

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Kongreßbericht: Symposium

"Antithrombotic Therapy in PCI" im

Rahmen des Meetings "Coronary

Reperfusion and Secondary

Prevention" 9.-14. April 2005

Oberlech

Höchtl T

Journal für Kardiologie - Austrian

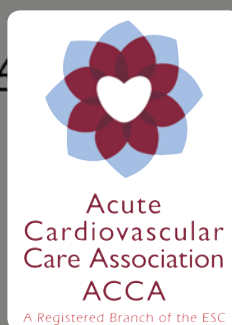
Journal of Cardiology 2005; 12

(9-10), 254-257

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, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Journal für Kardiologie

Zeitschrift für Gefäßmedizin



Journal für Hypertonie

Symposium „Antithrombotic Therapy in PCI“ im Rahmen des Meetings „Coronary Reperfusion and Secondary Prevention“, 9.–14. April 2005, Oberlech

Th. Höchtel

Wie schon in den vergangenen Jahren fand auch 2005 das Meeting „Coronary Reperfusion and Secondary Prevention“ in Oberlech, Vorarlberg, statt. Organisiert durch **Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber**, Vorstand der 3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme des Wilhelminenspitals der Stadt Wien, trafen sich Spezialisten der Kardiologie aus Europa, den USA und Kanada, um über die neuesten Erkenntnisse auf dem Gebiet des akuten Koronarsyndroms zu referieren und zu diskutieren. Vor allem die antithrombotische Medikation und verschiedene Verfahren der interventionellen Kardiologie wurden schwerpunktmäßig behandelt. In einem Symposium unter dem Vorsitz von **Univ.-Prof. Dr. med. Freek W. A. Verheugt** (Nijmegen, NL) wurde ein Überblick zur antithrombotischen und antiaggregatorischen Therapie bei Koronarinterventionen gegeben.

Als erster Redner in dieser Sitzung präsentierte **Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Rupprecht** (Düsseldorf) Daten zu Bivalirudin – eine relativ neue Substanz, welche in absehbarer Zeit ein Umdenken in der antithrombotisch-medikamentösen Behandlung von Patienten mit akutem koronarem Syndrom einleiten könnte. Am Beginn des akuten Koronarsyndroms (ACS) steht die Ruptur einer Plaque in der Gefäßwand mit einer daraus resultierenden starken Aktivierung der Gerinnung. Endprodukt der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade ist Thrombin, welches in weiterer Folge sowohl die Aggregation der Thrombozyten zu einem plättchenreichen Thrombus veranlaßt als auch Fibrinogen zu Fibrin aktiviert, welches das entstandene Gerinnsel stabilisiert. Somit – so Prof. Rupprecht – spielt Thrombin eine zentrale Rolle bei der antithrombotischen Behandlung der Patienten mit ACS.

Genau hier setzt Bivalirudin als direkter Hemmer dieses wichtigen Gerinnungsfaktors ein. Die bisher am häufigsten verwendeten Substanzen zur Hemmung der plasmatischen Gerinnung – unfractioniertes Heparin (UFH) und niedermolekulare Heparine (LMWH) – zählen zu den indirekten Thrombininhibitoren. UFH beispielsweise muß zuerst an Antithrombin III (AT III) binden, um anschließend im Komplex seine Hemmung des Thrombins ausüben zu können. LMWH wiederum besitzen eine relativ geringe Affinität zu AT III und hemmen in erster Linie den Gerinnungsfaktor Xa, der somit die Aktivierung von Thrombin nicht mehr durchführen kann. Bivalirudin dockt selbständig an zwei Stellen des Thrombins an (Exosite 1 und aktives Zentrum) und wird im Gegensatz zu der vom Blutegel stammenden Muttersubstanz Hirudin durch endogene Peptidasen gespalten. Die Spaltprodukte werden anschließend durch Fibrinogen verdrängt und teilweise über die Niere ausgeschieden. Diese Eigenschaft der kovalenten, effektiven, aber reversiblen Hemmung, zusammen mit einer Halbwertszeit von 25 Minuten, macht Bivalirudin sehr gut steuerbar. Vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist

eine Dosisreduktion nicht in dem Maße wie bei UFH oder LMWH erforderlich, wie eine Metaanalyse von drei Studien ergab. Wie Prof. Rupprecht in seinem Vortrag veranschaulichte, besitzt Bivalirudin viele Vorteile gegenüber den Heparinen: Inaktivierung durch Heparinasen, individuell verschiedene unspezifische Proteinbindungen und damit Neutralisierung der Wirkung oder das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II), sind für Bivalirudin genauso kein Thema wie auch die *in vitro* durch Heparin induzierbare Thrombozytenaktivierung. Der größte Pluspunkt für Bivalirudin bleibt die Tatsache, daß es im Gegensatz zu den Heparinen auch das im Thrombus befindliche Thrombin inhibieren kann. Weiters besteht keine Notwendigkeit für ein Monitoren der „activated clotting time“ (ACT) im Herzkatheter, wie für Heparin häufig durchgeführt, um eine möglichst hohe Effektivität bei gleichzeitig geringem Blutungsrisiko erreichen zu können.

Nach diesem Überblick über die allgemeinen Eigenschaften des direkten Antithrombins folgte eine Übersicht über die wichtigsten Studien mit Bivalirudin:

Die **BAT-Studie** (Bivalirudin Angioplasty Trial) untersuchte die Wirksamkeit von Bivalirudin (Bolus: 1 mg/kg KG; Infusion: 2,5 mg/kg KG/h für 4 Stunden) vs. unfractioniertes Heparin in hoher Dosierung (Bolus: 175 U/kg KG; Infusion: 15 U/kg KG/h für bis zu 24 Stunden) bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, bei denen eine PCI geplant war. Bivalirudin führte zu einer signifikanten Reduktion im Auftreten des primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, dringende Revaskularisierung nach 7 Tagen) wie auch im Auftreten von schweren Blutungskomplikationen (Abb. 1).

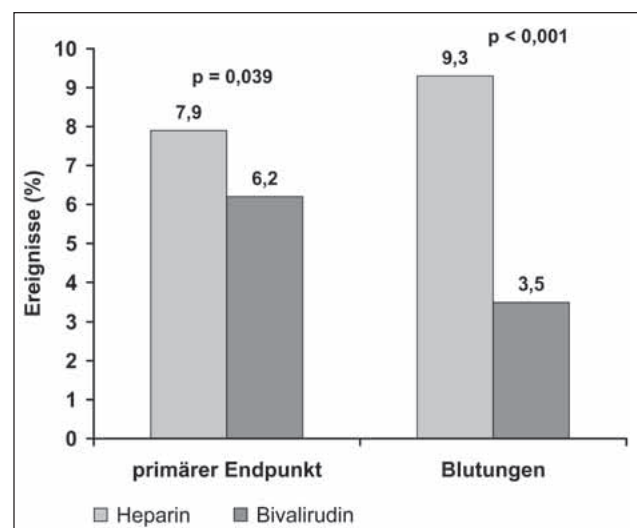


Abbildung 1: Ergebnisse der BAT-Studie

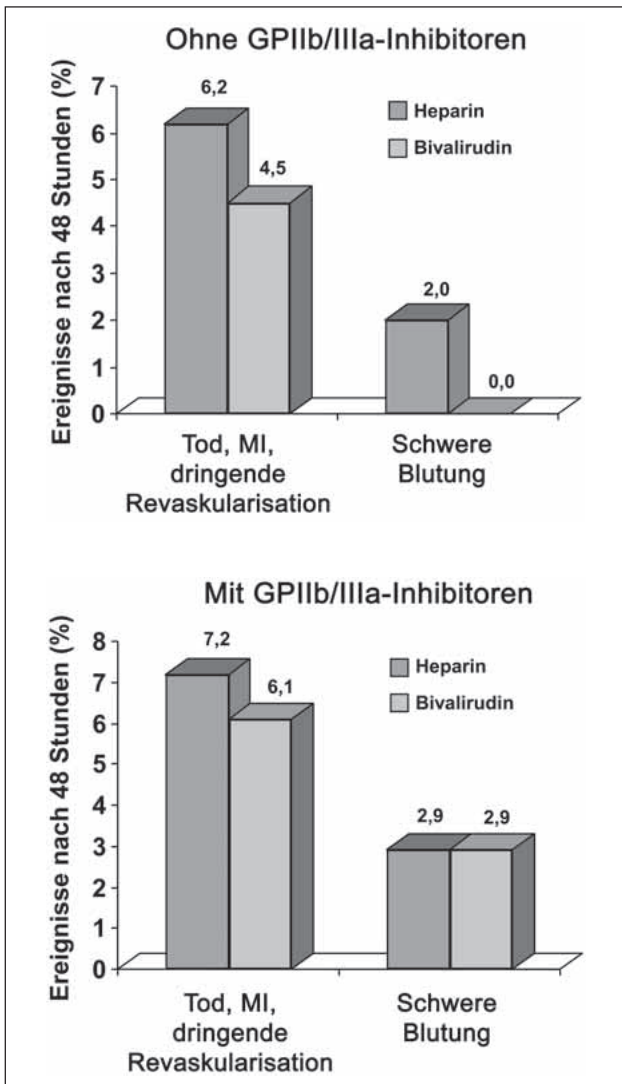


Abbildung 2: Ergebnisse der REPLACE-1-Studie

Die **REPLACE-1-Studie** verglich Heparin in üblicher Dosierung (Bolus 60–70 U/kg) gegenüber Bivalirudin (Bolus: 0,75 mg/kg; Infusion: 1,75 mg/kg KG/h für die Dauer der PCI). Bereits vor Randomisierung entschied sich der Interventionist für oder gegen die Verwendung eines GPIIb/IIIa-Rezeptorinhibitoren. Die Ergebnisse zeigten die Überlegenheit von Bivalirudin hinsichtlich des Auftretens des kombinierten Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, dringende Revaskularisierung) innerhalb der ersten 48 Stunden nach Randomisierung (5,6 % vs. 6,9 %; $p = 0,4$) sowie vor allem eine Reduktion des Auftretens von Blutungskomplikationen (2,1 % vs. 2,7 %; $p = 0,52$). Während die protektive Effektivität von Bivalirudin in bezug auf den Endpunkt unabhängig von der Verwendung eines GPIIb/IIIa-Blockers nachzuweisen war, zeigte sich bei Betrachtung der Blutungskomplikationen der Vorteil für den direkten Thrombinhemmer nur, wenn kein GPIIb/IIIa-Blocker eingesetzt wurde (Abb. 2).

Zur Zulassung in Europa führte die **REPLACE-2-Studie**, welche unfraktioniertes Heparin in fixer Kombination mit GPIIb/IIIa-Rezeptorinhibitoren gegen Bivalirudin verglich. Im Bivalirudin-Arm lag die Entscheidung zur Verwendung eines GPIIb/IIIa-Inhibitors beim Interventionisten (in „Bail-

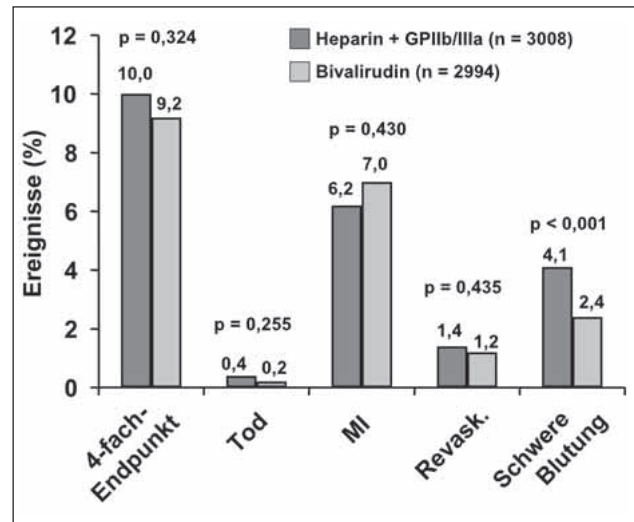


Abbildung 3: Ergebnisse der REPLACE-2-Studie

out“-Situationen 7,2 %). In dieser Studie erreichte Bivalirudin eine vergleichbare Effektivität in der Reduktion von Tod, Myokardinfarkt und dringender Revaskularisierung bei wiederum signifikant erniedrigten Blutungskomplikationen (Abb. 3). In einer Langzeitbeobachtung der Studienteilnehmer über 12 Monate zeigte sich eine hochsignifikante Reduktion der Mortalität durch Bivalirudin vor allem für ältere, instabile und niereninsuffiziente Patienten genauso wie für Diabetiker und Personen, die bereits mit einem anderen Antithrombin (UFH, LMWH) vorbehandelt wurden (Abb. 4). Prof. Rupprecht präsentierte auch Daten zu Bivalirudin in Verbindung mit Lysetherapie beim akuten Infarkt: **HERO-1** ergab dieselbe Effektivität und Sicherheit für Bivalirudin wie für UFH in Kombination zur Lysetherapie mit Streptokinase. Die Ergebnisse der bisherigen Studien brachten Bivalirudin bereits einen fixen Platz in den PCI-Guidelines der ESC 2005 (Class IIa, Level C als Ersatz für UFH oder LMWH zur Verringerung von Blutungskomplikationen; Class Ic als Ersatz für UFH bei Patienten mit HIT II bzw. HIT-II-Anamnese). Daten der **ACUTY-Studie** (Bivalirudin als Akuttherapie in der Indikation des ACS ohne ST-Hebung) werden für Ende des Jahres erwartet. Informationen zu Bivalirudin im akuten ST-Hebungsinfarkt wird die **HORIZONS-Studie** liefern. Prof. Rupprecht beendete seinen Vortrag mit der Vermutung, daß Bivalirudin in Europa eine ähnliche Bedeutung wie in den USA erreichen könnte, wo der direkte Thrombinhemmer bereits einen Marktanteil von 30 % erreicht hat.

Als nächster Vortragender erläuterte **Univ.-Prof. Dr. med. Harald Darius** (Berlin) die **SYNERGY-Studie** und deren Bedeutung für den klinischen Alltag. Zahlreiche Studien zeigten für Enoxaparin – das mit Abstand am häufigsten in der Kardiologie verwendete LMWH – eine höhere Effektivität im Vergleich zu UFH hinsichtlich Reduktion von Todesfällen und Myokardinfarkten bei erhöhtem Risiko für leichtere Blutungen (ESSENCE, TIMI-11-B, A to Z, INTERACT). Zur Sicherheit der Verwendung von Enoxaparin im Katheterlabor gab es lange Zeit keine Daten, bis die Ergebnisse der SYNERGY-Studie präsentiert wurden. Erstmals zeigte sich für Enoxaparin kein Vorteil gegenüber UFH (14,5 % vs. 14,0 %; Ergebnisse nicht signifikant) bei erhöhten Transfu-

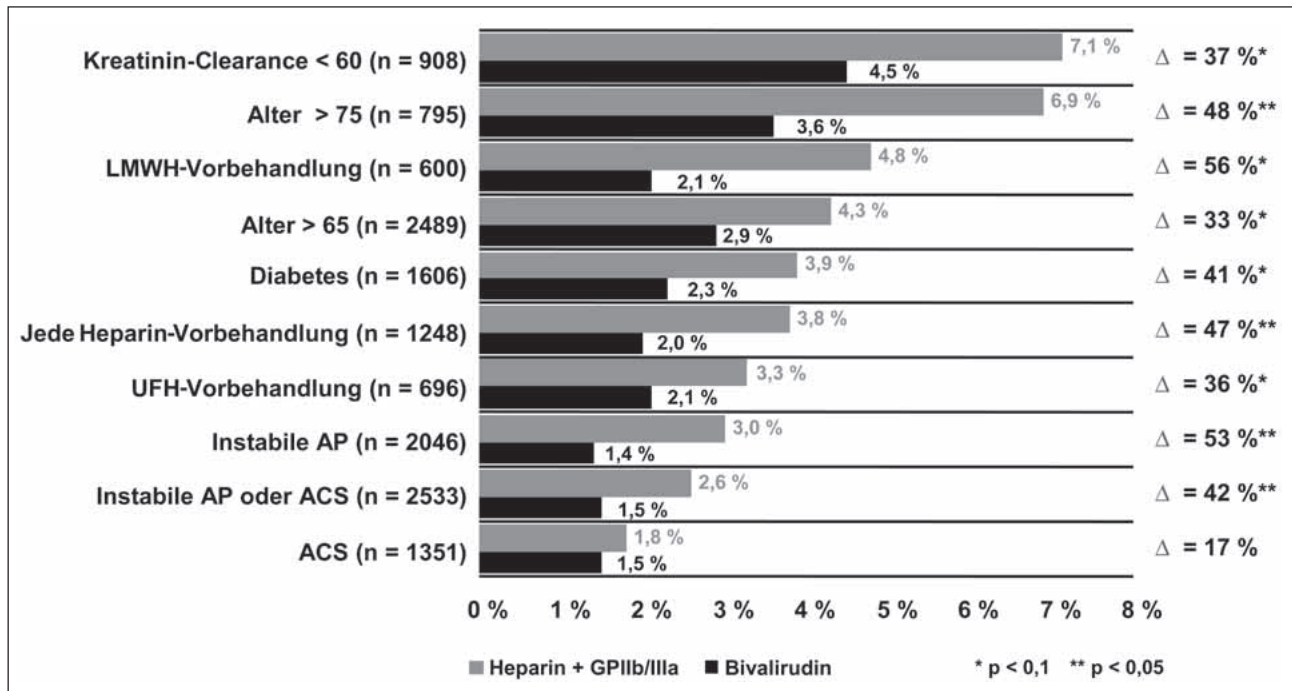


Abbildung 4: Mortalität nach 12 Monaten in der REPLACE-2-Studie (Subgruppenanalyse)

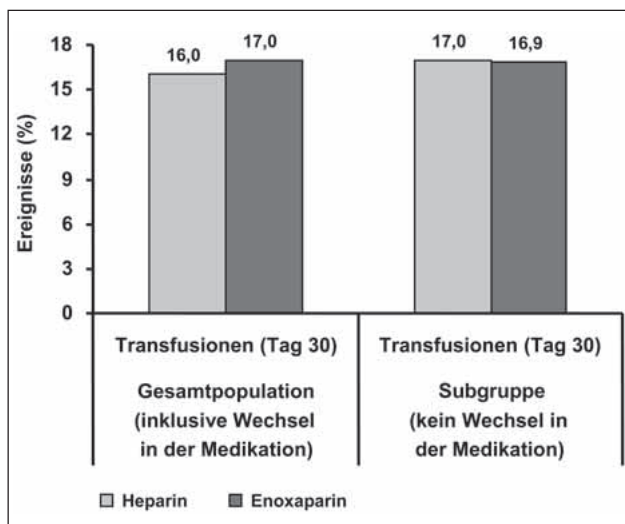


Abbildung 5: Ergebnisse der SYNERGY-Studie

sionszwischenfällen (17 % vs. 16 %). Bei genauerer Analyse fiel aber auf, daß etwa die Hälfte aller Patienten sowohl Enoxaparin als auch UFH erhielten, da auch Patienten eingeschlossen werden konnten, die schon das jeweils andere Antithrombin erhalten hatten. Darüber hinaus wurde bei einem Teil der Patienten – wenn auch laut Studienprotokoll untersagt – im Katheterlabor von Enoxaparin auf UFH gewechselt. Eine Subanalyse nur jener Patienten, die keinen Wechsel von UFH auf Enoxaparin oder umgekehrt durchmachten, ergab den erwarteten Vorteil für Enoxaparin (18%ige relative Risikoreduktion) bei nichterhöhten Blutungskomplikationen (Abb. 5). Die Bedeutung für den klinischen Alltag – so Prof. Darius – liegt somit in der Vermeidung des Wechsels zwischen LMWH und UFH, um den Patienten einerseits zwar effektiv zu behandeln, andererseits aber das Blutungsrisiko möglichst gering zu halten.

Als dritter Referent stellte **Priv.-Doz. Dr. med. Uwe Zeymer** (Ludwigshafen) den synthetischen GPIIb/IIIa-Inhibitor Eptifibatid vor, der schon in der **IMPACT-Studie** seine Wirksamkeit bewiesen hat. Mit einem Wirkungseintritt von etwa 5 Minuten und einer Halbwertszeit von 2,5 h findet Eptifibatid bei Patienten mit instabiler Angina pectoris in der Wartezeit auf die notwendige PCI („Upstream“-Therapie) immer mehr Verwendung. Derzeit untersucht die **EARLY-ACS-Studie**, ob die zusätzliche Gabe von Eptifibatid zu UFH bzw. LMWH einen signifikanten Vorteil für Hochrisikopatienten erzielt. Verabreicht wird Eptifibatid in Form eines intravenösen Doppelbolus (2 × 180 mg/kg KG im Abstand von 10 Minuten), gefolgt von einer Infusion (2,0 mg/kg KG/Min.) unmittelbar nach der ersten Bolusgabe für die Zeit bis zur Koronarangiographie, im Fall einer PCI bis zu 24 Stunden danach. Diese Dosierung wurde in der **ESPRIT-Studie** erstmals getestet. Nebenwirkungen, wie Blutungen oder Thrombozytopenien, sind laut Priv.-Doz. Zeymer bei dem synthetischen GPIIb/IIIa-Inhibitor Eptifibatid seltener zu erwarten als bei Abciximab.

Zum Abschluß der Nachmittagssitzung präsentierte **Univ.-Prof. Dr. med. Freek W. A. Verheugt** Daten zur Bedeutung von Blutungskomplikationen bei Patienten nach PCI. Eine Untersuchung an 10.974 Patienten aus 3 kardiologischen Schwerpunktzentren, die sich einer PCI unterzogen hatten, zeigte in 5,4 % ein transfusionspflichtiges „TIMI-Major Bleeding“ und in 12,7 % ein „TIMI-Major Bleeding“. Sowohl Patienten über 80 Jahre (OR = 1,9) und Patienten mit intra-aortaler Ballonpumpe (OR = 3,0) als auch Hypertoniker und Hypotoniker (OR = 2,9) waren stärker gefährdet, Blutungskomplikationen zu entwickeln. Ähnlich verhielt es sich mit niereninsuffizienten Patienten. Prof. Verheugt betonte auch die Bedeutung von schweren Blutungsereignissen auf das Kurz- und Langzeitüberleben der Patienten. Auf Bivalirudin bezugnehmend, wies er auch auf die Langzeitbeobachtung im Rahmen der **REPLACE-2-Studie** hin, in welcher Patienten

nach schweren Blutungen eine höhere 1-Jahres-Mortalität hatten. Abschließend zeigte Prof. Verheugt die Rate an Blutungskomplikationen in 4 Studien mit Heparin und Bivalirudin im Vergleich (BAT, CACHET, B/C, REPLACE 1). In allen Studien zeigte Bivalirudin geringere Blutungsraten.

Zusammenfassend wurde an diesem Nachmittag ein sehr guter Überblick zum derzeitigen Gebrauch von Antithrombotika in der Indikation des akuten Koronarsyndroms gegeben. „State of the Art“ ist im Katheterlabor noch immer die Verwendung von unfraktioniertem Heparin (60 IU/kg KG) – eventuell in Kombination mit GPIIb/IIIa-Inhibitoren. Als Vorbehandlung haben Aspirin (100 mg/d bzw. bis zu 500 mg als Preloading Dose) und Clopidogrel (Loading Dose von 300–600 mg, danach 75 mg/d) einen fixen Platz in den Empfehlungen der internationalen Guidelines genauso eingenommen, wie die

Verabreichung von Enoxaparin (1 mg/kg KG 2 × tgl.) in der Zeit bis zur Katheterintervention. Bivalirudin scheint eine vielversprechende Alternative zu den bisher verwendeten Antithrombinen darzustellen, vor deren Einsatz aber die Ergebnisse der **ACUITY-** und **HORIZONS-AMI-Studien** abgewartet werden sollten.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Höchtl

*3. Med. Abt. mit Kardiologie u. Internistischer Notaufnahme
Wilhelminenspital*

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: thomas.hoechtl@aonmail.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](#)