radial oder femoral) sowie die Wahl des jeweiligen Stents (Bare metal vs. Drug eluting) das Blutungsrisiko mit Minimierung von Lokalkomplikationen durch den radialen Zugangsweg einerseits, durch Verwendung von Bare metal-Stents andererseits (durch kürzere Dauer der Mehrfach-Kombinationstherapie) günstig beeinflussen. Darüber hinaus empfiehlt sich in jedem Fall die Prophylaxe gastrointestinaler Blutungen durch Gabe von Protonenpumpenhemmern mit möglichst geringer Interaktion mit dem Metabolismus von Clopidogrel [30, 31].

Erst kürzlich wurde eine andere Art der „Triple"-Therapie durch die EMA approbiert: Die Verabreichung von DAPT (bestehend aus ASS + Clopidogrel) plus dem direkten Faktor-Xa-Hemmer Rivaroxaban (ATLAS-TIMI-51-Studie) [32]. Diese Möglichkeit der Sekundärprävention nach ACS ist aber noch nicht Bestandteil internationaler Leitlinien und dürfte nur für eine umschriebene Patientengruppe (Hochrisiko-Pati-

enten, die weder Prasugrel noch Ticagrelor erhalten dürfen) sinnvoll sein.

Einen anschaulichen Überblick über die Algorithmen einer „Triple"-Therapie gibt Tabelle 1.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Antikoagulantien bei der Durchführung von PCIs ± Stent-Implantation sowohl bei stabilen, elektiven Patienten als auch vor allem bei Patienten mit ACS ein wichtiger Bestandteil der Behandlung im Katheterlabor sind. Leider werden die rezenten europäischen Leitlinien hinsichtlich der Empfehlung der effektivsten bzw. sichersten Substanzen in der klinischen Routine bisher nicht optimal umgesetzt, und es besteht ein großes Optimierungpotential in dieser Hinsicht.

Als unverzichtbare Maßnahme in bestimmten Indikationen (Vorhofflimmern und Zustand nach PCI + Stent-Implantation, sowohl im chronischen als auch im akuten „Setting") müssen orale Antikoagulantien auch temporär gemeinsam mit dualer Antiplättchentherapie zum Einsatz kommen. Erste Hinweise darauf, dass anstelle einer „Triple"-Therapie eine duale antithrombotische Kombinationstherapie unter Weglassung von Aspirin sicher und auch effektiv sein kann (WOEST-Studie) [33], bedarf weiterer klinischer Untersuchungen und sollte vorerst nicht unreflektiert als gesichert angenommen werden.

Interessenkonflikt

T. Höchtl erhielt Vortragshonorare von Bayer, K. Huber erhielt Vortragshonorare von Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Sanofi-Aventis und The Medicines Company.

Fragen zum Text

1) Welches Antikoagulans hat die höchste Empfehlung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die sich einer diagnostischen Angiographie mit oder ohne perkutaner Intervention unterziehen?

2) In welcher Indikation ist Fondaparinux nicht zugelassen?

3) Welche der genannten Substanzen führte zu einer Senkung des Blutungsrisikos bei ACS-Patienten gegenüber niedermolekularem Heparin: Fondaparinux, Bivalirudin oder unfraktioniertes Heparin?

4) Wie lange soll „Triple"-Therapie aus Aspirin, Clopidogrel und einem Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko maximal verabreicht werden?

Lösung siehe Seite 190

Literatur:

1. Trip MD, Cats VM, van Capelle FJ, Vreeken J. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. N Engl J Med 1990, 322: 1549–54.

2. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012, 33: 2569–619.

3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 2999–3054.

4. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010, 31: 2501–55.

5. Montalescot G, White HD, Gallo R, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2006, 355: 1006–17.

6. Montalescot G, Gallo R, White HD, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention 1-year results from the STEEPLE (SafeTy and efficacy of enoxaparin in percutaneous coronary intervention patients, an international randomized evaluation) trial. JACC Cardiovasc Interv 2009; 2: 1083–91.

7. Stone GW, White HD, Ohman EM, B, et al. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. Lancet 2007; 369: 907–19.

8. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 355: 2203–16.

9. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2011; 365: 1980–9.

10. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, et al. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 807–14.

11. Kimmelstiel C, Zhang P, Kapur NK, et al. Bivalirudin is a dual inhibitor of thrombin and collagen-dependent platelet activation in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Interv 2011; 4: 171–9.

12. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006; 295: 1519–30.

13. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 358: 2218–30.

14. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. Lancet 2011; 378: 693–703.

15. Turpie AG. Fondaparinux: a Factor Xa inhibitor for antithrombotic therapy. Expert Opin Pharmacother 2004; 5: 1373–84.

16. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 354: 1464–76.

17. Coussement PK, Bassand JP, Convens C, et al. A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction. The PENTALYSE study. Eur Heart J 2001; 22: 1716–24.

18. Becker DL, Fredenburgh JC, Stafford AR, Weitz JI. Exosites 1 and 2 are essential for protection of fibrin-bound thrombin from heparin-catalyzed inhibition by antithrombin and heparin cofactor II. J Biol Chem 1999; 274: 6226–33.

19. Chew DP, Bhatt DL, Kimball W, et al. Bivalirudin provides increasing benefit with decreasing renal function: a meta-analysis of randomized trials. Am J Cardiol 2003; 92: 919–23.

20. Brieger DB, Mak KH, Kottke-Marchant K, Topol EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1449–59.

21. Stone GW, Ware JH, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, Ohman EM, White HD, Feit F, Colombo A, McLaurin BT, et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. JAMA 2007; 298: 2497–506.

22. Mehran R, Lansky AJ, Witzenbichler B, et al. Bivalirudin in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): 1-year results of a randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 1149–59.

23. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH, et al. Randomized, double-blind, dose-ranging study of otamixaban, a novel, parenteral, short-acting direct factor Xa inhibitor, in percutaneous coronary intervention: the SEPIA-PCI trial. Circulation 2007; 115: 2642–51.

24. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. Lancet 2009; 374: 787–95.

25. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 2010; 170: 1433–41.

26. Steg PG, Huber K, Andreotti F, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2011; 32: 1854–64.

27. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Consensus Document: Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. Thromb Haemost 2011; 106: 572–84.

28. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. Thromb Haemost 2010; 103: 13–28.

29. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 173–80.

30. Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010; 8: 2624–41.

31. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1502–17.

32. Mega JL, Braunwald E, Murphy SA, et al. Rivaroxaban in patients stabilized after a ST-elevation myocardial infarction: Results from the ATLAS ACS 2-TIMI 51 Trial. J Am Coll Cardiol 2013 [Epub ahead of print].

33. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013; 381: 1107–15.

Antithrombotische Therapie bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

T. Höchtl, K. Huber

Kurzfassung: Goldstandard der oralen Antikoagulation zur Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern waren über Jahrzehnte Vitamin-K-Antagonisten. In jüngster Zeit wurden in dieser Indikation neue orale Antikoagulantien entwickelt, wobei der direkten Thrombinhemmer Dabigatran und die direkten Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban und Apixaban aufgrund positiver Studienergebnisse im Vergleich zum Vitamin-K-Antagonisten Warfarin ESC-Leitlinienempfohlene Alternativen darstellen. Bei zumindest vergleichbarer oder teilweise sogar höherer Effektivität gegenüber Warfarin und bei gleichzeitiger Reduktion schwerer, v. a. intrakranieller Blutungen, könnten diese neuen oralen Antikoagulantien die Thromboseprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern in Hinkunft revolutionieren. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den pharmakologischen Eigenschaften neuer orale Antikoagulantien und stellt die Ergebnisse der wichtigsten klinischen Studien vor.

Schlüsselwörter: Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, neue orale Antikoagulantien, Vorhofflimmern, Antikoagulation

Abstract: Antithrombotic Therapy in Non-valvular Atrial Fibrillation. For decants the "golden standard" of oral anticoagulation for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation was the group of vitamin K-antagonists. Recently new oral anticoagulants have been developed, of which the direct antithrombin dabigatran and the direct factor Xa-antagonists rivaroxaban and apixaban have become alternatives to vitamin K antagonists and recommended in ESC guidelines based on positive study results. With comparable or partially higher efficacy versus warfarin and at the same time reduction of severe bleeding events including intracranial bleeding hazards these new oral anticoagulants might revolutionize future thrombosis prophylaxis in non-valvular atrial fibrillation. This review describes pharmacological characteristics of the new oral anticoagulants and demonstrates and discusses the results of the most important clinical trials. **J Kardiol 2013; 20 (5–6): 154–9.**

Key words: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, new oral anticoagulants, atrial fibrillation, anticoagulation

Einleitung

Nicht-valvuläres Vorhofflimmern – darunter versteht man Vorhofflimmern, welches nicht mit einer Mitralstenose in Verbindung steht (alle anderen Vitien gehören nicht dazu) – ist mit einem erhöhten Risiko für einen thromboembolisch ausgelösten Schlaganfall verbunden, da sich durch die fehlende suffiziente Kontraktion des Vorhofmyokards in der Phase des Vorhofflimmerns, aber auch in den Tagen und Wochen nach Restitution eines Sinusrhythmus, vor allem in den Herzohren, stasebedingt thrombotisches Material ansammeln kann, welches z. B. bei Wiedererlangung einer suffizienten Vorhofkontraktion embolisieren kann (in das ZNS, in periphere Extremitäten oder Organe, in die Lunge). Eine erhöhte Thromboseneigung ist ein wichtiger prädiktiver Faktor für das Auftreten von Thromboembolien und kann durch Risikoscores ($CHADS_2$-Score, oder besser durch den CHA_2DS_2-VASc-Score) definiert werden [1]. Ab einem CHA_2DS_2-VASc-Score ≥ 1 wird die Durchführung einer Antikoagulation empfohlen. Wenn alle im CHA_2DS_2-VASc-Score angeführten Risikofaktoren (Chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter >75 Jahre, Alter zwischen 65 und 75 Jahren, Diabetes mellitus, weibliches Geschlecht, Vorhandensein koronarer oder peripherer Gefäßerkrankungen, durchgemachter Schlaganfall oder TIA) gleichzeitig vorhanden sind, besteht ein jährliches Risiko von bis zu 15,2 %, einen zerebralen Insult zu erleiden. Eine Dauer-Antikoagulation ist aber immer mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert und es gilt daher, die Patienten diesbezüglich nicht zu gefährden, sodass in die Therapieentscheidung immer auch eine Risikostratifizierung des Blutungsrisikos einfließen sollte, wofür sich der HAS-BLED-Score anbietet [1]. Leider wird dieser Blutungs-Score in der klinischen Routine noch zu wenig berücksichtigt. Generell ist anzunehmen, dass ältere Patienten (> 80 Jahre), Frauen, Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz, sowie Patienten mit einer Blutungsanamnese hinsichtlich des Auftretens von Blutungskomplikationen besonders gefährdet sind.

Goldstandard der Antikoagulation waren über Jahrzehnte die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit ihren Coumarin-Derivaten Phenprocoumon, Acenocoumarol und Warfarin. Gegenüber Placebo konnte unter VKAs eine 62%ige relative Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens von Insulten nachgewiesen werden [2]. Aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sowie ernährungsassoziierten Schwankungen des Wirkspiegels sind regelmäßige Kontrollen der INR (Zielwert 2,0–3,0) unerlässlich, um eine suffiziente Antikoagulation bei Patienten gewährleisten zu können. In der klinischen Routine gelingt eine dauerhafte optimale Einstellung im gewünschten Zielbereich aber nur in 40–70 %, je nachdem, wo diese Kontrollen durchgeführt werden [3]. Überdosierungen und Unterdosierungen sind daher nicht selten und fördern das Blutungs- oder Thromboserisiko.

Aus diesem Grund wurde fieberhaft nach möglichen Therapiealternativen gesucht. Diese neuen oralen Antikoagulantien (NOACs) wurden nun in direkten Thrombin-Inhibitoren (Dabigatran), bzw. in direkten Faktor-Xa-Inhibtoren (Rivaroxaban, Apixaban) gefunden und es sind weitere vergleichbare Substanzen (z. B. Edoxaban) in klinischer Testung. Die Beschreibung der Effektivität und Sicherheit dieser NOACs im Vergleich zu VKAs sind Gegenstand der vorliegenden Übersichtsarbeit.

Eingelangt am 12. April 2013; angenommen nach Revision am 17. April 2013.
Aus der 3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital Wien
Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Thomas Höchtl, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail. thomas.hoechtl@wienkav.at

Tabelle 1: Neue Orale Antikoagulantien (NOACs). Zusammenfassung der wichtigsten Substanzmerkmale und Studienergebnisse.

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
Substanz	Thrombinhemmer	Faktor-Xa-Hemmer	Faktor-Xa-Hemmer
Halbwertszeit	12–17 Std.	5–13 Std.	9–14 Std.
Elimination	80 % renal	1/3 renal 2/3 hepatal	25 % renal 75 % hepatal
Dosierung (bei CNI)	150 mg 2 x tgl. (110 mg 2 x tgl.)	20 mg 1 x tgl. (15 mg 1 x tgl.)	5 mg 2 x tgl. (2,5 mg 2 x tgl.)
Vergleichsstudie mit Warfarin	RE-LY (n = 18.113)	ROCKET-AF (n = 14.264)	ARISTOTLE (n = 18.201)
$CHADS_2$-Score	2,1	3,5	2,1
Prim. EP (Insult/syst. Embolie) vs. Warfarin (%/Jahr)	110 mg: 1,5 p = 0,34 150 mg: 1,1 p < 0,001 vs. 1,69	On-treatment 1,7 vs. 2,2; p = 0,015 Intention to treat 2,1 vs. 2,4; p = 0,117	1,3 vs. 1,6; p = 0,01
Ischämischer Schlaganfall vs. Warfarin (%/Jahr)	110 mg: 1,3 p = 0,35 150 mg: 0,9 p = 0,03 vs. 1,21	On-treatment 1,3 vs. 1,4; p = 0,518 Intention to treat 1,6 vs. 1,6; p = 0.58	0,97 vs. 1,05; p = 0,42
Intrazerebrale Blutung vs. Warfarin (%/Jahr)	110 mg: 0,2 p < 0,001 150 mg: 0,3 p < 0,001 vs. 0,7	0,5 vs. 0,7; p = 0,02	0,3 vs. 0,8; p < 0,001
„major bleeding“	110 mg: 2,7 p = 0,003 150 mg: 3,1 p = 0,31 vs. 3,4	3,6 vs. 3,4; p = 0,58	2,1 vs. 3,1; p < 0,001

rote Markierung: signifikante Ergebnisse; CNI: chronische Niereninsuffizienz; tgl: täglich; EP: Endpunkt

Dabigatran

Nach oraler Einnahme der inaktiven Vorstufe Dabigatran-Etexilat erfolgt durch Serum-Esterasen die Metabolisierung in die aktive Substanz Dabigatran, welche Thrombin direkt und kompetitiv hemmt. Für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern stehen 2 verschiedene Dosierungen (110 mg und 150 mg) zur Verfügung, die Bioverfügbarkeit beträgt nur zwischen 4 und 7 %, die Ausscheidung erfolgt zu 80 % über die Nieren. Aufgrund einer Serum-Halbwertszeit von 12–17 Stunden wird die Substanz 2× tägl. eingenommen, Laborkontrollen zur regelmäßigen Überprüfung des plasmatischen Wirkspiegels sind nicht mehr erforderlich [4]. Anders als bei der Vorläufersubstanz Ximelagatran besteht keine Lebertoxizität [5].

Zur Zulassung von Dabigatran in der Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern führten die überaus positiven Ergebnisse aus der RE-LY- (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy-) Studie [6], welche in einem sogenannten PROBE-Design („prospective randomized open study with blinded endpoints“) durchgeführt wurde [7]. Es war zwar bekannt, ob die Studienteilnehmer unter Warfarin oder unter Dabigatran standen, die Dabigatran-Dosierung (2× 110 mg oder 2× 150 mg tägl.) war jedoch verblendet. Insgesamt wurden über 18.000 Patienten in die RE-LY-Studie eingeschlossen (ca. 6000 pro Studienarm). Die klinischen Charakteristika waren zwischen den 3 Patientengruppen vergleichbar. Der durchschnittliche $CHADS_2$-Score in RE-LY betrug 2,1. Der primäre kombinierte Effektivitätsendpunkt beinhaltete Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) und systemische Embolie. Sekundäre Endpunkte waren das Auftreten von Pulmonalembolien oder Myokardinfarkten, sowie die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität, als Sicherheitsendpunkt galt die Inzidenz schwerer Blutungskomplikationen im Speziellen von intrazerebralen und anderen fatalen intrakraniellen Blutungen.

Dabigatran erreichte eine signifikante bis zu 20%ige relative Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens schwerer Blutungen (2,71/3,1 %/Jahr für Dabigatran 110/150 mg vs. 3,36 %/Jahr für Warfarin; p = 0,003/0,31). Besonders herausragend ist die geringere Inzidenz von lebensbedrohlichen und intrakraniellen Blutungen durch Dabigatran (Dabigatran 110 mg 1,22 %/Jahr und 0,23 %/Jahr; 150 mg 1,45 %/Jahr und 0,30 %/Jahr; Warfarin 1,80 %/Jahr und 0,74 %/Jahr; p < 0,05). Auch die Ereignisraten beim netto-klinischen Endpunkt beeindrucken, waren sie doch zwischen der niedrigeren Dosierung der neuen Substanz (7,09 %/Jahr; p = 0,10) und Warfarin (7,64 %/Jahr) statistisch vergleichbar, unter 150 mg Dabigatran jedoch signifikant niedriger (6,91 %/Jahr; p = 0,04).

Tabelle 1 fasst die wichtigsten Ergebnisse der RE-LY-Studie zusammen: Dabigatran erzielte in der Dosierung von 2× 110 mg/Tag bei niedrigeren Blutungsraten eine vergleichbare Effektivität gegenüber Warfarin hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes (statistisch hochsignifikant bezogen auf Nicht-Inferiorität für Dabigatran vs. Warfarin;

p < 0,001), während die höhere Dosierung (2× 150 mg/Tag) gegenüber Warfarin bei vergleichbarem Blutungsrisiko nicht nur hämorrhagische, sondern auch ischämische Schlaganfälle signifikant reduzieren konnte (0,92 %/Jahr vs. 1,2 %/Jahr; p = 0,03).

Auf der Nebenwirkungsseite traten neben Dyspepsien (Warfarin 5,8 % vs. 11,3 %/11,8 % für 110/150 mg Dabigatran), die bei ca. 10 % der Patienten zu einem Absetzen von Dabigatran führten, auch gastrointestinale Blutungen unter Dabigatran signifikant häufiger auf (Warfarin 0,9 %, 110 mg: 1,12 % [p = 0,43]; 150 mg: 1,50 % [p < 0,001]). Durch einen verstärkten Einsatz von Protonenpumpenhemmern (nur 15 % der Patienten in der RE-LY-Studie erhielten zu Studienbeginn einen Magenschutz) ist mit einem Rückgang dieser gastrointestinalen Nebenwirkungen zu rechnen. Des Weiteren wurden unter Dabigatran häufiger als unter Warfarin Myokardinfarkte beobachtet (110/150 mg: 0,72/0,74 %/Jahr vs. Warfarin: 0,53 %/Jahr; p = 0,07). Allerdings ist die klinische Relevanz dieser Erkenntnis vermutlich zu vernachlässigen.

Neben der Hauptstudie wurden mehrere Subgruppenanalysen veröffentlicht: Patienten, welche schon ein zerebrovaskuläres ischämisches Ereignis hatten (Schlaganfall, TIA), zeigten in keinem Behandlungsarm einen statistischen Unterschied hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes (Warfarin: 2,78 %/Jahr; Dabigatran 110 mg: 2,32 %/Jahr [OR 0,84; CI: 0,58–1,20]; Dabigatran 150 mg: 2,07 %/Jahr [OR 0,75; CI: 0,52–1,08]). Patienten unter Therapie mit Dabigatran wiesen aber, analog zur Hauptstudie, eine geringere Rate an Blutungsereignissen auf (Dabigatran 110 mg: OR 0,66, 95 %-CI: 0,48–0,90; Dabigatran 150 mg: OR 1,01; 95 %-CI: 0,77–1,34) [8].

Eine weitere Subanalyse untersuchte die Wirksamkeit von Dabigatran vs. Warfarin in Abhängigkeit der Qualität der Warfarin-Einstellung („time in therapeutic range“, TTR): Dabigatran war vor allem dann gegenüber Warfarin signifikant überlegen, wenn die TTR < 65 % betrug. Je besser die Qualität der TTR war, desto geringer (und ohne Signifikanz) wurde der Effektivitätsunterschied [9]. Allerdings blieb die Reduktion der Blutungsereignisse unter Dabigatran, unabhängig von der Qualtität der INR-Kontrolle, erhalten.

Bei Patienten, die sich während des Beobachtungszeitraumes einer Kardioversion unterziehen mussten, ließ sich ein Trend zugunsten einer geringeren Rate an thromboembolischen Ereignissen unter der Dabigatran-Behandlung erkennen, jedoch ohne statistische Signifikanz (110 mg: 0,8 %/Jahr; p = 0,71; 150 mg: 0,3 %/Jahr; p = 0,40; Warfarin: 0,6 %/Jahr) [10].

Aufgrund der Tatsche, dass Dabigatran das am längsten am Markt befindliche NOAC ist, konnten bereits mehr Anwendungserfahrungen in der täglichen klinischen Routine erworben werden [11]. In der RE-LY-ABLE-Studie [Connolly, Wallentin, Ezekowitz et al.; Präsentation beim AHA-Meeting, November 2012], konnte ferner die Langzeitwirkung von Dabigatran über einen Zeitraum von > 4 Jahren untersucht werden. Die Studie zeigte, dass eine Langzeittherapie mit Dabigatran (in beiden Dosierungen) mit ähnlich geringen und ähnlich konfigurierten Blutungs- und Schlaganfall-Raten pro Jahr einhergeht wie in der Hauptstudie beobachtet. Zwischen den beiden Dosierungen von Dabigatran bestand hinsichtlich der Mortalität über den gesamten Beobachtungszeitraum kein Unterschied, und es fanden sich auch keinerlei Hinweise auf vermehrte Nebenwirkungen.

Rivaroxaban

Der oral verfügbare direkte und kompetitive Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit, einen raschen Wirkungseintritt und eine hohe Bioverfügbarkeit aus [12, 13]. Die Elimination der inaktiven Metaboliten erfolgt zu einem Drittel über die Nieren und zu zwei Dritteln hepatal. Pharmakokinetische Studien haben ferner trotz einer Halbwertszeit von 5–13 Stunden ergeben, dass eine 1× tägl. Einnahme mit einer suffizienten anikoagulatorischen Wirkung über 24 Stunden einhergeht. Laborkontrollen zur Messung der Plasmaaktivität sind routinemäßig nicht erforderlich.

Aufgrund der Ergebnisse der doppelblind randomisierten ROCKET-AF-Studie (Rivaroxaban Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) steht Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zur Verfügung. Bei über 14.000 Patienten wurde Rivaroxaban in einer Dosierung von 20 mg tgl. (15 mg bei reduzierter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance von 30–49 ml/min) gegenüber Warfarin (INR 2,0–3,0) hinsichtlich einer Nicht-Unterlegenheit im primären kombinierten Endpunkt Schlaganfall und systemische Embolie verglichen [14]. Der primäre Sicherheitsendpunkt bestand aus schweren oder klinisch relevanten Blutungskomplikationen. Die beiden Studienarme (Rivaroxaban vs. Warfarin, Ziel-INR 2,0–3,0) waren hinsichtlich der Patienten-Charakteristika vergleichbar. Der durchschnittliche $CHADS_2$-Score betrug 3,5 und entsprach damit eher einem üblichen klinischen Patientenkollektiv mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern. In ROCKET AF wurden die Ergebnisse auf 2 Arten analysiert: In der „On treatment“-Analyse betrug die relative Risikoreduktion für Rivaroxaban hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes 21 % (Abb. 1) und war damit Warfarin statistisch überlegen (1,7 %/Jahr vs. 2,2 %/Jahr; HR 0,79; 95 %-CI: 0,66–0,96, p = 0,015). In der „Intention-to-treat“-Analyse war lediglich ein Trend zugunsten der besseren Wirksamkeit von Rivaroxaban ablesbar (2,1 %/Jahr vs. 2,4 %/Jahr; HR 0,88; 95 %-CI: 0,74–1,03; p = 0,12). Beide Analyse-Strategien ergaben hochsignifikant eine Nicht-Unterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin (p < 0,001) und zwar unabhängig von der Qualität der INR-Einstellung. Ein statistischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde für keinen der sekundären Endpunkte Mortalität, systemische Embolie oder Myokardinfarkt, rein ischämisch bedingter Schlaganfall gefunden. Der Benefit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin war in erster Linie auf die signifikante Reduktion hämorrhagisch bedingter Insulte zurückzuführen (0,26 % vs. 0,44 %; OR 0,58; CI 0,38–0,89; p = 0,012). Rivaroxaban war mit einer signifikant geringeren Rate intrakranieller Blutungen (0,5 % vs. 0,7 %; p = 0,02), kritischer Organblutungen (0,8 % vs. 1,2 %; p = 0,007) sowie tödlicher Blutungskomplikationen (0,2 % vs. 0,5 %; p = 0,03)

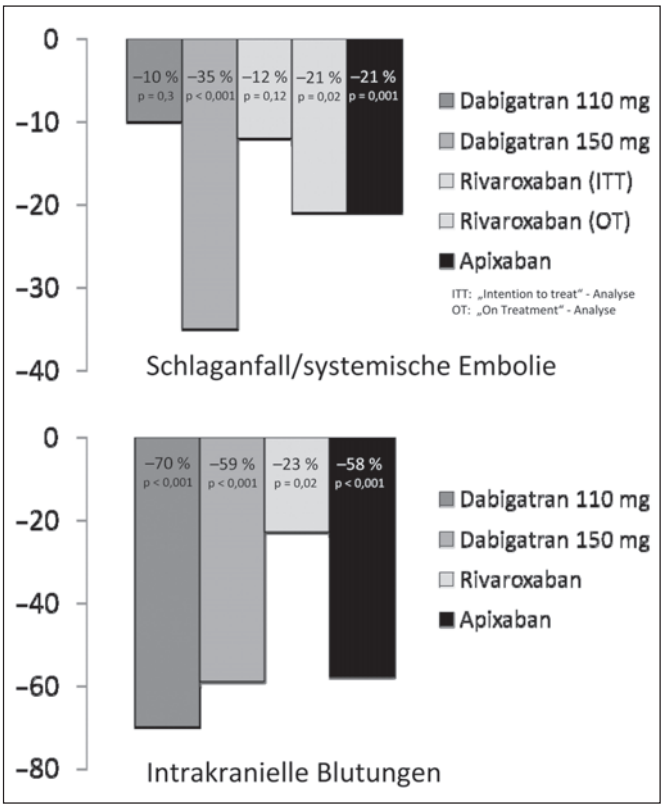


Abbildung 1: Relative Risikoreduktion im Vergleich zu Warfarin. Daten aus der RELY-, ROCKET-AF- und ARISTOTLE-Studie.

assoziiert. Der primäre Sicherheitsendpunkt war für beide Behandlungsarme vergleichbar (14,9 % vs. 14,5 %; OR 1,03; CI 0,96–1,11; p = 0,44).

Eine Subgruppenanalyse untersuchte die Wirksamkeit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin in Primär- (keine TIA- oder Schlaganfall-Anamnese) und Sekundärprävention. Sowohl bei Patienten ohne als auch mit zerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese waren die Ergebnisse hinsichtlich des primären Endpunkts wie auch des Sicherheitsendpunkts vergleichbar [15].

Für Patienten, die im Laufe des Beobachtungszeitraumes einer Kardioversion unterzogen wurden, gibt es für Rivaroxaban nur wenige Daten. Insgesamt unterzogen sich 321 Patienten 460 Rhythmisierungsversuchen (181 elektrische, 194 pharmakologische Kardioversionen, 85 Katheterablationen), davon standen 80 % am Tag des Eingriffes noch unter dem Einfluss der Studienmedikation und nur 24 Patienten erhielten als Bridging eine Therapie mit niedermolekularem Heparin [16]. Aufgrund der geringen Patientenzahlen können keine zulässigen Schlüsse gezogen werden. Aus diesem Grund wird derzeit die randomisierte XVERT-Studie an 1500 Patienten mit geplanter Kardioversion durchgeführt, um die Effektivität und Sicherheit von Rivaroxaban gegenüber VKAs in dieser Indikation zu testen.

Apixaban

Apixaban wirkt ebenso wie Rivaroxaban über eine direkte Hemmung des Gerinnungsfaktors Xa, hat eine hohe Bioverfügbarkeit und wird sowohl über die Nieren als auch über die Leber eliminiert. Die bei Vorhofflimmern zur Anwendung kommende Dosierung beträgt 2× tgl. 5 mg. Apixaban wurde sowohl gegenüber Aspirin als auch gegenüber Warfarin getestet: In die AVERROES-Studie (Apixaban VERsus acetylsalicylic acid to pRevent strOkES) [17] wurden Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem zusätzlichen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse eingeschlossen, wenn sie die Kriterien für eine Antikoagulation erfüllten, aber entweder von ihrem behandelnden Arzt für eine orale Antikoagulation mit VKAs als nicht geeignet eingestuft wurden oder eine Antikoagulation trotz Indikation ablehnten. Wegen der signifikant besseren Effektivität bei vergleichbaren Blutungsraten gegenüber Aspirin wurde die Studie vorzeitig abgebrochen. Im Vergleich zu Aspirin trat der primäre kombinierte Endpunkt (Insult und systemische Embolie) unter Apixaban um 54 % seltener auf als unter Aspirin (1,6 %/Jahr vs. 3,7 %/Jahr; OR 0,45; 95 %-CI: 0,32–0,62; p < 0,001), darüber hinaus wurde auch die Gesamtmortalität günstig beeinflusst (3,5 %/Jahr vs. 4,4 %/Jahr; p = 0,07). Mit diesen Ergebnissen einher geht die signifikante Senkung der Rate an kardiovaskulär bedingten Hospitalisierungen (12,6 % vs. 15,9 %; p < 0,001). Die Rate an Blutungen war zwischen den Studienarmen vergleichbar (1,4 % vs. 1,2 %; OR 1,13: 95 %-CI: 0,74–1,75; p = 0,57) [17]. Die Studie gilt als letzter Beweis für die Erkenntnis, dass Aspirin kein geeigneter Ersatz für Antikoagulantien bei Vorhofflimmern ist.

In die ARISTOTLE-Studie (Apixaban for the Reduction In STroke and Other ThrombemboLic Events in atrial fibrillation) wurden 18.000 Patienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor für zerebrovaskuläre Ereignisse (durchschnittlicher $CHADS_2$-Score von 2) eingeschlossen [18]. Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern erhielten entweder Apixaban 5 mg 2× tgl. (Dosisreduktion auf 2 × 2,5 mg tgl. bei schwerer Niereninsuffizienz) oder standardmäßig dosiertes Warfarin (INR-Ziel 2,0–3,0). Das primäre Studienziel einer Nicht-Unterlegenheit von Apixaban gegenüber Warfarin wurde nicht nur erreicht, sondern insofern übertroffen, als Apixaban zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz des primären kombinierten Endpunktes (ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall und systemische Embolie) führte (1,27 %/Jahr vs. 1,60 %/Jahr; HR 0,79; 95 %-CI: 0,66–0,95; p = 0,01). Auch die Gesamt-Mortalität wurde unter Apixaban signifikant reduziert (3,52 %/Jahr vs. 3,94 %/Jahr; HR 0,89, 95 %-CI: 0,8–0,99; p = 0,047). In Bezug auf verschiedene Definitionen von Blutungsereignissen war Apixaban (Ausnahme: gastrointestinale Blutungen, hier bestand nur eine Tendenz zugunsten von Apixaban) mit einer statistisch geringeren Ereignisrate assoziiert (2,13 %/Jahr vs. 3,09 %/Jahr; HR 0,69; 95 %-CI: 0,60–0,80; p < 0,001). Das betraf vor allem intrakranielle Blutungen, die unter Apixaban deutlich seltener auftraten (0,33 %/Jahr vs. 0,8 %/Jahr; HR 0,42; 95 %-CI: 0,30–0,58; p < 0,001). Während die Rate der ischämisch bedingten Schlaganfälle unbeeinflusst blieb (0,97 %/Jahr vs. 1,05 %/Jahr; HR 0,92; 95 %-CI: 0,74–1,13; p = 0,42), traten hämorrhagisch bedingte Insulte deutlich seltener unter Apixaban auf (0,24 %/Jahr vs. 0,47 %/Jahr; HR 0,51; 95 %-CI: 0,35–0,75; p < 0,001) [18].

Derzeit sind weitere NOACs in der Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern gegenüber Warfarin in klinischer Testung.

Diskussion

Die Ergebnisse der RE-LY-, ROCKET-AF- und ARISTOTLE-Studien haben die initalen Erwartungen (man ging ursprünglich nur von einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber Warfarin aus) bei Weitem übertroffen. Daneben sind sowohl Dabigatran als auch Rivaroxaban und Apixaban mit einer deutlichen Senkung des Blutungsrisikos im Vergleich zu VKAs vergesellschaftet und scheinen die bisherige Antikoagulationsstrategie von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern revolutionieren zu können. Klare Unterschiede zwischen den untersuchten NOACs sind aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und fehlender „Head-to-head"-Vergleiche nicht sicher erkennbar. Gewisse Vorteile gibt es für die höhere Dosierung von Dabigatran (2× 150 mg) durch Reduktion ischämischer Insulte. Inwiefern darauf aber das offene Studiendesign (PROBE-Design) Einfluss genommen hat, ist fraglich.

Gemeinsam ist allen Substanzen im Vergleich zu VKAs die signifikante Reduktion des primären kombinierten Endpunktes (für Rivaroxaban nur in der „On treatment"-Analyse), und die Verringerung schwerwiegender Blutungskomplikationen (v. a. intrakranielle Blutungen). Sollten in naher Zukunft wichtige klinische Fragestellungen aus der täglichen Routine beantwortet werden [11], steht einem breiten Einsatz der NOACs bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern nichts mehr im Wege.

Alle 3 Substanzen wurden mittlerweile in die aktuellen Leitlinien der ESC zur Behandlung von Vorhofflimmern aufgenommen [19]. Die Anwendung der NOACs wird vor allem bei jenen Patienten empfohlen, deren INR unter VKAs starken Schwankungen unterliegt (I-B), aber wegen des für alle Substanzen erwiesenen klinischen Netto-Benefits besteht gleichzeitig eine generelle Bevorzugung der NOACs gegenüber VKAs (IIa-A). Durch die Verminderung von hämorrhagischen Insulten bei zumindest gleich guter Effektivität wie VKAs sind alle NOACs letztendlich kosteneffektiv.

Mit Vorsicht ist die Verwendung der NOACs bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu sehen: Laut ESC-Leitlinien gilt die schwer eingeschränkte Nierenfunktion mit einer CrCl < 30 ml/min als Kontraindikation für alle NOACs, bei leicht bis moderat reduzierter renaler Funktion hat eine Reduktion der Dosis zu erfolgen (Dabigatran 110 mg 2× tgl., Rivaroxaban 15 mg tgl., Apixaban 2,5 mg 2× tgl.). Da auch eine temporäre Verschlechterung der Nierenfunktion (z. B. im Rahmen eines Infektes, Exsikkose bei Durchfallerkrankung, bei kardialer Dekompensation) sehr schnell eine Kumulation der wirksamen Metaboliten von NOACs (speziell von Dabigatran) bewirken und so zu einer erhöhten Blutungsneigung führen kann, ist die Kenntnis der Nierenfunktion in solchen Situationen hilfreich. Auch die Leitlinien der ESC empfehlen (IIa-B), bei Patienten mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion unabhängig von der verwendeten Substanz, die Überprüfung der Kreatinin-Clearance 2–3× jährlich durchzuführen [19]. Vor geplanten Operationen sollten NOACs rechtzeitig abgesetzt werden, generell ist ein Absetzen mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff empfehlenswert. Bei erhöhtem perioperativem Blutungsrisiko (in Abhängigkeit von der Art der OP) kann ein vorzeitiges Absetzen, vor OP auch früher erfolgen (entsprechend ca. 3–5× der Halbwertszeit des jeweiligen NOAC, bei Patienten unter Dabigatran muss zusätzlich die Nierenfunktion berücksichtigt werden!). Bei schwerwiegenden intra- und/oder post-operativen Blutungskomplikationen kann die Gerinnungssituation, unabhängig von der verwendeten Substanz, durch die Gabe von bspw. Prothrombinkomplex-Konzentraten (50 IE/kg KG) normalisiert werden, Dabigatran kann darüber hinaus aufgrund der geringen Plasmaproteinbindung gut dialysiert werden.

Eine Kombination der neuen Antikoagulantien mit dualer Antiplättchentherapie (DAPT) ist prinzipiell denkbar, obwohl derzeit nur indirekte Daten aus Studien an Patienten mit Akutem Koronarsyndrom [20–22] existieren. Ferner zeigte eine *Post-hoc*-Analyse der RE-LY-Studie eine ähnliche Erhöhung des Blutungsrisikos („major bleeding") der Kombination einer konventionellen DAPT (Aspirin + Clopidogrel) mit Dabigatran (150 mg: 6,3 %/Jahr; 110 mg: 5,4 %/Jahr) wie für die Kombination mit Warfarin (5,5 %/Jahr) bei einer allerdings eher geringen Patientenzahl [23]. Daher sollte vorerst noch konservativ vorgegangen werden, das bedeutet eine „Triple"-Therapie sollte möglichst kurz in der Kombination Aspirin (100 mg/Tag) plus Clopidogrel (75 mg/Tag) plus einem VKA (INR-Ziel 2,0–2,5) stattfinden [24, 25]. Ein „update" der internationalen Empfehlungen, welches dann auch die Verwendung von NOACs empfehlen dürfte, ist noch in diesem Jahr geplant.

Zusammenfassung

Der erste Schritt zur Schlaganfallprävention mittels Antikoagulantien besteht in der Früherkennung von Vorhofflimmern und der korrekten Risikostratifizierung, der Erfassung des Thrombose- als auch Blutungsrisikos mittels der zur Verfügung stehenden Scores ($CHADS_2$-VASc/HAS-BLED) [19]. Erst dann sollten wir individuell entscheiden, welche Substanz für welchen Patienten am Besten ist. VKAs haben ihren Stellenwert vor allem dort nicht verloren, wo eine stabile INR-Einstellung und damit eine gute Kontrolle der Therapie möglich ist, oder wo andere Überlegungen (z. B. höhergradig eingeschränkte Nierenfunktion, fragliche Therapie-Adhärenz) regelmäßige Kontrollen der Therapieeinstellung sinnvoll machen.

Interessenkonflikt

T. Höchtl erhielt Vortragshonorare von Bayer, K. Huber erhielt Vortragshonorare von Bayer, Boehringer Ingelheim und Daiichi Sankyo.

Fragen zum Text

1) Welche der drei Substanzen (in welcher Dosis) konnte in klinischen Untersuchungen den Endpunkt ischämischer Insult gegenüber Warfarin signifikant reduzieren?
2) Welche der drei Substanzen führte nicht zu einer Erhöhung gastrointestinaler Blutungen verglichen mit Warfarin?
3) Welche der Substanzen wird nur 1× tägl. dosiert?
4) Wie lange vor einem geplanten operativen Eingriff sollten die NOACs mindestens abgesetzt werden?

Lösung siehe Seite 190

Literatur:

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369–429.

2. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 1999; 131: 492–501.

3. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 160S–198S.

4. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet 2008; 47: 285–95.

5. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G, et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). Am J Cardiol 2007, 100: 1419–26.

6. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51.

7. Hansson L, Hedner T, Dahlof B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. Prospective Randomized Open Blinded End-Point. Blood Press 1992; 1: 113–9.

8. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurol 2010; 9: 1157–63.

9. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010; 376: 975–83.

10. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011; 123: 131–6.

11. Huber K, Connolly SJ, Kher A, et al. Practical use of dabigatran etexilate for stroke prevention in atrial fibrillation. Int J Clin Pract 2013; doi: 10.1111/ijcp.12147. [Epub ahead of print]

12. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 412–21.

13. Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61: 873–80.

14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.

15. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. Lancet Neurol 2012; 11: 315–22.

16. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes following cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF Trial. J Am Coll Cardiol 2013; doi:pii: S0735-1097(13)01005-X.10.1016/j.jacc.2013.02.025. [Epub ahead of print]

17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 806–17.

18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–92.

19. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.

20. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J 2011; 32: 2781–9.

21. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2011; 365: 699–708.

22. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012; 366: 9–19.

23. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. Circulation 2013; 127: 634–40.

24. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/ stenting. Thromb Haemost 2010; 103: 13–28.

25. Höchtl T, Huber K. Antikoagulation während und nach akuten Koronarinterventionen: Update 2013. J Kardiol 2013, 20: 148–53.

UPDATE REFRESHER KONGRESS 2013

INNERE MEDIZIN UPDATE REFRESHER	11. – 15. Juni 2013	40 DFP-Punkte
ALLGEMEINMEDIZIN UPDATE REFRESHER	12. – 15. Juni 2013	32 DFP-Punkte
DIAGNOSTIK UPDATE REFRESHER	11. – 12. Juni 2013	16 DFP-Punkte
DIABETES UPDATE REFRESHER	13. – 14. Juni 2013	16 DFP-Punkte

Veranstaltungsort
Aula der Wissenschaften Wien

Information / Anmeldung
Tel.: 02252 263 263 10 | Fax: 02252 263 263 40
info@fomf.at | www.fomf.at

DFP
ÖGIM Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin
ÄRZTEKAMMER FÜR WIEN

FORUM FÜR MEDIZINISCHE FORTBILDUNG

Plättchenfunktionstestung: Erwartung und Realität

B. Akca, J. M. Siller-Matula

Kurzfassung: Innerhalb des vergangenen Jahrzehnts haben die Variabilität in der antithrombotischen Wirkung von Clopidogrel und ihre klinischen Auswirkungen große Bedenken hervorgerufen. Durchschnittlich haben 25 % der Patienten (bis zu 50 %, abhängig vom verwendeten Assay) eine hohe Thrombozytenreaktivität trotz Behandlung („high on treatment platelet reactivity", HTPR). Das Ausmaß der Hemmung der Plättchenaggregation durch Clopidogrel kann durch Laboruntersuchungen festgestellt werden.

Die vorliegende Arbeit fokussiert auf den Einsatz von unterschiedlichen Testsystemen, die für das Überwachen der Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern zur Verfügung stehen.

Schlüsselwörter: Clopidogrel, Thrombozytenaggregationshemmer, Thrombozytenfunktionsmessung, Aggregometrie, VerifyNow™, PFA-100, VASP

Abstract: Platelet Function Testing: Expectations and Reality. Within the last decade the variability in the antiplatelet effect of clopidogrel and its clinical impact has caused major concerns. On average, 25% of patients (up to 50%, depending on the assay used) have high platelet reactivity despite treatment (high on treatment platelet reactivity, HTPR). The degree of clopidogrel induced platelet inhibition can be determined by laboratory tests. The current review focuses on the use of different test systems for monitoring of the effect of antiplatelet agents. **J Kardiol 2013; 20 (5–6): 160–7.**

Key words: clopidogrel, platelet aggregation inhibitors, platelet function measurement, aggregometry, VerifyNow™, PFA-100, VASP

Einleitung

Clopidogrel, ein Thienopyridin-Inhibitor der zweiten Generation, der den $P2Y_{12}$-Rezeptor irreversibel blockiert, ist ein Prodrug und wird durch das Cytochrom P450 (CYP450) in der Leber metabolisiert [1]. Clopidogrel erfordert eine komplexe enterale und hepatische Bio-Aktivierung. Nach der Absorption wird ein großer Teil von Clopidogrel (bis zu 90 %) durch die Esterase-1 zu dem inaktiven Karbonsäurederivat SR26334 verstoffwechselt. Die hepatische Umwandlung von Clopidogrel in seinen aktiven Metaboliten, R-130964, ist ein zweistufiger Prozess, der über die Bildung von 2-Oxo-Clopidogrel erfolgt. In diesen beiden Schritten scheint das CYP2C19 die bedeutendste Rolle zu haben, mit geringerer Beteiligung von CYP2B6, CYP1A2, CYP3A4/A5 und CYP2C9 [2]. Die maximale Hemmung der Thrombozytenaggregation von 40–60 % wird erst innerhalb von 2–6 Stunden nach der Verabreichung von 600 mg Clopidogrel erreicht, was die umfangreiche hepatische Metabolisierung der Prodrug widerspiegelt.

Die Variabilität der Clopidogrel-Wirkung

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Clopidogrel-induzierte Thrombozytenaggregationshemmung zwischen den Patienten deutlich variiert [3–5]. Die Messungen der Thrombozytenfunktion bei Patienten unter Clopidogrel-Behandlung haben gezeigt, dass durchschnittlich 25 % der Patienten (bis zu 50 %, abhängig vom verwendeten Assay) trotz Behandlung eine hohe Thrombozytenreaktivität aufweisen („high on treatment platelet reactivity, HTPR). Zu den Faktoren, die mit der Variabilität der Clopidogrel-Wirkung assoziiert sind, zählen klinische und genetische Variablen sowie Arzneimittelinteraktionen. Dies weist auf ihre multifaktorielle Natur hin. Zu den wichtigsten klinischen Faktoren zählen Diabetes mellitus, akutes Koronarsyndrom (ACS), erhöhter Body-mass-Index (BMI), Niereninsuffizienz, Alter, reduzierte linksventrikuläre Funktion (LVF) sowie generalisierte Entzündungen [6–9]. Arzneimittelwechselwirkungen können ebenfalls die Ursache für die Variabilität im Ansprechen auf die Clopidogrel-Therapie sein. Besonders CYP2C19- und CYP3A4-hemmende Medikamente wie Kalzium-Kanalblocker, Protonenpumpenhemmer (Omeprazol und Esomeprazol), Vitamin-K-Antagonisten, lipophile Statine, Ketoconazol können die Wirksamkeit von Clopidogrel reduzieren [8, 10–17]. Da Clopidogrel eine hepatische Bio-Aktivierung erfordert, spielen auch genetische Polymorphismen der CYP-Isoenzyme in der inter-individuellen Variabilität seiner Wirkung eine Rolle. Die wichtigsten Auswirkungen haben der CYP2C19-Polymorphismus und, in geringerem Ausmaß, die anderen Enzym-Polymorphismen [18].

Assoziation zwischen der Variabilität des Ansprechens auf Clopidogrel und dem klinischen Outcome

Das unzureichende Ansprechen auf Clopidogrel wurde zum ersten Mal vor einem Jahrzehnt beschrieben. Seither gibt es diesbezüglich eine große Menge an Daten. Mehr als 40 Studien mit über 20.000 Patienten zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen vermindertem Ansprechen auf Clopidogrel und ischämischen Ereignissen. Die stärkste Assoziation wurde zwischen schlechtem Ansprechen auf Clopidogrel und kurzfristigen thrombotischen Ereignissen, insbesondere Stentthrombosen, gefunden (OR: 2–10) [19–25]. Mehr als 30 Studien bestätigen, dass die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation den besten etablierten Marker zur Vorhersage von ischämischen Ereignissen in Clopidogrel-„low"- oder -„non-respondern" darstellt [3, 26–28]. Mehr als 20 „Outcome"-Studien, einschließlich EXCELSIOR, CLEAR-PLATELETS, POPULAR und RECLOSE 2-ACS, zeigen deutlich, dass eine einzige Thrombozytenfunktionsmessung durch die Licht-Transmissions-Aggregometrie (LTA) bei Patienten nach einem elektiven oder akuten Koronarstenting ungünstige Ereignisse prognostiziert [29–32].

Ähnliche Ergebnisse wurden mit der neuen Generation des Impedanzaggregometrie-Tests (Multiplate) in multiplen Stu-

Eingelangt am 25. März 2013; angenommen nach Revision am 30. April 2013.
Aus der Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien
Korrespondenzadresse: PD Dr. Jolanta Siller-Matula, PhD, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: jolanta.siller-matula@meduniwien.ac.at

dien wie z. B. PEGASUS-PCI gezeigt [19, 21, 33–37]. Weitere Studien mit dem Einsatz von VerifyNow™ wie ARMYDA-PRO und POPULAR bestätigen den Zusammenhang zwischen unzureichendem Ansprechen auf Clopidogrel und erhöhtem Risiko für kardiale ischämische Ereignisse während eines kurz- und langfristigen Follow-up [29, 38–40]. Ähnliches wurde für den durchflusszytometrischen VASP-Assay berichtet [41, 42].

Einige der neueren Studien postulieren, dass es möglicherweise ein therapeutisches Fenster für die $P2Y_{12}$-Rezeptorblocker gibt. Das bedeutet, dass eine hohe Thrombozytenreaktivität trotz einer Behandlung (HTPR) bei Clopidogrel-„low-respondern" auftritt und mit thrombotischen Ereignissen assoziiert ist. Im Gegensatz dazu könnte eine niedrige Thrombozytenreaktivität nach einer Behandlung („low on treatment platelet reactivity", LTPR), wie sie in „super-respondern" vorkommt, mit Blutungen korrespondieren.

Dementsprechend hat eine Reihe von Berichten einen klaren Zusammenhang zwischen einem verstärkten Ansprechen auf Clopidogrel oder Prasugrel und einem erhöhten Blutungsrisiko gezeigt. Die größte Studie, die diesen Zusammenhang untersuchte, wurde mit 2533 Patienten, die sich einer PCI unterzogen hatten, durchgeführt. Sie hat gezeigt, dass eine „super-response" auf Clopidogrel – beurteilt durch die Multiplate-Analyse – schwere Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes mit einer Odds Ratio (OR) von 3,5 vorhersagen könnte [34, 35]. Andere Studien mit dem VerifyNow™-Test, der VASP-Analyse oder der LTA fanden ebenfalls eine (nicht-signifikante) Korrelation zwischen einer „super-response"-Rate auf $P2Y_{12}$-Rezeptorblocker und einem erhöhten Blutungsrisiko [31, 43, 44]. Zum besseren Verständnis der klinischen Bedeutung muss dieser Zusammenhang noch in weiteren Studien bestätigt werden.

Phänotypisierung: Einsatz von Testsystemen für die Beurteilung der Wirkung der Thrombozyten-Aggregationshemmer

Der Ausmaß der Hemmung der Plättchenaggregation durch Clopidogrel kann durch Laboruntersuchungen nachgewiesen werden und entspricht dem Phänotyp des Ansprechens. Unterschiedliche kommerzielle Testsysteme stehen für die Überwachung der Wirkung von Thrombozyten-Aggregationshemmern zur Verfügung. Der ideale Test sollte einfach durchzuführen, schnell, gut reproduzierbar und kosteneffektiv sein und prognostische Informationen über das Risiko von ischämischen Ereignissen liefern. Leider gibt es einen solchen Test im Moment nicht. Verschiedene Tests charakterisieren bestimmte biologische Signalwege der Thrombozytenaktivierung; jeder hat spezifische Vor- und Nachteile, da kein einziger Test die Komplexität der Thrombozytenbiologie erfasst. Das Ausmaß der antithrombotischen Wirkung von Arzneistoffen kann aber prinzipiell durch die Verwendung von Plättchenaggregometrie, Durchflusszytometrie, scherabhängigen Analysen sowie durch Thrombozytenauszählung quantifiziert werden.

Die größte Einschränkung der Tests, die zur Phänotypisierung verwendet werden, ist der Mangel an Konsens über den optimalen „cut-off" zur Definition einer erhöhten Thrombozytenreaktivität trotz Behandlung (HTPR). Dementsprechend gibt es auch Unterschiede in der Definition von HTPR, die in der Literatur als Clopidogrel-Resistenz, „non-", „poor-", „low-" oder „hypo-responsiveness" bezeichnet wird.

Ein weiteres Problem bei der Plättchenfunktionsprüfung ergibt sich daraus, dass einige Faktoren die Ergebnisse beeinflussen können. Zu den Wichtigsten zählen technische (das verwendete Antikoagulans) und chemische Faktoren (der eingesetzte Agonist und dessen Konzentration) [45]. Die Hemmung der Thrombozytenfunktion hängt auch vom Zeitpunkt der Arzneimitteleinnahme bis zur Blutentnahme ab und es bleibt weiterhin unklar, ob einzelne oder serielle Messungen erforderlich sind [46–48]. Basierend auf diesen Aspekten ist eine bessere Standardisierung der Techniken zwingend erforderlich.

Thrombozyten-Aggregometrie

Die Thrombozyten-Aggregometrie ist ein Plättchenfunktionstest, basierend auf der Stimulierung der Thrombozyten-Aggregation mit verschiedenen Agonisten. Dieser kann verwendet werden, um die Plättchenhemmung durch Thrombozytenfunktionshemmer zu überwachen. Es stehen zwei verschiedene Techniken zur Verfügung: die optische Aggregometrie und die Impedanzaggregometrie.

Licht-Transmissions-Aggregometrie (LTA)

Die Licht-Transmissions-Aggregometrie (andere Benennungen: optische oder turbidimetrische Aggregometrie; Lumi Aggregometer [Chrono-log]) war bis vor Kurzem der meist verwendete Thrombozytenfunktionstest. Hierbei wird das Zitratblut zentrifugiert, um plättchenreiches („platelet rich plasma", PRP) und plättchenarmes Plasma („platelet poor plasma", PPP) vorzubereiten. In den meisten Laboratorien liegt der zu erreichende Wert für die Thrombozytenzahl im PRP bei 250.000/µl. Die Lichtmenge, die durch das PPP geht, wird definiert als 100%ige Aggregation, das durch das PRP durchgelassene Licht wird als 0%ige Aggregation gedeutet [49]. Um die Hemmung des $P2Y_{12}$-Rezeptors durch seine Inhibitoren zu detektieren, wird Adenosindiphosphat (ADP) zugegeben, die Änderung der Lichtdurchlässigkeit wird in elektronische Signale umgewandelt. Die verwendeten Parameter sind die maximale Aggregation und die endgültige Aggregation, die in Prozenten ausgedrückt werden.

Der wichtigste Vorteil der optischen Aggregometrie ist eine große Menge von Daten, die eine gute Korrelation zwischen den Ergebnissen und den unerwünschten Ereignissen liefern. Die Nachteile sind die zeitraubenden Zentrifugationsschritte, variable Reproduzierbarkeit, große erforderliche Probenvolumina und eine langwierige Bearbeitungszeit. Dies erfordert hohe technische Fähigkeiten.

Der am meisten vorgeschlagene Normalwert (ohne den $P2Y_{12}$-Rezeptorblocker) für die maximale ADP-induzierte-Aggregation beträgt > 70 %. Dennoch hängt der „cut-off" von der ADP-Konzentration und der Verwendung der maximalen oder endgültigen Aggregation ab. Die LTA prognostiziert ischämische Ereignisse mit einer Sensitivität von 60–79 % und einer Spezifität von 59–82 % sowie mit einer AUC

(Fläche unter der ROC-Kurve) von 0,73–0,85 % und einem OR von 3–35 [3, 5, 25, 29, 50, 51]. Es wurde ebenfalls berichtet, dass eine gute Voraussage von Stentthrombosen mit der LTA möglich ist (OR = 3–6; AUC: 0,70; Sensitivität: 70 %, Spezifität: 68 %) [20, 22, 24, 25]. Zwei Studien zeigen, dass die LTA auch Blutungen vorhersagt [31, 52].

Impedanzaggregometrie: Multiple-Elektroden-Aggregometrie (MEA)

Die MEA ist eine Impedanzaggregometrie der neuen Generation, die zur Messung der Thrombozyten-Aggregation im Vollblut eingesetzt wird (Multiplate Analyzer, Roche, München, Deutschland). Das System erfasst durch zwei unabhängige Oberflächenelektroden in der Messzelle die elektrische Impedanzänderung, die aufgrund der Adhäsion und Aggregation von Blutplättchen zustande kommt [17, 53, 54]. Für den Nachweis der Wirkung von Clopidogrel können als Agonisten Adenosindiphosphat (ADP) oder Adenosindiphosphat + Prostaglandin E1 (ADP + PGE1) verwendet werden. Einige Arbeiten zeigen, dass die Thrombozytenaggregation, die durch ADP + PGE1 induziert wurde, dem ADP-Test in Bezug auf die Identifizierung von „low-respondern“ überlegen ist [55, 56]. Eine Verdünnung aus mit Hirudin antikoaguliertem Vollblut und 0,9 % NaCl wird in der Messzelle gerührt, ADP + PGE1 oder ADP alleine werden dazu gegeben, die Zunahme der elektrischen Impedanz wird als die Fläche unter der Kurve (AUC) ausgedrückt.

Das MEA-Analysegerät ermöglicht zwei Ausdrucksweisen des AUC: einerseits als AU * min (willkürliche Aggregationseinheiten) oder als U (Units). 10 AU * min entsprechen 1U. Die Empfehlung zur Expression der AUC als U wurde vom Hersteller eingeführt, um die Ergebnisse durch eine einfachere Einheit (U anstelle von AU * min) und auch durch kleinere Zahlen vereinfacht darzustellen. Zugegebenermaßen führt dies zu einer leichten Verwirrung in der Literatur.

Zu den Vorteilen der MEA zählen: Halbautomatisierung, Doppelmessung als interne Kontrolle, Verwendung von Vollblut, kurze Durchlaufzeiten (auch in weniger geübten Händen), schnelle Ergebnislieferung, gute Reproduzierbarkeit und geringe erforderliche Probenvolumina.

Eine gute Reproduzierbarkeit der MEA wurde berichtet (< 6 % Variabilität) [57]. Der Normalwert der ADP-induzierten Aggregation (ohne $P2Y_{12}$-Rezeptorblocker) beträgt > 46–50 U. Die ADP-induzierte Aggregation von > 46–48 U und die ADP + PGE1-induzierte Aggregation von > 48–54 U stellten sich hinsichtlich der Vorhersagbarkeit von Stentthrombosen als am empfindlichsten heraus [19, 21, 33]. Die Voraussagewert von MEA hinsichtlich Stentthrombosen ist hoch (OR = 9–37; Fläche unter der ROC-Kurve: 0,78–0,92; Sensitivität: 70–90 %; Spezifität: 84–100 %) [19, 21, 33]. Außerdem wurde berichtet, dass MEA schwere Blutungen vorhersagen kann (Fläche unter der ROC-Kurve: 0,61–0,74; Sensitivität: 72–77 %; Spezifität: 62–66 %) [34, 35, 58, 59].

VerifyNow™

Der VerifyNow™-Test (Accumetrics, San Diego, USA) ist ein optisches System, das durch die Anwendung vom Vollblut die Agonisten-induzierte Aktivierung von Thrombozyten, welche an Fibrinogen beschichtete Polystyrolkugel binden, misst. Wenn die Thrombozyten-Kugel-Komplexe aus der Lösung fallen, erhöht sich die Lichtdurchlässigkeit für Infrarot. Außerdem wird PGE1 verwendet, um den ADP-vermittelten intrazellulären Kalziumspiegel zu unterdrücken, was die Wirkung von $P2Y_1$ verringert. Dadurch wird der Assay mehr sensitiv und spezifisch für die $P2Y_{12}$-Hemmung. Der Test gibt die Ergebnisse als $P2Y_{12}$-Reaktions-Units (PRU) wieder [60].

Folgende Vorteile des VerifyNow™-Tests sind zu nennen: Automatisierung, Verwendung von Vollblut, gute Reproduzierbarkeit, „bed-side“-Einsatz und Verwendung von kleinen Blutvolumina. Allerdings sind die Test-Kits teuer.

Der Normalwert (ohne $P2Y_{12}$-Rezeptorblocker) beträgt > 235 PRU. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass mit einem Cut-off-Wert von > 208 eine bessere Erfassung von klinischen Clopidogrel-„low-„ oder „-non-respondern“ möglich ist [61–63]. VerifyNow™ kann MACE („major adverse cardiac events“) vorhersagen (OR = 1–6,5; Fläche unter der ROC-Kurve: 0,56–0,87; Sensitivität: 60–80 %; Spezifität: 63–92 % [38, 43, 64]. In einer Studie prognostizierte VerifyNow™ auch starke Blutungen (OR = 0,94; AUC = 0,84; Sensitivtät: 81 %; Spezifität: 80 %) [43].

VASP-Phosphorylierung

Das VASP-Phosphorylierungs-Assay (Vasodilatator-stimuliertes Phosphoprotein; BioCytex, Marseille, Frankreich) ist die spezifischste Untersuchung zur Quantifizierung der pharmakodynamischen Wirkung von Clopidogrel [65]. VASP misst die Hemmung des $P2Y_{12}$-Rezeptors und seine intrazelluläre Signalweiterleitung – die Phosphorylierung von VASP [66, 67]. Die Blutproben werden in Natriumzitrat-Röhrchen gesammelt und *in vitro* mit ADP und/oder PGE1 vor der Fixierung inkubiert. Nach 10 Minuten sind die Blutplättchen permeabilisiert; sie werden zuerst mit einem monoklonalen Antikörper gegen Serin 239-phosphoryliertes VASP (Klon 16C2) oder dessen Isotop markiert, gefolgt von einem Fluorescein-Isothiozyanat- (FITC-) konjugierten polyklonalen Ziegen-Anti-Maus-Antikörper. Die mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) wird unter Verwendung eines Durchflusszytometers bestimmt. Die Thrombozytenreaktivität wird als Thrombozytenreaktivitäts-Index („platelet reactivity index“, PRI) ausgedrückt. Dieser wird aus der Formel

$$PRI\% = [(GMFI(PGE1) - GMFI(PGE1 + ADP)/GMFI(PGE1)] \times 100$$

berechnet.

Die VASP-Analyse ist derzeit die einzige Untersuchung, die in der Lage ist, das Ausmaß der $P2Y_{12}$-Rezeptorhemmung ohne den Einfluss des $P2Y_1$-Rezeptors zu bewerten. Daher kann der Test auch verwendet werden, wenn gleichzeitig zu den $P2Y_{12}$-Antagonisten sogenannte GPIIb/IIIa-Antagonisten eingesetzt werden (Abciximab, Tirofiban oder Eptifibatid). Außerdem kann die Messung noch innerhalb von 48 Stunden nach der Probeentnahme durchgeführt werden. Die Nachteile sind: eine Reihe von Vorbereitungen (Fixierung des Blutes, Detergenz-Lyse von Blutplättchen) und Reagenzien (PGE1, VASP-Antikörper) sind nötig, FACS-Geräte und erfahrenes Laborpersonal müssen vorhanden sein. Darüber hinaus ist berichtet worden, dass das VASP-Assay relativ unempfindlich

für eine geringe $P2Y_{12}$-Rezeptorhemmung ist, wodurch die Rezeptorhemmung bei solchen Patienten unterschätzt wird [68]. Die logistischen Anforderungen, die mit dem VASP-Assay assoziiert sind, erschweren die Anwendung in der täglichen Praxis.

Das VASP-Assay verfügt über eine hohe Reproduzierbarkeit – selbst nach wiederholten Tests der gleichen Probe über 24 Stunden; der Variationskoeffizient für die doppelte Analyse betrug nur 5 % [69, 70]. Der Normalwert (ohne $P2Y_{12}$-Rezeptorblocker) des PRI beträgt 69–100 %. PRI-Werte von > 42–62 % waren am empfindlichsten in Bezug auf die Vorhersagbarkeit von ischämischen Ereignissen [67, 71, 72]. Ein positives VASP-Testergebnis entsprach einem OR = 1,04–11,18, eine Stentthrombose oder MACE (Fläche unter der ROC-Kurve: 0,55–0,79) zu erleiden, mit einer hohen Sensitivität (70–100 %), aber einer geringen Spezifität (25–37 %) [21, 33, 72].

Plättchenfunktionsanalyzer (PFA-100)

Der PFA-100 (Dade Behring, Marburg, Deutschland) misst die Zeit, die für den Verschluss durch ein Blutgerinnsel („closure time“, CT) unter hohen Scherraten (5000–6000s^{-1}) benötigt wird. Darum wird ein konstantes Vakuum von 40 mbar im System aufrechterhalten, das den Druck in der Kapillare imitiert. Das Instrument aspiriert unter konstantem Vakuum durch eine Kapillare und eine mikroskopische Öffnung (147 µm) in der Membran Blut aus der Blutprobe. Die hohen Scherraten induzieren Gerinnselbildungen [73]. Zum Nachweis der Wirkung von ADP-Antagonisten ist die Membran mit Kollagen/Adenosindiphosphat (CADP) oder Kollagen/Adenosindiphosphat/PGE1 („innovance cartridge“) beschichtet.

Die Vorteile des PFA100 beinhalten die Verwendung von Vollblut, kurze Verarbeitungszeit sowie Auswertung der Plättchenadhäsion und -aggregation unter hoher Scherung, was den *In-vivo*-Vorgängen der Thrombusbildung eher entspricht. Nachteile sind die hohe Abhängigkeit von der von-Willebrand-Faktor-Konzentration sowie eine niedrige Sensitivität des Tests zur Beurteilung des Ausmaßes der Clopidogrel-induzierten Hemmung der Plättchenaggregation. Das macht den klinischen Nutzen des PFA-100-Testsystems fraglich [74].

In Publikationen wurde eine zufriedenstellende Reproduzierbarkeit des Tests nachgewiesen: < 2 % der Proben haben eine Abweichung von > 20 % zwischen den wiederholten Messungen gezeigt [73]. Der Referenzwert für CADP-CT bei Patienten, die nicht mit $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonisten behandelt wurden, beträgt 65–120s [73]. Einige kleine Studien deuten auf die Nützlichkeit des Gerätes zur Vorhersage von MACE (OR = 3,2–22,9) bei mit Clopidogrel behandelten Patienten hin. Ein „cut-off“ von ≤ 72 s wurde mit einer Sensitivität von 86 % und einer Spezifität von 76 % für die Erfassung von ischämischen Ereignissen in Verbindung gebracht [75].

Cone and Platelet Analyzer (CPA, ImpactR)

Cone and Platelet Analyzer (DiaMed, Cressier, Schweiz) verwendet Vollblut und testet die Thrombozytenadhäsion und -aggregation unter Strömungsbedingungen. Das Vollblut wird zuerst, während ständiger Durchmischung, für 2 Minuten mit ADP inkubiert. Anschließend wird das Blut in eine Polystyrol-Vertiefung/Platte („plate“) eingebracht, es wird eine Scherrate von 1800s^{-1} erzeugt [76]. Es gibt zwei Kontaktflächen für das Blut: „die Platte“ und „den Kegel“. Die adhärenten Thrombozyten sind gefärbt; der Prozentsatz der Oberflächenbedeckung („surface coverage“, SC) und die durchschnittliche Größe („average size“, AS) der Objekte werden durch einen Bildanalysator bestimmt [77].

Die Vorteile des Assays beinhalten die Verwendung von Vollblut und die Auswertung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation unter hohen Scherraten, die der *In-vivo*-Situation der Thrombusbildung ähnlich sind. Zu den Nachteilen zählen die lange Verarbeitungszeit mit Vorinkubationsschritten, die Durchführung durch eine technische Laborkraft und eine fehlende Standardisierung.

Es wurde berichtet, dass das CPA eine gute Reproduzierbarkeit mit einer Variabilität von < 5 % hat. Folgende Normbereiche wurden vorgeschlagen: Oberflächendeckung (ADP-SC) < 4,6 % und durchschnittliche Größe (ADP-AS) der Aggregate > 46 μm^2 [74]. Die Anwendbarkeit des CPA hinsichtlich der Vorhersagbarkeit von unerwünschten Ereignissen wurde nur in wenigen Studien getestet. Diese wiesen insgesamt darauf hin, dass der CPA-Test nicht geeignet ist, ischämische Ereignisse bei Patienten, die mit Clopidogrel behandelt wurden, verlässlich zu prognostizieren (AUC = 0,53–0,62).

Plateletworks

Plateletworks (Helena Laboratories, Beaumont, Texas) basiert auf dem Auszählen von einzelnen Thrombozyten. Es werden Vollblutproben in Röhrchen mit K3-EDTA und Röhrchen mit ADP gesammelt. Von jeder Probe wird die Thrombozytenzahl bestimmt, die Thrombozytenzahl im K3-EDTA-Röhrchen wird als Referenz verwendet. Wenn die aggregierten Thrombozyten nach der Stimulation mit ADP die Schwellengrenze für die Thrombozytenzahl (< 30 fL) überschreiten, werden sie nicht mehr als einzelne Plättchen gezählt. Das Verhältnis zwischen den aggregierten Thrombozyten in der Agonistenprobe und der Thrombozytenzahl in der Referenzröhre × 100 % wird als Maß für die Thrombozytenaggregation verwendet [29].

Die Vorteile des Plateletworks sind kleine Probenvolumina und die schnelle Probenbearbeitung. Nachteil ist der Mangel an Standardisierung.

Eine Studie untersuchte den prädiktiven Wert des Plateletworks für ischämische Ereignisse. In der POPULAR-Studie prognostizierte Plateletworks schwere ischämische Ereignisse mit einer Sensitivität von 63 %, einer Spezifität von 59 % und einer AUC von 0,61 [29].

Überlegungen zur Testung

Die Phänotypisierung des Ansprechens auf Clopidogrel stellt eine prädiktive Methode dar (präsymptomatischer Test: das unerwünschte klinische Ereignis ist zum Zeitpunkt der Testung nicht vorhanden), für die es keine etablierten statistischen Verfahren zur Beurteilung der Voraussagekraft gibt. Man muss sich des Umstandes bewusst sein, dass die häufig

verwendeten statistischen Verfahren zur Beurteilung der Voraussagekraft (positiv prädiktiver Wert, negativ prädiktiver Wert, Sensitivität, Spezifität, positive „likelihood"-Ratio, negative „likelihood"-Ratio, AUC unter der ROC-Kurve) für diagnostische Tests (symptomatische Tests: das unerwünschte klinische Ereignis besteht zu dem Zeitpunkt des Tests) konzipiert wurden. Die Gegner der Phänotypisierung argumentieren, dass zum Beispiel der positiv prädiktive Wert für das Auftreten einer Stentthrombose bei Clopidogrel-„non-respondern" relativ niedrig ist. Das kann damit erklärt werden, dass der Voraussagewert eines diagnostischen Tests von der Inzidenz der Krankheit abhängt. Daher ist es nicht überraschend, dass die positiv prädiktiven Werte der Phänotypisierung für das Auftreten einer Stentthrombose niedrig sind, wenn die Beurteilung vor dem Eintritt des Ereignisses erfolgt (präsymptomatischer Test: PPV = 5–15 %), wohingegen der positive Vorhersagewert (PPV) steigt, wenn der Test zum Zeitpunkt des Auftretens der Stentthrombose durchgeführt wird (symptomatischer Test: PPV = 50 %) [78]. Daher sollte die Nützlichkeit von Labortests zur Beurteilung der Wirksamkeit von Clopidogrel nicht generell verworfen werden.

Eine der großen Einschränkungen von *Ex-vivo*-Tests zur Messung der Thrombozytenfunktion sind die unphysiologischen experimentellen Bedingungen, unter denen die meisten dieser Assays durchgeführt werden. Die Thrombozyten werden aus ihrer natürlichen Umgebung entnommen, inaktiviert und anschließend durch einen ausgewählten Stimulus erneut stimuliert, im Falle von ADP-$P2Y_{12}$-Antagonisten durch das ADP. Diese Verfahren berücksichtigen weder die Vielzahl anderer Thrombozyten-Stimuli noch die sekretorische Funktion der Blutplättchen, wie z. B. die parakrine Freisetzung von Mediatoren (Thromboxan A2, Serotonin, usw.). Die Tests erlauben Vorhersagen für die pharmakologische Wirksamkeit eines gegebenen Medikaments: ein ADP-Antagonist, der die ADP-induzierte Aggregation *in vitro* nicht blockiert, wird das auch nicht *in vivo* können. Allerdings ist die gegenteilige Schlussfolgerung nicht korrekt, nämlich dass eine Substanz, die *in vitro* wirkt, auch *in vivo* effektiv ist. Aber genau das wollen die Ärztinnen und Ärzte wirklich wissen, zumindest mit einer gewissen prädiktiven Wahrscheinlichkeit. Das Ziel der individualisierten Antiplättchentherapie basierend auf Plättchenfunktionstestung ist es, diese Wahrscheinlichkeit zu verbessern. Hochrisikopatienten unter Clopidogrel-Therapie, wie z. B. Diabetiker, könnten eine Gruppe darstellen, bei der Thrombozytenfunktionstests nützlich sind. Es ist bewiesen, dass die HTPR ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines atherothrombotischen Gefäßverschlusses ist. Allerdings bleibt die Frage offen, ob und inwieweit diese Hyperreaktivität durch ADP-Antagonisten allein reduziert werden kann, oder ob sie weiterhin bestehen bleibt, weil z. B. Non-ADP-Agonisten wie das Thrombin oder Kollagen wichtige Impulse für die Bildung von Blutgerinnsel unter bestimmten klinischen Bedingungen setzen.

Studien zur individualisierten Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern

In einigen Studien wurde das klinische Prognosesetting durch die individualisierte Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern untersucht. Es wurden Therapien mit bis zu vier Clopidogrel-Aufsättigungen durchgeführt, die in einer Reduktion der MACE-Rate resultierten, ohne dabei eine Erhöhung von schweren Blutungskomplikationen zu verursachen [71, 79, 80]. Die MADONNA-Studie zeigte, dass die individualisierte Antiplättchentherapie das Risiko von Stentthrombosen um das 7,9-Fache reduzierte: in der Gruppe der individualisierten Therapie erlitten lediglich 0,2 % der Patienten eine Stentthrombose, während in der Gruppe der nicht-individualisierten Therapie die Stentthrombose bei 1,9 % der Patienten auftrat. Darüber hinaus konnte das Risiko eines akuten Koronarsyndroms mit der individualisierten Antiplättchentherapie gesenkt werden: 0 % vs. 2,5 % [80]. Im Gegensatz dazu führte in der großen GRAVITAS-Studie die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern nicht zu einer Verbesserung des Patienten-Outcomes [61]. In der GRAVITAS-Studie erhielten Clopidogrel-„non-responder" eine zweite Sättigungsdosis von 600 mg Clopidogrel und wurden mit einer doppelten Erhaltungsdosis von 150 mg behandelt. Diese Vorgehensweise wurde bei mehr als 2200 Patienten getestet und zeigte während des 6-Monats-Follow-up keine Unterschiede in der Ereignisrate. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte die Tatsache sein, dass 40 % der Patienten in der individualisierten Gruppe nicht auf Clopidogrel ansprachen – trotz hoher Dosierung. Daher ist es nicht überraschend, dass diese unzureichende individualisierte Therapie keinen signifikanten Nutzen zeigte. Die TRIGGER-PCI-Studie, welche bei Patienten mit insuffizientem Ansprechen auf Clopidogrel nach einer elektiven PCI mit Drug-eluting Stent (DES) Prasugrel mit Clopidogrel verglich, wurde nach der Randomisierung von 423 Patienten von der Kommission vorzeitig gestoppt. Eine zwischenzeitliche Analyse zeigte eine geringere (als erwartete) Inzidenz des primären Endpunktes [63] und dass das HTPR durch die Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel verbessert werden könnte. Interessanterweise waren die Ereignisraten für den kombinierten Endpunkt in GRAVITAS oder TRIGGER-PCI wesentlich niedriger als erwartet, ein möglicher Grund, warum die individuelle Anpassung der Therapie nicht effektiv war. Wichtig ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass in der GRAVITAS-Studie die Randomisierung 12–24 Stunden nach dem PCI durchgeführt wurde und in der TRIGGER-PCI-Studie sogar erst 2–7 Stunden nach der ersten Einnahme der Clopidogrel-Erhaltungsdosis am Tag nach der erfolgreichen PCI. Darüber hinaus wurden Patienten mit peri-prozeduralen Ereignissen oder solche mit erfolglosem oder kompliziertem PCI-Verlauf nicht in die GRAVITAS- oder TRIGGER-PCI-Studien eingeschlossen. Die TRILOGY-ACS-Platelet-Substudie zeigte, dass der Einsatz von Prasugrel mit einer niedrigeren Thrombozytenreaktivität assoziiert war als die Therapie mit Clopidogrel. Obwohl die Thrombozytenreaktivität einen Zusammenhang mit dem Auftreten von ischämischen Ereignissen in univariaten Untersuchungen und Überlebensanalysen zeigt, gab es keine unabhängige Assoziation zwischen der Thrombozytenreaktivität und ischämischen Ereignissen [62]. In der TRILOGY-ACS-Platelet-Substudie wurde eine individualisierte Vorgehensweise nicht ausreichend untersucht und hatte einige Einschränkungen, von denen die wichtigste der Zeitpunkt der Randomisierung war, die bei einem Median von 4,5 Tage (2,7–6,6 Tage) verzögert stattfand. Dadurch war das Thromboserisiko bereits durch die Vorbehandlung mit Clopidogrel (in 96 % der Patienten) und durch die zeitliche Verzögerung von der akuten Situation vermindert.

In die „open-label"-ARCTIC-Studie wurden 2440 Patienten, die für einen Koronarstent geplant waren, eingeschlossen. Bei Patienten, die eine individualisierte Therapie erhielten, konnte die Thrombozytenaggregationshemmung bei „poor-respondern" entweder durch einen zusätzlichen Bolus und eine Erhöhung der Erhaltungsdosis von Clopidogrel oder durch Umstellung auf Prasugrel, durch Erhöhung der Aspirindosis, beziehungsweise durch zusätzliche Behandlung mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren intensiviert werden. Trotz Reduzierung der Thrombozytenreaktivität führte die Strategie der Therapieanpassung, basierend auf Thrombozytenfunktionsmessung, zu keiner Verbesserung des kombinierten Endpunktes aus kardialen ischämischen Ereignissen [81]. Allerdings repräsentierten die Patienten mit NSTE-ACS in der ARCTIC-Studie nur 25 % der Studienpopulation. Ein weiterer Kritikpunkt ist die Tatsache, dass nur 3,3 % der Patienten auf Prasugrel umgestellt wurden, während 88 % eine weniger effiziente Dosiserhöhung von Clopidogrel erhielten. Schon das ADAPT-DES-Register hat gezeigt, dass die Messung der Thrombozytenaggregationshemmung durch Clopidogrel bei Patienten mit stabiler KHK keinen Nutzen bringt, im Gegensatz zu Patienten mit einem höheren ACS-Risiko [82].

Wichtig ist weiters zu erwähnen, dass die großen randomisierten, kontrollierten Studien (GRAVITAS, TRIGGER-PCI, ARCTIC, TRILOGY ACS) Hochrisikopatienten von der Studie ausgeschlossen haben, was ebenfalls zum Teil die Ergebnisse erklären könnte. Im Gegensatz zu den unbefriedigenden Ergebnissen der einzelnen Studien zeigte eine Meta-Analyse von 10 randomisierten Studien mit insgesamt 4213 Patienten, dass die individualisierte antithrombozytäre Therapie mit einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, Stentthrombose und Myokardinfarkt assoziiert ist [83]. Außerdem verdeutlicht eine Meta-Regressionsanalyse, dass der klinische Nutzen der intensivierten Behandlung erheblich vom Grundrisiko für Stentthrombosen abhängt.

Zukunftsperspektiven

Klinische „Outcome"-Daten haben sich zuletzt bei Patienten nach einer elektiven PCI verbessert, was möglicherweise auf die neuen Entwicklungen in der Stenttechnologie zurückzuführen ist. Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS), die mit Prasugrel oder Ticagrelor behandelt wurden, haben einen Vorteil gegenüber Clopidogrel in Bezug auf die Reduzierung der ischämischen Ereignisse, wobei Ticagrelor zusätzlich auch die Mortalität senkt. Jedoch ist unter der Behandlung mit diesen beiden Medikamenten mit einem Anstieg von spontanen schweren Blutungen von 0,6 % pro Jahr zu rechnen. Daher besteht immer noch Raum für die Optimierung der Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern, um den klinischen Nettoeffekt („sweet spot") zu verbessern. Das Konzept der Kontrolle des therapeutischen Fensters für die $P2Y_{12}$-Rezeptorhemmung, welches mittels individualisierter Antiplättchentherapie basierend auf Thrombozytenfunktionsmessung verwirklicht werden könnte, scheint am besten zuzutreffen [34, 35, 84, 85]. Kardiologen könnten in der Zukunft vor einer neuen Herausforderung stehen: der Individualisierung der Thrombozytenaggregationshemmung zur Verringerung von thrombotischen Ereignissen, ohne dabei die Blutungsereignisse zu erhöhen.

Interessenkonflikt

J. Siller-Matula gibt folgenden Interessenkonflikt an: Vortrags- oder Beratungshonorare von AstraZeneca, Daiichi Sankyo und Eli Lilly sowie Forschungs-Grant von Roche Diagnostics. B. Akca hat keinen Interessenkonflikt.

Fragen zum Text

1) Welcher Polymorphismus spielt in der inter-individuellen Variabilität der Clopidogrel-Wirkung die wichtigste Rolle?
   a) CYP2B6
   b) CYP2C19
   c) CYP1A2
   d) CYP3A5
   e) CYP2C9

2) Die Wirksamkeit von Clopidogrel wird durch multiple Medikamente beeinflusst, bis auf Ausnahme von:
   a) Amlodipin
   b) Omeprazol
   c) Esomeprazol
   d) Ketoconazol
   e) Pantoprazol

3) Welche Aussage ist korrekt?
   a) Die MEA ist eine Impedanzaggregometrie, die zur Messung der Thrombozytenaggregation im Vollblut eingesetzt wird.
   b) Das VASP-Phosphorylierungs-Assay misst die Thrombozytenadhäsion und -aggregation unter Strömungsbedingungen.
   c) Die Cone-and-Platelet-Analyzer-Methode basiert auf dem Auszählen von einzelnen Thrombozyten.
   d) Der PFA-100 misst die intrazelluläre Signalweiterleitung des $P2Y_{12}$-Rezeptors.
   e) Das VASP-Phosphorylierungs-Assay misst die Zeit, die für den Verschluss durch ein Blutgerinnsel benötigt wird.

Lösung siehe Seite 190

Literatur:

1. Mangalpally KK, Kleiman NS. The safety of clopidogrel. Expert Opin Drug Saf 2011; 10: 85–95.
2. Schror K, Siller-Matula JM, Huber K. Pharmacokinetic basis of the antiplatelet action of prasugrel. Fundam Clin Pharmacol 2012; 26: 39–46.
3. Gurbel PA, Antonino MJ, Bliden KP, et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. Platelets 2008; 19: 595–604.
4. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2004; 109: 3171–5.
5. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1820–6.
6. Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy in diabetes: efficacy and limitations of current treatment strategies and future directions. Diabetes Care 2009; 32: 531–40.
7. Geisler T, Grass D, Bigalke B, et al. The Residual Platelet Aggregation after Deployment of Intracoronary Stent (PREDICT) score. J Thromb Haemost 2008; 6: 54–61.
8. Cayla G, Hulot JS, O'Connor SA, et al. Clinical, angiographic, and genetic factors associated with early coronary stent thrombosis. JAMA 2011; 306: 1765–74.
9. Neubauer H, Kaiser AF, Endres HG, et al. Tailored antiplatelet therapy can overcome clopidogrel and aspirin resistance – the BOchum CLopidogrel and Aspirin Plan (BOCLA-Plan) to improve antiplatelet therapy. BMC Med 2011; 9: 3.
10. Siller-Matula JM, Lang I, Christ G, Jilma B. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1557–63.
11. Harmsze AM, Robijns K, van Werkum JW, et al. The use of amlodipine, but not of P-glycoprotein inhibiting calcium channel blockers is associated with clopidogrel poor-response. Thromb Haemost 2010; 103: 920–5.
12. Hochholzer W, Trenk D, Fromm MF, et al. Impact of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and of major demographic characteristics on residual platelet function after loading and maintenance treatment with

clopidogrel in patients undergoing elective coronary stent placement. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 2427–34.

13. Harmsze AM, van Werkum JW, Souverein PC, et al. Combined influence of proton-pump inhibitors, calcium-channel blockers and CYP2C19*2 on on-treatment platelet reactivity and on the occurrence of atherothrombotic events after percutaneous coronary intervention. J Thromb Haemost 2011; 9: 1892–901.

14. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 256–60.

15. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Comparison of omeprazole and pantoprazole influence on a high 150-mg clopidogrel maintenance dose the PACA (Proton Pump Inhibitors And Clopidogrel Association) prospective randomized study. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1149–53.

16. Siller-Matula JM, Jilma B, Schror K, Christ G, Huber K. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2010; 8: 2624–41.

17. Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. Am Heart J 2009; 157: 148.e1–e5.

18. Yukhanyan L, Freynhofer MK, Siller-Matula J, Schror K, Huber K. Genetic variability in response to clopidogrel therapy and its clinical implications. Thromb Haemost 2011; 105 (Suppl 1): S55–S59.

19. Sibbing D, Braun S, Morath T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 849–56.

20. Geisler T, Zurn C, Simonenko R, et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. Eur Heart J 2010; 31: 59–66.

21. Siller-Matula JM, Christ G, Lang IM, et al. Multiple electrode aggregometry predicts stent thrombosis better than the VASP assay. J Thromb Haemost 2010; 8: 351–9.

22. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2312–7.

23. Migliorini A, Valenti R, Marcucci R, et al. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term clinical outcome after drug-eluting stenting for unprotected left main coronary disease. Circulation 2009; 120: 2214–21.

24. Gori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al. Incidence and clinical impact of dual non-responsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 734–9.

25. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. Predictive values of post-treatment adenosine diphosphate-induced aggregation and vasodilator-stimulated phosphoprotein index for stent thrombosis after acute coronary syndrome in clopidogrel-treated patients. Am J Cardiol 2009; 104: 1078–82.

26. Cuisset T, Frere C, Quilici J, et al. High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. Thromb Haemost 2007; 97: 282–7.

27. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 27–33.

28. Gurbel PA, Bliden KP, Saucedo JF, et al. Bivalirudin and clopidogrel with and without eptifibatide for elective stenting: effects on platelet function, thrombelastographic indexes, and their relation to periprocedural infarction results of the CLEAR PLATELETS-2 (Clopidogrel with Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets) study. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 648–57.

29. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. JAMA 2010; 303: 754–62.

30. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1742–50.

31. Parodi G, Bellandi B, Venditti F, et al. Residual platelet reactivity, bleedings, and adherence to treatment in patients having coronary stent implantation treated with prasugrel. Am J Cardiol 2012; 15: 214–8.

32. Gurbel PA, Bliden KP, Zaman KA, et al. Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. Circulation 2005; 111: 1153–9.

33. Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Lang IM, et al. Phenotyping versus genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study. J Thromb Haemost 2012; doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04639.x.

34. Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, Schomig A, Kastrati A. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 317–8.

35. Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. J Thromb Haemost 2010; 8: 250–6.

36. Eshtehardi P, Windecker S, Cook S, et al. Dual low response to acetylsalicylic acid and clopidogrel is associated with myonecrosis and stent thrombosis after coronary stent implantation. Am Heart J 2010; 159: 891–8.

37. Dineva D, Paskaleva I, Gotcheva N, Baitcheva V, Georgiev B. Assessment of platelet response with Multiplate impedance aggregometry in patients with coronary stents on Clopidogrel and aspirin treatment. Kardiologia 2011; 17: 16–25.

38. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. Eur Heart J 2008; 29: 992–1000.

39. Patti G, Nusca A, Mangiacapra F, Gatto L, D'Ambrosio A, Di Sciascio G. Point-of-care measurement of clopidogrel responsiveness predicts clinical outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention results of the ARMYDA-PRO (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Platelet Reactivity Predicts Outcome) study. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1128–33.

40. Cuisset T, Hamilos M, Sarma J, Sarno G, Wyffels E, Vanderheyden M, et al. Relation of low response to clopidogrel assessed with point-of-care assay to periprocedural myonecrosis in patients undergoing elective coronary stenting for stable angina pectoris. Am J Cardiol 2008; 101: 1700–3.

41. Freynhofer MK, Brozovic I, Bruno V, et al. Multiple electrode aggregometry and vasodilator stimulated phosphoprotein-phosphorylation assay in clinical routine for prediction of postprocedural major adverse cardiovascular events. Thromb Haemost 2011; 106: 230–9.

42. Bonello L, Pansieri M, Mancini J, et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 467–73.

43. Campo G, Parrinello G, Ferraresi P, et al. Prospective evaluation of on-clopidogrel platelet reactivity over time in patients treated with percutaneous coronary intervention relationship with gene polymorphisms and clinical outcome. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 2474–83.

44. Mokhtar OA, Lemesle G, Armero S, et al. Relationship between platelet reactivity inhibition and non-CABG related major bleeding in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Thromb Res 2010; 126: e147–e149.

45. Cattaneo M. Resistance to antiplatelet drugs: molecular mechanisms and laboratory detection. J Thromb Haemost 2007; (5 Suppl 1): 230–7.

46. Kozinski M, Bielis L, Wisniewska-Szmyt J, et al. Diurnal variation in platelet inhibition by clopidogrel. Platelets 2011; 22: 579–87.

47. Kozinski M, Bielis L, Wisniewska-Szmyt J, et al. Increased morning ADP-dependent platelet aggregation persists despite dual antiplatelet therapy in patients with first ST-segment elevation myocardial infarction: Preliminary report. Cardiol J 2008; 15: 530–6.

48. Siller-Matula JM, Haberl K, Prillinger K, Panzer S, Lang I, Jilma B. The effect of antiplatelet drugs clopidogrel and aspirin is less immediately after stent implantation. Thromb Res 2009; 123: 874–80.

49. van Werkum JW, Hackeng CM, Smit JJ, et al. Monitoring antiplatelet therapy with point-of-care platelet function assays: a review of the evidence. Future Cardiol 2008; 4: 33–55.

50. Frere C, Cuisset T, Quilici J, et al. ADP-induced platelet aggregation and platelet reactivity index VASP are good predictive markers for clinical outcomes in non-ST elevation acute coronary syndrome. Thromb Haemost 2007; 98: 838–43.

51. Bliden KP, DiChiara J, Tantry US, et al. Increased risk in patients with high platelet aggregation receiving chronic clopidogrel therapy undergoing percutaneous coronary intervention: is the current antiplatelet therapy adequate? J Am Coll Cardiol 2007; 49: 657–66.

52. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 128: 425–31.

53. Sibbing D, Braun S, Jawansky S, et al. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. Thromb Haemost 2008; 99: 121–6.

54. Scharbert G, Auer A, Kozek-Langenecker S. Evaluation of the Platelet Mapping Assay on rotational thromboelastometry ROTEM. Platelets 2009; 20: 125–30.

55. Johnson A, Dovlatova N, Heptinstall S. Multiple electrode aggregometry and P2Y(12) antagonists. Thromb Haemost 2008; 99: 1127–9.

56. Breugelmans J, Vertessen F, Mertens G, Gadisseur A, Van der Planken M. Multiplate whole blood impedance aggregometry: A recent experience. Thromb Haemost 2008; 100: 725–6.

57. Toth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. Thromb Haemost 2006; 96: 781–8.

58. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. Acta Anaesthesiol Scand 2009; 53: 168–75.

59. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. Ann Thorac Surg 2011; 91: 123–9.

60. Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al. The use of the VerifyNow P2Y12 point-of-care device to monitor platelet function across a range of P2Y(12) inhibition levels following prasugrel and clopidogrel administration. Thromb Haemost 2008; 99: 409–15.

61. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA 2011; 305: 1097–105.

62. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, et al. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. JAMA 2012; 308: 1785–94.

63. Trenk D, Stone GW, Gawaz M, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 2159–64.

64. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. Circulation 2009; 119: 237–42.

65. Geiger J, Brich J, Honig-Liedl P, et al. Specific impairment of human platelet P2Y(AC) ADP receptor-mediated signaling by the antiplatelet drug clopidogrel. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 2007–11.

66. Siller-Matula J, Schror K, Wojta J, Huber K. Thienopyridines in cardiovascular disease: focus on clopidogrel resistance. Thromb Haemost 2007; 97: 385–93.

67. Blindt R, Stellbrink K, de Taeye A, et al. The significance of vasodilator-stimulated phosphoprotein for risk stratification of stent thrombosis. Thromb Haemost 2007; 98: 1329–34.

68. Judge HM, Buckland RJ, Sugidachi A, Jakubowski JA, Storey RF. Relationship between degree of P2Y12 receptor blockade and inhibition of P2Y12-mediated platelet function. Thromb Haemost 2010; 103: 1210–7.

69. Siller-Matula JM, Panzer S, Jilma B. Reproducibility and standardized reporting of the vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation assay. Platelets 2008; 19: 551–4.

70. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, Rochoux G, Heitz A, Gachet C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. J Thromb Haemost 2005; 3: 85–92.

71. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. Am J Cardiol 2009; 103: 5–10.

72. Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornet M, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. J Thromb Haemost 2007; 5: 1630–6.

73. Jilma B. Platelet function analyzer (PFA-100): a tool to quantify congenital or acquired platelet dysfunction. J Lab Clin Med 2001; 138: 152–63.

74. Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Lang IM, et al. Phenotyping vs. genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study. J Thromb Haemost 2012; 10: 529–42.

75. Campo G, Valgimigli M, Frangione A, Tebaldi M, Ferrari R. Prognostic value of serial platelet reactivity measurements on long-term clinical outcome in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. J Thromb Haemost 2008; 6: 1824–6.

76. Panzer S, Eichelberger B, Koren D, Kaufmann K, Male C. Monitoring survival and function of transfused platelets in Bernard-Soulier syndrome by flow cytometry and a cone and plate(let) analyzer (Impact-R). Transfusion 2007; 47: 103–6.

77. Varon D, Lider O, Dardik R, et al. Inhibition of integrin-mediated platelet aggregation, fibrinogen-binding, and interactions with extracellular matrix by nonpeptidic mimetics of Arg-Gly-Asp. Thromb Haemost 1993; 70: 1030–6.

78. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1827–32.

79. Bonello L, Camoin-Jau L, Arques S, et al. Adjusted clopidogrel loading doses according to vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation index decrease rate of major adverse cardiovascular events in patients with clopidogrel resistance: a multicenter randomized prospective study. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1404–11.

80. Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study. Int J Cardiol 2012 [Epub ahead of print].

81. Collet JP, Cuisset T, Range G, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N Engl J Med 2012; 367: 2100–9.

82. Stone G. A large-scale, prospective, multicenter registry examining the relationship between platelet responsiveness and stent thrombosis after des implantation. Results from the ADAPT-DES study. J Am Coll Cardiol 2011; 58 (Suppl B).

83. Aradi D, Komocsi A, Price MJ, et al. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: Systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2012 [Epub ahead of print].

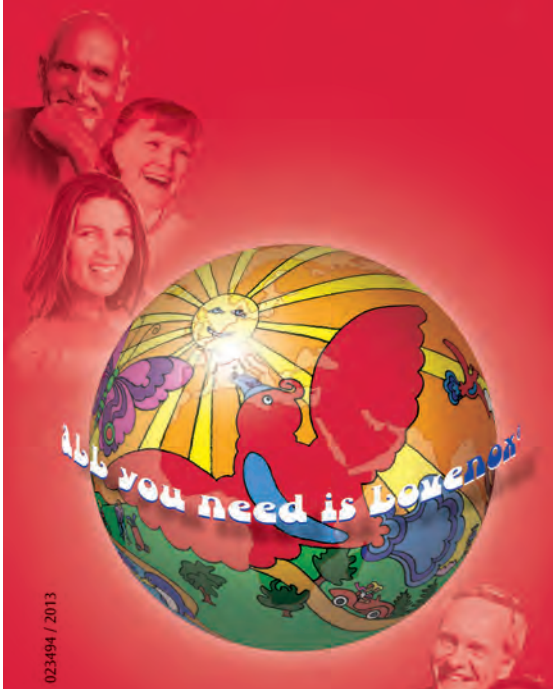
84. Gurbel PA, Becker RC, Mann KG, Steinhubl SR, Michelson AD. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1822–34.

85. Bonello L, Mancini J, Pansieri M, et al. Relationship between post-treatment platelet reactivity and ischemic and bleeding events at one year follow-up in patients receiving prasugrel. J Thromb Haemost 2012; 10: 1999–2005.

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat

Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg-Spritzampullen, Pen/10 × 40 mg Pen, Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen, Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen, Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: – *Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen:* 1 Fertigspritze zu 0,2/0,4/0,6/0,8/1,0/0,8/1,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 20,00 mg/40,00 mg/60,00 mg/80,00 mg/100,00 mg/120,00 mg/150,00 mg, entsprechend ca. 2.000/4.000/6.000/8.000/10.000/12.000/15.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 500–1.000/1.000–2.000/1.500–3.000/2.000–4.000/2.500–5.000/3.000–6.000/3.750–7.500 aPTT) – *Lovenox 10 × 40 mg Pen:* 1 Pen zu 3,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium: mittleres Molgewicht ca. 4500) 400,00 mg, entsprechend ca. 40.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 10.000–20.000 aPTT), entsprechend 10 Einzeldosen zu 40 mg Enoxaparin-Natrium. Sonstiger Bestandteil: Benzylalkohol 45 mg/3 ml. – *Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:* 1 Ampulle zu 1,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 100,00 mg, entsprechend ca. 10.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 2.500–5.000 aPTT). – *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:* 1 Durchstichflasche zu 10,0 ml/3 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca.4500) 100,00 mg/300,00 mg, entsprechend ca. 10.000/30.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 2.500–5.000/7.500–15.000 aPTT) – * Die aPTT ist ein Maß für die gerinnungshemmende Wirkung, während die Anti-Xa-Aktivität die antithrombotische Wirkung widerspiegelt. Die Aktivität liegt zwischen 90 und 125 I.E. Anti-Faktor-Xa-Aktivität je Milligramm, berechnet auf die getrocknete Substanz. Das Verhältnis der Anti-Faktor-Xa-Aktivität zur Anti-Faktor-IIa-Aktivität liegt zwischen 3,3 und 5,3. Liste der sonstigen Bestandteile: – *Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen, Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen, Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* Wasser für Injektionszwecke – *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* zusätzlich Natriumchlorid – *Lovenox 10 × 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:* Benzylalkohol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Lovenox 10 × 40 mg Pen; Lovenox 40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen, Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche; Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:* Zur Behandlung tiefer Venenthrombosen und zur Therapie der Pulmonalembolie. Zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmuralen Myokardinfarkts. Zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI). *Zusätzlich für Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:* Zur Antikoagulation bei Hämodialyse und Hämofiltration. *Zusätzlich für Lovenox 40 mg Spritzampullen/Lovenox 10 × 40 mg Pen:* Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten. Zur Reisethromboseprophylaxe bei Personen mit hohem Risiko zur Entwicklung einer tiefen Venenthrombose, die nicht mit anderen Antikoagulantien behandelt werden. *Lovenox 20 mg Spritzampullen:* Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit mittlerem Thromboembolierisiko. *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* Zur Antikoagulation bei der Hämodialyse und Hämofiltration. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Heparin oder Heparin-Derivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine, oder einen der sonstigen Bestandteile; Thrombozytopenie mit positivem In-vitro-Aggregationstest in der Gegenwart dieses niedermolekularen Heparins; Hämorrhagische Diathese, z.B. Purpura, Hämophilie, Patienten mit erhöhter Kapillarpermeabilität; aktive starke Blutungen und Zustände mit einem hohen Risiko für unkontrollierte Blutungen; Hämorrhagischer Insult, Enzephalomalazie, akute intrakranielle Blutungen; Operationen am Zentralnervensystem sowie am Auge, proliferative Retinopathia diabetica; Ulcus pepticum, Blutungen im Gastrointestinaltrakt; Blutungen in der Lunge, aktive Tuberkulose; schwere Leberinsuffizienz, Pankreatitis; Blutungen der Niere und der ableitenden Harnwege; unkontrollierte schwere Hypertonie; Endocarditis lenta; Abortus imminens. *Zusätzlich für Lovenox 10 × 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:* Anwendung bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahren: Lovenox 10 × 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche beinhaltet Benzylalkohol als Konservierungsstoff und darf daher nicht bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahren angewendet werden. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen hervorrufen (die Verabreichung von Medikamenten, die Benzylalkohol beinhalten, wurde mit tödlichen Fällen von „Gasping Syndrome“ assoziiert). **Zulassungsinhaber:** sanofi-aventis, Wien**. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, Heparingruppe (ATC-Code B01AB05). **Stand der Information:** 04/2011, 09/2010, 08/2010, 06/2012, 12/2012. (027849). **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

SANOFI



023494 / 2013

Das Anti-Thrombotikum mit einer Welt an Erfahrung.

Lovenox® – universelle Antikoagulation

- **Sicherheit** durch breiteste klinische Evidenz
- **Schutz** für mehr als 350 Mio. Patienten
- **Vielfalt** bei Indikationen und Zulassung
- **Vertrauen** bei ÄrztInnen in über 100 Ländern

Fachkurzinformation nebenstehend.

Erfahrung macht sicher.

Enoxaparin
LOVENOX®
Das starke Antithrombotikum.

Perioperatives Management bei Antiplättchentherapie

E. Mahla[1], F. Prüller[2], W. Toller[1]

Kurzfassung: 10–15 % der Patienten mit akutem Koronarsyndrom müssen sich zeitnah einer aorto-koronaren Bypassoperation unterziehen, 5–25 % der Patienten brauchen eine nicht-kardiochirurgische Operation während der ersten 1–5 Jahre nach Stentimplantation. Um Blutungskomplikationen und Transfusionen zu minimieren, wird von europäischen Fachgesellschaften empfohlen, elektive nicht-kardiochirurgische Operationen erst nach vollständiger Dauer der empfohlenen $P2Y_{12}$-Rezeptorblockertherapie und, sofern vertretbar, unter laufender Therapie mit Aspirin durchzuführen. Bei dringlicher Operationsindikation sollten Clopidogrel und Ticagrelor 5 Tage und Prasugrel 7 Tage präoperativ abgesetzt werden, sofern nicht hohes Ischämierisiko oder Zeichen einer „low clopidogrel responsiveness" für einen früheren Operationszeitpunkt sprechen. Demgegenüber empfehlen amerikanische Richtlinien, die präoperative Wartezeit an der gemessenen Thrombozytenfunktionshemmung zu orientieren. Die Definition eines „idealen" Testsystems und eines „Blutungs-Cut-off" bleiben beide Richtlinien schuldig.

Schlüsselwörter: DAPT, CABG, nicht-kardiochirurgische Operation, Blutungskomplikation, Thrombozytenfunktionstest

Abstract: Perioperative Management in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. Patients who have to take dual antiplatelet therapy sometimes have to undergo surgery. For example, 10–15% of patients with ACS require CABG during dual antiplatelet therapy. Furthermore, 5–25% of patients with coronary stents require non-cardiac surgery within 1–5 years after stent implantation. In order to reduce bleeding and transfusion, current guidelines recommend delaying elective non-cardiac surgery until completion of the full course of DAPT and to perform surgery without discontinuation of aspirin, whenever possible. In patients needing urgent surgery, current ESC guidelines recommend to withhold clopidogrel and ticagrelor for 5 days and prasugrel for seven days preoperatively unless there is high risk of ischemia or evidence of "low clopidogrel responsiveness". In contrast, current STS guidelines recommend basing preoperative waiting on measured platelet inhibition. However, neither ESC nor STS guidelines provide the "ideal" platelet function assay and a "bleeding cut-off". **J Kardiol 2013; 20 (5–6): 168–72.**

Key words: DAPT, CABG, non-cardiac surgery, surgery-related bleeding, platelet function testing

Einleitung

Die duale Antiplättchentherapie (DAPT) mit Aspirin und einem $P2Y_{12}$-Rezeptorhemmer (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) ist Grundstein in der Therapie des akuten Koronarsyndroms (ACS) und bei perkutaner koronarer Intervention (PCI). Während Aspirin lebenslänglich eingenommen werden soll, liegt die empfohlene Therapiedauer für $P2Y_{12}$-Rezeptorhemmer in Abhängigkeit von ACS, Stenttyp und Blutungsrisiko bei 1–12 Monaten. Ein vorzeitiges Absetzen birgt die Gefahr von Stentthrombosen mit einer bis zu 50%igen Mortalität. Entsprechend den Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) sind Ticagrelor und Prasugrel (zusammen mit Aspirin) wegen ihres antiischämischen Benefits bei ACS Substanzen erster Wahl [1].

5–25 % der Patienten müssen sich im Laufe von 1–5 Jahren nach Stentimplantation einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen [2]. 10–15 % der Patienten mit ACS brauchen zeitnah eine aorto-koronare Bypassoperation (CABG) [3]. Dem Risiko von myokardialen Ischämien durch präoperatives Absetzen der DAPT steht dabei das Risiko von chirurgischen Blutungskomplikationen bei Fortsetzen der Therapie gegenüber. Nur eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Kardiologen, Chirurgen, Labormedizinern und Anästhesisten ermöglicht für diese Risikopatienten durch individuelle Terminisierung der Operation in Abhängigkeit von Dringlichkeit, operationsspezifischem Blutungsrisiko und spezifisch kardiologischem Risiko (Lokalisation des Stents, Grund der Implantation: ACS vs. chronische Angina pectoris, Ventrikelfunktion, Diabetes, Niereninsuffizienz) die größtmögliche Sicherheit. Akribische Blutstillung, spezifische medikamentöse und Komponententherapie sowie perioperatives Gerinnungs- und Ischämiemonitoring sind weitere Grundvoraussetzungen. Der Wert der präoperativen Thrombozytenfunktionsdiagnostik zur individuellen Definition der sicheren präoperativen Wartezeit wird derzeit diskutiert.

Wie lange sollen $P2Y_{12}$-Rezeptorhemmer vor dringlichen kardiochirurgischen und nicht-kardiochirurgischen Operationen abgesetzt werden?

Blutungskomplikationen und Transfusionen sind unabhängige Prädiktoren von kardiovaskulären und infektiösen Komplikationen sowie von Mortalität nach kardiochirurgischen und nicht-kardiochirurgischen Operationen [4, 5]. Um das chirurgische Blutungsrisiko zu verringern, empfehlen daher die aktuellen Richtlinien der ESC aus dem Jahr 2011 [1], Clopidogrel und Ticagrelor 5 Tage und Prasugrel 7 Tage vor einem großen elektiven chirurgischen Eingriff einschließlich CABG abzusetzen (Klasse-IIa-Empfehlung, Evidenzgrad C). Allerdings kann dieser Zeitraum bei hohem Ischämierisiko verkürzt werden, sofern ein validiertes Thrombozytenfunktionstestsystem ein schlechtes Ansprechen auf Clopidogrel („clopidogrel low responsiveness") zeigt. Das ideale Testsystem wird dabei aber genauso wenig definiert wie der ideale „cut-off" für „clopidogrel low responsiveness".

Eingelangt am 15. März 2013, angenommen am 21. März 2013.

Aus der [1]Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin und dem [2]Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Mahla, MSc, Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 29; E-Mail: elisabeth.mahla@medunigraz.at

Die Bedeutung dieses Clopidogrel-freien präoperativen Intervalls wird durch rezente Meta-Analysen unterstrichen, die konsistent eine 50–60%ige relative Erhöhung des Mortalitätsrisikos und eine 80–100%ige relative Erhöhung des blutungsbedingten Re-Operationsrisikos bei jenen Patienten zeigen, die sich innerhalb von 5 Tagen nach letzter Clopidogrel-Einnahme einem CABG unterziehen mussten [6, 7]. Trotz heterogener Patientenkollektive, unterschiedlicher Blutungsdefinitionen und fehlender Berücksichtigung perioperativer Kovariaten belegen retrospektive Studien, dass CABG-assoziierte Blutungskomplikationen während der ersten 24–48 Stunden nach der letzten Clopidogrel-Einnahme gehäuft auftreten [8].

Um eine genauere, individuellere und sicherere Festlegung des notwendigen Zeitintervalls zwischen den Zeitpunkten des Absetzens der Thrombozytenaggregationshemmer und der Operation zu ermöglichen, wurde in den vergangenen Jahren zunehmend versucht, die Thrombozytenfunktion labortechnisch zu messen, den Grad der Thrombozytenhemmung festzustellen und danach den besten Operationszeitpunkt zu steuern.

So konnten beispielsweise Kwak et al. [9] bei 100 herzchirurgischen Patienten, die ohne Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, einen Zusammenhang zwischen mittels TEG (Thrombelastographie) Platelet Mapping® gemessener Thrombozytenfunktion und Blutungsrisiko zeigen. In dieser prospektiven monozentrischen Studie war, unabhängig von der Dauer des präoperativen therapiefreien Intervalls, eine Thrombozytenaggregationshemmung von mehr als 76 % ein unabhängiger Prädiktor postoperativer Blutungskomplikationen (OR [95 %-CI]: 11,44 [2,77–47,30]).

Zur Beurteilung der Sicherheit und Effektivität einer individuellen TEG Platelet Mapping®-gesteuerten präoperativen Wartezeit vor kardiochirurgischen Bypassoperationen mit Herz-Lungen-Maschine führten Mahla et al. [10] die sogenannte TARGET-CABG- (Platelet Function Measurement Based Strategy to Reduce Bleeding and Waiting Time In Clopidogrel-Treated Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery-) Studie durch. In diese monozentrische prospektive Beobachtungsstudie wurden 180 Patienten eingeschlossen. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die unter Aspirinmonotherapie stand, wurde in der Studiengruppe der Operationszeitpunkt individuell anhand des Ausmaßes der noch vorhandenen Thrombozytenfunktionshemmung bestimmt. Als wesentliches Ergebnis konnte gezeigt werden, dass sich in der Studiengruppe die präoperative Wartezeit um etwa 50 % im Vergleich zu den bestehenden Richtlinien verkürzen ließ, ohne dass dies zu einer Steigerung des 24-Stunden-Drainageblutverlustes (Median: 703 mL vs. 753 mL; p = 0,496; ANCOVA) oder des Konservenverbrauches (1,80 vs. 2,08; p = 0,54; ANCOVA) führte.

Die Richtlinien der Society of Thoracic Surgeons (STS) aus dem Jahr 2012 [11] empfehlen, $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonisten einige Tage vor kardiochirurgischen und nicht-kardiochirurgischen Eingriffen abzusetzen, um Blutungskomplikationen und Transfusionshäufigkeit zu verringern. Während die genaue Dauer dieser präoperativen Wartezeit also nicht definiert wird, empfehlen diese Richtlinien andererseits die Berücksichtigung des Ausmaßes der thrombozytenhemmenden Wirkung der einzelnen $P2Y_{12}$-Rezeptorantagonisten sowie des individuellen Risikos ischämischer Komplikationen zur Festlegung der Dauer der Wartezeit (Klasse I, Evidenzgrad B). Ferner wird bei dringlichen Operationen eine individuelle, auf einer präoperativen Thrombozytenfunktionsmessung basierende Festlegung der Wartezeit, einer streng standardisierten, substanzspezifischen präoperativen Wartezeit vorgezogen (Klasse IIa, Evidenzgrad B). Allerdings wird dabei das ideale Thrombozytenfunktionstestsystem genauso wenig definiert wie ein „Blutungs-Cut-off“. Bezüglich des Vorgehens mit Aspirin empfehlen die oben genannten Richtlinien, dieses zur Reduktion des Blutungsrisikos präoperativ nur bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung (Klasse-IIa-Empfehlung, Evidenzgrad A) bzw. bei bestimmten Hochrisikopatienten wie etwa jenen, die Bluttransfusionen aus religiösen Gründen ablehnen (Klasse-IIa-Empfehlung, Evidenzgrad B), abzusetzen. Postoperativ sollte die Verabreichung von Aspirin bei stabilen, nicht blutenden Patienten wieder nach 6–24 Stunden (Klasse-I-Empfehlung, Evidenzgrad A) begonnen werden. Bei Patienten, bei denen eine koronare Bypassoperation im Rahmen eines ACS durchgeführt werden musste, sollte die duale Antiplättchentherapie nach sicherer Hämostase wieder aufgenommen werden (Klasse-I-Empfehlung, Evidenzgrad A).

Bei Patienten mit hohem Risiko von ischämischen Komplikationen und dringlicher Indikation für einen kardiochirurgischen bzw. nicht-kardiochirurgischen Einsatz ist grundsätzlich auch die Möglichkeit eines perioperativen „Bridgings“ mit einem Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblocker zu erwägen. Erste positive Erfahrungen mit Tirofiban liegen diesbezüglich vor [12]. Angemerkt werden sollte, dass weder unfraktioniertes noch niedermolekulares Heparin die thrombozytenaggregationshemmenden Wirkungen von Aspirin und/oder $P2Y_{12}$-Rezeptorhemmern ersetzen können.

Tabelle 1 fasst die Empfehlungen der European Society of Anaesthesiology (ESA) aus dem Jahr 2010 [13] für die Dauer des Aspirin- und $P2Y_{12}$-Rezeptorblocker-freien Intervalls vor bzw. nach rückenmarksnaher Blockade und vor bzw. nach Katheterentfernung zusammen.

Durch welche Maßnahmen lässt sich das Blutungsrisiko bei dringlichen Operationen unter laufender DAPT vermindern?

Eine Subgruppenanalyse der TRITON-TIMI-38-Studie (Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes) [14] untersuchte das chirurgische Blutungsrisiko bei 346 Patienten, die sich unter laufender DAPT einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mussten. Trotz eines variablen, vom Zeitpunkt der letzten Medikation unabhängigen, insgesamt aber höheren 12-Stunden-Drainageblutverlustes (655 ± 580 vs. 503 ± 378 mL; p = 0,050) und häufigerer Thrombozytentransfusion (Thrombozytenkonzentrate: 0,78 vs. 0,39; p = 0,047) hatten Patienten in der Prasugrel-Gruppe im Vergleich zu Clopidogrel-behandelten Patienten einen signifikanten 1-Jahres-Überlebensvorteil (2,31 % vs. 8,67 %; p = 0,025). Eine Subgruppenanalyse der PLATO-Studie

Tabelle 1: Empfehlungen für Acetylsalicylsäure- und $P2Y_{12}$-Rezeptorblocker-freies Intervall vor bzw. nach rückenmarksnaher Blockade und vor bzw. nach Katheterentfernung. Nach [13].

Aspirin	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Intervall vor Punktion/Kathetermanipulation oder Entfernung			
Kein Intervall* (Klasse IIb/Level C)	7 Tage (Klasse II/Level C)	7–10 Tage (Klasse III/Level C)	≥ 5 Tage (Klasse III/Level C)
Intervall nach Punktion/Kathetermanipulation oder Entfernung			
Kein Intervall*	nach Katheterentfernung	6 Stunden nach Katheterentfernung	6 Stunden nach Katheterentfernung

* Wegen der Gefahr eines spinalen Hämatoms ist es möglicherweise sicherer, bei diesen Patienten mit der Thromboseprophylaxe erst postoperativ zu beginnen (Klasse IIb/Level B).

(Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes) [3] untersuchte das chirurgische Blutungsrisiko bei 1261 Patienten, die sich innerhalb von 7 Tagen nach letzter Einnahme der Studienmedikation einer aorto-koronaren Bypassoperation bzw. einem Kombinationseingriff unterziehen mussten. Verglichen mit Clopidogrel hatten Ticagrelor-behandelte Patienten einen signifikanten 1-Jahres-Überlebensvorteil (4,7 % vs. 9,7 %; $p < 0,01$) und signifikant weniger tödlich verlaufende Blutungskomplikationen (27 vs. 9; $p < 0,01$) bzw. Infektionen (16 vs. 6, $p < 0,05$) [15]. Im Gegensatz zu TRITON-TIMI-38 hatten diese Patienten einen variablen, vom Zeitpunkt der letzten Medikation unabhängigen, insgesamt aber in beiden Gruppen vergleichbaren 24-Stunden-Drainageblutverlust (Median; 25/75 Perzentile: 575 [300–950] vs. 540 [320–810] mL; $p = 0,247$) und Konservenverbrauch (Median; 25/75 Perzentile 3 [2–4] vs. 3 [2–4]; $p = 0,859$) [3].

Obwohl blutungsrelevante perioperative Kovariaten wie die Qualität der chirurgischen Blutstillung, die Verabreichung von Antifibrinolytika, die Verabreichung von Gerinnungsfaktoren oder Verwendung eines „Point-of-Care"-Monitorings in den oben genannten Studien keine Berücksichtigung fanden, sprechen die Ergebnisse der TRITON-TIMI-38- und PLATO-Subgruppenanalyse, rezenter Meta-Analysen und retrospektiver Arbeiten eher gegen die DAPT als alleinige Ursache eines erhöhten CABG-assoziierten Blutungsrisikos [3, 7, 8, 14].

So erfordern Operationen unter laufender DAPT eine akribische chirurgische Blutstillung und gegebenenfalls den Einsatz von Thrombozytenkonzentraten [11]. In einer Meta-Analyse konnten Nijjer et al. [7] beispielsweise eine Abnahme CABG-assoziierter Blutungskomplikationen mit zunehmender Erfahrung im perioperativen Management dieser Patienten zeigen.

Auch durch Verabreichung des Antifibrinolytikums Tranexamsäure können CABG-assoziierte Blutungen bei Patienten unter DAPT verringert werden, wobei hier neben der Hemmung von Fibrinolyse auch eine protektive Wirkung von Tranexamsäure auf Thrombozyten vorhanden zu sein scheint. Eine rezente randomisiert kontrollierte Studie an 120 Patienten bestätigt diesen Effekt auch bei Patienten, die sich innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Einnahme von Clopidogrel einer aorto-koronaren Bypassoperation unterziehen mussten [16]. Tranexamsäure reduzierte dabei im Vergleich zu Placebo den Transfusionsbedarf (Erythrozytenkonzentrate: 4,84 ± 5,85 vs. 9,36 ± 11,41; $p < 0,001$), den Drainageblutverlust (1069 ± 565 vs. 1449 ± 899 mL; $p < 0,005$) sowie die Re-Operationsrate (0 % vs. 10 %). Das präoperative Clopidogrel-freie Intervall war in beiden Gruppen vergleichbar.

Experimentelle Untersuchungen unter DAPT zeigen, dass die Verabreichung von rekombinantem aktivierten Faktor VII die Thrombinbildung fördert und Blutungen reduziert. Eine diesbezügliche Evidenz fehlt jedoch noch für chirurgische Patienten mit aktiver Blutung. Insgesamt gilt es bei diesem „off-label"-Einsatz dieser Substanz, den Nutzen und das Risiko, auch in Hinblick auf die Gefahr von ischämischen Komplikationen, sorgfältig abzuwägen [17].

Ob sich durch einen standardisierten Behandlungsalgorithmus unter Einsatz eines „Point-of-Care"-Gerinnungsmonitorings (ROTEM® und Multiplate®) Blutungskomplikationen im Rahmen komplexer kardiochirurgischer Operationen reduzieren lassen, untersuchten Weber et al. [18] in einer randomisiert kontrollierten Studie an 100 Patienten im Vergleich zum klassischen Routine-Gerinnungsmonitoring. Sowohl die Transfusionsrate (Erythrozytenkonzentrate: Median [25/75 Perzentile]: 3 [2/6] vs. 5 [4/9]; $p < 0,001$) als auch der 24-Stunden-Drainageblutverlust (Median [25/75 Perzentile]: 600 [263/875] vs. 900 [600/1288] mL) waren in der „Point-of-Care"-Gruppe signifikant geringer als in der Gruppe mit Routinemonitoring; möglicherweise bedingt durch die unmittelbare Verfügbarkeit von Gerinnungsparametern, die nicht nur Quantität, sondern auch Funktionalität von Thrombozyten und plasmatischer Gerinnung widerspiegeln. Inwieweit dieses Konzept das Blutungsrisiko auch bei Patienten, die unter DAPT stehen, reduzieren kann, ist derzeit ebenso unklar wie eine etwaige Reduktion chirurgischer Blutungen durch Desmopressin [19].

Terminisierung von nicht-kardiochirurgischen Operationen nach koronarer Stentimplantation

Die derzeit gültigen ESC-Guidelines [20] empfehlen, elektive Operationen nach Stentimplantation erst nach vollständiger Dauer der empfohlenen $P2Y_{12}$-Rezeptorblockertherapie und, sofern vertretbar, unter laufender Therapie mit Aspirin durchzuführen. Die Häufigkeit von „major adverse cardiac events" (MACE) liegt, abhängig vom Intervall zwischen Stentimplantation und Operation, zwischen 5 und 35 % [12, 21]. Eine re-

zente Datenbankanalyse an 8116 Patienten hat gezeigt, dass Patienten, die sich innerhalb von 45 Tagen nach Implantation eines Bare-metal Stents (BMS) bzw. Drug-eluting Stents (DES) einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen müssen, ein 2,5- bzw. 12-fach höheres Risiko haben, während der ersten 30 Tage postoperativ ischämische Komplikationen (ACS, Akut-Revaskularisation, Tod) zu erleiden, als Patienten, deren Stentimplantation 2 Jahre und länger zurückliegt [21]. Als mögliche Ursachen werden eine gesteigerte Reaktivität der Thrombozyten, eine plasmatische Hyperkoagulabilität sowie das Unterbrechen der DAPT bzw. eine postoperativ eingeschränkte gastrointestinale Resorption dieser Substanzen diskutiert [12]. Insgesamt gilt: Je dringlicher und rezenter die Stentimplantation und je dringlicher der chirurgische Eingriff, umso häufiger treten ischämische Komplikationen auf. Die Häufigkeit von chirurgischen Blutungen bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen unter DAPT wird mit 1–21 % angegeben [17]. Bisher liegen im nicht-kardiochirurgischen Bereich ausschließlich Daten von Patienten unter DAPT mit Aspirin und Clopidogrel vor. Die stärkere und konsistentere Thrombozytenhemmung mit Prasugrel und Ticagrelor lässt jedoch ein Ansteigen perioperativer Blutungen unter diesen Substanzen erwarten.

Kann die Operation nicht verschoben werden, empfiehlt es sich, die perioperative Vorgehensweise bezüglich Weitergeben oder Absetzen von Aspirin und Clopidogrel vom Risiko der Stentthrombose beziehungsweise vom Blutungsrisiko abhängig zu machen. Ist das Risiko einer Stentthrombose hoch (Stent nach ACS, eingeschränkte Ventrikelfunktion, Diabetes, Niereninsuffizienz) und das Blutungsrisiko niedrig, sollten perioperativ beide Substanzen weitergegeben werden. Ist umgekehrt das Risiko einer Stentthrombose niedrig und das Risiko von Blutungskomplikationen hoch (urologische Eingriffe, Operationen an parenchymatösen Organen wie Leber und Lunge, intrakranielle und spinale Eingriffe, abdominelle Aortenaneurysmen, Augenhintergrundoperationen) kann es notwendig sein, beide Substanzen abzusetzen. Einschränkend muss allerdings gesagt werden, dass das perioperative Fortsetzen der neueren (und stärkeren) $P2Y_{12}$-Hemmer (Prasugrel bzw. Ticagrelor) wegen dem zu erwartenden erhöhten Blutungsrisiko nicht empfohlen wird [17] (Abb. 1).

Zusammenfassung

Patienten, die sich einer Operation unterziehen müssen, allerdings auf eine duale Antiplättchentherapie eingestellt sind, gelten generell als Risikopatienten, deren perioperatives Management eine enge Kooperation zwischen Chirurgen, Kardiologen, Labormedizinern und Anästhesisten erfordert:

1. Elektive nicht-kardiochirurgische Operationen nach Stentimplantation sollen idealerweise erst nach vollständiger Dauer der empfohlenen $P2Y_{12}$-Rezeptorblockertherapie und, sofern vertretbar, unter laufender Therapie mit Aspirin durchgeführt werden.
2. Eine vorzeitige Beendigung der DAPT birgt das Risiko von potenziell letalen Stentthrombosen, was allen Beteiligten bewusst gemacht werden muss. Eine unter diesen Umständen dringlich notwendige Operation sollte in einem Zentrum mit der Möglichkeit einer Akut-PCI durchgeführt werden.

Siehe Printversion

Abbildung 1: Terminisierung nicht-chirurgischer Operationen. Nachdruck aus [17] mit freundlicher Genehmigung von Springer Science + Business Media.

3. Bei Patienten, die unter laufender DAPT einen großen chirurgischen Eingriff benötigen, divergieren die derzeitig gültigen Leitlinien hinsichtlich präoperativem therapiefreien Intervall. Während die ESC eine 5- (Clopidogrel, Ticagrelor) bzw. 7-tägige (Prasugrel) Wartezeit vorschlägt, empfehlen die STS-Leitlinien ein kürzeres, vom Grad der Thrombozytenaggregationshemmung und vom Ischämierisiko abhängiges therapiefreies Intervall. Der potenzielle Nutzen einer präoperativen Thrombozytenfunktionsdiagnostik, insbesondere bei hohem Ischämierisiko, wird in beiden Leitlinien angesprochen, das ideale Testsystem bzw. der „Blutungs-Cut-off“ wird allerdings nicht definiert.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Fragen zum Text

1) Wie lange soll bei Patienten nach Implantation eines koronaren Stents mit einer elektiven Operation gewartet werden?

2) Muss man bei einem Patienten, der unter DAPT operiert wird, präoperativ eine Thrombozytenfunktionsmessung durchführen?

Lösung siehe Seite 190

Literatur:

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 2999–3054.

2. To ACY, Armstrong G, Zeng I, et al. Noncardiac surgery and bleeding after percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Interv 2009; 2: 213–21.

3. Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 672–84.

4. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. JAMA 2010; 304: 1559–67.

5. Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, et al. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or Q-wave myocardial infarction. Circulation 2012; 126: 207–12.

6. Morici N, Moja L, Rosato V, et al. Time from adenosine di-phosphate receptor antagonist discontinuation to coronary bypass surgery in patients with acute coronary syndrome: Meta-analysis and meta-regression. Int J Cardiol 2013; Epub ahead of print: doi:pii: S0167-5273(0112)01731-01737. 01710.01016/j.ijcard.02012.01712.01087.

7. Nijjer SS, Watson G, Athanasiou T, et al. Safety of clopidogrel being continued until the time of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of 34 studies. Eur Heart J 2011; 32: 2970–88.

8. Herman CR, Buth KJ, Kent BA, et al. Clopidogrel increases blood transfusion and hemorrhagic complications in patients undergoing cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2010; 89: 397–402.

9. Kwak YL, Kim JC, Choi YS, et al. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1994–2002.

10. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: The Timing Based on Platelet Function Strategy to Reduce Clopidogrel-Associated Bleeding Related to CABG (TARGET-CABG) Study. Circ Cardiovasc Interv 2012; 5: 261–9.

11. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. Ann Thorac Surg 2012; 94: 1761–81.

12. Savonitto S, Caracciolo M, Cattaneo M, et al. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. J Thromb Haemost 2011; 9: 2133–42.

13. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2010; 27: 999–1015.

14. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: Risk-adjusted retrospective data analysis. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 388–96.

15. Varenhorst C, Alstrom U, Scirica BM, et al. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 60; 2012: 1623–30.

16. Shi J, Wang G, Lv H, et al. Tranexamic acid in on-pump coronary artery bypass grafting without clopidogrel and aspirin cessation: Randomized trial and 1-year follow-up. Ann Thorac Surg 2012; 95: 795–802.

17. Mahla E, Höchtl T, Prüller F, et al. Thrombozytenfunktion – neue Medikamente, neue Assays : Mögliche Auswirkungen auf die operative Medizin? Anaesthesist 2012; 61: 483–96.

18. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, et al. Point-of-Care testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. Anesthesiology 2012; 117: 531–47.

19. Crescenzi G, Landoni G, Biondi-Zoccai G, et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. Anesthesiology 2008; 109: 1063–76.

20. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010; 31: 2501–55.

21. Wijeysundera DN, Wijeysundera HC, Yun L, et al. Risk of elective major noncardiac surgery after coronary stent insertion: a population-based study. Circulation 2012; 126: 1355–62.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Ranexa 375 mg Retardtabletten, Ranexa 500 mg Retardtabletten, Ranexa 750 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten: Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), mikrokristalline Zellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid. *Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 375 mg-Tablette:* Macrogol, Polysorbat 80, Blau Nr. 2/Indigotin-Aluminium-Farblack (E132). *Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 500 mg-Tablette:* Macrogol Polyvinylalkohol, teilweise hydrolisiert, Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. *Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette:* Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.); – Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen; – Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon); – Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin) oder Klasse III (z.B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18 **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** März 2013

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 185

Nomexor plus HCT 5 mg/12,5 mg Filmtabletten, Nomexor plus HCT 5 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette Nomexor plus HCT enthält 5 mg Nebivolol (als Nebivololhydrochlorid: 2,5 mg SRRR-Nebivolol oder d-Nebivolol und 2,5 mg RSSS-Nebivolol oder l-Nebivolol) und 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern*: Polysorbat 80 (E433), Hypromellose (E464), Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Croscarmellose-Natrium (E468), mikrokristalline Cellulose (E460), hochdisperses Siliciumdioxid, (E551), Magnesiumstearat (E572). *Überzug:* Hypromellose (E464), mikrokristalline Cellulose (E460), Macrogolstearat (40) Typ I, Titandioxid (E171), Carmine (Carminsäurealuminiumlack, E120). **Anwendungsgebiete**: Behandlung von essentieller Hypertonie. Nomexor plus HCT 5 mg/12,5 mg bzw. Nomexor plus HCT 5 mg/25 mg als fixe Dosiskombination ist indiziert bei Patienten, deren Blutdruck durch gleichzeitige Gabe von Nebivolol 5 mg und Hydrochlorothiazid 12,5 mg bzw. 25 mg hinreichend kontrolliert ist. **Gegenanzeigen**: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonamidderivaten (insofern, als Hydrochlorothiazid ein von Sulfonamid abgeleiteter Arzneistoff ist), Leberinsuffizienz oder Leberfunktionsstörungen, Anurie, schwere renale Insuffizienz (Kreatinin Clearance < 30 ml/min.), Akute Herzinsuffizienz, kardiogener Schock oder Episoden von dekompensierter Herzinsuffizienz, die einer intravenösen inotropen Therapie bedürfen, Sick-Sinus-Syndrom (Syndrom des kranken Sinusknotens), inklusive sinuatrialer Block, AV-Block zweiten oder dritten Grades (ohne Herzschrittmacher), Bradykardie (Herzfrequenz unter 60/Minute vor Beginn der Therapie), Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mm Hg), schwere periphere Durchblutungsstörungen, Krankenverlauf mit Bronchospasmen und Bronchialasthma, Unbehandeltes Phäochromozytom, Metabolische Azidose, Refraktorische Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperuricämie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektiver Beta-Rezeptorenblocker und Thiazide, ATC-Code: C07BB. **Inhaber der Zulassung**: Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**: Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Unerwünschte Wirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** Jänner 2011

Neue Freiheit.

Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.[1]

Ranexa® verbessert die Relaxation des Myokards während der Diastole, erhöht damit den koronaren Blutfluss und reduziert pektanginöse Beschwerden.[2]

Ranexa®
Ranolazin

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

ID 04 DATE 03-2012 – 1) Sossalla S. et al.: Kardiologie 2008; 2:142-148. 2) Fachinformation 3) www.nice.org.uk/guidance/CG 126; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011

EKG-Beispiel: Kompletter Rechtsschenkelblock mit Zeichen des ST-Hebungsinfarktes

T. Michalski[1], G. Fritsch[2], A. Franz[2], S. Buchner[3]

Aus der [1]Zentralen Notaufnahme, der [2]Universitätsklinik für Anästhesie und Intensivmedizin sowie der [3]Universitätsklinik für Chirurgie des Landeskrankenhauses Salzburg der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität

Komplette Schenkelblöcke (QRS-Komplexgröße ab 0,12 ms) lassen eine eindeutige Interpretation der Endstrecke nicht zu. Bei Rechtsschenkelblöcken kann man jedoch eine begrenzte Aussage treffen. So sieht man in unserem EKG-Beispiel in der Ableitung V1 den typischen kompletten Rechtsschenkelblock.

In den Ableitungen V2–3 ist jedoch zusätzlich zu der rechtsschenkelblockartigen Konfiguration noch eine katzenbuckelartige ST-Hebung im Sinne eines Vorderwand-ST-Hebungsinfarktes zu erkennen. Der Grundrhythmus ist eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Die Infarktklinik wurde invasiv bestätigt bzw. behandelt (proximaler LAD-Verschluss).

Korrespondenzadresse:
Ltd. OA Dr. Thomas Michalski
Zentrale Notaufnahme
Universitätsklinikum Salzburg
A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48
E-Mail: t.michalski@salk.at
http://www.salk.at/9836.html

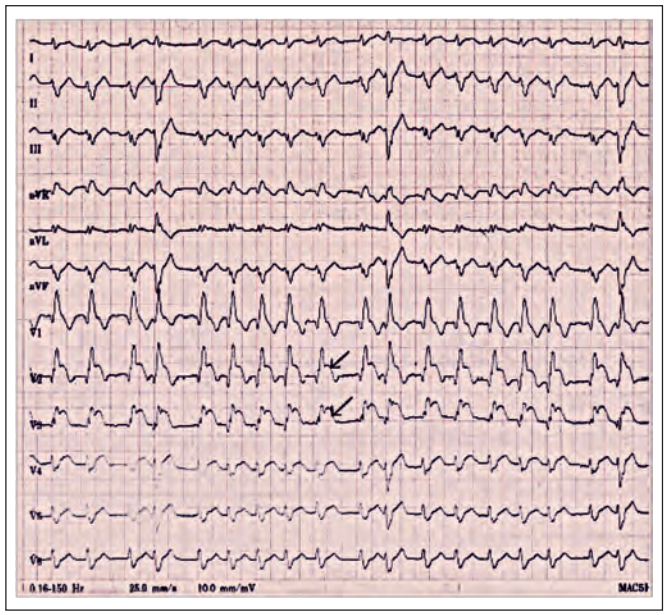


Abbildung 1: EKG. Markierung bei Ableitung V2–3 mit ST-Hebung.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 189

Xarelto 15 mg/20 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Rivaroxaban. Vor Verschreibung Fachinformation beachten. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 15 mg / 20 mg Rivaroxaban. *Sonstige Bestandteile:* Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Macrogol (3350), Titanoxid (E171), Eisen(III)oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Rivaroxaban oder einen d. sonst. Bestandteile; klinisch relevante akute Blutungen; Läsionen oder Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzien außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban oder wenn unfrakt. Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Die Anwendung von Rivaroxaban wird *nicht empfohlen* bei Patienten: – mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), – die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z. B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten, – mit einem erhöhten Blutungsrisiko und, da keine Daten vorliegen, bei Patienten: – unter 18 Jahren, – mit künstlichen Herzklappen, – mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, – die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden. Die Anwendung sollte *mit Vorsicht erfolgen* bei Patienten: – mit erhöhtem Blutungsrisiko, – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min), – mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen, – die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, – die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung sowie für Patienten mit einer TVT/LE, deren abgeschätztes Blutungsrisiko überwiegt gelten spezielle Dosisempfehlungen. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptyse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale u. abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutungen im Urogenitaltrakt, Nierenfunktionseinschränkung, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, postoperative Blutungen, Bluterguss, Wundsekretion. *Gelegentlich:* Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, Unwohlsein, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase im Blut, LDH, Lipase, Amylase, GGT. *Selten:* Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma (gelegentlich beobachtet bei der Präventionstherapie nach einem ACS nach perkutaner Intervention). *Häufigkeit nicht bekannt:* Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**
Stand der Information: November 2012

EKG-Beispiel: STEMI mit Beteiligung der Ableitungen aVR und V_1

J. Kammler, H. Blessberger

Aus der I. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie, AKH Linz

Fallbericht

Ein männlicher 57-jähriger Patient wird vom Notarzt um 2.30 Uhr morgens an die Intensivabteilung gebracht.

Der Patient berichtet über seit 7 Stunden bestehende Thoraxschmerzen, die an Intensität ständig zugenommen haben. Als kardiovaskulärer Risikofaktor besteht einzig ein ausgeprägter Nikotinabusus. Anamnestisch lassen sich anfallsweise thorakale Schmerzen beim Patienten erheben, welche in den letzten Monaten immer wieder aufgetreten sind und von diversen Ärzten im Sinne eines Zervikalsyndroms behandelt wurden.

Klinische Untersuchung

Zum Aufnahmezeitpunkt präsentierte sich der Patient im kardiogenen Schock, kaltschweißig sowie mit einem Blutdruck von 80/50 mmHg. Klinisch waren über beiden Lungenbasen diskret feuchte Rasselgeräusche auskultierbar. Die Herzaktion tachykard ohne pathologische Herzgeräusche. Keine peripheren Ödeme.

Medikation

Vom Notarzt wurden folgende Medikamente verabreicht: Dobutamin per Dauertropf (30 mg/h), 500 mg Aspisol i.v., Enoxaparin 40 mg i.v. und 60 mg s.c. sowie fraktioniert 20 mg Vendal i.v.. Additiv wurde Sauerstoff verabreicht (2 l/min).

An der Intensivstation erhielt er noch 10 mg Abciximab als Bolus i.v.

Befunde

Das EKG des Notarztes sowie auch jenes bei Aufnahme an der Intensivstation zeigte neben ST-Streckenhebungen im Bereich der Vorderwand bei Rechtsschenkelblock auch eine deutliche Hebung in der Ableitung aVR (Abb. 1). Somit ergab sich der Verdacht eines Hauptstammverschlusses.

Die Echokardiographie zeigte eine Hypo- bis Akinesie der gesamten Vorder- und Seitenwand bei lediglich erhaltener Kontraktilität der diaphragmalen Wand sowie des basalen Septums. Die Auswurffraktion nach der biplanen Simpson-Methode betrug 30 %.

Prozedere

Das Team zur Akutangiographie wurde nach Diagnosestellung im EKG verständigt. Aufgrund der Gesamtsituation erfolgte die elektive Intubation. Da die Hämodynamik zusehends instabiler wurde, verabreichten wir neben Dobutamin (50 mg/h) einen Aterenol-Dauertropf (300 µg/h), legten einen zentralvenösen Zugang (Zentraler Venendruck 11 mmHg), sowie einen arteriellen Zugang.

Letztendlich stabilisierte sich der Patient auf niedrigem Niveau (RR systolisch 75 mmHg), sodass die Akutangiographie erfolgen konnte. Eine intraaortale Ballonpumpe wurde nicht gelegt (IABP-SHOCK-II-Trial) [1].

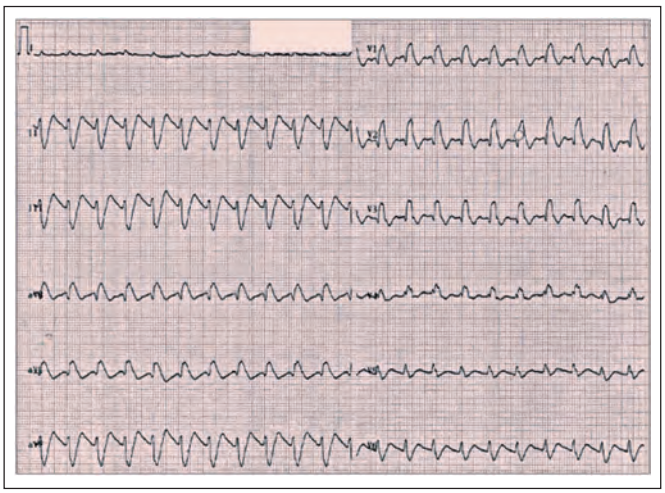


Abbildung 1: EKG bei Aufnahme: Sinustachykardie, f = 135/min, überdrehter Linkstyp, ST-Streckenhebung anteroseptal bei Rechtsschenkelblock in aVR.

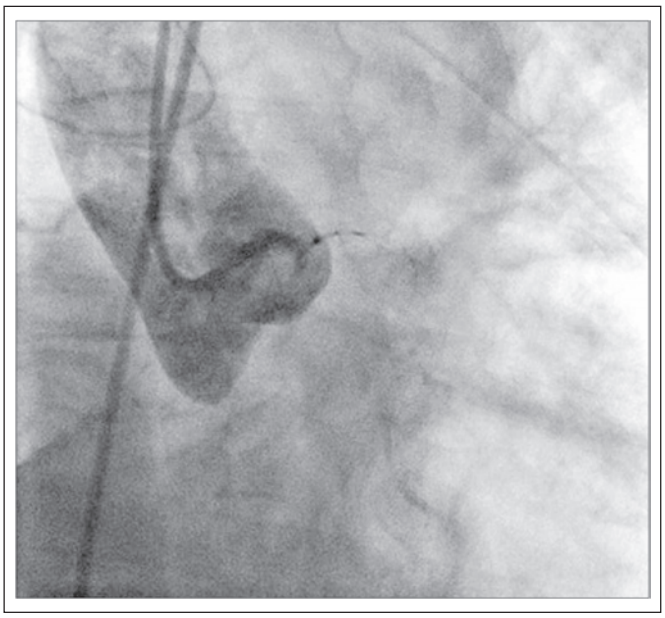


Abbildung 2: Diagnostische Angiographie: Abgangsverschluss des Hauptstammes der linken Koronararterie.

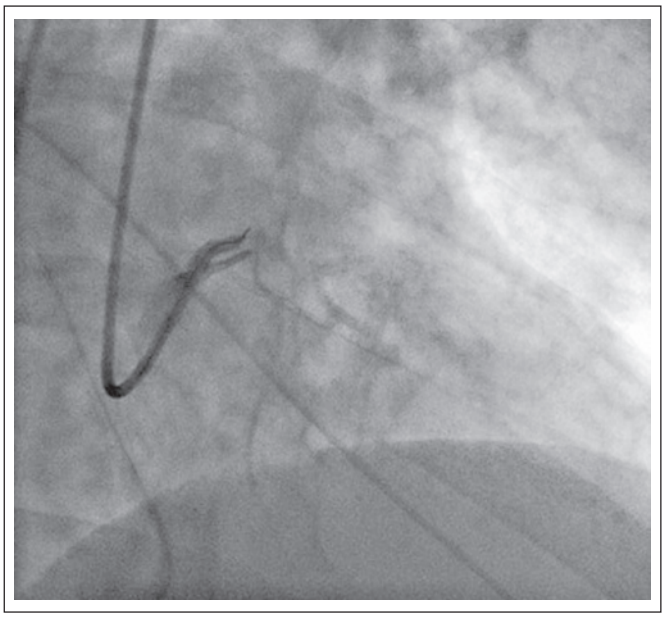


Abbildung 3: Interventionsversuch: Es gelingt nicht, den Verschluss mittels Drahtpassage (Pilot 50 Guide Wire®; Abbott) zu rekanalisieren.

Angiographie – Transfemoraler Zugang

Als wesentlicher Befund zeigte sich neben einer gering sklerotischen mittelgroßen rechten Koronararterie ein Hauptstammverschluss der linken Koronararterie ohne Kollateralisierung (Abb. 2).

Es wurde versucht, den Verschluss mittels Drahtpassage (Pilot 50 Guide Wire; Abbott®) zu rekanalisieren, um den Patienten für eine akute aortokoronare Bypassoperation zu stabilisieren. Es gelang jedoch nicht, den Verschluss zu eröffnen (Abb. 3).

Der Zustand des Patienten verschlechterte sich bereits während der invasiven Diagnostik rasch und es entwickelte sich eine elektromechanische Dissoziation. Die folgende kardiopulmonale Reanimation verlief frustran.

Diskussion

Eine Hauptstammstenose kann über Jahre hinweg asymptomatisch verlaufen. Häufig wird sie erst bei starker körperlicher Belastung symptomatisch, oder wenn es zu einer akuten Plaqueruptur oder einem thrombotischen Verschluss kommt und eine akute Myokardischämie die Folge ist.

Aufgrund der dramatischen Auswirkungen eines solch fatalen koronaren Ereignisses versterben viele der Patient prähospital. Erreichen die Patienten eine Notfallaufnahme bzw. eine Spitalseinrichtung, kann das 12-Kanal-Oberflächen-EKG diagnostische Hinweise ergeben. Typisch sind ST-Streckenhebungen in den Ableitungen aVR und V1 sowie zusätzlich in den Ableitungen der Vorderwand. Teilweise zeigen sich bei globaler Minderdurchblutung des gesamten linksventrikulären Myokards eventuell auch ST-Senkungen in allen Ableitungen oder variable Kammerkomplexverbreiterungen bis hin zum kompletten Links- oder Rechtsschenkelblock.

Die Akutintervention in solchen Fällen wird kontroversiell debattiert. Als Standardtherapie der elektiven Hauptstammstenose wird immer noch die aortokoronare Bypassoperation empfohlen [2]. Im Gegensatz zu einer elektiven Situation besteht bei akutem Verschluss aufgrund der instabilen Situation als einzige Möglichkeit die sofortige interventionelle Rekanalisation [3] – dies sowohl kurativ als auch überbrückend bis zu einer Operation. Wenngleich die Intervention von Hauptstammstenosen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt mit guten Ergebnissen durchgeführt werden können [4, 5], ist die Prognose bei Patienten mit akutem Verschluss des Hauptstammes deutlich schlechter (36 %) [6].

Literatur:

1. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med 2012; 367: 1287–96.

2. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. ESC/EACTS Guidelines. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010; 31: 2501–55.

3. Can MM, Tanboga H, Karabay CY, et al. The treatment of acute myocardial infarction due to the occlusion of the left main coronary disease. J Cardiol 2011; 18: 77–82.

4. Pedrazzini GB, Radovanovic D, Vassalli G, et al; AMIS Plus Investigators. Primary percutaneous coronary intervention for unprotected left main disease in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction the AMIS (Acute Myocardial Infarction in Switzerland) plus registry experience. JACC Cardiovasc Interv 2011; 4: 627–33

5. Pappalardo A, Mamas MA, Imola F, et al. Percutaneous coronary intervention of unprotected left main coronary artery disease as culprit lesion in patients with acute myocardial infarction. JACC Cardiovasc Interv. 2011; 4: 618–26.

6. Prasad SB, Whitbourn R, Malaiapan Y, et al. Primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction caused by unprotected left main stem thrombosis. Catheter Cardiovasc Interv 2009; 73: 301–7.

Korrespondenzadresse:
OA. Dr. med. Jürgen Kammler
I. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
(Vorstand: Prim. Univ.-Prof. Dr. F. Leisch)
AKH Linz
A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9
E-Mail: juergen.kammler@akh.linz.at

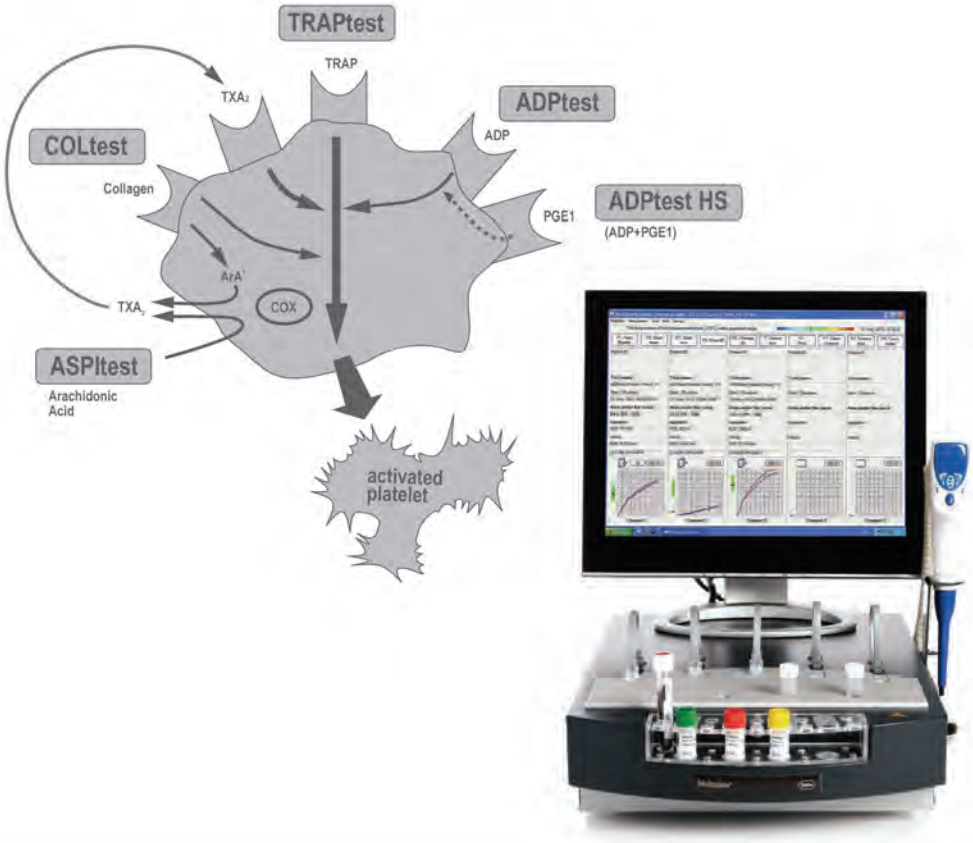
Multiplate® Analyzer

Plättchenfunktionstest

Der Thrombozytenaggregationstest für die

- personalisierte aggregationshemmende Therapie (DAPT)
- Stratifizierung des Blutungsrisikos
- Analyse von Plättchenfunktionsstörungen

Mit wenig Blut zu einem schnellen Ergebnis. Hohe Sensitivität und Spezifität führen zu einem guten Vorhersagewert von Stentthrombosen und Blutungen.



Bei Fragen zum Multiplate® Analyzer wenden Sie sich bitte an Herrn Andreas Rosner unter der Telefonnummer (01) 277 87 575.

MULTIPLATE ist eine Marke von Roche.
© 2013 Roche
www.roche.at

Echokardiographie aktuell: Rechtsventrikuläre Myokarditis

W. Weihs

Aus dem Echolabor des LKH Graz West

A11434 Softlink

Anamnese

Ein 20-jähriger Patient wird wegen Thoraxschmerz, Kopfschmerz, abdomineller Beschwerden, Erbrechen und Durchfall sowie schwerem allgemeinen Krankheitsgefühl in der Notfallaufnahme vorgestellt. Die Beschwerden hatten am Vortag begonnen und sich bis zur Aufnahme gesteigert.

Bei normalem Ernährungszustand befindet sich der Patient klinisch-physikalisch in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand. Auskultatorisch zeigt sich eine rhythmische, tachykarde Herzaktion, es zeigen sich keine pathologischen Geräusche, die Lungen weisen beidseits ein Vesikuläratmen auf. Es liegen keine peripheren Ödeme vor. Das Abdomen ist diffus druckschmerzhaft, keine Abwehrspannung, verstärkte Darmgeräusche. Der grobneurologische Status ist unauffällig.

Es lassen sich keine wesentlichen Vorerkrankungen erheben und es besteht keine dauerhafte Medikation.

Im EKG zeigen sich ein Sinusrhythmus 95/min, Rechtstyp, normale PQ-Zeit, normale QRS-Komplexe, leichte ST-Hebung in den Ableitungen I, II, aVL, V2–V6. Unter den erhobenen Laborparametern sind folgende pathologisch: Leuko 19.800 (4000–9000)/ul, CPK 738 (38–174) U/l, CK-MB 57 (1–24) U/l, Troponin I 10,3 (0,0–0,16) mg/ml, Myoglobin 315 (23–72) mg/ml, BNP 140 (0–100) pg/ml.

Aufgrund der Anamnese und der vorliegenden Befunde wird die Verdachtsdiagnose einer Myokarditis ausgesprochen und eine Echokardiographie veranlasst.

Echokardiographie

Der linke Ventrikel stellt sich als mittelgradig (am ehesten ödematös) verdickt dar. Das intraventrikuläre Septum sowie die Hinterwand messen im M-Mode jeweils 14 mm. Der linke Ventrikel liegt größenmäßig im oberen Normbereich (EDVI 72 ml/m² KOF). Die globale systolische Linksventrikelfunktion ist mit einer LVEF von 47 % gering eingeschränkt, wobei visuell eine eher diffuse Hypokinesie der einsehbaren Segmente vorliegt (Abb. 1). Die „Speckle tracking"-Analyse weist ebenfalls einen verminderten globalen longitudinalen Strain von 14 % mit etwas unterschiedlicher regionaler Ausprägung auf (Abb. 2). Im Gegensatz zur systolischen scheint die diastolische Funktion des linken Ventrikels praktisch nicht beeinflusst zu sein. Zumindest die echokardiographischen Parameter liegen im Normbereich (e' 14 cm/s, E/e' 5) (Abb. 3). Die bisherigen Ergebnisse sind mit einer Myokarditis durchaus vereinbar, wobei die Beeinträchtigung der Linksventrikelfunktion nicht sehr ausgeprägt ist. Das Hauptproblem zeigt sich erst bei näherer Betrachtung des rechten Ventrikels. Dieser ist deutlich verdickt und weist eine hochgradig reduzierte systolische Funktion mit globaler Hypokinesie auf (Abb. 4, 5). Auch die eingeschränkte Funktion des rechten Ventrikels lässt sich anhand einer Strain-Analyse quantitativ erfassen (Abb. 6).

Verlauf

Die Diagnose einer Myokarditis wird durch eine kardiale Magnetresonanzuntersuchung (CMR) erhärtet, welche in Übereinstimmung mit der Echokardiographie ein ausgeprä-

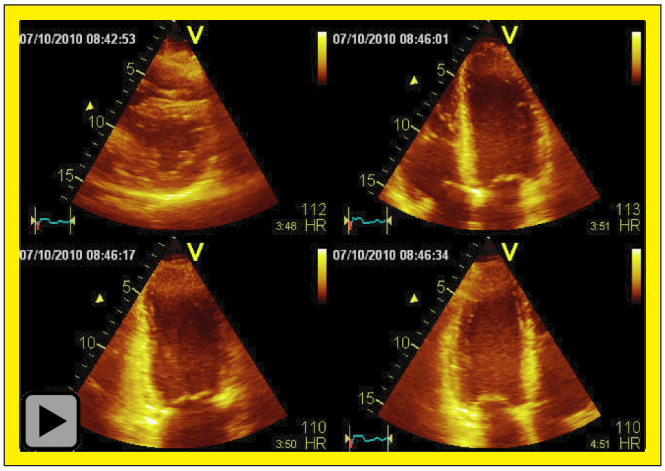


Abbildung 1: Der linke Ventrikel in einem Querschnitt sowie in den drei apikalen Schnitten. Verdickter linker Ventrikel mit geringfügig reduzierter globaler Pumpfunktion.

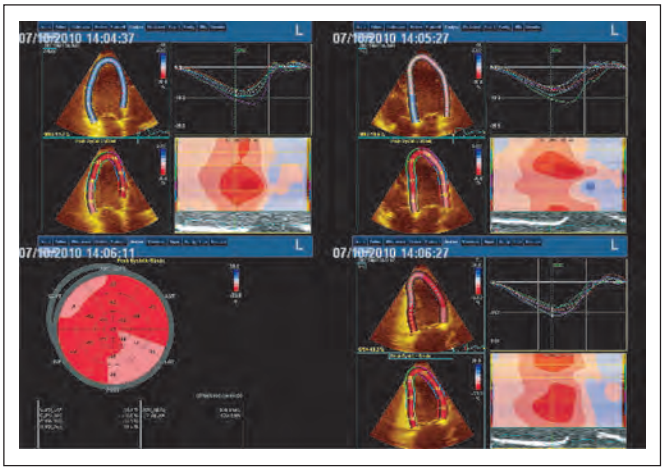


Abbildung 2: „Speckle tracking"-Analyse des linken Ventrikels. Reduzierter globaler longitudinaler Strain mit regionalen Unterschieden.

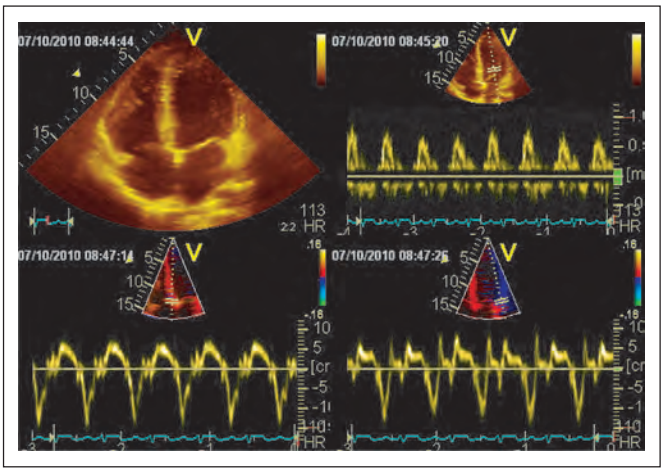


Abbildung 3: Parameter der diastolischen Linksventrikelfunktion mit dem transmitralen Fluss sowie dem septalen und lateralen e'. Die Parameter liegen im Normbereich.

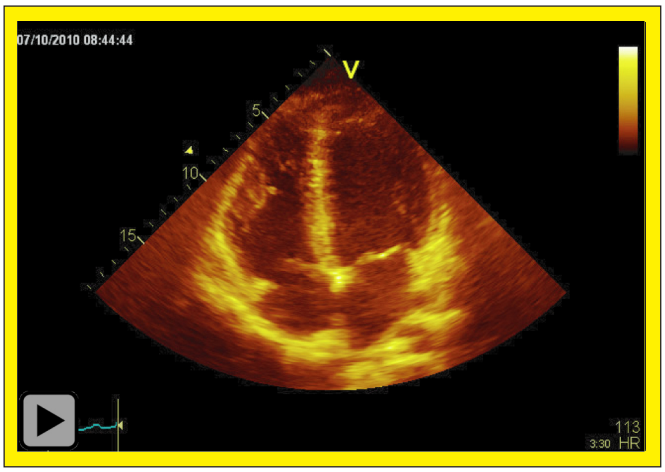


Abbildung 4: Apikaler Vierkammerblick in einer Übersicht. Die rechtsventrikuläre Funktion ist deutlich mehr beeinträchtigt als die linksventrikuläre.

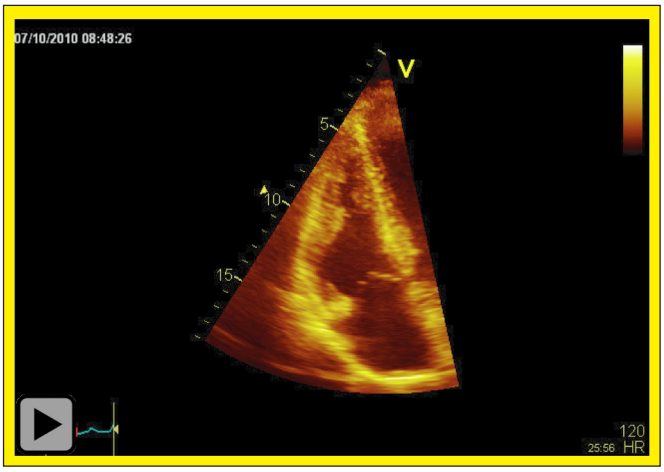


Abbildung 5: Isolierte Betrachtung des rechten Ventrikels von apikal. Der rechte Ventrikel ist verdickt und weist eine hochgradig reduzierte Pumpfunktion auf.

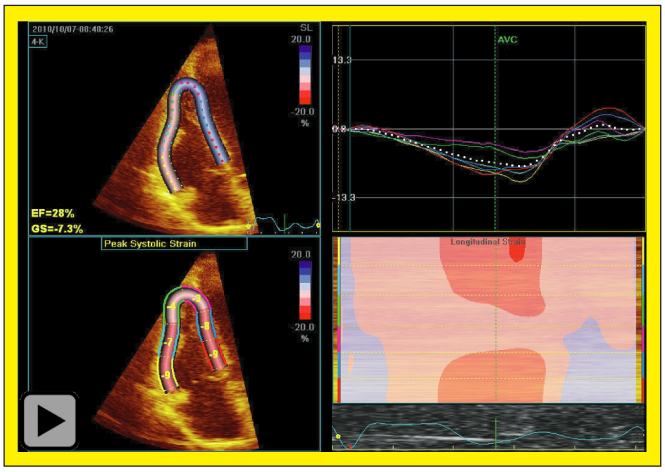


Abbildung 6: „Speckle tracking"-Analyse des rechten Ventrikels mit stark reduziertem longitudinalen Strain.

tes „late gadolinium enhancement" (LGE) des gesamten rechten Ventrikels sowie wesentlich geringer auch des linken Ventrikels zeigt. Der klinische Verlauf gestaltet sich komplikationslos. Der junge Patient ist nach wenigen Tagen beschwerdefrei. Eine echokardiographische Kontrolle vor Entlassung ergibt eine völlig normale Funktion sowohl des linken als auch des rechten Ventrikels.

Kommentar

Die akute Myokarditis kann sich äußerst heterogen präsentieren und ist daher im klinischen Alltag nicht immer einfach zu diagnostizieren. Echokardiographisch sind die Verdickung des Myokards sowie die diffus („CMP-like Myocarditis") oder regional („ACS-like Myocarditis") eingeschränkte Kontraktilität des linken Ventrikels bei meist „ungestörter" diastolischer Funktion wegweisend. Bei klinischem Verdacht auf eine akute Myokarditis sollte dem rechten Ventrikel besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, welcher nicht selten stärker als der linke Ventrikel betroffen ist.

Korrespondenzadresse:
DeptL Dr. Wolfgang Weihs
Dept. f. Kardiologie u. Intensivmedizin – LKH Graz-West
A-8020 Graz
Göstingerstraße 22
E-Mail: wolfgang.weihs@lkh-grazwest.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A11434 oder mittels Eingabe von A11434 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Die Filme sind auch im Online-PDF direkt zum Download verfügbar.
http://www.kup.at/download/kardiologie.html
Benutzername: kardiologie Passwort: kardiologie

A11435 Softlink

OCT-Corner: Stentfraktur

C. Gangl, G. Delle-Karth

Aus der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

Fallbericht

Die Aufnahme des Patienten erfolgte zur geplanten koronarangiographischen Kontrolle, ein Jahr nachdem der Patient im Rahmen eines STEMI der Vorderwand akutangiographiert wurde. Im Rahmen der Akutangiographie zeigte sich als Korrelat ein akuter thrombotischer Verschluss der proximalen LAD am proximalen Ende eines im Jahr zuvor implantierten DES. Nach Prädilatation wurde die Stenose mittels Implantation zweier DES (Xience® V 3,0 × 18 mm sowie 3,0 × 8 mm) versorgt (Stent-in-Stent-Technik).

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes erfolgte in einer zweiten Sitzung mittels Implantation zweier DES (Resolute Integrity 3,0 × 30 mm bzw. 2,75 × 26 mm) eine Sanierung der RCA, die sich von proximal über medial langstreckig subtotal stenosiert zeigte (Abb. 1, 2).

Es wurde eine duale Plättchenhemmung mittels Efient® für 12 Monate bzw. Thrombo-ASS® lebenslang sowie eine Re-Angiographie in 12 Monaten empfohlen.

Koronarangiographie

Die ein Jahr später durchgeführte Re-Angiographie zeigte ein gutes Langzeitresultat der Stents in der LAD sowie keine In-Stent-Restenose im Bereich der implantierten DES in der RCA. Angiographisch auffällig war eine „Stufe“ im Bereich des DES in der proximalen RCA (Abb. 3, 4), weshalb zur weiteren Abklärung eine OCT-Untersuchung durchgeführt wurde. Diese zeigte eine Stentfraktur mit Hereinragung einzelner Struts in das Lumen, welche sich über mehrere OCT-Frames erstreckte (Abb. 5).

Wie die Abbildungen 3 und 4 zeigen, lag die Stentfraktur im Scheitelpunkt einer Gefäßbiegung, welcher einer hohen mechanischen Belastungen ausgesetzt ist. Da die malappositionierten Stentstruts ein Strutcoverage zeigten, wurde vorerst ein konservatives Prozedere mit einer weiteren Kontrollangiographie in 12 Monaten gewählt.

Diskussion

Rezente Daten weisen darauf hin, dass mit einer Inzidenz von knapp < 3 % Stentfrakturen auch bei Neu-Generations-Dünnstreben-Stents ein klinisches Problem darstellen [1]. Das Risiko für Stentfrakturen korreliert mit der Läsions-Komplexität, der Gesamt-Stentlänge und der Anzahl der Stent-Overlaps. Auch waren Stents in der RCA häufiger betroffen als Stents in LAD oder CX und Frakturen traten insbesondere am Scheitelpunkt von Gefäßbewegungen auf. Knapp 18 % der Frakturen konnten angiographisch nicht klassifiziert werden und benötigten zur genauen Analyse eine intrakoronare Bildgebung. Stentfrakturen hatten einen signifikanten Einfluss auf ein schlechteres klinisches Ergebnis (MACE-Rate 25,6 vs. 2,3 %, $p < 0{,}001$), welches hauptsächlich durch die höherer TLR-Rate bedingt war, allerdings war auch die Anzahl der definitiven späten Stentthrombosen signifikant erhöht (5,1 % vs. 0,1 %; $p = 0{,}004$).

Unser Beispiel beinhaltet viele der oben angeführten Risikofaktoren für eine Stentfraktur: Die Läsion war komplex und

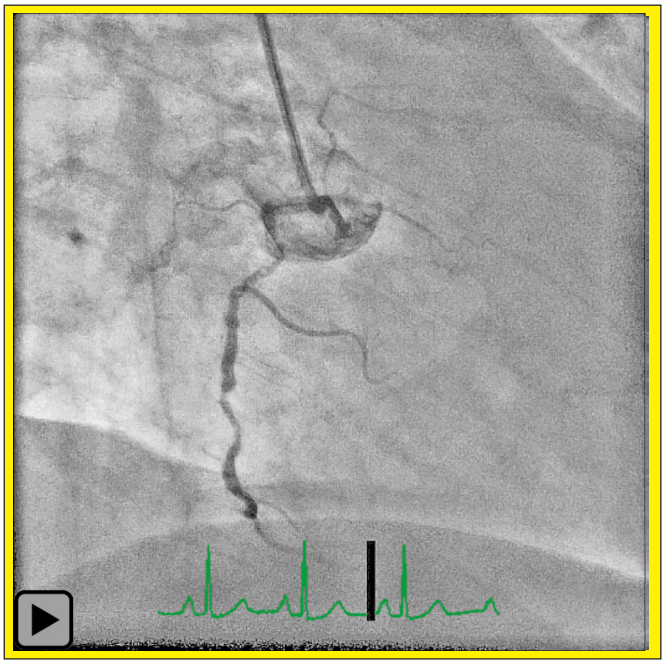


Abbildung 1: Langstreckig subtotal stenosierte RCA

Abbildung 2: PCA post PCI

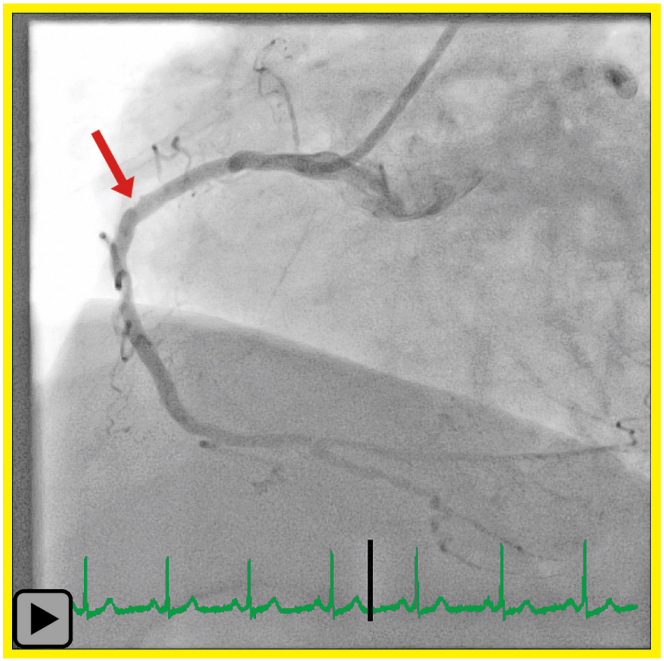


Abbildung 3: „Stufenbildung" in RCA

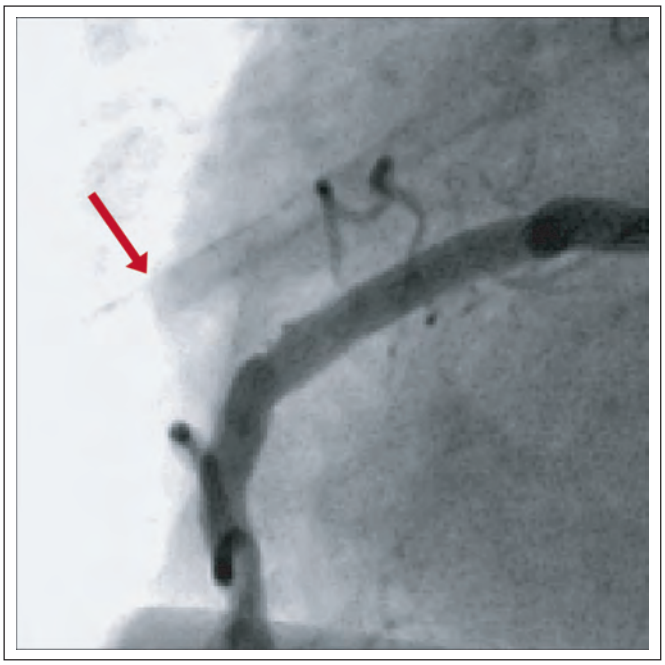


Abbildung 4: Vergrößerter Detailausschnitt von Abbildung 3

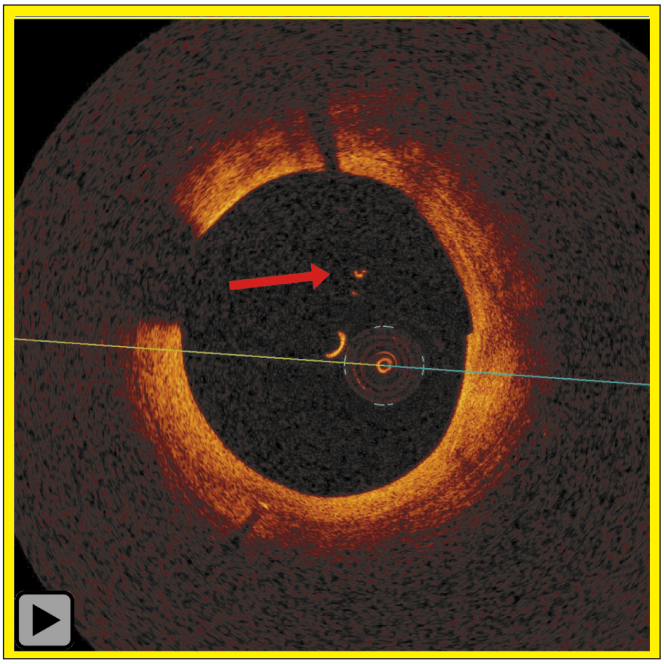


Abbildung 5: Durch Stentfraktur malappositionierter Strut

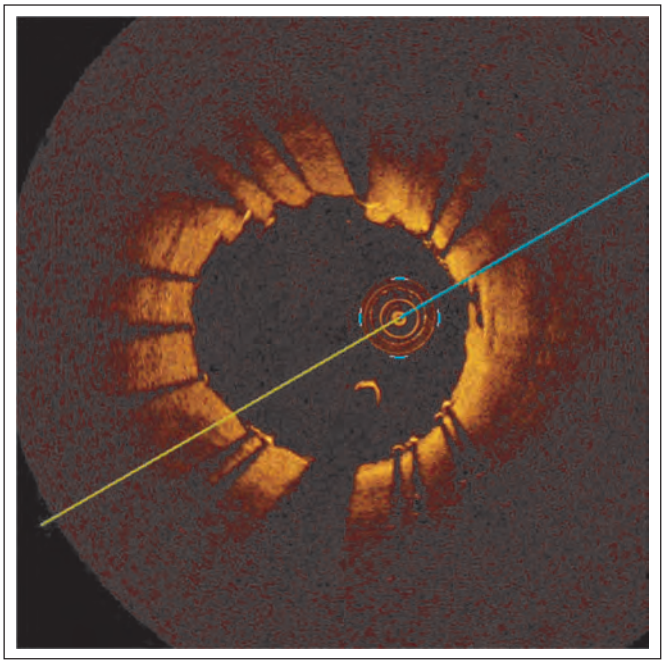


Abbildung 6: Ungefähr gleicher Stentabschnitt direkt nach Implantation ein Jahr zuvor

bei einer Stent-Gesamtlänge von 56 mm würde auch ein Gefäßabschnitt mit starker Kippbewegung gestentet, welches insbesondere die Gefahr einer Stent-Materialermüdung fördert. Die OCT war essenziell, um den nicht klaren angiographischen Befund genauer zu klären. In Analogie mit einer vorgeschlagenen IVUS-Klassifikation lag eine komplette Stentfraktur vor [2]. Glücklicherweise führte die Stentfraktur bei unserem Patienten zu keinem klinischen Ereignis, sodass wir uns für ein konservatives Prozedere mit einer nochmaligen angiographischen Kontrolle entschieden. Bei Auftreten von Restenosen (welche meist fokal imponieren) oder Stentthrombosen kann neben einer Hochdruck-Ballondilatation am besten nach intrakoronarer Bildgebung eine Nachdilatation mit medikamentenfreisetzenden Ballonen oder eine fokale Stentimplantation zur zusätzlichen mechanischen Stabilisierung der Frakturstelle überlegt werden.

Literatur:

1. Kuramitsu S, et al. Incidence and clinical impact of stent fracture after everolimus-eluting stent implantation. Circ Cardiovasc Interv 2012; 5: 663–71.
2. Doi H, etal. Classification and potential mechanisms of intravascular ultrasound patterns of stent fracture. Am J Cardiol 2009; 103: 818–23.

Korrespondenzadresse:
Dr. Clemens Gangl, a. o. Univ.-Prof. Dr. Georg Delle-Karth
Medizinische Universität Wien/AKH Wien
Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Abt. für Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: clemens.gangl@meduniwien.ac.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A11435 oder mittels Eingabe von A11435 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Aktuelles: Die neuen Guidelines der ESC für Herzinsuffizienz – Fokus auf die chronische Verlaufsform

K. Ablasser, F. Fruhwald

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie an der Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Einleitung

Im Mai 2012 wurden auf dem Heart Failure-Kongress in Belgrad nach vier Jahren die neuen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) für akute und chronische Herzinsuffizienz vorgestellt [1]. Wie in ESC-Leitlinien bereits üblich, werden Therapien mit einer Empfehlungsklasse sowie aufgrund der aktuellen Studienlage mit dem jeweiligen Evidenzgrad versehen (Tab. 1, 2).

Diagnostik

Alles beginnt mit einer sicheren Diagnose von Herzinsuffizienz. Ausschließlich anhand von klinischen Zeichen und Symptomen ist diese sehr schwierig zu stellen. Bei Verdacht auf Herzinsuffizienz steht die Echokardiographie im Zentrum der Diagnostik. Sollte dies nicht sofort möglich sein, kann ein unauffälliges EKG und NT-proBNP < 125 pg/mL für den nicht-akuten, bzw. < 300 pg/mL für den akuten Symptombeginn eine Herzinsuffizienz sehr unwahrscheinlich machen. Für BNP gelten die Cut-off-Werte von 100 pg/mL bzw. 35 pg/mL.

Erstmalig wird in den Guidelines auch ein „Mid-regional atrial natriuretic peptide“ (MR-proANP) erwähnt, das bei einem Wert von > 120 pmol/mL zur Diagnostik einer akuten Herzinsuffizienz verwendet werden kann. Wurde ein Thoraxröntgen in den Leitlinien von 2008 [2] noch als zur Diagnosefindung notwendig angesehen, wurde die Notwendigkeit diesmal insbesondere für chronische Herzinsuffizienz relativiert. Es kann aber weiterhin zum Ausschluss von Lungenerkrankungen oder Lungenstauungszeichen bei akuter Dekompensation verwendet werden (Abb. 1).

Tabelle 1: Empfehlungsklassen

I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
IIa	Evidenz/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.
IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt.
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann.

Tabelle 2: Evidenzgrade

A	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen.
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht-randomisierten Studien.
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern.

Therapie

In der medikamentösen Therapie der systolischen Herzinsuffizienz bringen die Guidelines von 2012 mit Ivabradin und Eplerenon zwei wesentliche Ergänzungen. Weiterhin haben die ACE-Hemmer (ACE-H) und Betablocker eine Klasse-IA-Empfehlung und es sollte sobald wie möglich nach Diagnosestellung mit beiden Substanzgruppen begonnen werden. Grund hierfür ist, dass ACE-Hemmer das Remodelling des Herzens beeinflussen, während Betablocker zu einer Verbesserung der Linksventrikelfunktion führen. Sollten Patienten trotz dieser dualen Therapie weiterhin symptomatisch sein, haben sich die Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA, Aldosteron-Rezeptorantagonisten) als Mittel der Wahl etabliert und sollten – wie die EMPHASIS-HF-Studie mit Eplerenon gezeigt hat – jetzt bereits bei Patienten im Stadium NYHA II gegeben werden. Die MRAs haben hierbei die Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) als Mittel der Wahl zur dualen Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems klar abgelöst und es wird explizit von einer Triple-Blockade durch ein Add-on eines ARBs abgeraten. Nur mehr bei ACE-H- (z. B. Reizhusten) bzw. MRA-Unverträglichkeit bleiben ARBs mit einer Klasse-IA-Indikation in den Guidelines.

Neu in den Herzinsuffizienz-Guidelines ist der I_f-Kanal-Hemmer Ivabradin, der bei Sinusrhythmus selektiv die Herzfrequenz ohne negativen inotropen Effekt senkt. Basierend auf Ergebnisse der SHIFT-Studie sollten Patienten, die trotz maximal tolerierter Dosis von Betablockern oder bei Unverträglichkeit von Betablockern eine Ruheherzfrequenz von > 70/min und eine EF ≤ 35 % haben, Ivabradin erhalten (Klasse-IIa B- bzw. -IIb C). Darauf hinzuweisen ist, dass Ivabradin bei Vorhofflimmern nach pathophysiologischen Überlegungen keinen Effekt auf die Herzfrequenz hat und daher kontraindiziert ist. Für die Patienten mit tachykardem Vorhofflimmern kann Digoxin oder Digitoxin zur Frequenzkontrolle verwendet werden. Sollten Patienten mit Sinusrhythmus trotz optimaler Therapie weiter symptomatisch sein, kann auch bei diesen Patienten Digitalis erwogen werden (Klasse IIb B).

H-ISDN (Hydralazine und Isosorbide Dinitrate) und Omega-3-Fettsäuren finden sich in den Guidelines aufgrund zweier kleinerer Studien wieder und erhalten eine Klasse-IIb B-Indi-

Abbildung 1

kation. Die intravenöse Eisentherapie bei Herzinsuffizienzpatienten mit Eisenmangel (Ferritin < 100 u/l oder Ferritin 100–299 u/l und Transferrinsättigung < 20 %) wird in den Leitlinien diskutiert, jedoch wird keine direkte Empfehlung hierfür gegeben.

Eine wichtige Änderung in den Guidelines gibt es bei den Medikamenten, die potenziell schädlich für Herzinsuffizienzpatienten sind. Glitazone (orale Antidiabetika) können nicht empfohlen werden, da es zur Wasser- und Natriumretention kommt; sie wurden auf die Klasse III A herabgestuft. Außerdem sollten Kalzium-Kanalblocker (mit Ausnahme von Amlodipin und Felodipin), nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sowie Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer) vermieden werden (Klasse III B).

Gerätetherapie

Etwa die Hälfte aller Patienten mit Herzinsuffizienz verstirbt am plötzlichen Herztod aufgrund ventrikulärer Rhythmusstörungen. Implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) werden daher neben ihrer Indikation zur Sekundärprophylaxe nach überlebtem Herztod oder hämodynamisch instabilen ventrikulären Tachykardien (Klasse I A) auch primärprophylaktisch empfohlen. Wichtig ist hierbei, dass die Patienten mindestens 3 Monate mit einer suffizienten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie eingestellt wurden und die EF darunter konstant niedrig bleibt (EF ≤ 35 %). Für diese Patienten ergibt sich eine Klasse-I B-Empfehlung für einen ICD oder, sollte die Ätiologie eine ischämische Kardiomyopathie sein, sogar eine Klasse-I A-Indikation. Hierbei sollte eine Wartezeit von zumindest 40 Tagen nach einem stattgehabten Myokardinfarkt eingehalten werden.

Die Empfehlungen für kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) wurden neu überarbeitet. Eine CRT wird ausschließlich für Patienten im Sinusrhythmus mit komplettem Linksschenkelblock (QRS ≥ 120 ms) oder unspezifischen Verbreiterung des QRS-Komplexes (≥ 150 ms) empfohlen. Dabei sollten Patienten im Stadium NYHA II mit eingeschränkter Linksventrikelfunktion (EF ≤ 30 %) einen kombinierten ICD-CRT erhalten. Diese Aussage stützt sich auf die Daten der RAFT- und MADIT-CRT-Studien. Bei schwer symptomatischen Patienten entsprechend NYHA-III- oder -IV und einer EF ≤ 35 % kann ein CRT zu einer Besserung der Symptomatik wie auch der Mortalität führen. Daher erhält eine CRT oder CRT-ICD in dieser Indikation eine Klasse- I A- (LSB) bzw. Klasse-IIa A-Empfehlung. Für Patienten mit Vorhofflimmern wird aus Mangel an Studien weiterhin keine eindeutige Aussage in Bezug auf CRTs getroffen.

Die Herztransplantation ist der Goldstandard für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz. Mechanische Unterstützungssysteme wie das Linksherzunterstützungssystem (LVAD)

Abbildung 2

oder das biventrikuläre Unterstützungssystem (BiVAD) können eine zeitlich begrenzte Alternative bis zur Organtransplantation bieten. Erstmals wird die LVAD-Therapie jedoch für ausgewählte Patienten, die für eine Herztransplantation nicht geeignet sind, auch als Destinationstherapie empfohlen (Klasse IIa B) (Abb. 2).

Lifestyle-Therapie

Neben der pharmakologischen und Gerätetherapie werden Lifestyle-Veränderungen in den Guidelines hervorgehoben. Insbesondere wird regelmäßiges aerobes Training zur Verbesserung von Symptomen empfohlen (Klasse I A). Ein multidisziplinäres Managementprogramm für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erhält eine Klasse-1 A-Indikation. Dieses Betreuungsprogramm sollte nicht nur aus Ärzten bestehen, sondern auch Psychologen, Sozialarbeiter, Pharmazeuten, Physiotherapeuten und Ernährungswissenschaftler einschließen und daher nicht nur die medikamentöse und Gerätetherapien optimieren, sondern speziell strukturierte Aufklärungs- und Fortbildungsprogramme für Patienten anbieten.

Diastolische Herzinsuffizienz

Für die diastolische Herzinsuffizienz gibt es bislang keine Therapie, die eine Mortalitätsverbesserung zeigen konnte. Wichtig ist jedoch, dass Therapien, die man bei systolischer Herzinsuffizienz vermeiden sollte, auch bei diastolischer Herzinsuffizienz gemieden werden sollten (NSAR, COX-2-Hemmer, Glitazone).

Fehlende Evidenz

Etliche Therapien, die möglicherweise sinnvoll sind, für die es aber zu wenig oder zu divergierende Studiendaten gibt, werden in den Guidelines erwähnt, aber nicht bewertet. Dazu gehört der Mangel an Evidenz für die meisten Lifestyle- und nicht-pharmakologischen Interventionen (z. B. Kochsalzreduktion), Behandlungen von Komorbiditäten (z. B. Eisen oder Erythropoetin bei Anämie) oder noch in Studien befindliche Medikamente wie z. B. Renininhibitoren, wo auf die Ergebnisse der ATMOSPHERE-Studie gewartet wird.

Die vollständigen HF-Guidelines von 2012 sowie handliche Pocket-Guidelines und Smartphone-Apps sind auf der ECS-Homepage unter http://www.escardio.org/guidelines erhältlich.

Literatur:

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al; ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.

2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 2008; 10: 933–89.

Korrespondenzadresse:
Dr. Klemens Ablasser
Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz
Auenbruggerplatz 15
E-Mail: klemens.ablasser@medunigraz.at

kreitmeir&partner

Nomexor® plus HCT
Nebivolol + HCT

Sie schnallen sich doch auch an, oder?

Denn Sie wissen: Hypertonie ist mit einer der wichtigsten Risikofaktoren für Arteriosklerose und ihre Folgeerkrankungen. Dank seines dualen Wirkmechanismus - höchste $ß_1$-Selektivität[1)] seiner Substanzklasse und einzigartige NO-Freisetzung am Endothel[2)] - senkt Nomexor® nicht nur den Blutdruck, sondern schützt auch die Gefäße[3)]. Fazit: Die Lebensqualität Ihrer Patienten bleibt erhalten.

[1)] K. Brixius et al., Clin and Experimental Pharmacol (2007) 34, 327-331 [2)] I. J. Ignarro et al., Nitric Oxide 7 (2002) 75-82 [3)] R. Klopp et al., Euro J Ger Vol.9(2007) No.1

Fachkurzinformation siehe Seite 172

ID 01 DATE 01 2012

Österreichische Anwendungsbeobachtung mit ArmoLIPID® PLUS bei Personen mit erhöhtem Cholesterinspiegel – Eine Zwischenauswertung

H. Toplak, J. M. Preinreich

Einleitung

ArmoLIPID® PLUS, ein pflanzliches Nahrungsergänzungsmittel von Rottapharm Madaus, wird zur Kontrolle des Cholesterin- und Triglyzeridspiegels in Verbindung mit einer ausgewogenen Ernährung eingesetzt.

Den aktiven Inhaltsstoffen des Produktes werden folgende Wirkungen zugeschrieben:
- Roter Hefereis hemmt die Cholesterin-Biosynthese durch die Blockade des Enzyms HMG-CoA-Reduktase.
- Policosanol hemmt die Cholesterin-Biosynthese durch die Senkung des HMG-CoA-Reduktase-Spiegels.
- Berberin steigert die Aufnahmefähigkeit der Leber für LDL und verringert die Triglyzerid-Biosynthese.
- Folsäure kontrolliert den Homozystein-Spiegel. Die adäquate Aufnahme von Folsäure reduziert Homozysteinämie in Folge von Folsäuremangel.
- Coenzym Q10 und Astaxanthin haben eine antioxidative Wirkung. Zusätzlich schützen Coenzym Q10 und Astaxanthin LDL-Cholesterin vor Lipidperoxidation [1].

ArmoLIPID® PLUS zeigte in einer groß angelegten, placebokontrollierten klinischen Studie eine Verbesserung des Lipidprofils. Das Gesamtcholesterin verminderte sich um 18,4 %, das LDL-Cholesterin verringerte sich um 24,4 % und die Triglyzeridwerte um 18,5 %, während sich das HDL-Cholesterin um 6,7 % erhöhte [2]. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass ArmoLIPID® PLUS diese positiven Effekte auch dann bewirkt, wenn es zusätzlich zu effektiven diätetischen Maßnahmen und Lebensstiländerungen eingenommen wird [3].

Projektziel

Fragestellung der laufenden Anwendungsbeobachtung ist, ob und in welchem Ausmaß die in klinischen Prüfungen gefundenen positiven Wirkungen von ArmoLIPID® PLUS auf den Praxisalltag übertragbar sind. Darüber hinaus wurden auch Compliance und Zufriedenheit der Testpersonen und Ärzte sowie Begleiterscheinungen erfasst.

Methoden

Die Anwendungsbeobachtung wird österreichweit bei Allgemeinmedizinern durchgeführt. Es werden Personen mit Dyslipidämie aufgenommen, bei denen nach dem Österreichischen Lipidkonsensus 2010 eine therapeutische Lebensstilmodifikation angeraten wird [4].

Personen mit Dyslipidämie, bei denen nach dem Österreichischen Lipidkonsensus 2010 die sofortige zielgerichtete medikamentöse Therapie angeraten wird, werden nicht in die Anwendungsbeobachtung aufgenommen, es sei denn:
- Nebenwirkungen mit lipidsenkenden Arzneimitteln (Statine) sind aufgetreten.
- Es bestehen Kontraindikationen gegen lipidsenkende Arzneimittel.
- Die Patienten verweigern die Therapie mit lipidsenkenden Arzneimitteln.

Die Kriterien der Therapiebedürftigkeit einer Dyslipidämie werden dem Österreichischen Lipidkonsensus entnommen [4].

ArmoLIPID® PLUS enthält pro Tablette: Roter Hefereis 200 mg – mit Monascus purpureus fermentiert (entsprechen 3 mg Monacolin K), Berberinhydrochlorid 500 mg, Policosanol 10 mg, Folsäure 200 µg, Coenzym Q10 2 mg, Astaxanthin 0,5 mg [1].

Die Teilnehmer nehmen die Tabletten nach der Verzehrempfehlung ein: 1 Tablette täglich unzerkaut mit Wasser, vorzugsweise abends und im Rahmen einer gesunden Ernährung.

Für die vorliegende Zwischenauswertung wurden folgende Daten erhoben und schwerpunktmäßig analysiert: Geschlecht, Geburtsdatum, Gewicht, Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, bisherige Behandlung/Behandlungsdauer, Begleiterscheinungen.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten ist deskriptiv zu interpretieren. Vergleiche zwischen Vor- und Nachwerten erfolgten mittels T-Tests bei gepaarten Stichproben. Ein Signifikanzniveau von 0,05 wurde festgesetzt.

Ergebnisse

Es werden nachfolgend die Ergebnisse der Zwischenauswertung dieser Anwendungsbeobachtung präsentiert: Zur Auswertung kamen Beobachtungsbögen von 197 Personen (110 Frauen, 80 Männern und 7 Personen ohne Geschlechtsangabe).

115 Personen hatten bereits eine Therapie mit lipidsenkenden Arzneimitteln empfohlen bekommen. Die Begründung, warum die empfohlene lipidsenkende Therapie nicht durchgeführt wurde, war wie folgt (Mehrfachnennungen möglich): 29× wegen nicht näher genannter Nebenwirkungen (sonstiger Nebenwirkungen), 13× wegen Statinunverträglichkeit (ohne nähere Angabe), 1× wegen allergischer Symptomatik nach Statingabe, 16× wegen Muskelschmerzen oder Muskelkrämpfen oder CK-Erhöhung, 3× wegen einer Lebererkrankung, die in einem Fall als Kontraindikation für eine Statintherapie gesehen wurde, 65× wurde von den Patienten eine Therapie mit lipidsenkenden Arzneimitteln verweigert (Abb. 1).

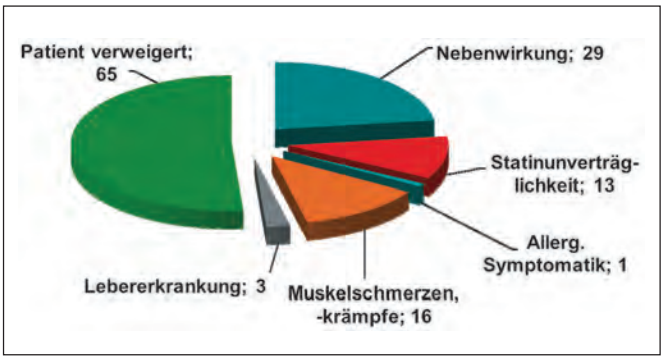


Abbildung 1: Gründe für die nicht durchgeführte Therapie mit Lipidsenkern (115 Personen hatten bereits eine Therapie mit lipidsenkenden Arzneimitteln empfohlen bekommen); Mehrfachnennungen möglich.

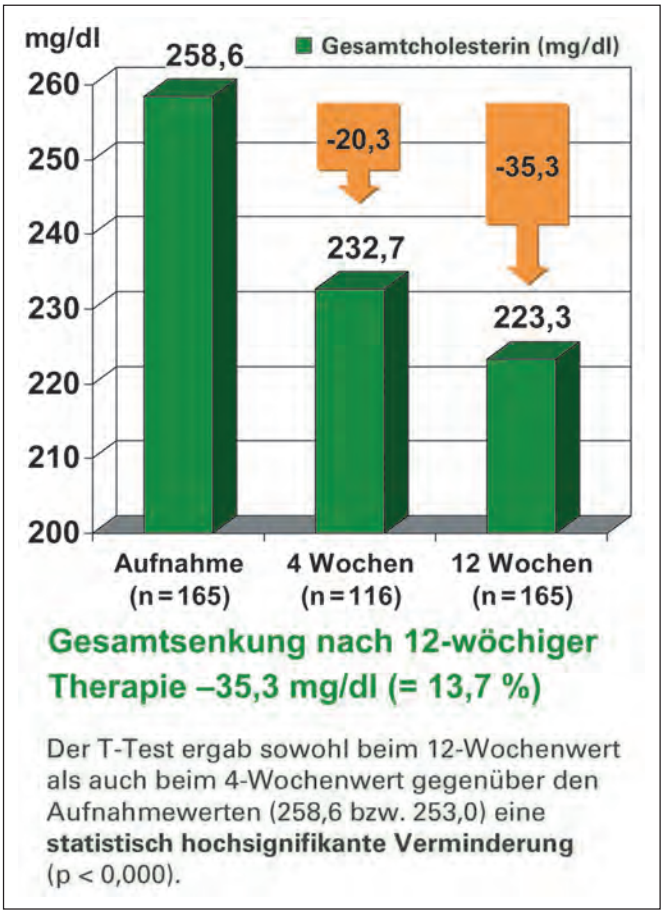


Abbildung 2: Gesamtcholesterin (mg/dl)

Von 165 Personen lag bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 12-wöchiger Einnahme von ArmoLIPID® PLUS ein Gesamtcholesterinwert vor. Der Gesamtcholesterinwert (in mg/dl) bei der Aufnahmeuntersuchung betrug bei diesen 165 Personen im Mittel 258,64 und bei der 12-Wochenuntersuchung 223,32. Von 116 Personen lag bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 4-wöchiger Einnahme von ArmoLIPID® PLUS ein Gesamtcholesterinwert vor. Der Gesamtcholesterinwert (in mg/dl) bei der Aufnahmeuntersuchung betrug bei diesen 116 Personen im Mittel 253,00 und bei der 4-Wochenuntersuchung 232,73 (Abb. 2).

Der T-Test bei gepaarten Stichproben ergab sowohl beim 12-Wochenwert als auch beim 4-Wochenwert gegenüber dem Aufnahmewert eine statistisch hochsignifikante Verminderung ($p < 0,000$) des Gesamtcholesterinwertes. Nach 4 Wochen Einnahme von ArmoLIPID® PLUS wurde eine Gesamtcholesterinsenkung um 20,27 mg/dl (= 8,01 %), nach 12 Wochen Einnahme eine Gesamtcholesterinsenkung um 35,32 mg/dl (= 13,66%) erreicht – nach 12-wöchiger Einnahme von ArmoLIPID® PLUS fiel die Gesamtcholesterinsenkung also deutlicher aus.

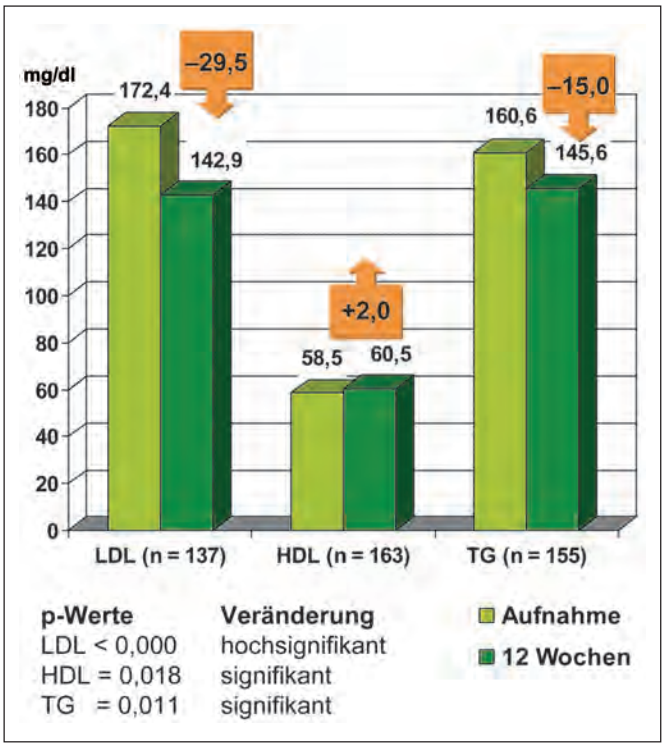


Abbildung 3: HDL, LDL, TG (mg/dl)

Von 137 Personen lag bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 12-wöchiger Einnahme von ArmoLIPID® PLUS ein LDL-Wert vor, von 163 Personen lag bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 12-wöchiger Einnahme ein HDL-Wert vor und von 155 Personen lag bei der Aufnahmeuntersuchung und nach 12-wöchiger Einnahme ein Triglyzeridwert vor. Tabelle 1 veranschaulicht die Veränderungen der vorgenannten Parameter im Rahmen der Anwendungsbeobachtung.

Nach 12 Wochen Einnahme von ArmoLIPID® PLUS wurde also eine LDL-Senkung um 29,48 mg/dl (= 17,1 %), ein HDL-Anstieg um 2,03 mg/dl (= 3,47 %) und eine Triglyzeridsenkung um 14,98 mg/dl (= 9,33 %) erreicht (Abb. 3).

Von 157 Personen lag bei der Aufnahmeuntersuchung und bei der 12-Wochenuntersuchung ein Befund des Körpergewichts vor: Bei der Aufnahmeuntersuchung betrug das Körpergewicht im Mittel 81,59 kg, bei der 12-Wochenuntersuchung 77,48 kg. Das Körpergewicht sank im Beobachtungszeitraum im Mittel um 4,11 kg. Dieser Unterschied zeigte einen p-Wert von 0,364.

Bei der 4-Wochenuntersuchung wurden 6 Begleiterscheinungen berichtet, bei der 12-Wochenuntersuchung 9, wobei es sich in einem Fall um eine Begleiterscheinung handelte, die bei derselben Person bei der 4- und 12-Wochenuntersuchung auftrat. An einem Zentrum waren 4 Patienten, an einem anderen waren 3 betroffen, die restlichen Begleiterscheinungen

Tabelle 1: Veränderungen der Parameter

Wert (n = Zahl der Personen)	Aufnahme, Mean (mg/dl)	12-Wochen, Mean (mg/dl)	Differenz Mean (mg/dl)	p-Wert
LDL (n = 137)	172,40	142,92	–29,48	< 0,000
HDL (n = 163)	58,53	60,56	2,03	= 0,018
TG (n = 155)	160,59	145,61	–14,98	= 0,011

Tabelle 2: Bewertung nach 4- und 12-wöchiger Anwendung

Noten	% Pat* 4 Wo. (n = 117)	% Pat* 12 Wo. (n = 157)	% Arzt** 4 Wo. (n = 108)	% Arzt** 12 Wo. (n= 156)
1	28,2 (n = 33)	41,4 (n = 65)	19,4 (n = 21)	26,3 (n = 41)
2	36,8 (n = 43)	31,2 (n = 49)	39,8 (n = 43)	39,1 (n = 61)
3	27,4 (n = 32)	19,7 (n = 31)	23,1 (n = 25)	21,2 (n = 33)
4	0,9 (n = 1)	1,3 (n = 2)	10,2 (n = 11)	3,8 (n = 6)
5	6,8 (n = 8)	6,4 (n = 10)	7,4 (n = 8)	9,6 (n = 15)

* %: der durch Patienten erfolgten Bewertungen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt; ** % der durch Ärzte erfolgten Bewertungen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt; n: absolute Zahl der erfolgten Bewertungen

bei 7 Patienten traten in jeweils unterschiedlichen Zentren auf.

In 9 Fällen wurde ein Zusammenhang mit ArmoLIPID® PLUS vermutet. In diesen Fällen wurden 6× Magenbeschwerden, 5× Darmbeschwerden, 1× ZNS-Beschwerden, 1× Muskelbeschwerden, 2× sonstige Beschwerden beschrieben.

ArmoLIPID® PLUS wurde in 7 Fällen, in denen ein Zusammenhang mit ArmoLIPID® PLUS vermutet wurde, abgesetzt, und in einem Fall, obwohl kein Zusammenhang vermutet wurde.

Tabelle 2 fasst die Bewertungen (in Schulnoten) zusammen, die Ärzte und Patienten nach 4 und 12 Wochen Anwendung abgaben. Ärzte und Patienten waren zu beiden Untersuchungszeitpunkten (4 und 12 Wochen) in der überwiegenden Zahl der abgegebenen Bewertungen (> 59 %) mit ArmoLIPID® PLUS sehr zufrieden und bewerteten das Produkt mit den Noten 1 oder 2. Die Bewertungen der Ärzte fielen dabei geringfügig schlechter aus als die der Patienten, die Bewertungen zum 12-Wochen-Zeitpunkt waren etwas besser als zum 4-Wochen-Zeitpunkt.

Diskussion

Die Statintherapie ist heute die weit verbreitetste und vielleicht best dokumentierte evidenzbasierte Therapie in der vaskulären Prävention. Bei Statin-intoleranten Patienten können derzeit nur Resorptionshemmer wie Ezetimib und Colesevelam eingesetzt werden. Die Monotherapie mit Colesevelam und die Kombinationstherapie mit Ezetimib wurde beim statinintoleranten Patienten untersucht und eine moderate, additive Wirkung bestätigt [5].

Immer wieder zeigen jedoch auch Patienten unter diesen Resorptionshemmern Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führen. Zahlreiche Patienten suchen aber auch nach pflanzlichen Alternativen zur chemisch definierten medikamentösen Therapie.

Die vorliegende Anwendungsbeobachtung in einem solchen Kollektiv hat die Anwendung mit ArmoLIPID® PLUS untersucht und findet eine signifikante und relevante Senkung der Parameter Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin sowie eine Anhebung des HDL-Cholesterins. In einem Subset der Patienten kommt es auch hier zu Beschwerden. Da diese Anwendungsbeobachtung nicht placebokontrolliert war, kann über die Ursachen nur spekuliert werden. Den erhobenen Nebenwirkungen könnte auch eine erhöhte Sensibilität der Patienten zugrunde liegen („overreporting“) oder sie könnten in Zusammenhang mit jeglicher Cholesterinsenkung stehen, auch wenn solche generelle Mechanismen bisher nicht beschrieben sind.

Es darf daher schlussfolgernd gesagt werden, dass in Kollektiven, in denen eine klassische pharmakologische Therapie nicht angezeigt oder nicht möglich ist, beziehungsweise vom Patienten abgelehnt wird, ArmoLIPID® PLUS alternativ eingesetzt werden kann. Eine dauerhafte Anwendung sollte von einer individuellen Analyse des Benefits abhängig gemacht werden.

Literatur:

1. ArmoLipid Plus Red yeast rice, policosanol, berberine, folicacid, coenzyme Q10, and astaxanthin. Product Monograph, Johan & Levi, Monza, 2010.
2. Izzo R, de SG, Giudice R, et al. Effects of nutraceuticals on prevalence of metabolic syndrome and on calculated Framingham Risk Score in individuals with dyslipidemia. J Hypertens 2010; 28: 1482–7.
3. Cicero AF, Rovati LC, Setnikar I. Eulipidemic effects of berberine administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents. A single-blind clinical investigation. Arzneimittelforschung 2007; 57: 26–30.
4. Österreichischer Lipidkonsensus 2010: www.oedg.org/pdf/Lipidkonsensus_2010.pdf (zuletzt gesehen: 16.4.2013)
5. Maierhofer S, deCampo A, Stojakovic T, et al. Effectivity of Colesevelam in statin intolerant patients ± Ezetimibe. Atherosclerosis (Suppl) 2011; 1: 163.

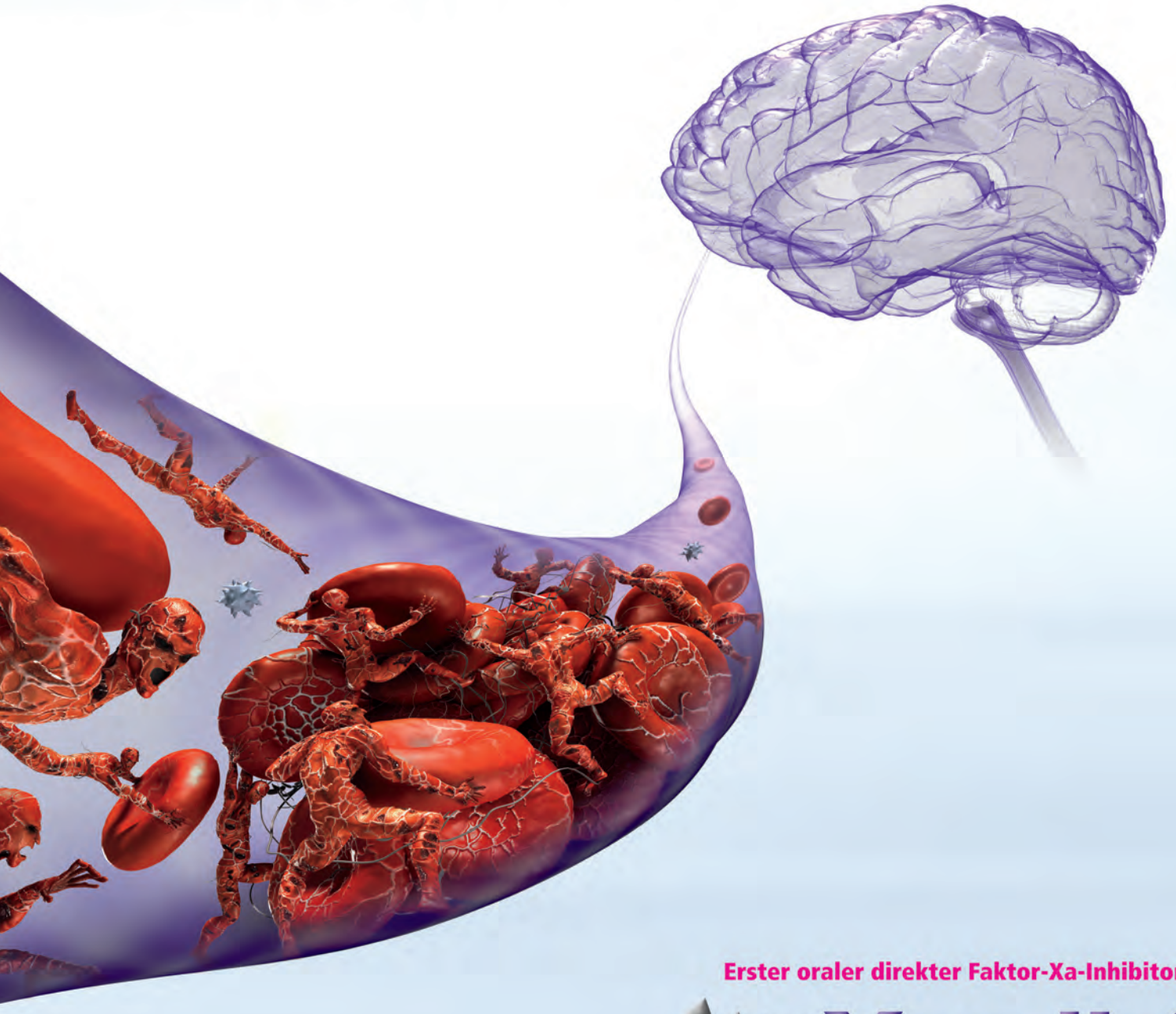
Korrespondenzadressen:
Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak
Universitätsklinik für Innere Medizin
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: hermann.toplak@medunigraz.at
Dr. Jasmina M. Preinreich
Projektleitung AWB, Medizinisch-wissenschaftliche Konsulentin
A-3400 Klosterneuburg, Seitweg 32
E-Mail: jasmina.preinreich@aon.at
www.pharma-coaching.at

150 Years
Science For A Better Life

1× täglich eine

in der Schlaganfallprophylaxe

bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor

Xarelto®
rivaroxaban

Fachkurzinformation siehe Seite 174

1301.0015.L.GM.Xarelto
* Details siehe FKI

Pharma-News

Kardiale Rehabilitation

Sport und Nitroglycerin – ein starkes Team für mehr körperliche Leistungsfähigkeit

In der kardialen Rehabilitation steht die körperliche Reaktivierung von Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) an zentraler Stelle. Dies gilt insbesondere für Patienten nach Myokardinfarkt, Katheterdilatation oder Bypassoperation. Wie zahlreiche Forschungsdaten zeigen, lässt sich die körperliche Belastungstoleranz dieser Patienten durch ein gezieltes Rehabilitationstraining deutlich verbessern. „Bei KHK-Patienten mit einer stabilen Angina pectoris kann die trainingsbasierte Rehabilitation darüber hinaus durch prophylaktisch eingesetzte Akutnitrate wie Nitrolingual Pumpspray® sinnvoll unterstützt werden", betonte Prof. Dr. Gert Richardt (Bad Segeberg) auf dem Expertengespräch „Nitroglycerin: Moderne Therapie-Konzepte in der Kardiologie" in Hamburg.

Professor Richardt untermauerte seine Aussage mit den Ergebnissen einer jüngst publizierten, randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudie an 51 Patienten mit stabiler Angina pectoris und vorausgegangenem Myokardinfarkt [1]. Die Teilnehmer hatten über mehrere Wochen, direkt vor ihrem Laufbandtraining, entweder einen schnell- und kurzwirksamen Glyceroltrinitrat-Spray in ansteigender Dosierung von 0,2 mg bis 1,6 mg oder einen Placebo-Spray erhalten. In allen Dosierungen verzögerte die prophylaktische Gabe des Glyceroltrinitrat-Sprays das Auftreten aktivitätsinduzierter Ischämien signifikant ($p < 0,5 – p < 0,001$ vs. Placebo).

Die zusätzlich erhobenen EKG-Befunde unterstreichen den deutlichen Vorteil der Akutnitrat-Prophylaxe: Das Zeitintervall bis zum Auftreten einer ST-Streckensenkung war in der Verumgruppe (ab einer Dosis von 0,8 mg) gegenüber Placebo signifikant verlängert ($p < 0,01$). *„Die vorliegenden Daten verdeutlichen den hohen Stellenwert symptomatischer Therapien in der Sekundärprävention bei Patienten mit Angina pectoris*", schlussfolgerte Professor Richardt und forderte gleichzeitig ein Umdenken hinsichtlich der kardiologischen Behandlungsziele: *„Es geht nicht allein um die Prognoseverbesserung. Ärztliche Bemühungen sollten auch auf positive Effekte in Bezug auf die Lebensqualität fokussieren*." In diesem Zusammenhang spiele die Verbesserung körperlicher Funktionalität eine zentrale Rolle. Mithilfe eines schnell wirksamen Nitrates zur Vorbeugung pektanginöser Beschwerden bei körperlichen Aktivitäten lasse sich dieses Ziel besser erreichen, erklärte der Kardiologe.

Europäische Fachgesellschaft unterstützt Sekundärprävention mit Nitroglycerin

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) hat die Wertigkeit von Akut-Nitraten im Rahmen der kardiologischen Rehabilitation bereits erkannt und empfiehlt in einem aktuellen Positionspapier, Nitroglycerin bei Patienten mit stabiler Angina pectoris prophylaktisch zu Beginn jeder Trainingseinheit zu geben [2].

Das physiologische Korrelat

Die positiven Effekte von Nitroglycerin entstehen durch seine relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur. Auf diese Weise führt es zur Vasodilatation der Venen, Arterien und Koronararterien. Somit wird die Vorlast am Herzen gesenkt und die enddiastolische Wandspannung verringert. Die Folge: Die Durchblutung kritischer Myokardareale wird verbessert und der Sauerstoffverbrauch sinkt. Beide Effekte entlasten das Herz und erhöhen die Belastungstoleranz.

Literatur:

1. Thadani U, Wittig T. Clinical Medicine Insights. Cardiology 2012; 6: 87–95.
2. Piepoli MF, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2010; 17: 1–17.

Weitere Informationen:
Pohl-Boskamp GmbH
A-1160 Wien, Rankgasse 11/34
E-Mail: kontakt@pohl-boskamp.at

Richtige Antworten von Seite 146: 1c; 2d; 3b; 4c

Richtige Antworten von Seite 153:
1.) Bivalirudin; 2.) Primäre PCI bei STEMI-Patienten; 3.) Fondaparinux (OASIS-5-Studie); 4.) 4 Wochen

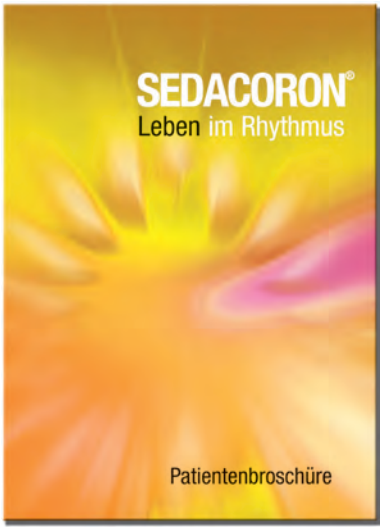
Richtige Antworten von Seite 158:
1.) Dabigatran (150 mg 2× täglich); 2.) Apixaban; 3.) Rivaroxaban; 4.) Mindestens 24 Stunden

Richtige Antworten von Seite 165: 1b; 2e; 3a

Richtige Antworten von Seite 171:
1.) Bis zum Ende der von kardiologischer Seite vorgesehenen Dauer der DAPT
2.) Nein, da es derzeit keine definierten „Blutungs-Cut-offs" gibt. Sie kann aber hilfreich sein, um bei eingeschränkter Clopidogrel-Wirksamkeit die präoperative Wartezeit zu verkürzen.

Patientenbroschüre „Vorhofflimmern und Sedacoron®“

Vorhofflimmern zählt zu den häufigsten Arrhythmien in der Bevölkerung und die Prävalenz steigt deutlich mit zunehmendem Alter. So ist in der Bevölkerungsgruppe der > 80-Jährigen beinahe jeder 10. von dieser Herzrhythmusstörung betroffen. Obwohl diese Herzrhythmusstörung so häufig vorkommt, sind allgemeinverständliche Informationen über die Volkskrankheit Vorhofflimmern rar.



Ziel dieser neuen Broschüre, die unter der wissenschaftlichen Leitung von **Prim. Doz. Dr. Andrea Podczeck-Schweighofer** und **Prim. Univ.-Prof. Ing. Dr. Gerhard Stark** erstellt wurde, ist es, umfassend über diese Rhythmusstörung zu informieren – patientengerecht und auf dem neuesten Stand der Forschung.

Es wird erklärt, was Betroffene über Arrhythmien wie Vorhofflimmern wissen sollten: Wie wird Vorhofflimmern diagnostiziert? Welche Gefahren birgt es? Was kann man tun, um das Schlaganfallrisiko zu senken? Wie wird Vorhofflimmern normalerweise behandelt, und welche neuen Therapien gibt es? Es werden die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten erläutert – von Antiarrhythmika über die Katheterablation bis zur chirurgischen Behandlung.

Die Patienteninformation umfasst auf 20 Seiten die folgenden Kapitel:
– Herz und Reizleitungssystem
– Vorhofflimmern
– Epidemiologie
– Folgen des Vorhofflimmerns
– Therapie des Vorhofflimmerns
– Sedacoron®
– Lifestyle, Prävention

Die Patientenbroschüre „Sedacoron® Leben im Rhythmus“ können Sie kostenfrei – bitte unter Angabe der gewünschten Stückzahl – bestellen.

Weitere Informationen:

SIGNATIS® pharma

Signatis Pharma GmbH
A-1130 Wien
Hietzinger Hauptstraße 80
Tel.: +43/(0)1/879 16 76-0
Fax: +43/(0)1/879 16 76-414
E-Mail: office@signatispharma.com

Hypotrit i.v. –
Urapidil intensiv

Hypotrit i.v.
25 mg / 50 mg / 100 mg
Bestimmt für die Intensivanwendung
Fachkurzinformation siehe Seite 147
Erstellt: 05/2011
SIGNATIS® pharma
office@signatispharma.com
www.signatispharma.com

Mit Genericon – bestens unterwegs

Immer aktuell: Candesarcomp und Candesartan Genericon

Immer aktuell und aus der green box verschreibbar sind Candesarcomp und Candesartan Genericon. Somit stehen Ihnen und Ihren Patienten Candesarcomp und Candesartan Genericon vom heimischen Generika-Spezialisten Genericon zur Verfügung!

Candesartan in Österreich

Der Wirkstoff Candesartan ist der meistverordnete AT-II-Blocker in Österreich (Basis IMS-Health/MAT09/2012) und findet Einsatz in der Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz. Candesartan Genericon gibt es in den Dosierungen 8 mg, 16 mg und 32 mg zu jeweils 30 Stück. Auch Candesartan in Kombination mit Hydrochlorothiazid steht Ihnen von Genericon zur Verfügung: Candesarcomp 8 mg/12 mg und Candesarcomp 16 mg/12,5 mg zu jeweils 30 Stück.

Was ist das Besondere an Candesarcomp und Candesartan Genericon?
- ALLE IND-frei und green box
- ALLE zu 30 Stück statt zu 28
- ALLE einfach teilbar durch modernen Snap-Tab-Mechanismus
- ALLE immer günstig
- ALLE vom heimischen Generika-Spezialisten Genericon

Bis über –45 %* bzw. € –9,85* günstiger.

* Candesartan Genericon 16 mg und 32 mg bzw. Candesarcomp 16 mg/12,5 mg zu jeweils 30 Stück versus Atacand® 16 mg und 32 mg bzw. Atacand Plus® 16 mg/12,5 mg zu jeweils 28 Stück, umgerechnet auf 30 Stück, Basis KKP 02/2013.

Der enorme Preisvorteil von bis über –45%* bzw. € –9,85* pro Packung ermöglicht hohe Einsparungen. Jede Umstellung und jede Neueinstellung auf Candesarcomp bzw. Candesartan Genericon zahlt sich aus.

Entscheiden Sie sich für den heimischen Generica-Spezialisten und Candesarcomp bzw. Candesartan Genericon.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:
Dr. Thomas Michl
Genericon Pharma Ges. m. b. H.
A-8054 Graz, Hafnerstraße 211
E-Mail: michl@genericon.at
www.genericon.at

Fachkurzinformation zu dieser Seite und zum Inserat auf Seite 140

Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 117,3 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 109,3 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Candesartan Cilexetil oder Hydrochlorothiazid nicht ausreichend ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamidderivaten (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamidderivat). Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Nierenschädigung (Kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche). Schwere Leberschädigung und/oder Cholestase. Refraktäre Hypokaliämie und Hyperkalziämie. Gicht. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA06. **Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig**. **Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apthekenpflichtig.**

Candesartan Genericon 8 mg/16 mg/32 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung 8 mg: Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 129,8 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung 16 mg:** Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 121,8 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung 32 mg:** Jede Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 243,6 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie. Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linker Ventrikelfunktion (linksventrikuläre Auswurf-Fraktion ≤ 40%) als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern oder wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Candesartan Cilexetil oder einen der sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6). Schwere Leberschädigung und/oder Cholestase. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, rein (Candesartan). **ATC-Code:** C09CA06. **Candesartan Genericon 8 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon 16 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon 32 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig.**

Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

2013_05_Candesarcomp_Candesartan_I_JK_01

Prasugrel – Current Knowledge and Indications

Background

Dual-antiplatelet therapy with aspirin and a thienopyridine is a cornerstone of treatment to prevent thrombotic complications of acute coronary syndromes (ACS) and percutaneous coronary intervention (PCI). In the past, the thienopyridine prasugrel has been investigated vs clopidogrel in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes (NSTE-ACS), i.e. unstable angina (UA) and non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI), and in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). This review summarizes the current knowledge of prasugrel and describes the current indications in acute coronary artery disease.

Drug Properties

Like clopidogrel, prasugrel (Fig. 1) inhibits platelet activation and aggregation through the irreversible binding of its active metabolite to the platelet $P2Y_{12}$ receptor. Prasugrel is a more potent inhibitor of ADP-induced platelet aggregation than clopidogrel, and acts more consistently and more rapidly, which is thought to be due to its more efficient absorption and conversion to the active metabolite [1].

Clinical Data

In the TRITON-TIMI-38 trial, 13,608 patients with moderate-to-high-risk acute coronary syndromes with scheduled percutaneous coronary intervention to receive prasugrel (a 60-mg loading dose and a 10-mg daily maintenance dose) or clopidogrel (a 300-mg loading dose and a 75-mg daily maintenance dose), for up to 15 months, were investigated. Prasugrel therapy was associated with significantly reduced rates of ischemic events: The primary combined endpoint (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke) occurred in 12.1% of patients receiving clopidogrel and 9.9% of patients receiving prasugrel ($p < 0.001$). Also myocardial infarction (9.7 vs 7.4%), urgent vessel revascularization (3.7 vs 2.5%), and stent thrombosis (2.4 vs 1.1%) were statistically reduced in comparison with clopidogrel (for all $p < 0.001$). However, risk of major bleeding, including fatal bleeding, was significantly increased with a net clinical benefit in favour of prasugrel. Overall mortality did not differ significantly between treatment groups [2].

A selection of pre-specified subgroup analyses furthermore confirmed the beneficial action of prasugrel vs clopidogrel:

1. Prasugrel reduced both first and subsequent cardiovascular events compared with clopidogrel in patients with ACS [3].
2. Intensive antiplatelet therapy with prasugrel resulted in fewer ischemic outcomes including stent thrombosis than with standard clopidogrel. These findings were statistically robust irrespective of stent type, and the data affirm the importance of intensive platelet inhibition in patients with intracoronary stents [4].
3. In patients with STEMI undergoing PCI, prasugrel was more effective than clopidogrel for prevention of ischemic events, without an apparent excess in bleeding [5].
4. The diabetic subgroup (n = 3146) experienced considerable incremental benefit with a 4.8% reduction in cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal stroke at 15-month follow-up with prasugrel treatment. Among diabetics on insulin this combined endpoint was reduced by 7.9% at 15 months. Major bleeding was not increased in the diabetic subgroup [6].
5. There was a mortality benefit with prasugrel in the coronary bypass grafting cohort [7], respectively.

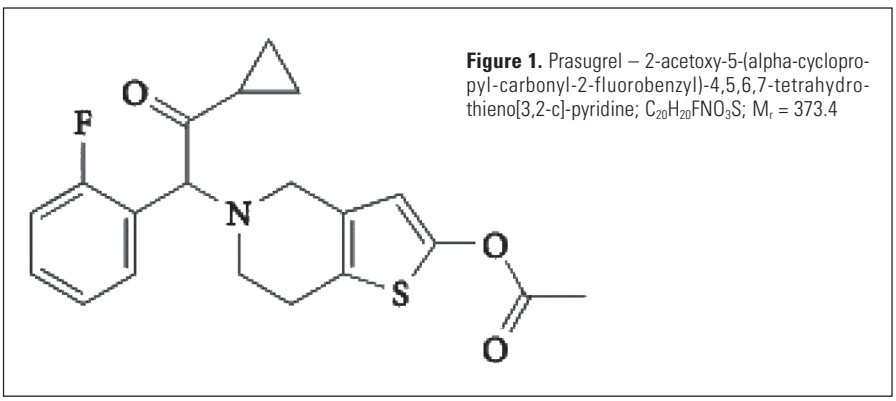


Figure 1. Prasugrel – 2-acetoxy-5-(alpha-cyclopropyl-carbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]-pyridine; $C_{20}H_{20}FNO_3S$; $M_r = 373.4$

In the TRILOGY trial the effect of intensified platelet inhibition for patients with unstable angina or myocardial infarction without ST-segment elevation who did not undergo revascularization was evaluated by comparing clopidogrel and prasugrel in a double-blind, randomized trial design involving 7,243 patients under the age of 75 years with a median follow-up of 17 months. Moreover, in a secondary analysis involving 2,083 patients 75 years of age or older, 5 mg of prasugrel versus 75 mg of clopidogrel were evaluated. The primary end point of death from cardiovascular causes, myocardial infarction, or stroke among patients under the age of 75 years occurred in 13.9% of the prasugrel group and 16.0% of the clopidogrel group without statistical difference (HR 0.91; $p = 0.21$). The prespecified analysis of multiple recurrent ischemic events (all components of the primary end point) suggested a lower risk for prasugrel among patients under the age of 75 years (HR 0.85; $p = 0.04$). Rates of severe and intracranial bleeding were similar in the two groups. There was no significant between-group difference in the frequency of non-hemorrhagic serious adverse events, except for a higher frequency of heart failure in the clopidogrel group. Similar results were observed in the overall population [8].

Important findings in TRILOGY were:

1. Prasugrel was more efficient than clopidogrel in patients with proven coronary artery disease (those who had a diagnostic angiogram) and in patients with recurrent ischemic events.
2. Bleeding hazards were less prominent than in TRITON TIMI-38, which might be explained by the conservative design of the study but could be also due to the reduction of the maintenance dose (to 5 mg) in the elderly and underweight in the overall population.
3. Finally, there was no sign for increased tumor rates in prasugrel treated patients.

In a subgroup analysis the differences and clinical outcomes associated with platelet reactivity (measured at 2 hours, and 1, 3, 6, 12, 18, 24, and 30 months after randomization) among patients with ACS treated with clopidogrel or prasugrel were evaluated and associated with a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, or stroke through 30 months. Among patients with ACS without ST-segment elevation and initially managed without revascularization, prasugrel was associated with lower platelet reactivity than clopidogrel, irrespective of age, weight, and dose. However, among those in the platelet substudy, no significant differences existed between prasugrel vs clopidogrel in the occurrence of the primary efficacy end point through 30 months and no significant association existed between platelet reactivity and occurrence of ischemic outcomes [9]. Missing efficacy of a drug that statistically decreases platelet reactivity without impact on clinical outcome was discussed to be associated either with the pretreatment of 96% of patients with clopidogrel, the late study start (4–6 days after the index event), the strong conservative approach without revascularization and vessel trauma (only 7% of patients switched to active revascularization within the follow-up period), or a mixture of all.

Conclusion

Based on these data, prasugrel is indicated (IB recommendation) in combination with ASS in patients with ACS who need urgent revascularization as e.g. STEMI patients, or high-risk NSTEMI patients (i.e. troponin-positive patients with ECG changes assuming ischemia and/or with diabetes mellitus who usually are quickly referred for coronary angiography and PCI). In NSTEMI patients the guidelines recommend the use of prasugrel after the diagnostic angiogram only when PCI is planned [10, 11]. Contraindications for the use of prasugrel are a history of transitoric ischemic attack (TIA) and stroke. The efficacy of prasugrel is not superior to clopidogrel in patients older than 75 years of age and in the underweight (< 60 kg).

References:

1. Huber K, Yasothan U, Hamad B, et al. Prasugrel. Nature Rev Drug Discov 2009; 8: 449–50.

2. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15.

3. Murphy SA, Antman EM, Wiviott SD, et al. Reduction in recurrent cardiovascular events with prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. Eur Heart J 2008; 29: 2473–9.

4. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-thrombolysis in myocardial infarction 38. Circulation 2008; 118: 1626–36.

5. Montalescot G, Wiviott S, Braunwald E, et al. TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373: 723–31.

6. Hillegass WB, Brott BC, Dobbs JC, et al. Oral antiplatelet therapy in diabetes mellitus and the role of prasugrel: an overview. Vasc Health Risc Manag 2011; 7: 445–59.

7. Smith PK, Goodnough LT, Levy JH, et al. Mortality benefit with prasugrel in the TRITON-TIMI 38 coronary artery bypass grafting cohort: risk-adjusted retrospective data analysis. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 388–96.

8. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, et al., for the TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. N Engl J Med 2012; 367: 1297–309.

9. Gurbel PA, Erlinge D, Ohman EM, et al. for the TRILOGY ACS Platelet Function Substudy Investigators. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: The TRILOGY ACS Platelet Function Substudy. JAMA 2012; 308: 1785–94.

10. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32: 2999–3054.

11. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569–619.

Correspondence to:
Prof. Kurt Huber, MD
3rd Medical Department
Cardiology and Emergency Medicine
Wilhelminenhospital, Vienna
A-1160 Vienna, Montleartstraße 37
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 138

Efient 5 (10) mg Filmtabletten. 2.Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10) mg Prasugrel (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil: Jede Tablette enthält 2,7 (2,1) mg Lactose. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1 **4.1. Anwendungsgebiete:** Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST- (Strecken-)Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST-(Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. **4.3.Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Aktive pathologische Blutung. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese. Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC22. **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (E464), Magnesiumstearat. *Filmüberzug 5 mg:* Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172) , Talkum. *Filmüberzug 10 mg:* Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172), Talkum. **7. Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1–5, 3991 RA, Houten, Niederlande. **Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen.**
Stand der Kurzfachinformation: April 2011

Ökonomischer Herzschutz für Ihre Angina-pectoris-Patienten!

Die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit nimmt aufgrund der demografischen Entwicklung kontinuierlich zu. Ein wichtiger Aspekt bei der Betreuung dieser Patienten ist neben der Symptomlinderung die Verbesserung der Prognose.

Nicolan® mit dem Wirkstoff Nicorandil erfüllt mit seiner zusätzlichen kardioprotektiven Wirkung bei Angina pectoris genau diesen Anspruch, weil es auf mehreren Schienen wirkt: Die Öffnung der Kaliumkanäle ist eine davon; sie erweitert die Gefäße im Koronarbereich und führt zur Vor- und Nachlastsenkung, indem sie den peripheren Gefäßwiderstand sowohl in den Arterien als auch den Venen senkt. Zum anderen setzt sie die sogenannte ischämische Präkonditionierung in Gang, einen Mechanismus, mit dem sich der ischämische Herzmuskel vor Folge-Ischämien schützt. Schließlich entfaltet Nicolan® (Nicorandil) auch direkt eine Nitratwirkung und verbessert so die Myokarddurchblutung.

Im Rahmen der IONA-Studie [1] ist es erstmals gelungen nachzuweisen, dass Nicorandil kardiovaskuläre Komplikationen wie Infarkt, Herztod und Notfalleinweisungen wegen akuter pektanginöser Beschwerden senkt.

Nicolan® (Nicorandil) kann zusätzlich zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris auch zur Risikoreduktion des akuten koronaren Syndroms angewendet werden.

Seit 1. Juli 2011 können Sie Nicolan® (Nicorandil) ökonomisch aus der Grünen Box verschreiben. Zusätzlich sind Nicolan® (Nicorandil) 20-mg-Tabletten sicher und verlässlich teilbar, was dem Patienten in der Langzeittherapie Rezeptgebühren erspart.

Literatur:

1. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; 359: 1269–75.

Quelle:

Fachinformation Nicolan, Stand Dezember 2011.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

Dr. med. Hugo Leodolter
G.L. Pharma GmbH
1160 Wien
Arnethgasse 3
Tel.: +43/(0)1/485 35 05-625
Fax: +43/(0)1/485 35 05-393
E-Mail: hugo.leodolter@gl-pharma.at

Fachkurzinformation zur 1. Umschlagseite (Cover-Corner)

Irbepress 75 mg-Filmtabletten, Irbepress 150 mg-Filmtabletten, Irbepress 300 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: 75 mg: Jede Filmtablette Irbepress 75 mg enthält 75 mg Irbesartan. Jede Filmtablette Irbepress 75 mg enthält 16,03 mg Lactose. 150 mg: Jede Filmtablette Irbepress 150 mg enthält 150 mg Irbesartan. Jede Filmtablette Irbepress 150 mg enthält 32,06 mg Lactose. 300 mg: Jede Filmtablette Irbepress 300 mg enthält 300 mg Irbesartan. Jede Filmtablette Irbepress 300 mg enthält 64,125 mg Lactose. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Cellactose 80 (enthält 75 % Lactose-Monohydrat und 25 % Cellulosepulver), Mikrokristalline Cellulose, Vorverkleisterte Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Filmüberzug (Opadry YS-1 7003 weiß): Titandioxid (E171), Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** Irbesartan wird angewendet zur Behandlung der essentiellen Hypertonie. Es ist auch indiziert zur Behandlung der Nierenerkrankung bei Patienten mit Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus als Teil einer antihypertensiven Behandlung. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. – Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein. **ATC-Code:** C09CA04. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/ Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen! update:** 09.2012

Procoralan® (Ivabradin) – Der neue Therapiestandard in der chronischen Herzinsuffizienz

Gute Nachrichten für Österreichs Herzinsuffizienz-Patienten: Procoralan® wird aus der Gelben Box (RE 1) erstattet.

Procoralan® ist bereits seit 9. Februar 2012 für die Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch die Europäische Kommission zugelassen. Nationale Herzinsuffizienz-Experten der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz und internationale Guidelines (ESC 2012) haben Procoralan® bereits in ihre Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz aufgenommen [1, 2].

Herzinsuffiziente Patienten mit erhöhter Herzfrequenz von > 70 Schläge/Minute haben ein signifikant höheres Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko, eine Zielherzfrequenz von < 60 Schläge/Minute wird dabei als ideal angesehen [2]. Mit Procoralan® können darüber hinaus die 3 Therapieziele der Herzinsuffizienz-Behandlung [1], die Verbesserung der Lebenserwartung, die Verringerung von Spitalseinweisungen sowie die Verbesserung der Symptomatik (Atemnot, Belastungsfähigkeit) günstig beeinflusst werden [3–8]. Diesem Umstand tragen nun auch die österreichischen Behörden mit der Erstattung von Procoralan® Rechnung. Der Einsatz von Procoralan® ist für Patienten der NYHA-Klasse II–IV, mit normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 75 Schlägen/Minute möglich. Dies in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker in maximal verträglicher Dosierung oder bei Betablocker-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation [9, 10].

Procoralan® ist das bisher einzige Arzneimittel zur selektiven Senkung der Herzfrequenz, ohne signifikant Einfluss auf den Blutdruck oder die Pumpfunktion des Herzmuskels zu nehmen [3, 11]. Bereits seit 2006 hat Procoralan® einen fixen Platz bei der Behandlung der stabilen Angina pectoris. Mit der nun erfolgten Erstattung in der Herzinsuffizienz wird die Position von Procoralan® in der Kardiologie weiter gefestigt.

Literatur:

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J (2012). doi: 10.1093/euheartj/ehs104.

2. Expertenstatement „Herzinsuffizienz-Risikoreduktion durch selektive Herzfrequenzsenkung: Stellenwert von Ivabradin“. Update Nr. 2, Februar 2011.

3. Böhm M, Borer JS, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol (2012). doi: 10,1007/s00392-012-0467-8.

4. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur Heart J (2012). doi: 10.1093/eurheartj/ehs259

5. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.

6. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J 2011; 32: 2395–404.

7. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial). Int J Cardiol 2011; 151: 218–24.

8. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, et al. Impact of ''off-label'' use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2010; 15: 349–55.

9. Erstattungskodex 1.11.2012

10. Fachinformation (Stand: 2012)

11. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering specific and selctive I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. Drugs 2004; 64: 1757–65.

Weitere Informationen:

SERVIER AUSTRIA GmbH
Mag. Michaela Markovic
A-1070 Wien, Mariahilfer Straße 20/5
E-Mail:
michaela.markovic@at.netgrs.com
www.servier.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Procoralan 5 mg Filmtabletten; Procoralan 7,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Procoralan 5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid). *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:* 63,91 mg Lactose-Monohydrat. Procoralan 7,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:* 61,215 mg Lactose-Monohydrat. **Hilfsstoffe:** Kern: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470 B), Maisstärke, Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). Tablettenfilm: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der koronaren Herzkrankheit: Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit und normalem Sinusrhythmus. Ivabradin ist indiziert: bei Erwachsenen mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind und deren Herzfrequenz > 60 Schläge pro Minute (bpm) ist. Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Herzfrequenz im Ruhezustand unter 60 Schlägen pro Minute vor der Behandlung, kardiogener Schock, akuter Myokardinfarkt, schwere Hypotonie (< 90/50 mmHg), schwere Leberinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, SA Block, instabile oder akute Herzinsuffizienz, Herzschrittmacher-Abhängigkeit (Herzfrequenz wird ausschließlich durch den Schrittmacher erzeugt), Instabile Angina pectoris, AV-Block 3. Grades, Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin *per os*, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2), Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel; ATC-Code: C01EB17. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, Frankreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Procoralan®

Der erste selektive und spezifische I_f Hemmer*

* Fachinformation 10/2012 I **1.** ESC Guidelines für die Diagnose und die Behandlung von akuter und chronischer Herzinsuffizienz, 2012 EurHeart J. doi:10.1093/eurheartj/ehs104 I **2.** ESC Guidelines on the management of stable angina pectoris; European Heart Journal,doi:10.1093/eurheartj/ehl002 I **3.** Böhm M, et al. 2012 :SHIfT >75 bpm : Clin Res Cardiol 2012. DOI 10.1007/s00392-012-0467-8 I **4.** Fox, et al. 2009: Beautiful Angina; European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehp358 I **5.** Borer JS, et al., 2012: SHIfT Rehospitalisation: European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs259 I **6.** Swedberg K, et al. Lancet 2010;376:875-885 I **7.** Ekman et al., 2011 : „SHIfT-QoL" EHJ, DOI :10.1093/eurheartj/ehr343 I **8.** Volterrani et al., 2011: "Carviva Study" IJCA-13673, DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.06.098 I **9.** Sarullo FM et al., 2010 J Card Pharmacology and Therapeutics I **10.** Borer et al. 2003: Circulation2003;107:817 –823

SERVIER

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Mit Brilique™ (Ticagrelor) die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit akutem Koronarsyndrom senken

Mit Brilique™, Wirkstoff Ticagrelor, steht der erste Vertreter einer neuen chemischen Klasse thrombozytenfunktionshemmender Substanzen, der Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine, für die Therapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS = STEMI, NSTEMI und instabile Angina pectoris) mit und ohne ST-Hebung zur Verfügung.

Brilique™ hat, wie die direkte Vergleichsstudie PLATO [1] zeigt, gegenüber dem bisherigen Goldstandard Clopidogrel mehrere klinisch relevante Vorteile:

- Rascherer Wirkeintritt: Bereits eine Stunde nach dem Loading hemmt Brilique™ die Plättchenaggregation zu 80 % und ist damit bereits zu diesem Zeitpunkt deutlich wirksamer als Clopidogrel in seiner Maximalwirkung [2].
- Weniger thrombotische Ereignisse: Unter Brilique™ traten gegenüber Clopidogrel um 16 % weniger thrombotische Ereignisse auf (primärer Endpunkt: kardiovaskulär bedingter Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt) (Abb. 1) bei steigendem Benefit über 12 Monate ($p < 0{,}001$, absolute Risikoreduktion 1,9 %) [1].

- Weniger kardiovaskuläre Todesfälle: Brilique™ senkt die kardiovaskuläre Mortalität um 21 % ($p < 0{,}001$; absolute Risikoreduktion: 1,1 %) [1].
- Weniger Stentthrombosen: Unter Brilique™ traten um 33 % weniger definitive Stentthrombosen auf als unter Clopidogrel (1,3 % vs. 1,9 %; $p = 0{,}009$) [1].
- Vergleichbare Wirkung bei allen Patienten: Die thrombozytenfunktionshemmende Wirkung von Brilique™ ist bei allen Patienten vergleichbar. Eine genetische Testung ist nicht nötig [1].
- Keine Interaktion mit Protonenpumpenhemmern (PPI) [3].
- Vergleichbare Wirkung in allen Subgruppen: Umfangreiche Subgruppenanalysen zeigen, dass Patienten von Brilique™ unabhängig von Alter, Geschlecht und Körpergewicht profitieren. Der Benefit von Brilique™ ist auch unabhängig davon, ob ein invasives oder nicht-invasives Management geplant war. Diabetiker profitieren von Brilique™ im selben Maß wie Nicht-Diabetiker [4]. Auch bei Patienten, die sich innerhalb von 7 Tagen nach dem Absetzen der Studienmedikation einer CABG unterziehen mussten, war sowohl die Gesamtmortalität als auch die kardiovaskuläre Mortalität unter Brilique™ geringer als unter Clopidogrel, und dies bei vergleichbarem Risiko für CABG-assoziierte Blutungen [5]. Gleiches galt für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz [6].

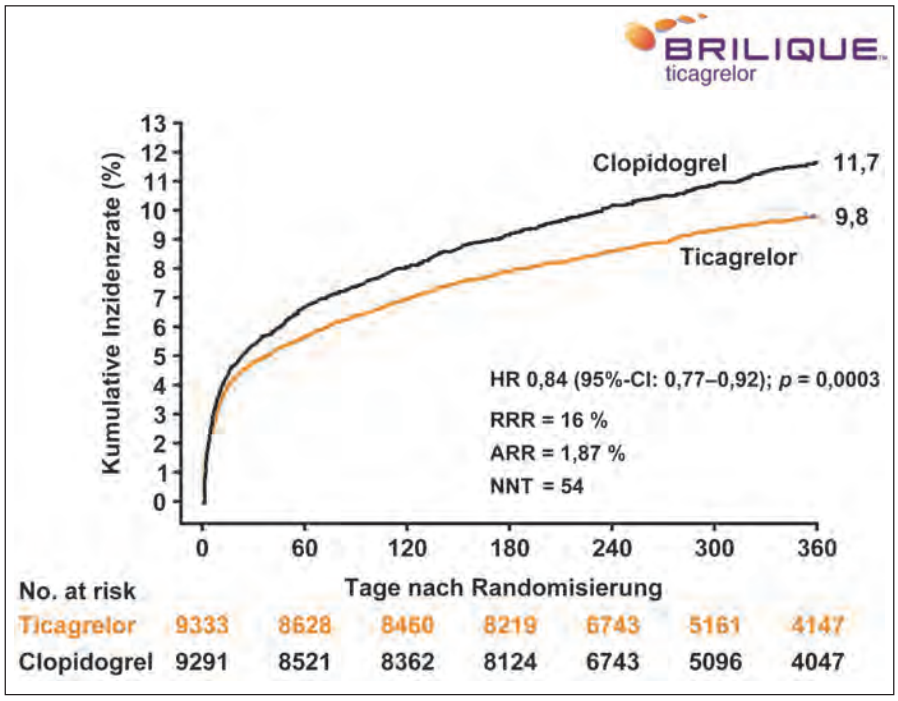


Abbildung 1: Signifikante Senkung thrombotischer Ereignisse (Primärer Endpunkt: kardiovaskulär bedingter Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt). Mod. nach [1].

Brilique™ ist Clopidogrel in seiner Wirkung überlegen, ohne das Risiko für schwere Blutungen signifikant zu erhöhen (nach PLATO-Kriterien 11,6 % vs. 11,2 %; $p = 0{,}43$).

Sicherheitsaspekt von Ticagrelor

Die für Brilique™ am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungen und Atemnot. Mit Brilique™ sind schwere Blutungen selten, schwächere Blutungen wie Hämatome oder Nasenbluten jedoch häufig. Wenn in der PLATO-Studie Atemnot auftrat, verschwand dies oft bei Fortdauer der Behandlung wieder; nur selten führte sie zum Absetzen von Brilique™.

Hohe Leitlinienempfehlungen für Brilique™

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) spiegeln die in den Studien gezeigten Resultate wider: Ticagrelor wird für Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und auch bei Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) eindeutig der Therapie mit Clopidogrel vorangestellt und mit dem Evidenzgrad IB empfohlen. Eine Therapie von ACS-Patienten mit Clopidogrel soll nur noch erfolgen, falls Prasugrel oder Ticagrelor nicht verfügbar oder kontraindiziert sind [7, 8].

Brilique™ ist in der gelben Box (RE1)

Brilique™ 90 mg ist mit der 14-Stück- und 56-Stück-Packung in der dunkelgelben Box (RE1). Die Monatspackung á 56 Stk. Ist OP-II-erstattungsfähig. Brilique™ wird zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse in Kombination mit ASS bei akutem Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI und instabile Angina) für 12 Monate verschrieben. Brilique™ ist bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wird, wie auch bei medikamentös behandelten Patienten zugelassen und verschreibbar. Brilique™ ist unabhängig vom Alter, Gewicht, Diabetesstatus, Genotyp oder der Anamnese TIA/ischämischer Schlaganfall für alle ACS-Patienten empfohlen [1,7].

Es ist auch eine 3-Monats-Packung Brilique™ á 168 Stk. für die Dauertherapie verfügbar.

Literatur:

1. Wallentin L et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045–57.

2. Gurbel PA, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. Circulation 2009; 120: 2577–85.

3. Patil SB, et al. Platelet inhibition by ticagrelor is not affected by proton pump inhibitors: results from the PLATO PLATELET substudy. Eur Heart J 2010; 31 (Abstract Suppl): 905–6.

4. James S, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J 2010; 31: 3006–16.

5. Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 672–84.

6. James S, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation 2010; 122: 1056–67.

7. www.escardio.org/guidelines (Zuletzt gesehen: 19.4.2013)

8. Hamm C, Bertrand ME, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32: 2999–3054.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

AstraZeneca Österreich GmbH
Mag. Martina Traby
A-1037 Wien, Schwarzenbergplatz 7
E-Mail:
martina.traby@astrazeneca.com

ID-Nr. 4056, 04/2013

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag sowie zur Umschlagflappe

Brilique 90 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin. **ATC-Code:** B01AC24. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 90 mg Ticagrelor. **Sonstige Bestandteile:** *Kern:* Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b), Poly(Ocarboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hyprolose (E463). *Überzug:* Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)hydroxidoxid × H_2O (E172), Macrogol 400, Hypromellose (E464). **Anwendungsgebiete:** Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in sonstige Bestandteile genannten. – Aktive pathologische Blutung. – Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte. – Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen. – Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann. **Inhaber der Zulassung:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Schweden. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand:** 10/2012. **Informationen zu den Abschnitten „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.**

Vorhofflimmern (VHF) – Jeder verhinderte Schlaganfall zählt

VHF ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle, weshalb die Insultprophylaxe unverzichtbar für die Behandlung ist. Insulte dieser Genese sind tendenziell schwerer und gehen mit einem erhöhten Risiko für Tod (ca. 50 % innerhalb eines Jahres) [1] und bleibende Behinderung [2] einher. Ischämische Schlaganfälle machen bis zu 92 % aller Insulte aus [3].

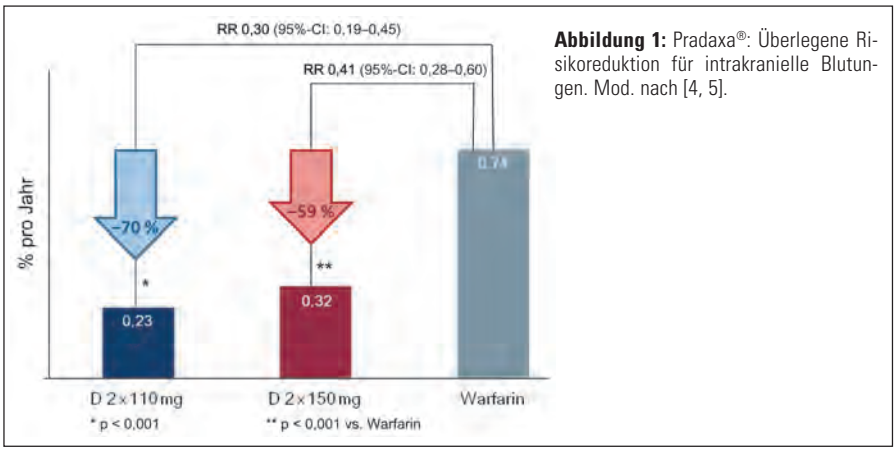


Abbildung 1: Pradaxa®: Überlegene Risikoreduktion für intrakranielle Blutungen. Mod. nach [4, 5].

In der randomisierten, prospektiven Studie RE-LY® wurde Pradaxa® (Dabigatran) in 2 verblindeten Dosierungen mit dem offen verabreichten Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin an 18.113 Patienten, die aufgrund von VHF insultgefährdet waren, verglichen [4, 5]. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien (SE) definiert. Beide Dabigatran-Dosen waren hinsichtlich des primären Endpunktes Warfarin gegenüber nicht unterlegen ($p < 0{,}001$). Mit Dabigatran 150 mg 2× tägl. konnte sogar eine signifikante Überlegenheit hinsichtlich der Reduktion von Insulten und systemischen Embolien (SE) gezeigt werden (RR: 0,65; 95 %-CI: 0,52–0,81; $p < 0{,}001$) [4, 5].

Pradaxa® 150 mg 2× tägl. ist das einzige neue orale Antikoagulans, das eine signifikante Reduktion des Risikos sowohl ischämischer (RRR = 25 %) als auch hämorrhagischer Schlaganfälle (RRR = 74 %) im Vergleich zu Warfarin gezeigt hat. Damit wurde mit Pradaxa® 150 mg 2× tägl. das primäre Therapieziel der Antikoagulation bei VHF erreicht, nämlich die Prävention ischämischer Schlaganfälle [6]. Pradaxa® in der Dosierung von 110 mg 2× tägl., das für bestimmte Patientengruppen angezeigt ist, wies vergleichbare Raten an Schlaganfällen und systemischen Embolien wie gut kontrolliertes Warfarin auf. Jedoch traten in dieser Dosierung signifikant weniger schwere Blutungen auf [4].

Pradaxa® zeigte in beiden Dosierungen vs. Warfarin insgesamt weniger Blutungen [4]. Besonders hervorzuheben ist die überlegene Risikoreduktion für intrakranielle Blutungen – um 70 % (RRR) unter Dabigatran 110 mg 2× tägl. und um 59 % (RRR) unter der Standarddosierung 150 mg 2× tägl., was das positive Nutzen-Risiko-Profil von Dabigatran unterstreicht (Abb. 1) [4, 5]. Die Angst vor Blutungskomplikationen ist einer der Hauptgründe für den Verzicht auf eine Dauerantikoagulation trotz Vorliegens einer klaren Indikation. Pradaxa® schließt somit eine therapeutische Lücke, die in den vergangenen 50 Jahren unverändert bestanden hatte.

Aufgrund der bahnbrechenden Daten aus der RE-LY®-Studie wurde Dabigatran bereits vor Zulassung in den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) 2010 als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten empfohlen [7]. Sowohl in den aktuellen ESC- als auch ACCP-Guidelines 2012 wird Dabigatran (150 mg 2× tägl.) bei bestimmten Patienten sogar einer Therapie mit VKA vorgezogen [8, 9].

Literatur:

1. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. Stroke 2005; 36: 1115–9.

2. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hansen M, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996; 27: 1760–4

3. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, et al. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. Stroke 2009; 40: 2068–72.

4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51.

5. Connolly SJ, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010; 363: 1875–6.

6. Pradaxa® 150 mg Fachinformation.

7. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2010; 31: 2369–429.

8. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.

9. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e531S–e75S.

Weitere Informationen:
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Dr. Barbara Szvetits
A-1120 Wien
Dr. Boehringer-Gasse 5–11
Tel.: +43/1/801 05-0
E-Mail:
pradaxa@boehringer-ingelheim.at

PX 109/20.08.2012

50 Jahre „excellence for life“

Seit einem halben Jahrhundert erforscht und entwickelt BIOTRONIK erfolgreich kardiovaskuläre Medizintechnik.

In der Medizin werden Grenzen des Möglichen und Machbaren zum Wohl des Patienten ständig erweitert. Einzigartige Neuerungen machen dabei insbesondere in der kardiovaskulären Medizintechnik den Unterschied, retten Menschenleben und verbessern die Lebensqualität. Mit einer Reihe bedeutender Errungenschaften hat sich BIOTRONIK in der Vergangenheit immer wieder ausgezeichnet und den Grundstein für ein erfolgreiches Wachstum gelegt.

Weltweit einzigartige Innovationen

In seiner 50-jährigen Unternehmensgeschichte hat BIOTRONIK in der Herzrhythmustherapie immer wieder neue Standards gesetzt. Die Entwicklung der ProMRI® Technologie ist das jüngste Beispiel. Bis heute ist BIOTRONIK das einzige Unternehmen weltweit, das Patienten mit implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren und Implantaten zur Herzinsuffizienztherapie MRT-Untersuchungen ermöglicht. 2010 brachte BIOTRONIK die ersten Schrittmacher mit ProMRI® Technologie auf den Markt. Im Sommer 2013 wird der Medizintechnikhersteller bereits seine zweite Serie von MRT-fähigen Defibrillatoren in den europäischen Markt einführen – die Iforia Modellreihe (Abb. 1). Damit bietet die BIOTRONIK ProMRI® Serie das weltweit größte Portfolio kardiologischer Implantate und Elektroden, das für MRT-Untersuchungen zugelassen ist.

Mit der Entwicklung des BIOTRONIK Home Monitoring® im Jahr 2000 hat sich das Unternehmen einen Namen als Pionier des Telemonitorings gemacht. Bis heute stellt die Fernnachsorge-Technologie von BIOTRONIK das zuverlässigste und komfortabelste Telemonitoring-System dar. Es wird in 5300 Kliniken und 56 Ländern angewendet und trägt dazu bei, die Lebensqualität zahlreicher Patienten zu verbessern. Es ist das erste und immer noch einzige Fernnachsorge-System, das sowohl von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA als auch von der Europäischen Union (CE-Zertifikat) zur Früherkennung klinisch relevanter Ereignisse sowie zur Reduktion von Nachsorgeuntersuchungen in der Klinik oder Praxis zugelassen ist. Dies bei gleichbleibender Sicherheit für den Patienten.

Abbildung 1: Iforia 7. Die weltweit erste MRT-fähige ICD/CRT-D-Serie mit DF4-Anschluss. © BIOTRONIK

Abbildung 2: Erster deutscher Herzschrittmacher. © BIOTRONIK

Im Fokus: Höchste Qualität und maximale Sicherheit

Seit seiner Gründung 1963 stellt BIOTRONIK höchste Ansprüche an Sicherheit und Qualität. Ganz im Sinne des eigenen Credos „excellence for life“ fertigt das Unternehmen ausschließlich in hochtechnologisierten Ländern, die für ihre herausragenden Ingenieure bekannt sind – in Deutschland, der Schweiz und den USA. Die sogenannte vertikale Integration ist für BIOTRONIK sehr wichtig: Alle kritischen Komponenten werden im eigenen Unternehmen entwickelt und produziert, um ihre absolute Verlässlichkeit sicherzustellen. Nur so lassen sich Premium-Produkte garantieren, die von den besten Fachkräften der Branche gefertigt wurden.

Förderung von Bildung und Forschung

Erfolg misst sich für BIOTRONIK auch an vielfältiger Bildungs- und Forschungsarbeit, etwa durch Fortbildungsprogramme für medizinische Fachkräfte. Diese Trainings widmen sich einer Vielzahl von Themen aus den Bereichen Herzrhythmusmanagement, Elektrophysiologie und vaskuläre Intervention. Renommierte Experten aus aller Welt führen in ihrem jeweiligen Fachgebiet Schulungen durch. In diesen Workshops, Kursen und Trainingseinheiten bekommen Ärzte das aktuelle Fachwissen über hochmoderne Produkte vermittelt und haben Gelegenheit zum Austausch – zum Beispiel über

neue Entwicklungen, die die Zukunft der kardiovaskulären Medizin maßgeblich beeinflussen werden. BIOTRONIK investiert zudem in zahlreiche klinische Studien und ermöglicht so, gemeinsam mit seinen Partnern aus Wissenschaft und Forschung, bestmöglichen Wissenstransfer und gezielte Nachwuchsarbeit.

Soziale Verantwortung in der Gesellschaft

Als weltweit tätiges medizintechnisches Unternehmen übernimmt BIOTRONIK Verantwortung in der Gesellschaft. Bereits seit der Gründung 1963 ist es dem Unternehmen ein Anliegen, Patienten Zugang zu Vorsorge und Therapien zu ermöglichen, auch sozial benachteiligten Patienten in Schwellen- oder Entwicklungsländern. Zu diesem Zweck hat sich das Unternehmen mit der Stiftung „Heartbeat International“ (HBI) zusammengetan. Diese setzt sich für die medizinische Betreuung bedürftiger Herzpatienten und deren Versorgung mit lebenswichtigen Schrittmachern und Defibrillatoren ein. BIOTRONIK spendet die Implantate, während HBI die medizinische Versorgung organisiert. Gemeinsam konnten die beiden Partner bereits über 1000 Menschenleben retten. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache, insbesondere in Ländern mit geringen oder durchschnittlichen Einkommen.

Impulse für die Medizintechnik von morgen

Auch in Zukunft, so die Mission von BIOTRONIK, will das Unternehmen höchste Qualität und Zuverlässigkeit bieten und dabei den Patienten kompromisslos in den Mittelpunkt stellen. Nur mit diesem hohen Anspruch war es in der Vergangenheit möglich, sich als ein führendes europäisches Medizintechnikunternehmen und als wichtiger Impulsgeber zu etablieren. Am Stammsitz in Berlin zeigt man sich in diesen Tagen dankbar und stolz auf die ersten 50 Jahre, ebenso wie auf die mehr als 5600 Mitarbeiter in über 100 Ländern. Gemeinsam will man auch in Zukunft immer am Puls der Zeit sein – und bei der Entwicklung neuer Lösungen auch weiterhin einen Schritt voraus.

Weitere Informationen:
BIOTRONIK Vertriebs-GmbH
Ronald Egger
A-1120 Wien
Am Euro Platz 2
E-Mail: ronald.egger@biotronik.com

Entgeltliche Einschaltung

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:
Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Erstversorgung
Wilhelminenspital der Stadt Wien
A-1171 Wien, Montleartstraße 37
Tel. 01/49150-2301, Fax DW -2309
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:
Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: **www.kup.at/kardiologie**

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH, Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck: Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H. A-3002 Purkersdorf Wintergasse 52

Verlagsort: A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M

Erscheinungweise: 6× im Jahr

Abonnement: EUR 60,–/Jahr, im Ausland zuzüglich Porto- und Auslandsüberweisungsspesen

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

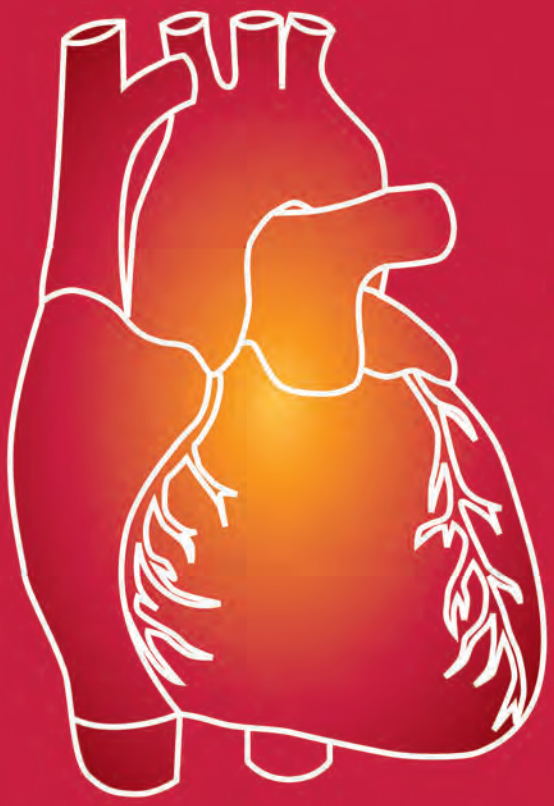
Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

SPEZIELL FÜR ALLGEMEINMEDIZINER!

WORKSHOP

AG FÜR HERZINSUFFIZIENZ

DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



WORKSHOPS IN KLEINGRUPPEN

Diagnostik in der Herzinsuffizienz
OA Dr. Christian Ebner (Linz)

Devices in der Herzinsuffizienz
Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien)

Medikamentöse Therapie in der Herzinsuffizienz
Univ.-Prof. Dr. Richard Pacher (Wien)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten
Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 5. Oktober 2013

Vista3 in Wien

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.

med Congress

ANMELDUNG:
med**Congress,** Gabriele Rech
2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1
Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99
E-mail: office@medcongress.at
www.medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos.
Anmeldung per Mail an office@medcongress.at .

Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- *Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel*
- *Vornamen und Namen aller Autoren*
- *Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)*
- ***Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)*
- *Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**.*
- ***Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.*
- ***Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.*
- ***Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Nummerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.*
- ***Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.*
- ***Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):*

Zeitschriften:

1. Rammer M, Punzengruber C, Weber T, Porodko M, Ammer M, Laßnig E, Eber B. Management der oralen Antikoagulation bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. J Kardiol 2009; 16: 417–21.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- ***Fragen zum Text:** Im Anschluss an den Artikel sollen 3–5 praxisrelevante Fragen formuliert werden, deren Lösung durch das Studium des Textes gegeben ist. Fragen und Antworten sind online über einen direkten Link abrufbar.*
- ***Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.*
- ***Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 Jahre beziehen, an.*
  Beispiele:
  – Interessenkonflikt: Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.
  – Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor weist auf folgende Bezeichnung hin: Prof. Dr. Mustermann ist als Referent für die Firma XY tätig/erhält ein Beraterhonorar von der Firma XY.
- ***Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.*

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

***Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden.** Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!*

- *Tabellen und Abbildungen: Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.*
- *Abbildungen mit Filmsequenzen: Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen sollten ggf. mit Hinweispfeilen gekennzeichnet sein.*

4. Einsendung von Manuskripten

Das Manuskript sollte auf DIN A4-Standardpapier mit Laserdrucker ausgedruckt werden, mit beidseitig breitem Rand, 1½-zeilig. Die Einreichung des Manuskripts erfolgt in einfacher Ausfertigung an den Verlag; zusätzlich ist eine Einreichung per E-Mail erforderlich. Auch bei Einreichung per E-Mail bitte unbedingt ein Manuskript per Post zusenden, da durch die Übertragung Fehler entstehen können!

5. Korrekturfahnen

Der federführende Autor erhält nach der Annahme des Manuskripts zur Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

6. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

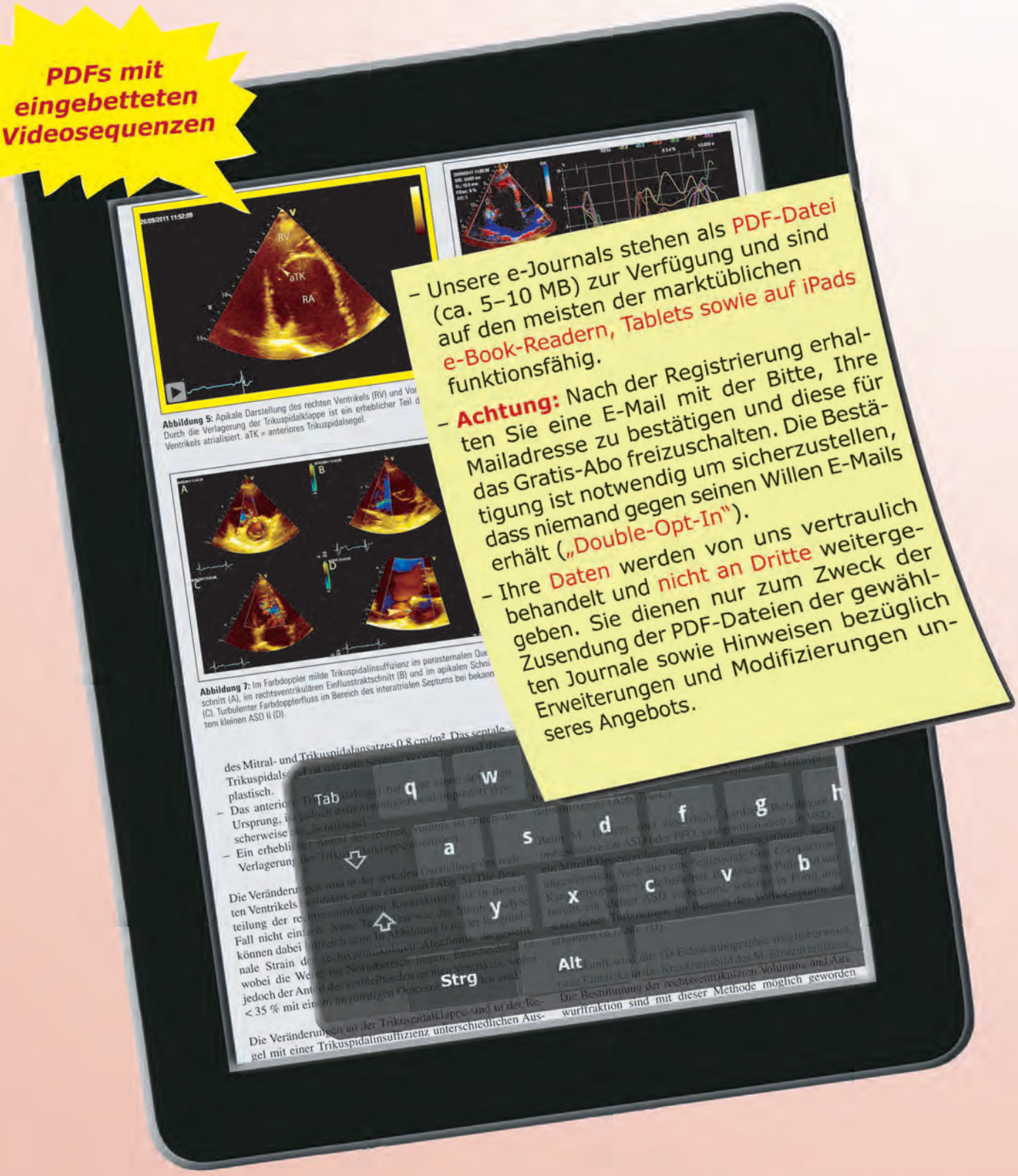
Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. +43 (0)2231/61258-0
Fax +43 (0)2231/61258-10

Homepage: ***www.kup.at/kardiologie***

Das e-JOURNAL

Beziehen Sie auch ein papierloses Abonnement – gratis und unverbindlich!

PDFs mit eingebetteten Videosequenzen



Bestellen Sie Ihr kostenloses Online-Abo unter

www.kup.at/gratis-abo

Krause & Pachernegg GmbH

Nitrolingual® – immer dabei!

Für mehr körperliche Bewegung und Aktivität

Angina pectoris-Therapie im Alltag doppelt unterstützen:

- **Präventiv vor Belastungen:** erhöht die Belastungsschwelle – nimmt die Angst.
- **Akut bei Beschwerden:** entlastet das Herz – gibt Sicherheit zurück.

POHL BOSKAMP

Bezeichnung des Arzneimittels: Nitrolingual® 0,4 mg-Pumpspray. Zusammensetzung: 1 Sprühstoß enthält 0,4 mg Glyceroltrinitrat. Weitere Bestandteile: Mittelkettige Triglyceride, Mittelkettige Partialglyceride, Ethanol, Pfefferminzöl. Anwendungsgebiete: Zur Behandlung des akuten Angina pectoris-Anfalles und koronarer Durchblutungsstörungen, zur vorbeugenden Einnahme unmittelbar vor körperlicher Belastung oder anderen Situationen, die erfahrungsgemäß Angina pectoris-Anfälle auslösen können, bei akuter Linksherzinsuffizienz, zur Notfallbehandlung bei akutem Lungenödem. Außerdem wird Nitrolingual® 0,4 mg Pumpspray empfohlen bei: Krampf des Mageneinganges, spastischen Zuständen bei Entzündungen der Bauchspeicheldrüse sowie bei spastischen Gallenwegskoliken. Gegenanzeigen: Glyceroltrinitrat darf nicht eingenommen werden bei: Überempfindlichkeit gegenüber Nitratverbindungen oder einem der sonstigen Bestandteile, akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps), bei kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist, bei ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg), Einnahme von Phosphodiesterasehemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie, da durch diese der blutdrucksenkende Effekt von Nitrolingual® 0,4 mg Pumpspray erheblich verstärkt werden kann. Beachten Sie bei Patienten mit koronarer Herzkankheit daher die Anwendungsbeschränkungen von solchen Arzneimitteln. Nitrolingual® 0,4 mg-Pumpspray darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Phosphodiesterasehemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingenommen haben, akute pectanginöse Beschwerden entwickeln. Glyceroltrinitrat darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei: Hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade, niedrigen Füllungsdrücken z. B. bei akutem Herzinfarkt, eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer (Linksherzinsuffizienz). Eine Blutdrucksenkung unter 90 mmHg systolisch sollte vermieden werden. Aorten und/oder Mitralstenose, Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen, Erkrankungen, die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck einhergehen (bisher wurde nur bei hochdosierter i.v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine Drucksteigerung beobachtet). Schwangerschaft und Stillperiode: In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Glyceroltrinitrat aus Gründen besonderer Vorsicht nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Wirkstoffgruppe: 30D01. Inhaber der Zulassung: G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Kieler Straße 11, 25551 Hohenlockstedt, Deutschland. Packungsgrößen: 11,2 g (entspr. 200 Sprühstößen). Abgabe: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.