

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Bivalirudin

Rupprecht HJ

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2005; 12

(5-6), 144-145

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



ÖKG
Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Bivalirudin

H.-J. Rupprecht

■ Zusammenfassung

Thrombin nimmt eine zentrale Stellung in der Pathogenese arterieller Thrombosen ein. Im Gegensatz zu den Heparinen zeichnen sich direkte Thrombininhibitoren durch ihre Fähigkeit aus, auch bereits im Thrombus gebundenes Thrombin zu inaktivieren. Die fehlende Bindung an Plasmaproteine und damit stabilere Antikoagulation ist ebenfalls von Vorteil. Auch besteht kein Risiko für das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie. Bivalirudin zeichnet sich gegenüber den rekombinanten Hirudinen durch eine kürzere Halbwertszeit und den Abbau durch endogene Peptidasen aus. In zwei großen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studien führte Bivalirudin zu einer hochsignifikanten Reduktion schwerer Blutungskomplikationen. Die antithrombotische Aktivität im Hinblick auf typische Ischämieendpunkte war dabei der Standardtherapie mit Heparin vergleichbar. Die einfache Handhabung und das deutlich geringere Blutungsrisiko bei gleich guter Effektivität im Hinblick auf ischämische Endpunkte sprechen für den Einsatz von Bivalirudin im Rahmen von Koronarinterventionen.

■ Einleitung

Thrombin spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der akuten Koronarthrombose, nach spontaner Plaqueruptur oder im Rahmen von Koronarinterventionen [1]. Durch die Freisetzung von Tissue-Faktor nach einer Gefäßwandverletzung wird die Gerinnungskaskade und damit die Bildung von Thrombin in Gang gesetzt. Dabei ist Thrombin einerseits für die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin und damit für die Stabilisierung des zunächst plättchenreichen Thrombus verantwortlich. Darüber hinaus wird das weitere Thrombuswachstum durch eine thrombininduzierte Aktivierung von Gerinnungsfaktoren (Faktor V, VIII, XI) sowie eine Thromboxan-A₂-unabhängige Plättchenaktivierung gefördert [2]. An Fibrin oder subendotheliale Matrix gebundenes Thrombin ist resistent gegenüber einer Inaktivierung durch den Heparin-ATIII-Komplex. Auch kann die thrombininduzierte Plätt-

chenaktivierung nicht durch Acetylsalicylsäure blockiert werden [2].

■ Direkte Thrombininhibitoren

Mit der Entwicklung der direkten Thrombinhemmer kann das Enzym direkt gehemmt werden. Darüber hinaus besitzen direkte Thrombininhibitoren eine hohe Affinität auch für fibrin gebundenes Thrombin und sind aufgrund ihrer im Vergleich zu den Heparinen geringeren Bindung an Plasmaproteine gut steuerbar. Das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie ist nicht zu befürchten (Tab. 1). Das natürliche Hirudin aus dem Speichel des Blutegels (n-Hirudin) ist ein aus 65 Aminosäuren bestehendes Polypeptid, das an Tyrosin an Position 63 sulfatiert ist. Die rekombinanten Hirudine (r-Hirudin) Lepirudin und Desidurin sind an Position 63 nicht sulfatiert. Beim Bivalirudin handelt es sich um ein aus 20 Aminosäuren bestehendes Polypeptid [2]. Darüber hinaus sind kleinmolekulare, synthetisch hergestellte, direkte Thrombininhibitoren, wie Efgatran, Inogatran, Melagatran und Argatroban, in der klinischen Evaluation.

Die rekombinanten Hirudine und Bivalirudin binden mit hoher Affinität im Verhältnis 1:1 an Thrombin. Bivalirudin zeichnet sich gegenüber den rekombinanten Hirudinen durch eine kurze Halbwertszeit aus (Tab. 2). Von besonderer Bedeutung ist, daß Bivalirudin im Gegensatz zu den rekombinanten Hirudinen nicht renal, sondern vornehmlich über endogene Peptidasen abgebaut wird und damit der Einsatz bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sicherer ist. Während Argatroban nur an der aktiven Thrombin-Domäne bindet, verdrängen bivalente Thrombininhibitoren wie r-Hirudin oder Bivalirudin Fibrin vom Thrombin (Abb. 1).

■ Bivalirudin-Studien

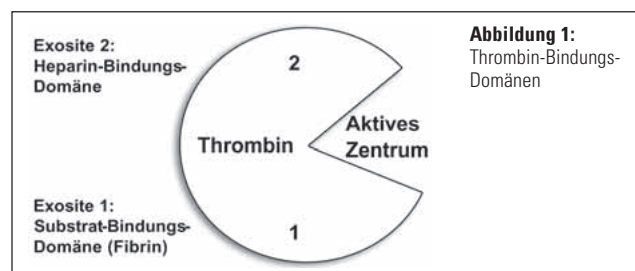
In der BAT-Studie wurde Bivalirudin im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin bei 4098 Patienten im Rahmen einer Koronarintervention bei instabiler Angina oder Postinfarktangiina getestet [3]. Der kombinierte primäre Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, eilige Zielgefäßrevaskularisation während der Hospitalphase) war in beiden Therapiegruppen vergleichbar (12,2 % UFH versus 11,4 % Bivalirudin). Überraschenderweise fand sich aber eine hochsignifikante Reduktion schwerer Blutungskomplikationen im Bivalirudin-Arm (9,8 % versus 3,8 %; p < 0,001). Eine spätere Reanalyse der Studie nach dem Intention-to-treat-Prinzip, zusätzlicher Auswertung von Patienten mit initial noch fehlenden Daten sowie einem modi-

Tabelle 1: Vorteile von direkten Thrombinhemmern gegenüber Heparinen

- Kein AT-III als Co-Faktor erforderlich, direkte Thrombinhemmung
→ Inaktivierung auch von fibrin gebundenem Thrombin, damit Wirkung auch im Thrombus
- Kaum Bindung an Plasmaproteine, keine Inaktivierung durch PF 4
→ Stabile Antikoagulation
- Kein Risiko für HIT

Tabelle 2: Vergleich von direkten Thrombininhibitoren

	r-Hirudin	Bivalirudin	Argatroban
Molekulargewicht	7000	1980	527
Interaktion mit Thrombin	Aktives Zentrum + Exosite 1	Aktives Zentrum + Exosite 1	Aktives Zentrum
Elimination	Renal	Proteolyse (Renal)	Hepatisch
Plasma-HWZ (Min.)	60	25	45



fizierten primären Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, eilige Zielgefäßbrevaskularisation bis Tag 7) ergab neben der weiterhin vergleichbaren Reduktion von Blutungskomplikationen jetzt auch einen signifikanten Behandlungsvorteil für den primären Endpunkt (7,9 % versus 6,2 %; $p = 0,04$) [4]).

In der REPLACE-2-Studie wurden zwei unterschiedliche Therapieregime bei 6010 Patienten im Rahmen einer Koronarintervention randomisiert und doppelblind verglichen [5]. In einem Therapiearm erhielten die Patienten unfractioniertes Heparin und routinemäßig auch einen Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblocker. Im Vergleichsarm wurden die Patienten mit Bivalirudin behandelt. Ein GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonist wurde nur im Rahmen einer Bail-out-Situation zusätzlich gegeben. Dies war nur bei 7,2 % der Patienten im Bivalirudin-Arm der Fall. Der kombinierte primäre Endpunkt (Tod, Myokardinfarkt, schwere Blutungskomplikationen während der Hospitalphase) wurde von 10 % der Patienten im Heparin-Arm und von 9,2 % der Patienten im Bivalirudin-Arm erreicht. Der sekundäre Ischämieendpunkt (Tod, Myokardinfarkt, eilige Zielgefäßbrevaskularisation) war mit 7,1 % im Heparin- und 7,6 % im Bivalirudin-Arm nicht signifikant unterschiedlich. Die Rate an schweren Blutungskomplikationen war mit 4,1 % im Heparin- gegenüber 2,4 % im Bivalirudin-Arm hochsignifikant reduziert worden ($p < 0,001$). Das etwas ungünstigere Abschneiden für den sekundären Ischämieendpunkt war ausschließlich auf eine geringfügig höhere Rate an Myokardinfarkten ohne ST-Streckenhebung (6,2 % versus 7,0 %) zurückzuführen. Dennoch war die 1-Jahres-Mortalität mit 1,9 % im Bivalirudin-Arm gegenüber 2,5 % im Heparin-Arm deutlich geringer.

Damit konnte in zwei großen Multicenterstudien das signifikant geringere Blutungsrisiko bei vergleichbarer antiischämischer Wirksamkeit für Bivalirudin dokumentiert werden.

■ Leitlinien

Sowohl die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie als auch nationale Leitlinien werden den Einsatz von Bivalirudin im Rahmen von Koronarinterventionen berücksichtigen. Bivalirudin ist seit dem Jahr 2000 in den USA für die Koronarintervention zugelassen. Die europäische Zulassung erfolgte im September 2004 für den Einsatz im Rahmen von Koronarinterventionen. Die jüngsten Leitlinien der Chest Physicians sehen eine Klasse-IA-Indikation für den Einsatz von Bivalirudin dann vor, wenn keine GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten verwendet werden [6]. Bei Patienten, bei denen auch ein GPIIb/IIIa-Rezeptorblocker zum Einsatz kommt, sollte differenziert werden, ob es sich um Patienten mit niedrigem oder hohem Blutungsrisiko handelt. Für Patienten mit hohem Blutungsrisiko wurde eine Klasse-IB-Empfehlung für die Gabe von Bivalirudin ausgesprochen. Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko kann nach Meinung der Chest Physicians sowohl Bivalirudin als auch unfractioniertes Heparin zum Einsatz kommen (IB-Empfehlung).

■ Klinischer Einsatz

Bivalirudin wird in einer Dosis von 0,75 mg/kg Körpergewicht intravenös als Bolus, gefolgt von einer intravenösen Dauerinfusion mit 1,75 mg/kg/h für die Dauer des Eingriffs und bis zu vier Stunden postinterventionell gegeben. Bei mit

Heparinen vorbehandelten Patienten sollte mit dem Therapiebeginn mindestens 30 Minuten nach Gabe von unfractioniertem Heparin i. v. sowie mindestens 8 Stunden nach subkutaner Applikation eines niedermolekularen Heparins gewartet werden. Die durchschnittliche ACT beträgt 5 Minuten nach Bolusgabe ca. 365 ± 100 s. Falls die ACT unter 225 s beträgt, sollte ein weiterer Bolus von 0,3 mg/kg appliziert werden. Bei einer ACT über 225 s ist keine weitere Kontrolle erforderlich, falls eine Bivalirudininfusion gegeben wird. Die Schleuse kann zwei Stunden nach Infusionsende ohne ACT-Kontrolle entfernt werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30–60 ml/min) kann der Bolus in unveränderter Form bei reduzierter Dosis der Dauerinfusion (1,4 mg/kg/h) appliziert werden. Bei einer GFR unter 30 ml/min oder Dialysepflichtigkeit besteht eine Kontraindikation. Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wie für die meisten Antikoagulantien ist ein spezifisches Antidot nicht verfügbar. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit (25 Minuten) kommt es auch im Falle von Blutungskomplikationen zu einer raschen spontanen Normalisierung des Gerinnungsstatus. Sowohl ACT als auch aPTT, Thrombinzeit und Prothrombinzeit sowie die INR werden durch Bivalirudin verlängert.

■ Ausblick

In der derzeitigen laufenden ACUITY-Studie wird bei über 13.800 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung der Einsatz von Bivalirudin im Vergleich zu unfractioniertem Heparin oder Enoxaparin sowie in unterschiedlichen Szenarien in bezug auf die Verwendung von GPIIb/IIIa-Rezeptorblockern untersucht.

■ Fazit

Mit Bivalirudin steht ein innovativer Therapieansatz für die Koronarintervention zur Verfügung, der sich durch eine vergleichbare Effektivität wie die klassische Therapie mit unfractioniertem Heparin sowie ein signifikant geringeres Blutungsrisiko und einfache Handhabung auszeichnet.

Literatur:

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242–50.
2. Weitz J, Buller HR. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1004–11.
3. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, Ahmed WH, Meckel CR, Chaitman E, Maraganore J, Deutsch E, Adelman B. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. *Hirulog Angioplasty Study Investigators. N Engl J Med* 1995; 333: 764–9.

4. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: Final report reanalysis of Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001; 142: 929–31.

5. The REPLACE-2 Investigators. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention. *J Am Med Assoc* 2003; 289: 853–63.

6. The American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention. *Chest* 2004; 126: 576–99.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Rupprecht
Abteilung Innere Medizin – Kardiologie
GPR-Klinikum Rüsselsheim
D-65428 Rüsselsheim, August-Bebel-Straße 59
E-Mail: hj.rupprecht@gp-ruesselsheim.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

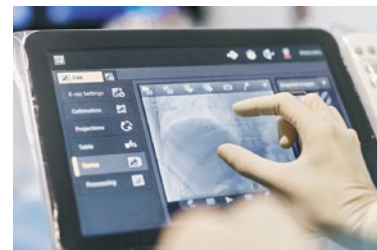
[Medizintechnik-Produkte](#)



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](#)