

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen 2003

Mulac K

Journal für Kardiologie - Austrian

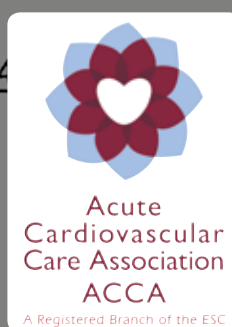
Journal of Cardiology 2004; 11

(3), 126-131

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen 2003

K. Mulac

Am 27. September 2003 fand im Hotel Schloß Wilhelminenberg ein kardiologisches Fortbildungsseminar der AG Atherosklerose, Thrombose und vaskuläre Biologie der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft und der AG Kardiologische Hämostase und Fibrinolyse der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie mit dem Titel **Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen 2003** statt. Organisiert und durchgeführt wurde diese Veranstaltung von **Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber** und **Prim. Univ.-Prof. Dr. Harald Darius**.

Im ersten Vortrag beleuchtete **Prim. Univ.-Prof. Dr. Darius** die **Epidemiologie der koronaren Herzkrankheit (KHK)**. Dem Herzbericht 2000 entsprechend, sind im Zeitraum von 1979 bis 1999 im Durchschnitt die Sterbeziffern gleichgeblieben, bei den über 70jährigen aber um 9,9 % gestiegen. Die Anzahl der Herzoperationen und Interventionen hat aber deutlich zugenommen und liegt zahlenmäßig seit 1996 über der jährlichen Sterbeziffer. Im MONICA-Register (Monitoring Trends in Cardiovascular Disease; Zehnjahresdaten; 41 Zentren international) wurden Trends und Determinanten der kardiovaskulären Mortalität und KHK und ihre Beziehung zu bekannten Risikofaktoren untersucht. Danach liegt die Gesamtmortalität bei Männern in Polen und Rußland besonders hoch, am geringsten ist sie in Spanien und Schweden, Deutschland liegt in der Mitte. Der Trend für das Auftreten kardialer Ereignisse weist ähnliche Werte auf. In der Region Augsburg erlitten 1985 pro 100.000 Einwohner 560 Männer und 161 Frauen einen Myokardinfarkt, 1998 sind die Ziffern auf 397 bei den Männern und 143 bei den Frauen gesunken.

Der typische Herzinfarktpatient ist in Deutschland im Mittel 68 Jahre alt (davon 20 % < 55 Jahre, 40 % > 70 Jahre). Die Geschlechterverteilung weist 65 % Männer und 35 % Frauen auf. Von diesen Patienten haben 40 % einen erhöhten Blutdruck, 22 % sind Diabetiker, 17 % haben schon einmal einen

Myokardinfarkt durchgemacht und 1 % hat schon einen Insult erlitten (MITRA-Studie). Die durchschnittliche Prähospitalzeit beträgt 180 Minuten, die Pforte-bis-Lyse-Zeit 30 Minuten und die Pforte-bis-Ballon-Zeit 95 Minuten. Von diesen Patienten wiesen 9,5 % eine manifeste Herzinsuffizienz, 4,3 % einen kardiogenen Schock und 6,3 % einen St. p. Reanimation auf. Im Krankenhaus werden 50 % der Infarkte rekanalisiert, bei 42 % erfolgt eine Thrombolyse und bei 8 % eine Akut-PTCA. Als Begleitmedikation bekommen 92 % Aspirin, 55 % einen Betablocker und 53 % einen ACE-Hemmer.

Im Langzeitverlauf über jeweils 18 Monate zeigte sich im MITRA-Register von 1995 bis 1999 ein Rückgang der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt (AMI) von 10 % auf 4,8 %. Lange vor einem atherosklerotischen Ereignis bestehen neben genetischen und Umwelteinflüssen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, erhöhte Homocysteinsäure, chronische Infektionen, Störungen der Hämostase und Rauchen. Diese führen unter anderem zur endothelialen Dysfunktion, zur Linksherzhypertrophie, Mikroalbuminurie, Veränderungen der Gefäßanatomie und zum Anstieg klinisch-chemischer Marker als Ausdruck der präklinischen Erkrankung. In verschiedenen Untersuchungen zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko für eine KHK bei erhöhter Homocysteinsäure. Allerdings waren die Patientenzahlen nicht sehr groß und die gemessenen Werte nicht alle valide. Selbst ein erhöhtes hs-CRP sagt im Einzelfall nicht unbedingt ein Problem voraus, wenn Statine verabreicht werden, da Statine die CRP-Synthese in der Leber reduzieren. In einem Kollektiv von Patienten weist aber ein erhöhtes hs-CRP sehr wohl auf ein erhöhtes Infarkttrisiko hin.

In die getABI (german epidemiological trial on Ankle Brachial Index)-Studie wurden 6880 Patienten aus Hausarzt- und angiologischen Praxen eingeschlossen. Der Knöchel-Arm-Index (ABI) betrug 1,03 (\pm 0,17). Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) gemäß ABI wiesen 18 % der

Patienten auf, 25,3 % waren Diabetiker, 64,4 % Hypertoniker, 51,7 % hatten eine Fettstoffwechselstörung, 9,3 % waren aktuelle und 36,7 % frühere Raucher und 16 % hatten in der Anamnese ein kardiales oder zerebrales Ereignis (CVD). Eine KHK und CVD konnte bei 6,8 % nachgewiesen werden, 8,9 % der Patienten litten an einer KHK und PAVK, 2,3 % an einer PAVK und CVD, und 2,7 % wiesen in allen drei Gefäßgebieten atherosklerotische Veränderungen auf. In einer Multivarianzanalyse wiesen Patienten ohne PAVK eine Einjahresmortalität von 0,9 %, Patienten mit PAVK eine solche von 2,8 % auf; dies entspricht einer Odds-Ratio von 2,0.

Die Einjahresdaten für den kardiovaskulären Tod in der Gruppe ohne PAVK lagen bei 0,3 %, in der Gruppe mit PAVK bei 1,5 % (Odds-Ratio 2,9). Der kombinierte Endpunkt Tod, Myokardinfarkt (MI), Insult, koronare, periphere arterielle oder Karotisrevaskularisation sowie Amputationen wurde bei 2,7 % der Patienten ohne und bei 8,3 % der Patienten mit PAVK (Odds-Ratio 2,2) registriert. Die Gesamtereignisrate innerhalb eines Jahres betrug bei einem ABI > 0,9 5,3 %, bei einem ABI von 0,7–0,89 6,2 %, Werte zwischen 0,5–0,69 zeigten 10 % Ereignisse, und bei einem ABI < 0,5 stiegen die Ereignisse auf 15,2 %. Es fand sich auch eine Korrelation zwischen der Anzahl der Risikofaktoren und dem Auftreten schwerer Ereignisse (Tod, MI, koronare oder Karotisrevaskularisation, Insult). Als Risikofaktoren galten Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie, Rauchen, St. p. MI, koronare oder Karotisrevaskularisation oder Insult. War der ABI alleine, ohne Risikofaktoren, pathologisch, traten in 1,4 % schwere Ereignisse auf. Bei einem Risikofaktor stieg die Rate auf 1,5 %, bei zwei Risikofaktoren auf 2,7 %, bei drei auf 3,9 %, bei vier auf 7,3 % und bei fünf Risikofaktoren auf 15 % schwere Ereignisse.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Huber referierte über die „**Pathophysiologie und Risikostratifizierung des akuten Koronarsyndroms (ACS)**“. Rauchen, Dyslipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, verschiedene Umweltfaktoren und genetische Prädispositionen beeinflussen die Endothelzelle und stören so das Gleichgewicht zwischen anti- und proatherosklerotischen Mechanismen. Die Folge ist die endotheliale Dysfunktion. Dies ist verbunden mit der Freisetzung verschiedener Mediatoren, die die Migration und Adhäsion von Monozyten und Funktionsänderungen der glatten Muskelzellen induzieren. Daraus folgt ein mikrokroinflammatorisches Milieu mit Hyperkoagulabilität und vermehrter Permeabilität sowie Rückwirkungen auf die Risikofaktoren selbst mit dem Entstehen von atherosklerotischen Plaques.

Die Vulnerabilität der Plaques ist durch die chronische Inflammation, Veränderungen der in der Plaque befindlichen Lipide sowie Einflüsse von z. B. des Renin-Angiotensin-Systems (RAAS) oder eines vorhandenen Diabetes mellitus gegeben. Kommt es zur Plaqueruptur, wird die Größe des entstehenden Thrombus durch lokale prothrombotische Faktoren, wie Tissue Factor (TF), Inflammation, Lipide, RAAS, oder eines vorliegenden Diabetes mellitus (erhöhte Anzahl von GPIIb/IIIa-Rezeptoren auf Thrombozyten, erhöhte Werte plasmatischer Gerinnungsfaktoren usw.) sowie systemische prothrombotische Faktoren, wie Fibrinogen, F VII, F VIII, F XII, Lipoprotein (a), Tissue Plasminogen Activator (tPA), Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), RAAS, Diabetes mellitus und freier TF, bestimmt.

Das Ausmaß der Flußbehinderung beeinflusst auch das klinische Erscheinungsbild, instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod. Zur Risikostratifizierung werden klinische sowie biochemische Parameter auf beide herangezogen. Der Score der „Kanadischen Gesellschaft für Kardiologie (CCS)“ beschreibt das klinische Erscheinungsbild. Im Stadium CCS I ist der Patient beschwerdefrei. Angina pectoris tritt nur bei sehr schwerer, längerer Belastung auf. Das Stadium CCS II beschreibt Patienten, die bei mäßiger Belastung symptomatisch werden, und das Stadium CCS III beschreibt solche, die bei normaler Belastung Beschwerden haben. Im Stadium CCS IV können Patienten keinerlei Tätigkeiten ohne Beschwerden durchführen, z. T. besteht eine Ruhe-Angina-pectoris. Der TIMI-Risk-Score setzt sich aus sieben Faktoren zusammen. Diese sind ein Alter über 65 Jahre, ≥ 3 Risikofaktoren, $\geq 50\%$ ige Koronarstenose, ST-Streckenveränderungen, zwei Angina-pectoris-Anfälle innerhalb von 24 Stunden, Beginn einer ASA-Therapie innerhalb der letzten 7 Tage vor dem Ereignis sowie positive kardiale Marker.

Patienten mit instabiler A. p. oder Non-Q-wave-ACS zeigten in einer Untersuchung zu 26 % ein unauffälliges EKG, 10 % wiesen eine passagere ST-Hebung, 46 % eine T-Inversion und 33 % eine ST-Senkung auf, welche das höchste Risiko für Tod und MI innerhalb der nächsten 30 Tage nach dem akuten Ereignis zeigte. Positive Troponin T (TnT)-Werte waren mit einer erhöhten Kurzzeitmortalität innerhalb von 14 Tagen von 4,7 %, CRP von mehr als 1,55 mg/dl von 5,6 % und beide zusammen von 9,1 % vergesellschaftet. In einer eigenen Untersuchung an 145 Patienten mit typischen Brustschmerzen von > 5 Minuten Dauer innerhalb der letzten 24 Stunden (\pm EKG-Zeichen, \pm TnT) und normaler Auswurfleistung zeigte sich Nt-proBNP im 2-Jahresverlauf als signifikanter Parameter einer erhöhten Mortalität ($p < 0,003$).

Im Anschluß sprach **Prim. Univ.-Prof. Dr. Darius** zum Thema „**Antithrombotische Therapie bei instabiler Angina pectoris und NSTEMI**“. Schon in der FRISC II-Studie konnte gezeigt werden, daß der kombinierte Endpunkt Tod, MI und Revaskularisation bei TnT-positiven Patienten signifikant nach 30 Tagen ($p = 0,001$) und nach 90 Tagen ($p = 0,004$) gesenkt werden konnte. TnT-negative Patienten zeigten diesen Vorteil nicht. Auch in der TACTICS-TIMI 18-Studie, wo eine frühe Intervention gegen eine konservative Therapie bei ACS verglichen wurde, wies die frühe Intervention eine signifikante Reduktion ($p = 0,025$) von Tod, MI und Rehospitalisation innerhalb von 6 Monaten nach. Auch hier war der Erfolg auf die TnT-positiven Patienten beschränkt ($p < 0,001$).

Die CURE-Studie wies sowohl bei TnT-negativen Patienten (relative Risikoreduktion [RRR] = 20 %) als auch bei TnT-positiven Patienten (RRR = 19 %) eine Verminderung von kardiovaskulärem (cv) Tod, MI und Insult innerhalb eines Jahres nach.

In der PRISM-Studie waren Tod und MI in der Tirofiban + Heparin-Gruppe im Vergleich zu Heparin alleine nach 30 Tagen nur bei TnT-positiven Patienten reduziert. Die TARGET-Studie ließ keinen Unterschied zwischen Tirofiban und Abciximab im Hinblick auf Tod, MI und Zielgefäßrevaskularisation nach 6 Monaten nachweisen. Die ESSENCE-Studie zeigte die Überlegenheit von Enoxaparin gegenüber unfraktioniertem Heparin (UFH) in der Reduktion von Tod, MI und neuerlicher Angina pectoris nach 30 Tagen ($p = 0,02$). Bei schweren Blu-

tungen zeigte sich kein Unterschied, jedoch waren mittel-schwere und leichte Blutungen unter Enoxaparin häufiger ($p < 0,001$) als unter UFH. Um Enoxaparin zu antagonisieren, wird Protamin verwendet, allerdings können nur 50–70 % der antikoagulatorischen Enoxaparinwirkung reduziert werden. Sind weniger als 8 Stunden seit der letzten Gabe verstrichen, soll 1 mg Protamin pro 1 mg Enoxaparin verabreicht werden, liegt die letzte Enoxaparingabe zwischen 8 und 12 Stunden, genügen 0,5 mg Protamin pro 1 mg Enoxaparin; über 12 Stunden seit der letzten Gabe ist wahrscheinlich kein Protamin nötig.

Enoxaparin ist bei einer Kreatinin-Clearance < 30 l/min in Deutschland nicht zugelassen. Bei älteren Patienten (> 75 a) soll die Dosis auf 0,75 mg/kg reduziert und gegebenenfalls auf den i.v.-Bolus von 30 mg verzichtet werden. In Zweifelsfällen soll die Anti-F-Xa-Aktivität bestimmt werden (Zielaktivität: 0,5–1,0 IU/ml). Als antithrombotische Therapie bei ACS ohne ST-Hebung und Klasse I-Indikation gelten entsprechend den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie 75–100 mg ASS p.o. täglich plus niedermolekulares Heparin (akut kurzfristig) plus 75 mg Clopidogrel täglich für 9–12 Monate (loading dose 300 mg). Bei Hochrisikosituationen (vor Herzkatheter) kommen zusätzlich noch GPIIb/IIIa-Blocker zum Einsatz (Abciximab bis 12 h nach PCI, Eptifibatid/Tirofiban bis 24 h nach PCI).

In der Folge nahm **Prim. Univ.-Prof. Dr. Huber** zum Thema „**Thrombolyse-therapie bei ST-Hebungsinfarkt**“ Stellung. Die besten Ergebnisse bringt eine Fibrinolyse-therapie gegenüber einem Placebo in den ersten zwei Stunden nach einem akuten Ereignis. Bis maximal sechs Stunden danach sind die Ergebnisse noch akzeptabel. Erfolgt eine Thrombolyse-therapie innerhalb einer Stunde, beträgt die Mortalität innerhalb von 6 Wochen 3,2 %, nach 2–3 Stunden steigt sie auf 5,2 % und erreicht nach 3–4 Stunden 6,2 %. Dies bedeutet, daß eine um eine Stunde frühere Therapie 10 Leben pro 1000 behandelte Patienten rettet. Die 30–42-Tage-Mortalität hängt auch vom Grad der Gefäßwiedereröffnung ab. So weist ein TIMI-0/1-Fluß eine 9,5 %-Mortalität auf, diese sinkt auf 3,6 % bei einem TIMI-3-Fluß. Der Erfolg einer Thrombolyse hängt daher vom frühen Einsatz, der kompletten, aber auch persistierenden Gefäßöffnung ab, ebenso muß die Mikro-zirkulation wiederhergestellt sein. Durch die körperrgewichtsan-gepaßte Dosierung konnte die Rate intrakranieller Blutungen bei über 75jährigen Frauen mit einem Körpergewicht unter 67 kg in der ASSENT-2 Studie von 3,02 % unter tPA auf 1,14 % unter TNK-tPA ($p < 0,05$) gesenkt werden. Die 30- bzw. 35-Tage-Mortalität reduzierte sich von 12 % unter Placebo und von 9,2 % unter Streptokinase (ISIS-2) auf 6,15 % unter tPA und 6,17 % unter TNK-tPA (ASSENT-2). Beim akuten Ereignis liegt die 30-Tage-Mortalität unter Thrombolyse innerhalb der ersten 4 Stunden bei Erfolg unter jener der Akut-PCI (inter-ventionsbedingte Komplikationen). Wenn sie erst nach 4 Stunden eingesetzt wird, steigt die Mortalität im Vergleich zur primären PCI deutlich an.

In verschiedenen Studien (Gold et al., GRAPE, SPEED, TIMI-14) konnte die thrombusauflösende Wirkung von Abciximab zwischen 8 % und 37 % nachgewiesen werden (TIMI-Grad-3-Fluß). Die Kombination von GP-IIb/IIIa-Blockern plus Fibrinolyse wurde in verschiedenen Studien (TIMI-14 tPA und r-PA, SPEED, IMPACT-AMI, INTRO-AMI,

INTEGRITI) untersucht, wobei der Unterschied zur reinen Thrombolyse kaum vorhanden war. Auch die GUSTO-V-Studie zeigte keinen Unterschied in der 30-Tage-Mortalität zwischen Reteplase alleine und Abciximab + halbe Dosis Reteplase. Die Anzahl größerer und kleinerer Blutungen sowie die Zahl intrakranieller Blutungen bei Patienten über 75 Jahre war in der Kombinationsgruppe signifikant höher.

In die ASSENT-3-Studie wurden Patienten mit ST-Hebungsinfarkt innerhalb der letzten 6 Stunden eingeschlossen. Eine Gruppe erhielt die volle Dosis von TNK-tPA plus Enoxaparin, die zweite Gruppe wurde mit der halben Dosis TNK-tPA plus Abciximab plus UFH therapiert, und in der dritten Gruppe bestand die Therapie aus der vollen TNK-tPA-Dosis plus UFH. Nach 30 Tagen war die Inzidenz von Tod, Reinfarkt und refraktärer Ischämie in den Gruppen mit Abciximab (11,1 %) und Enoxaparin (11,4 %) im Vergleich zur UFH-Gruppe (15,4 %) signifikant differenz ($p = 0,0001$). Die Anzahl intrakranieller Blutungen war in allen Gruppen gleich, die Abciximab-Gruppe wies signifikant häufiger größere ($p = 0,0005$) und kleinere ($p < 0,0001$) Blutungen auf. Zu diesen Blutungen neigten insbesondere Patienten über 75 Jahre. Eine Metaanalyse aus ASSENT-3, HART-II, ENTIRE-TIMI 23 wies die Überlegenheit von Enoxaparin im Vergleich zu UFH bezüglich Reduktion von Tod und MI nach. Größere Blutungen traten aber unter UFH seltener auf.

Die ASSENT-3-plus-Studie verglich Tenecteplase plus Enoxaparin und Tenecteplase plus UFH bei Infarktpatienten. Die 30-Tage-Mortalität, Reinfarkt oder Reischämie betragen 14,2 % in der Enoxaparin- und 17,4 % in der UFH-Gruppe ($p = 0,08$). Als Einzelparameter zeigte nur die Reduktion des Reinfarkts Signifikanz ($p = 0,028$). Schlaganfälle ($p = 0,026$) und zerebrale Blutungen ($p = 0,047$) kamen unter Enoxaparin häufiger vor. In Subgruppenanalysen wiesen Patienten > 75 Jahre, Frauen, Patienten mit Blutdruckwerten > 160 mmHg systolisch und solche mit einem Körpergewicht < 60 kg häufiger zerebrale Blutungen auf.

Über die „**Antithrombotische Begleittherapie bei Katheterinterventionen**“ sprach **Prim. Univ.-Prof. Dr. Darius**. Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel gelten als Standardtherapie beim ACS. In der Antithrombotic Trialists' Collaboration-Metaanalyse 2002 konnte der positive Effekt bei schon durchgemachtem oder akutem MI und Insult sowie auch bei PAVK nachgewiesen werden, wobei Dosen von 75–150 mg optimal waren. Das Risiko einer größeren gastrointestinalen Blutung beträgt 1–2 pro 1000 Patienten pro Jahr. Die Anzahl von Patienten, bei denen ein größeres vaskuläres Ereignis pro 1000 Patienten und Jahr verhindert werden kann, beträgt bei Männern mit niedrigem Risiko und bei Hypertonikern 1–2, bei chronisch stabiler A. p. 10, bei stattgehabtem MI 20 und bei instabiler A. p. 50.

In die CAPRIE-Studie wurden Patienten mit ischämischem Insult, MI und PAVK eingeschlossen, wobei eine Therapie mit ASS gegen Clopidogrel über im Mittel von 1,9 Jahren verglichen wurde. Patienten mit Clopidogrel schnitten signifikant ($p = 0,043$) besser ab. Dieses Ergebnis beruhte zum großen Teil auf dem Erfolg bei Patienten mit PAVK. Die CURE-Studie verglich ASS alleine gegen ASS plus Clopidogrel bei Patienten mit ACS ohne ST-Hebung. Nach 12 Monaten wies die Kombinationsgruppe eine 20%ige Reduktion von vaskulärem Tod, MI und Insult auf. Aber schon vom ersten Tag an

konnte die Anzahl schwerer Ischämien in der Kombinationsgruppe signifikant gesenkt werden. Der kombinierte Endpunkt trat in allen Gruppen (mit/ohne ST-Senkung oder positive Enzyme) seltener auf. Auch in einer Substudie der CURE-Studie, der PCI-CURE Studie, konnte der Endpunkt kardiovaskulärer Tod oder MI ab der Randomisierung bis zum Ende der Follow-up-Periode um 31 Relativprozent gesenkt werden ($p = 0,002$). Die CREDO-Studie schloß Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit und Ischämienachweis im Rahmen einer geplanten Intervention ein. Es wurde der Therapieeffekt einer Clopidogrelgabe vor oder zum Zeitpunkt der Intervention verglichen. Nach der Intervention bekamen alle Patienten einen Monat ASS plus Clopidogrel, beim Start eine loading dose von 300 mg. Anschließend wurde ASS gegen ASS plus Clopidogrel für weitere 11 Monate verglichen. In den ersten 28 Tagen zeigte sich für den Endpunkt Tod, MI oder Revaskularisation für die Gruppe mit der loading dose ein Therapievorteil mit einer RRR von 18,5 %, aber noch keine Signifikanz. War die loading dose mindestens 6–24 Stunden vor der Intervention verabreicht worden, zeigte sich eine RRR von 38,6 % ($p = 0,05$). Nach einem Jahr konnten MI, Insult und Tod um 27 Relativprozent zugunsten der Clopidogrel-Langzeittherapie gesenkt werden.

Eine Reihe von Studien sind noch auf dem Weg, um die Kombinationstherapie mit ASS plus Clopidogrel genauer zu untersuchen. So schließt die CCCS-2-Studie Patienten mit AMI ein, die VA-Cooperative-Studie Patienten mit Herzinsuffizienz, die CLARITY-Studie untersucht Patienten mit STEMI nach Fibrinolyse und die CHARISMA-Studie das atherothrombotische Risiko und dessen Beeinflussung, die ACTIVE-Studie beschäftigt sich mit Patienten mit chronischem und intermittierendem Vorhofflimmern, die MATCH-Studie schließlich vergleicht eine Therapie mit Clopidogrel vs. Clopidogrel plus ASS bei TIA und ischämischen Insult.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Huber ging auf die Frage der „**Thrombozytenaggregationshemmer mit und ohne orale Antikoagulation (OAK) in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen**“ ein. Die WARIS-Studie schloß Patienten mit AMI ein. In drei Armen erhielten die Patienten einmal nur 160 mg ASS pro Tag, im zweiten Arm wurde Warfarin mit einer INR zwischen 2,8 und 4,2 verabreicht, und im dritten Arm wurden 75 mg ASS täglich plus Warfarin mit einer INR zwischen 2,0 und 2,5 kombiniert. Die Nachbeobachtungszeit betrug vier Jahre. Tod, Reinfarkt und thromboembolischer Insult traten in der ASS-Gruppe bei 20 % auf, in der Warfarin-Gruppe bei 16,7 % und in der Kombinationsgruppe bei 15 %. Die Reduktion der Ereignisse im Vergleich der Kombinationsgruppe gegen ASS war hochsignifikant ($p = 0,0005$) zugunsten von Warfarin plus ASS.

Neben den oben beschriebenen gerinnungsaktiven Substanzen sind auch direkte Thrombininhibitoren in Verwendung. Auch die bekannten Substanzen wie Heparin und Heparin wirken über Thrombin. Fibrinogen geht eine Bindung mit der Exosite 1 des Thrombins ein, Heparin mit der Exosite 2, und eine neue Substanz, Melagatran, reagiert mit der Active site von Thrombin. Der Vorteil des Melagatran besteht darin, daß es freies und thrombusgebundenes Thrombin inhibiert. Zusätzlich wird die Neubildung von Thrombin behindert. Es hat eine vorhersagbare Pharmakodynamik und Pharmakokinetik und benötigt kein Routinemonitoring im Vergleich zur OAK.

In die ESTEEM-Studie wurden 1882 Patienten mit und ohne ST-Hebungsinfarkt eingeschlossen. Alle Patienten erhielten 160 mg ASS. Zusätzlich wurden Gruppen mit 2×24 mg, 2×36 mg, 2×48 mg, 2×60 mg Ximelagatran sowie eine Gruppe mit Placebo gebildet. Die Nachbeobachtungszeit betrug 6 Monate. Nach dieser Zeit konnten Tod, MI und neuerliche schwere Ischämien um 24 Relativprozent ($p = 0,0317$) zugunsten des Ximelagatrans gesenkt werden. Tod trat in der Placebogruppe bei 3,5 % und in der Ximelagatran-Gruppe mit 2×24 mg bei 3 % auf. Tod und MI wurden in der Placebogruppe bei 8,9 % und in der Therapiegruppe bei 7,8 % registriert. Der obige kombinierte Endpunkt kam bei 16,3 % (Placebo) vs. 12,1 % vor. Auch der sekundäre Endpunkt – Tod, MI, ischämischer Insult und neuerliche schwere Ischämie – betrug in der Placebogruppe 17,6 % und in der Verumgruppe 12,8 % ($p = 0,0055$). Schwere Blutungen waren in den verschiedenen Gruppen kaum unterschiedlich, bei leichteren Blutungen kam es zu einer Zunahme unter der Kombinationstherapie. Somit war Ximelagatran in Kombination mit ASS einer Therapie mit ASS alleine in Bezug auf Tod, MI und neuerliche schwere Ischämien überlegen, wobei keine Dosiswirkungsbeziehung bestand.

Ein weiterer Schwerpunkt war die Stellungnahme von **Prim. Univ.-Prof. Dr. Huber** zum Thema „**Vasoprotektion bei atherothrombotischem Risiko**“. Nach einer Plaqueruptur sind die Plaquespassivierung, um frühe thrombotische Ereignisse (Reinfarkt, kardialer Tod) zu minimieren, und die Plaquesmodifizierung, um die Plaque zu stabilisieren, wichtig. Statine stellen nach einem ACS die gestörte Endothelfunktion und die pathologische Reaktion von glatten Muskelzellen wieder her. Sie haben antiinflammatorische Effekte und reduzieren das Ausmaß einer entstehenden Thrombose. Weiters reduzieren sie die Konzentration von LDL-Cholesterin, von Chylomikronen, VLDL-Remnants und IDL-Cholesterin. Im Tierexperiment konnte Cerivastatin den Lipidkern reduzieren und die extrazelluläre Matrix verstärken. Gleichzeitig wurde die Anzahl der Entzündungszellen reduziert. In der HPS-Studie (Heart Protection Study) konnte die Anzahl von vaskulären Ereignissen (KHK, Insult, Revaskularisation) signifikant ($2p < 0,00001$) zugunsten von Simvastatin im Vergleich zu Placebo gesenkt werden. Dies galt für alle Altersklassen, selbst über 75jährige Patienten profitierten von einer Therapie, sowie für Männer und Frauen in gleichem Maße. Die Reduktion der Ereignisse war unabhängig von der Höhe des Ausgangscholesterins und des LDL-Cholesterins.

Angiotensin II (A II) wird aus Vorstufen gebildet und kommt insbesondere im Herz, im Gehirn, in den Nieren, den Gefäßen, den Testes, dem Uterus, den Nebennieren und in atherosklerotischen Plaques vor. A II bilden auch Makrophagen, Endothelzellen, Myozyten, Neurone, Mesangium- und Tubuluszellen. Ramipril zeigte im Vergleich zu Captopril und Enalapril eine stärkere ACE-Hemmung und bessere Gewebegängigkeit. Nach einer Endothelschädigung war das Ausmaß der Neointimabildung unter Ramipril im Vergleich zu NaCl, aber auch einem AT₁-Rezeptorblocker geringer.

A II beeinflusst über Zytokine (IL-6, IL-1, TNF- α) die Transkription von Matrixmetalloproteinase (MMP)-Genen, wodurch die Konzentration von MMP ansteigt. Diese bauen die extrazelluläre Matrix ab und erhöhen so das Risiko einer Plaqueruptur. ACE-Hemmer können dem entgegenwirken. Sie

reduzieren auch lokale Mediatoren (VCAM, ICAM, Zytokine) und wirken so antientzündlich, antithrombotisch (PAI-1 ↓), vasodilatierend (Bradykinin ↑, NO ↑) und beeinflussen Wachstumsfaktoren und somit das Gefäßremodelling. In der Sekundärprävention gilt daher für ASS die Dauertherapie, für Clopidogrel durchschnittlich 9 Monate (Hochrisikopatienten länger), Statine, ACE-Hemmer, AT₁-Blocker zeigen ein signifikantes Ergebnis nach einem Jahr. Betablocker werden bei Hypertonie und Tachykardie eingesetzt, Amlodipin vor allem bei Hypertonie und vasospastischer Komponente. Fragezeichen gelten noch für Glitazone und Fischöl.

Als weiteren Punkt wurde die Antikoagulation mit/ohne Rhythmisierung bei Vorhofflimmern behandelt. Klinische Prädiktoren eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern sind höheres Alter, St. p. Insult, Diabetes mellitus, Hypertonie, St. p. MI und Herzinsuffizienz. Bei einer Erstmanifestation spricht man von paroxysmalem Vorhofflimmern (selbstlimitierend) bei einer Episodendauer unter 7 Tagen meist unter 24 Stunden. Dieses kann immer wieder auftreten. Ein persistierendes Vorhofflimmern ist nicht selbstlimitierend mit einer Episodendauer gewöhnlich über 7 Tage. Auch dieses kann immer wieder auftreten. Bei einem permanenten Vorhofflimmern war die Kardioversion entweder nicht erfolgreich, oder sie wurde nicht versucht. Argumente für eine Rhythmisierung wären eine Steigerung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, bei Senkung der Mortalität. Ein Argument für eine reine Frequenzkontrolle ist eine Reduktion der Proarrhythmieeigung. Außerdem befinden sich nach einem Jahr trotz antiarrhythmischer Therapie nur ca. 50 % der Patienten im Sinusrhythmus.

Mit der Frage einer Rhythmus- versus Frequenzkontrolle beschäftigte sich die PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation)-Studie. 125 Patienten wurden im Hinblick auf eine Frequenzkontrolle mit Diltiazem und bezüglich einer Rhythmuskontrolle mit Amiodaron behandelt. In bezug auf Symptomverbesserung und Lebensqualität war nach einem Jahr kein Unterschied zu sehen. Die 6-Minuten-Gehstrecke war unter Amiodaron etwas länger (510 m vs. 570 m; $p = 0,012$), allerdings wiesen die Patienten unter Amiodaron wesentlich mehr Krankenhausaufenthalte auf (69 % vs. 24 %; $p = 0,001$). In die AFFIRM-Studie (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm) wurden 4060 Patienten über 65 Jahre mit nichtpermanentem Vorhofflimmern eingeschlossen. Das Follow-up betrug 3,5 Jahre. In diesem Zeitraum waren in der Rhythmuskontrollgruppe 20 % und in der Frequenzkontrollgruppe 15 % der Patienten verstorben. 7,3 % der Patienten unter Rhythmuskontrolle und 5,7 % unter Frequenzkontrolle erlitten einen Insult, was statistisch nicht unterschiedlich war, aber einen günstigen Trend in Richtung Frequenzkontrolle zeigte. Zu erwähnen ist, daß in der Frequenzkontrollgruppe 95 % Warfarin einnahmen, jedoch 68 % unterdosiert waren. In der Rhythmuskontrollgruppe nahmen 70 % Warfarin ein, von denen 78 % unterdosiert waren. Somit ist die Frequenzkontrolle mindestens ebenso gut wie die Rhythmuskontrolle.

In der RACE-Studie (Rate Control vs. Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation) nahmen 512 Patienten teil. Als Antiarrhythmika wurden Sotalol, Amiodaron und Flecainid verwendet, das Follow-up betrug 2 Jahre. Nach dieser Zeit waren in der Rhythmusgruppe nur mehr ca. 40 % im Sinusrhythmus. Tod und kardiale Ereignisse betragen bei

gleichzeitig erhöhtem Blutdruck in der Frequenzkontrollgruppe 17,3 % und in der Rhythmuskontrollgruppe 30,8 % ($p < 0,05$). Bei normalem Blutdruck fanden sich keine Unterschiede, ebenso im Hinblick auf Blutungen, Embolien, Herzinsuffizienz oder in der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation. Somit war eine Rhythmuskontrolle nicht zur Senkung der Mortalität, des Schlaganfalles, aber auch nicht wegen des Verzichtes auf Marcoumar indiziert. Allenfalls können die Leistungsfähigkeit und das subjektive Wohlbefinden gebessert werden. In der SPAF-Studie (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) wurde eine Warfarintherapie gegen Placebo bei Patienten mit Vorhofflimmern verglichen. Unter Warfarin zeigte sich nach nicht ganz 2 Jahren eine signifikante Reduktion von ischämischen Insulten oder systemischer Embolisierung (RRR = 67 %; $p = 0,01$).

In der SPAF-II-Studie wurde Warfarin (INR 2,0–4,5) gegen ASS (325 mg/d) verglichen. Ein ischämischer Insult oder systemische Embolien waren zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich, egal ob Patienten unter oder über 75 Jahre beurteilt wurden. In der SPAF-III-Studie wurden 1044 Patienten mit Vorhofflimmern und zusätzlich noch mehr als einem Risikofaktor (Herzinsuffizienz, fractional shortening < 25 %, systolischer Blutdruck > 160 mmHg und Frauen über 75 Jahre) eingeschlossen. Warfarin INR 1,2–1,5 (fixe Dosis: 2 mg/d) plus ASS 325 mg/d wurden gegen Warfarin INR 2,0–3,0 verglichen. Der direkte orale Thrombinantagonist Ximelagatran wurde in den Studien SPORTIF II bis IV zur Dosisfindung und Wirksamkeit untersucht. In die SPORTIF-III-Studie wurden 3407 Patienten mit nichtvalvulärem persistierendem (> 90 %) Vorhofflimmern und mindestens einem weiteren Risikofaktor für Schlaganfall eingeschlossen, wobei Warfarin (INR: 2,0–3,0) gegen 2×36 mg Ximelagatran täglich verglichen wurde. Die durchschnittliche Behandlungsdauer lag bei 17 Monaten. Es handelt sich um eine Non-Inferiority-Studie. In der Warfarin-Gruppe lagen 66 % bei einer INR zwischen 2,0 und 3,0, bei 14 % war die INR > 3 und bei 20 % war die INR < 2,0. Die Anzahl der Schlaganfälle und systemischen Thromboembolien (intention to treat population) war nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,10$), es zeigte sich aber ein Trend zugunsten von Ximelagatran. Die Evaluation der On-treatment-Gruppe wies aber einen Vorteil für Ximelagatran nach (1,3 %/Jahr vs. 2,2 %/Jahr; RRR = 41 %; $p = 0,018$). Die Anzahl von intrakraniellen und schweren Blutungen unterschied sich nicht, der kombinierte Endpunkt – leichte und schwere Blutungen – wies für Warfarin 29,5 % und für Ximelagatran 25,5 % ($p = 0,007$) aus.

Als weiteren Punkt besprach **Prim. Univ.-Prof. Dr. Huber** die „**Antikoagulation bei Klappenvitien und in der Schwangerschaft**“. Coumarine sind zwischen der 6. und der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) kontraindiziert. Ab der 13. SSW bis 2 Wochen vor der Geburt ist eine OAK möglich. UFH, LMWH und ASS sind während der Schwangerschaft unproblematisch, Fibrinolytika sind während der Schwangerschaft sowie bis 1 Woche *post partum* kontraindiziert. Bei Verabreichung von UFH muß die aPTT zweifach verlängert sein. Sollten LMWH verwendet werden, müßte dies in therapeutischer Dosierung geschehen (keine gute Datenlage).

Bei Implantation einer Bioprothese ohne Vorhofflimmern wird eine OAK mit einer INR zwischen 2,0 und 3,0 für 3 Monate verabreicht. Doppelflügelklappen in Aortenposition sollen

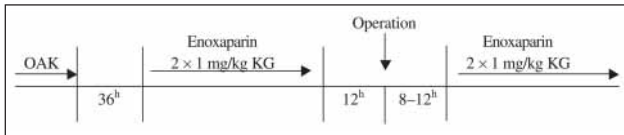


Abbildung 1: Management chirurgischer Eingriffe bei Patienten mit Klappenventilen

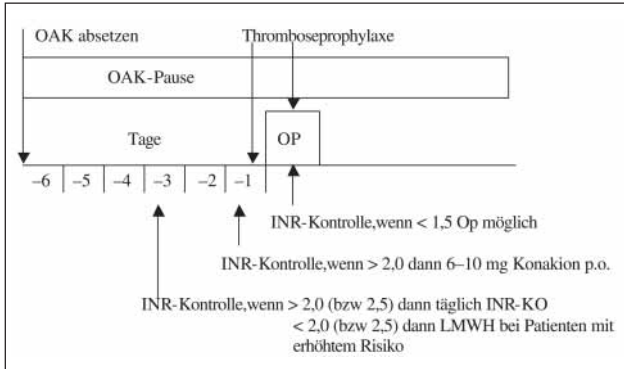


Abbildung 2: Unterbrechung der Therapie mit Phenprocoumon – präoperatives Vorgehen

eine INR von 2,0–3,0 und Kugelklappen eine INR von 2,5–3,5 plus 100 mg ASS täglich aufweisen. Bei mechanischen Klappen in anderen Positionen müssen INR-Werte von 2,5–3,5 erreicht werden. Generell steigt das Risiko für einen ischämischen und hämorrhagischen Insult bei einer INR von 4–5 leicht, darüber steil an. Bei mechanischen Doppelklappen und Klappen in Mitralposition steigt das Insultrisiko unter einer INR von 3,0 an, in Aortenposition erst unter 2,0. Das geringste Insultrisiko weisen Doppelflügelklappen, gefolgt von Kipp-scheibenklappen auf. Ein hohes Risiko haben Kugelventilklappen. Das therapeutische Fenster für Patienten > 70 Jahre ist sehr klein. Unter einer INR zwischen 3,0–4,0 und darüber steigt das Insultrisiko deutlich an.

Bei kleineren chirurgischen Eingriffen (Zahnextraction, Hautbiopsie usw.) braucht die OAK nicht unterbrochen werden, es genügt eine Absenkung der INR auf 2,5. Es gibt nur wenige Daten zur Vorgangsweise bei Patienten mit künstlichen Herzklappen und großen Operationen. Die perioperative Therapie mit LMWH sollte in therapeutischer Dosis erfolgen.

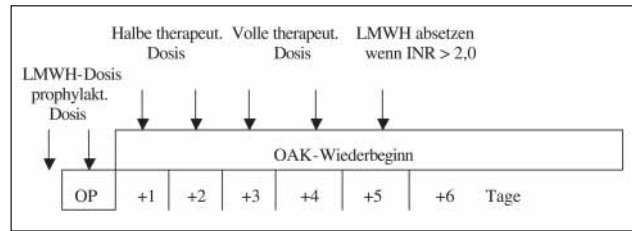


Abbildung 3: Unterbrechung der Therapie mit Phenprocoumon – postoperatives Vorgehen; erhöhtes Risiko (St. p MI, VTE, PE)

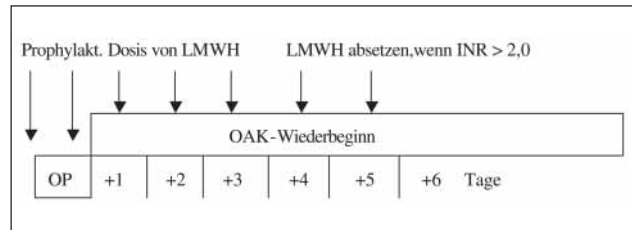


Abbildung 4: Unterbrechung der Therapie mit Phenprocoumon – postoperatives Vorgehen; normales Embolierisiko

Bei Patienten unter OAK ohne künstliche Herzklappen, die einer Operation unterzogen werden, sollte Phenprocoumon 6 Tage vor der Operation abgesetzt werden. Die erste INR-Kontrolle soll am 3. Tag vor der Operation erfolgen. Bei Acenocoumarol muß die INR-Kontrolle schon 2 Tage nach dem Absetzen erfolgen. Perioperativ werden LMWH in prophylaktischer Dosis verabreicht, wobei die letzte Gabe 8–12 Stunden vor der Operation erfolgen sollte. Das prä- und postoperative Vorgehen ist den Abbildungen 1–4 zu entnehmen.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Karl Mulac
 II. Interne Abteilung mit Kardiologie, Nephrologie,
 Angiologie, Intensivmedizin
 a.ö. Krankenhaus Wiener Neustadt
 2700 Wiener Neustadt, Corvinusring 3–5
 E-Mail: interne2@kh-wrn.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)