

„Antithrombotische Therapie in der Kardiologie 2009“

Samstag, 17. Jänner 2009
Loisium



Faculty

Univ.-Prof. Dr. Günther Christ

Abteilung für Innere Medizin / Kardiologie
Kaiser Franz Josef Spital, Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Herbert Frank

Abteilung für Innere Medizin
Landeskrinikum Tulln

Univ.-Prof. Dr. Paul Knöbl

Abteilung für Hämatologie
Universitätskrinik für Innere Medizin I, AKH Wien

Univ.-Prof. Dr. Herwig Niessner

Ehem. Abteilung für Innere Medizin
Landeskrinikum Wr. Neustadt

Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger

Abteilung für Hämatologie
Universitätskrinik für Innere Medizin I, AKH Wien

Prim. Univ.-Prof. Dr. Franz Weidinger

Abteilung für Innere Medizin II / Kardiologie
Rudolfstiftung Wien

Programm

Vorsitz: H. Frank, H. Niessner

09:00 - 09:25 H. Frank, Tulln
**Kardiale Indikationen zur
antithrombotischen Therapie**

09:35 - 10:00 H. Niessner, Wr. Neustadt
Niedermolekulare Heparine richtig dosiert

10:10 - 10:35 F. Weidinger, Wien
**Plättchenaggregations-Hemmer bei
akutem Koronarsyndrom**

Pause

11:00 - 11:25 I. Pabinger, Wien
**Perioperative Antikoagulation kardialer
Patienten**

11:35 - 12:00 P. Knöbl, Wien
Alternative und neue Antikoagulantien

12:10 - 12:35 G. Christ, Wien
**Coumadin, Aspirin und Clopidogrel –
Therapierichtlinien**

Kardiale Indikationen zur antithrombotischen Therapie

Herbert Frank

Die antithrombotische Therapie ist bei kardialen Erkrankungen eine der wesentlichsten und am häufigsten indizierten Therapien. Neben der Therapie der KHK und des akuten Koronarsyndroms ist hier vor allem das Vorhofflimmern, aber auch andere Indikationsbereiche wie der künstliche Herzklappenersatz, das Apexaneurysma bzw. Apextrombus zu erwähnen.

Als erster und bekanntester Vertreter der antithrombotischen Therapie ist die **Acetylsalicylsäure (ASS)** zu erwähnen. Diese Substanz wird in der Primär- und Sekundärprophylaxe und auch in der Akutphase eines Myokardinfarkts angewendet.

Ein weiterer Vertreter dieser Klasse ist **Clopidogrel**, ein ADP-Rezeptorblocker. Dieser Substanz wird im Vergleich zu einer Standardtherapie mit ASS eine 20%ige relative Risikoreduktion bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen (ACS) zugeschrieben. Sowohl Diabetiker als auch Patienten mit normalem Glukosestoffwechsel profitierten gleichermaßen von einer Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel. Clopidogrel wird in einer „loading-dose“ von 300 mg bei elektiven perkutanen koronaren Interventionen (PCI) verwendet, und es folgt eine Erhaltungsdosis von 75 mg täglich. Heute wird bei ACS eine „loading-dose“ von 600 mg empfohlen, die Erhaltungstherapie bleibt in der Dosierung gleich und mindestens 12 Monate (gemeinsam mit ASS, 100 mg täglich) beibehalten werden. Die Effizienz der „loading-dose“ hängt aber nicht nur von der Dosierung, sondern auch von der Zeit zwischen der Applikation und der durchgeführten PCI ab.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor Blocker sind Inhibitoren des Glykoprotein-IIb / IIIa-Rezeptors

(GPIIb / IIIa-Rezeptor) auf der Plättchenoberfläche und ihre Wirkung gleicht einer Plättchenaggregationshemmung. Die periinterventionelle Gabe von Abciximab bei Diabetikern führte zu einer signifikanten Reduktion der primären Endpunkte (Myokardinfarkt, Tod und Revaskularisationsrate) nach einem halben Jahr wie aus der EPISTENT-Substudie hervorgeht. Allerdings muss erwähnt werden, dass der Vorteil von GP-IIb/IIIa-Blockern vor allem bei jenen Patienten, die sich einer mechanischen Revaskularisation mit Stentimplantation unterzogen haben, deutlich hervortritt.

Der Anwendung von **niedermolekularem Heparin (NMH)**, vor allem Enoxaparin, kommt in der konservativen Therapie des ACS eine zentrale Bedeutung zu. Zahlreiche Studien belegen, dass Enoxaparin in dieser Indikation einen Vorteil gegenüber unfraktioniertem Heparin (UFH) aufweist.

Vitamin-K-Antagonisten sind vorallem bei klinisch begründeten Indikationen, wie paroxysmales Vorhofflimmern, linksventrikulärer Thrombus und mechanischer Klappenersatz einzusetzen. Der INR Wert beträgt 2-3, bei mechanischen Herzklappen 3-4.

Insgesamt stehen heutzutage in der antithrombotischen Therapie kardialer Erkrankungen eine Vielzahl unterschiedlicher potenter Substanzen zur Verfügung, die eine an die jeweilige Situation angepasste Hemmung der Blutgerinnung bewirken. Durch gezielten Einsatz, strikter Therapiekontrolle und damit Vermeidung möglicher Nebenwirkungen, läßt sich heutzutage eine wirksame und sichere antithrombotische Therapie erzielen.

Niedermolekulare Heparine richtig dosiert

Herwig Niessner

Eine „optimale Dosierung“ von niedermolekularen Heparinen (NMH) ist aus mehreren Gründen nach wie vor nicht gut abgesichert. Hier sind als einer der Gründe die zahlreichen „Variablen“ wie unterschiedliche Indikationen in der Kardiologie (akutes Koronarsyndrom, sowohl Non-STEMI, als auch STEMI, konservative Therapie oder Revaskularisation mit Thrombolysen oder PCI etc.) anzuführen. Es wird aber die Situation auch durch zahlreiche mögliche Komedikationen (ASS, Clopidogrel, GPIIb/IIIa-Blocker etc.) kompliziert. Sozusagen als Folge dieser zahlreichen „Variablen“ sind auch viele kardiologischen Studien komplex und im Hinblick auf den klinischen Alltag nur schwer zu interpretieren. Es ist daher auch nicht verwunderlich, dass die gültigen Richtlinien (Europäische und Amerikanische Guidelines) nur schwer im klinischen Alltag umzusetzen sind. Insbesondere sei hier auf die Problematik einer sehr diffizilen „Differentialtherapie“ mit verschiedenen Antithrombotika (unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine, Fondaparinux, Bivalirudin) mit unterschiedlichen Dosierungsschemata, aber auch unterschiedlichen Kontraindikationen hingewiesen. Derzeit gilt als „evidence based“-Dosierung bei den meisten Formen des akuten Koronarsyndroms die Gabe eines intravenösen Bolus von 30 mg Enoxaparin (mit diesem NMH liegen die meisten Erfahrungen in der Kardiologie vor). Im Anschluss daran wird eine Dosis von 1 mg/kg 2 x tgl. s.c. empfohlen. Die Dauer dieser Therapie richtet sich nach der Indikation (kurz während einer PCI, bis zu acht Tagen insbesondere in der konservativen Therapie eines NSTEMI), zu berücksichtigen im

Hinblick auf eine eventuelle Dosisreduktion ist die Nierenfunktion (NMH, aber auch Fondaparinux werden fast ausschließlich renal ausgeschieden), aber (im Hinblick auf Blutungskomplikationen) auch das Alter des Pat. (Cave bei über 75 Jahren) sowie weitere Gefäßrisikofaktoren wie Hypertonie oder Diabetes mellitus.

In großen Studien und auch Metaanalysen haben sich NMH den unfraktionierten Heparinen häufig als überlegen erwiesen. Es muss aber (insbesondere bei Vorliegen der erwähnten Risikofaktoren) das (erhöhte) Blutungsrisiko berücksichtigt werden. Es gibt daher in rezenten Studien vielversprechende Hinweise, dass auch wesentlich niedrigere Dosen von Enoxaparin (0,75 mg/kg 2 x tgl. s.c. oder 0,50 mg/kg 2 x tgl. s.c.) ausreichend sein könnten. Erwartungsgemäß ist es (aufgrund der bisher nur sehr limitierten Daten) zu einer geringeren Zahl von Blutungen gekommen. Allerdings ist die Studienlage derzeit noch zu gering, um eine Aussage über eine eventuelle geringere Wirksamkeit machen zu können. Es sollte betont werden, dass diese Studien (die z.T. noch laufen) vor allem bei der Indikation „PCI nach STEMI“ durchgeführt wurden und werden. Es war (und ist) diese Indikation bisher zweifelsohne eine Domäne der unfraktionierten Heparine. Abschließend sollte auch noch auf die Problematik der Laborkontrollen bei Heparinen hingewiesen werden. So wird eine Therapie mit unfraktionierten Heparinen (UFH) in der Kardiologie entweder mit der APTT oder aber mit der ACT gesteuert. Offen bleiben muss inwieweit (zumindest in kommenden Studien) die Kontrolle einer NMH-Therapie mit dem antiFXa sinnvoll ist.

Plättchenaggregations-Hemmer bei akutem Koronarsyndrom

Franz Weidinger

Pharmakotherapie in der Akutphase eines STEMI

- Nitrate IIb A
- Beta-Blocker oral wenn keine KI I A, evt. i.v. für Hochrisiko: IIb A
- Morphin i.v. 4-8mg (+ 2mg 5-15 Min. Interv.) I C, O₂ 2-4l/min I C
- ASA 150-325mg p.o. I B, 250-500 mg i.v.
- Heparin Bolus, wenn P-PCI: UFH 60 U/kg, max. 4000 i.v. I C
- Clopidogrel: 300-600 mg „so früh wie möglich“ I C
- IIb/IIIa Blocker: -nicht prähospital
 - Abciximab im Katheterlabor während P-PCI: IIa A
- ACE-Hemmer ab 1. Tag IIa A bei allen Pat., I A in Hochrisiko-Pat.

ESC Guidelines zum Management des ST-Hebungs-Infarktes (STEMI) 2008, Eur Heart J (in press)		
Antiplatelet co-therapy for Primary PCI		
• Aspirin	I	B
• NSAID and COX-2 selective inhibitors	III	B
• Clopidogrel loading dose	I	C
• GPIIb/IIIa antagonist		
abciximab	IIa	A
eptifibatide	IIb	C
tirofiban	IIb	C
Antithrombin therapy*		
• heparin	I	C
• bivalirudin	IIa	B
• fondaparinux	III	B



Antithrombotisch/ antikoagulatorische Therapie vor P-PCI (ESC 2008)

- **Aspirin** (chronisch oder 150-325mg oral oder 250-500mg IV loading) **I B**
- **Clopidogrel** (300 oder 600 mg loading) **I C**
- **Heparin**: ACT-Kontrolle empfohlen (200-250 sec mit Abciximab, 250-350 sec ohne Abciximab) **I C**
- **Abciximab**: während PCI (*vorher kein Benefit, aber mehr major bleed*) **IIa A**

Fibrinolytic Therapy: Antithrombotic Co-therapy



Recommendations	Class	LOE
<u>Antiplatelet co-therapy</u>		
□ if not already on aspirin oral (soluble or chewable / no enteric-coated) or i.v. dose of aspirin plus	I	B
□ clopidogrel oral loading dose if age ≤ 75 years	I	B
□ if age > 75 years start with maintenance dose	IIa	B

Perioperative Antikoagulation kardialer Patienten

Ingrid Pabinger

Beitrag nicht rechtzeitig eingelangt.

Alternative und neue Antikoagulantien

Paul Knöbl

Die Hemmung der Blutgerinnung mit Antikoagulantien ist ein essentieller Bestandteil nicht nur der Behandlung ischämischer Herzerkrankungen (akutes Kononarsyndrom (ACS), Myocardinfarkt) sondern auch der Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei strukturellen Herzerkrankungen oder bei Rhythmusstörungen. Auch im Zuge von Koronarinterventionen ist eine Antikoagulation unumgänglich. Seit vielen Jahren werden zur Antikoagulation einige wenige Medikamente eingesetzt, die zwar ihre Vor- und Nachteile haben, mit denen aber große Erfahrung besteht. In den letzten Jahren wurden jedoch eine Reihe weiterer Antikoagulantien entwickelt, die gewisse Vorteile bieten und schon ihren Platz im klinischen Alltag gefunden haben bzw. finden werden. Dieser Vortrag soll eine Übersicht über diese neuen therapeutischen Ansätze zur Antikoagulation geben.

Standard-Heparin (unfraktioniertes Heparin, UFH) wird seit vielen Jahrzehnten verwendet und ist auch heute noch unentbehrlich. Es wirkt, intravenös gegeben, sofort und kann mit konventionellen Gerinnungstests gut gemessen werden. Mit Protaminchlorid existiert ein sofort wirksames Antidot. Die Wirkung von UFH ist jedoch inter- und intraindividuell äußerst variabel und muß ständig angepaßt werden. Die Heparin-assoziierte Thrombopenie ist eine immer wieder auftretende und gefürchtete Nebenwirkung.

Niedermolekulare Heparine (LMWH) werden ebenfalls schon lange verwendet und sind in vielen Aspekten dem UFH überlegen. Sie werden fast immer subcutan in einer Körpergewicht-adaptierten Dosis appliziert und müssen üblicherweise nicht mit Labortests überwacht werden.

Vitamin K Antagonisten (VKA) werden seit Jahrzehnten zur Dauerantikoagulation eingesetzt, müssen aber regelmäßig mittels INR überwacht werden und haben vielfältige Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln.

Fondaparinux (Arixtra®) ist eine Weiterentwicklung der niedermolekularen Heparine (kleinstes, an Antithrombin bindendes Heparin-Fragment) und wirkt daher auf $F X_a$. Es wurde intensiv klinisch

getestet und ist zur Prophylaxe (1x2,5 mg/d sc.) und Therapie (1x7,5 mg/d sc.) der venösen Thromboembolie (VTE) zugelassen, aber auch zur Behandlung des ACS (1x2,5 mg/d sc.). Es kumuliert bei Niereninsuffizienz, ein Labormonitoring ist nicht notwendig.

Danaparoid (Orgaran®) ist ebenfalls zur Antikoagulation bei HIT schon lange im Handel. Es ist eine Mischung aus Heparansulfat, Dermatansulfat und Chondroitinsulfat und wird im Prinzip wie LMWH eingesetzt.

Hirudin (Refludan®) wird rekombinant hergestellt und bindet irreversibel an Thrombin. Es wurde in vielen Indikationen getestet und ist bei HIT zugelassen. Hirudin bewirkt jedoch eine deutlich stärkere Blutungsneigung, kumuliert bei Niereninsuffizienz und induziert in 40 % die Bildung von Antikörpern. Angesichts vielfältiger Alternativen hat diese Substanz heute nur mehr eine untergeordnete Bedeutung.

Argatroban (Argatra®) ist ein synthetisches Molekül das direkt und reversibel Thrombin blockiert. Dadurch ist die Blutungsneigung geringer. Da es hepatal metabolisiert wird kann es auch bei Niereninsuffizienz eingesetzt werden. Die Dosis beträgt 2 µg/kg/min als Dauerinfusion und kann mit der APTT überwacht werden. Argatroban ist heute die Substanz der Wahl bei HIT.

Bivalirudin (Angiox®) ist ein synthetisches Peptid, das an Thrombin bindet und kurzfristig inhibiert, aber auch wieder abgespalten wird. Dadurch sind Blutungskomplikationen selten. Die Substanz hat sich vor allem bei Koronarinterventionen, extrakorporalen Kreisläufen und in der Pädiatrie bewährt. Es wird ein Bolus von 0,7 mg/kg iv. gegeben, dann 1,75 mg/kg/h als Dauerinfusion. Die Überwachung erfolgt am besten mit der Ecarinzeit. Nur 20% werden renal eliminiert, was den Einsatz bei Niereninsuffizienz ermöglicht.

Rivaroxaban (Xarelto®) ist ein neuer, oraler, direkter Inhibitor von $F X_a$ und wurde zur Prophylaxe von VTE nach Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen (1x10 mg/d po.). Extensive Studien laufen zur Therapie von VTE (1x20 mg/d po.) und zur

Antikoagulation bei Vorhofflimmern (AF) und ACS (2x5 mg po.). Ein Monitoring und Dosisanpassungen sind nicht notwendig, allerdings können Medikamenteninteraktionen auftreten.

Dabigatran (Pradaxa®) wurde ebenfalls erst kürzlich zur Prophylaxe von VTE nach Hüft- und Kniegelenkersatz zugelassen (1x220 mg/d po.). Es ist ein oraler, direkter, reversibler Thrombin-Inhibitor, wird aber nur zu 5 % intestinal resorbiert. Säureblocker reduzieren die Resorption weiter. Auch bei dieser Substanz sind Monitoring und Dosismodifikationen normalerweise nicht notwendig, es können jedoch Medikamenteninteraktionen

auftreten. Studien laufen zu AF, ACS, und zur Therapie von VTE.

Die weitere Entwicklung von neuen Antikoagulantien geht unter anderem in Richtung Langzeitwirkung (z.B. **Idraparinux** mit 1x/Wo. Dosierung), andererseits in die Entwicklung von Designermolekülen (z.B. **Aptamere**) gegen andere Gerinnungsfaktoren (z.B. F IX₂). Erst nach Abschluß aller laufenden Studien wird sich jedoch der wahre Stellenwert und das ideale Einsatzgebiet der neuen Substanzen zeigen. Jedenfalls kommen auf die Hämostaseologie interessante Zeiten zu.

Coumadin, Aspirin und Clopidogrel – Therapierichtlinien

Günther Christ

Da bis dato keine kontrollierten Untersuchungen zum therapeutischen Vorgehen nach koronarer Stent-Implantation bei Patienten mit bestehender Indikation zur oralen Antikoagulation (OAK) gibt, entsprechen diesbezügliche Therapieempfehlungen eher einem Vorschlag basierend auf Konsensus-Statements, als allgemein gültigen Richtlinien.

Ausgehend von der klinischen Erfahrung wird ein risiko-adaptiertes Vorgehen, unter Berücksichtigung des individuellen Thromboembolie- und Blutungs-

risiko einerseits, sowie des Thrombose-Risikos [Bare Metal Stent (BMS) vs. Drug Eluting Stent (DES)] bei stabiler KHK oder Akutem Koronarsyndrom (ACS) andererseits, empfohlen.

Bei chronischem Vorhofflimmern (VHF) liegt hierzu ein internationales Konsensus-Statement (Ann Med 2008; 40:428), bei St. p. venöser Thromboembolie und mechanischem Klappenersatz eine nationale Empfehlung vor. (J Kardiol 2006; 13:168).

Embolie Risiko	Blutungs Risiko	Klinisches Setting			
		Stabile KHK		ACS	
		BMS	DES	BMS	DES
niedrig	niedrig	28d DAT ⇒ OAK (2-3)	6m DAT ⇒ OAK (2-3) & A	6m DAT ⇒ OAK (2-3)	6m DAT ⇒ OAK (2-3) & A
	hoch	28d DAT ⇒ OAK (2-3)	nicht indiziert	6m DAT ⇒ OAK (2-3)	nicht indiziert
hoch	niedrig	28d TT (2-2.5) ⇒ OAK (2-3; 2.5-3.5)	(3-)6m TT (2-2.5) ⇒ OAK (2-3; 2.5-3.5) & A	6m TT (2-2.5) ⇒ OAK (2-3; 2.5-3.5)	6m TT (2-2.5) ⇒ OAK (2-3; 2.5-3.5) & A
	hoch	14-28d TT (2-2.5) ⇒ OAK (2-3; 2.5-3.5)	nicht indiziert	14-28d TT (2-2.5) ⇒ 6m OAK (2-3; 2.5-3.5) & A ⇒ OAK (2-3; 2.5-3.5)	nicht indiziert

DAT: duale Plättchenhemmung (dual antiplatelet therapy: ASS 100mg & Clopidogrel 75mg); OAK: orale Antikoagulation (INR in Klammer, entsprechend der Indikation an der jeweils untersten Wirksamkeitsgrenze halten); TT: Triple Therapie (OAK & DAT); ⇒ : gefolgt von

Thromboembolie-Risiko:

CHADS₂ Score: je 1 Punkt für Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥75, Diabetes; 2 Punkte für Insultanamnese

- Niedrig: VHF mit CHADS₂ Score <2, ältere venöse Thromboembolie (>3 Mo)
- Hoch: VHF mit CHADS₂ Score ≥2 oder Mitralstenose, rezente Thromboembolie (<3 Mo), mechanischer Klappenersatz.

Blutungsrisiko:

Outpatient Bleeding Risk Index: je 1 Punkt für Alter ≥65, Insultanamnese, Blutungsanamnese; 1 Punkt falls mindestens eines der folgenden vorliegt: Hämatokrit <30%, Kreatinin>1.5mg/dl oder Diabetes.

- Niedrig: Risk Index Score 0-2
- Hoch: Risk Index Score 3-4

Zusätzlich sollte in jedem Fall ein dauernder Magenschutz mittels Protonenpumpenhemmer (PPI) erfolgen.