

Brauchen wir Plättchenhemmer und Antikoagulation nach einem akuten Koronarsyndrom?

D. Duerschmied, C. Bode, Universitäts-Herzzentrum Freiburg - Bad Krozingen

▲ Kardiologie und Angiologie I

Hintergrund

Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) profitieren von der schnellstmöglichen Rekanalisation der verschlossenen oder stenosierte Koronararterie im Rahmen einer Koronarangiographie (1, 2). Wenn möglich, wird dabei zur Gefäßstabilisierung ein Stent implantiert, um Restenosen zu verhindern. Dessen freiliegende Oberfläche kann jedoch bis zur vollständigen Endothelialisierung zirkulierende Thrombozyten aktivieren (3). Eine Stentthrombose mit erneutem Myokardinfarkt wäre die fatale Konsequenz, die durch eine medikamentöse Plättchenhemmung verhindert werden muss. Hierfür hat sich seit vielen Jahren die Dauertherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) bewährt, die allen Patienten empfohlen wird, die ein ACS überlebt haben (1, 2).

Die STARS-Studie zeigte 1998, dass eine Intensivierung der Basistherapie mit ASS durch Kombination mit einem Vitamin-K-Antagonisten Stentthrombosen verhinderte (4). Noch effektiver war in STARS aber die Kombination aus ASS und dem ADP-Blocker Ticlopidin, und folgerichtig wurde zunächst die duale Plättchenhemmung mit dem Ticlopidin-Nachfolger Clopidogrel optimiert und in den klinischen Alltag implementiert. Seit 2011 ist nun die duale Plättchenhemmung mit ASS und einem ADP-Hemmer der neueren Generation wie Ticagrelor oder Prasugrel, gestützt durch überzeugende Megatrials, Teil der leitliniengerechten Standardtherapie (1, 2).

Eine weitere Intensivierung der Plättchenhemmung ist durch Endstreckenblockade mit oraler Glykoprotein-IIb/IIIa-Hemmung oder Kombination mit einem dritten Plättchenhemmer möglich. Dies kann zwar ischämische Ereignisse verhindern, provoziert aber so viele Blutungskomplikationen, dass zum Beispiel von der dreifachen Hemmung mit ASS, Clopidogrel und dem Thrombinrezeptorblocker Vorapaxar nur ausgewählte Patienten profitierten, während die Nachteile überwogen (5). Aktuell erscheint mit dem dualen Ansatz die Plättchenhemmung ausgereizt. Weil die lokale Bildung von Gewebefaktor (Tissue Factor) nach durchgemachtem ACS aber weiterhin latent die Gerinnungskaskade anfeuern kann (6), ist vielmehr die Kombination aus optimierter Plättchenhemmung und vorsichtiger plasmatischer Antikoagulation Erfolg versprechend.

Die STARS-Studie zeigte 1998, dass eine Intensivierung der Basistherapie mit ASS durch Kombination mit einem Vitamin-K-Antagonisten Stentthrombosen verhinderte (4). Noch effektiver war in STARS aber die Kombination aus ASS und dem ADP-Blocker Ticlopidin, und folgerichtig wurde zunächst die duale Plättchenhemmung mit dem Ticlopidin-Nachfolger Clopidogrel optimiert und in den klinischen Alltag implementiert. Seit 2011 ist nun die duale Plättchenhemmung mit ASS und einem ADP-Hemmer der neueren Generation wie Ticagrelor oder Prasugrel, gestützt durch überzeugende Megatrials, Teil der leitliniengerechten Standardtherapie (1, 2).

Aktuelle duale Plättchenhemmung Clopidogrel

ASS bleibt vorerst die Basistherapie bei ACS (1, 2). Seit 1998 ist zusätzlich der ADP-Hemmer Clopidogrel zur Behandlung von Patienten mit ACS zugelassen (7). CURE war eine der zulassungsrelevanten Studien für Clopidogrel. In CURE konnten durch Clopidogrel zehn ischämische Ereignisse pro 1000 Patienten im Verlauf eines Jah-

[Mikro-Sklerotherapie]

Therapie mit Potenzial



Laut der Bonner Venenstudie¹ leiden bis zu 60% der erwachsenen Bevölkerung an Besenreisern oder retikulären Varizen. Als Therapiemethode der ersten Wahl gilt laut Leitlinie² die **[Mikro-Sklerotherapie]**.

In ca. 15 Minuten können Besenreiser und retikuläre Varizen durch Injektionen ausgeschaltet werden. Die **[Mikro-Sklerotherapie]** bietet ein interessantes Potenzial für Ihre Praxis oder Klinik – und das ohne hohe Investitionen für Therapiegeräte.

Gerne unterstützen wir Sie und Ihre Patienten mit unseren Ratgebern und weiterem Servicematerial. Weitere Informationen finden Sie unter www.besenreiser-frei.de.

1 Prof. Dr. med. E. Rabe et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Phlebologie 2003;32:1-14
2 Prof. Dr. med. E. Rabe et al. Leitlinie: Sklerosierungsbehandlung der Varikose. Phlebologie 2008;37:27-34

kreussler
PHARMA



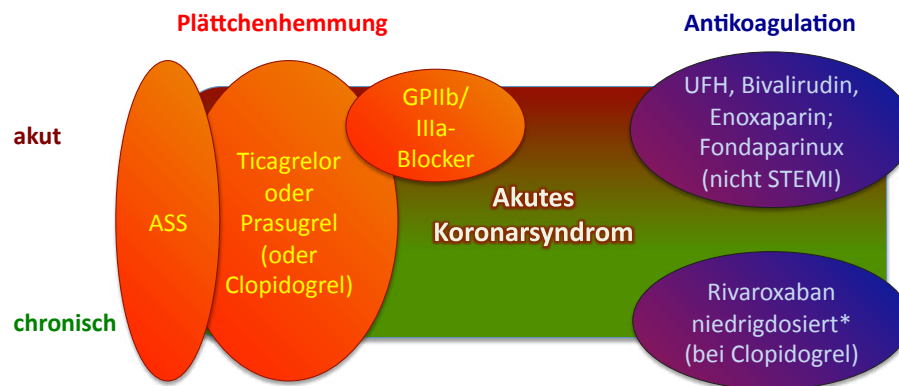


Abb. 1: Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollten mit ASS (dauerhaft) und Ticagrelor oder Prasugrel (für zwölf Monate) behandelt werden. In der Akutsituation kann in Abhängigkeit des koronarangiographischen Bildes eine parenterale Therapie mit einem hocheffektiven Glykoprotein (GP)-IIb/IIIa-Blocker durchgeführt werden. Akut sollte eine parenterale Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) oder einer vergleichbaren Substanz erfolgen. In der Sekundärprophylaxe ist bei mit ASS und Clopidogrel behandelten Patienten Rivaroxaban effektiv und in niedriger Dosis sehr sicher (*noch nicht zugelassen).

res verhindert werden, während nur eine zusätzliche Blutung in Kauf genommen werden musste (8).

Prasugrel

Dem Clopidogrel überlegen erwiesen sich in der Sekundärprophylaxe des ACS die ADP-Blocker der neueren Generation. In der TRITON-Studie senkte Prasugrel die Rate des primären Endpunktes, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall, von 12,1% (mit Clopidogrel) auf 9,9% (mit Prasugrel) (9). Blutungen waren mit Prasugrel häufiger (insbesondere bei älteren und leichtgewichtigen Patienten und bei vorausgegangenem Schlaganfall), das Gesamtüberleben wurde nicht signifikant verbessert. Prasugrel wird seither als sehr effektiver ADP-Hemmer betrachtet. Die Kontraindikation für Patienten mit Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Vorgeschichte muss aber beachtet werden. Nicht generell empfohlen wird die Anwendung bei Patienten ≥ 75 Jahre oder < 60 kg (im Falle einer dennoch erfolgten Verordnung sollte die Erhaltungsdosis halbiert werden). Weil Prasugrel in TRITON ohne Clopidogrel-Vorbehandlung gegeben wurde, empfehlen die ACS-Leitlinien Prasugrel für Clopidogrel-naive Patienten ohne TIA/Schlaganfall-Anamnese, wenn sie jünger als 75 Jahre sind, mit einer Klasse-I-Empfehlung (Evidenzgrad B) (1, 2).

Ticagrelor

Ticagrelor senkte in der PLATO-Studie die Häufigkeit von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall von 11,7% (mit Clopidogrel) auf 9,8% (10). Die Blutungshäufigkeit war leicht erhöht. Die Gesamtsterblichkeit

wurde von 5,9% mit Clopidogrel auf 4,5% mit Ticagrelor gesenkt ($p < 0,001$). Die Leitlinien geben daher eine Klasse-I-Empfehlung (Evidenzgrad B) für alle Patienten mit ACS.

ACS-Patienten profitieren von einer milden Antikoagulation Akutbehandlung

Die europäischen Leitlinien empfehlen zur Akutbehandlung von Patienten mit ACS, insbesondere während der Koronarangiographie, eine parenterale Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH), Bivalirudin, Enoxaparin oder Fondaparinux (Fondaparinux jedoch nicht bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt, STEMI) (1, 2). In der längerfristigen Therapie stand bislang zur Rezidivprophylaxe des ACS keine Substanz mit ausreichender Sicherheit zur Verfügung. Mehrfach wurden Kombinationsregime mit ASS und einem Vitamin-K-Antagonisten untersucht. Ischämische Ereignisse ließen sich hiermit zwar verhindern, deutlich erhöhte Blutungsraten machten einen Nettonutzen aber wieder zunichte (11).

Neue orale Antikoagulanzen

Attraktive Alternativen zu Vitamin-K-Antagonisten stellen die neuen oralen Antikoagulanzen Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und (das noch nicht zugelassene) Edoxaban dar. Sie weisen ein günstigeres Blutungsprofil auf und bedürfen keines Monitorings. Zugelassen sind aktuell Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban bei Vorhofflimmern und orthopädischer Thromboseprophylaxe [12]. Rivaroxaban ist zudem zur Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie zugelassen.

Dabigatran

Für Patienten mit durchgemachtem ACS erscheint Dabigatran ungeeignet und schadet möglicherweise sogar. In den großen Zulassungsstudien zu Vorhofflimmern und venöser Thromboembolie wurde ein leicht gehäuftes Auftreten von ACS bei mit Dabigatran behandelten Patienten beobachtet. Das ACS-Risiko war in der Thromboemboliestudie und einer Metaanalyse sogar statistisch signifikant erhöht (12-14). Nach Abbruch einer Phase-II-Studie zur Sekundärprophylaxe des ACS wird Dabigatran in dieser Indikation auch in Zukunft wohl nicht einsetzbar sein.

Apixaban

Für Rivaroxaban und Apixaban ist keine Erhöhung des ACS-Risikos bekannt. Beide Substanzen wurden in Phase-III-Studien in der Sekundärprophylaxe des ACS getestet. Die APPRAISE-2-Studie verglich Apixaban mit Placebo in Kombination mit einer (überwiegend) dualen Plättchenhemmung (15). Apixaban wurde in APPRAISE-2 in derselben Dosis eingesetzt, die auch beim Vorhofflimmern empfohlen wird (entsprechend einer therapeutischen Marcumarisierung). Die Studie musste wegen ungenügender Effektivität und deutlich erhöhter Blutungsraten vorzeitig abgebrochen werden, sodass auch Apixaban in der untersuchten Dosierung für die Sekundärprophylaxe des ACS ungeeignet ist.

Rivaroxaban

Mit einer sehr niedrigen Dosierung von Rivaroxaban ist es in der ATLAS-2-Studie hingegen erstmals gelungen, ischämische Ereignisse zu verhindern ohne relevante Blutungskomplikationen in Kauf nehmen zu müssen (16). Während beim Vorhofflimmern einmal 20 mg Rivaroxaban empfohlen wird, wurden in ATLAS zweimal 2,5 mg eingesetzt und in Kombination mit einer (ganz überwiegend) dualen Plättchenhemmung gegeben. Ein weiterer Studienarm untersuchte, basierend auf Daten aus der Dosisfindungsstudie ATLAS-1, parallel eine etwas höhere Dosierung von zweimal 5 mg. Beide Dosierungen reduzierten den primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall signifikant. Insbesondere mit der niedrigen Dosierung kristallisierte sich für die Patienten ein deutlicher Nettonutzen heraus: Die Gesamtsterblichkeit wurde von 4,5% mit Placebo auf 2,7% mit Rivaroxaban gesenkt. Dieser Effekt beruhte zu großen Teilen auf einer effektiven Verhinderung von Stentthrombosen. Eine Subgruppenanalyse der Patienten mit STEMI bestätigte die Ergebnisse. Hier senkte Rivaroxaban mit zweimal 2,5 mg die Gesamtsterblichkeit von 4,2% auf 2,0% (17).

Die Ergebnisse aus ATLAS-2 sprechen so deutlich für einen großen Patientennutzen, dass das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der europä-

ischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) Ende März 2013 die Erweiterung der Zulassung von Rivaroxaban für die Sekundärprophylaxe des ACS empfahl (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000944/WC500140679.pdf). Zu beachten ist, dass die duale Plättchenhemmung in ATLAS überwiegend aus ASS und Clopidogrel bestand, weil zu Studienbeginn Prasugrel und Ticagrelor noch nicht verfügbar waren. Eine Extrapolation der Ergebnisse auf die neueren ADP-Hemmer ist nicht ohne weiteres möglich, und deshalb kann eine routinemäßige Kombination aus ASS, Ticagrelor oder Prasugrel und Rivaroxaban aktuell nicht empfohlen werden.

Fazit

Die leitliniengerechte Plättchenhemmung für Patienten mit überlebtem ACS besteht aus der dauerhaften Einnahme von ASS, die für zwölf Monate um Ticagrelor oder Prasugrel ergänzt wird. Clopidogrel steht als Ausweichsubstanz für Situationen zur Verfügung, in denen Ticagrelor oder Prasugrel nicht gegeben werden kann. Aufgrund der ATLAS-2-Daten brauchen wir zusätzlich zur dualen Plättchenhemmung eine fein dosierte plasmatische Antikoagulation, wenn wir ACS-Patienten in Zukunft optimal behandeln wollen. Rivaroxaban in sehr niedriger Dosis verbesserte in dieser Studie das Überleben von Patienten nach ACS, die kombiniert mit ASS- und Clopidogrel behandelt wurden. Laufende Studien untersuchen neue antithrombotische Strategien mit etablierten Substanzen, wie etwa die Kombination aus Rivaroxaban und den neueren ADP-Blockern sowie das Ersetzen oder Weglassen von ASS.

Literatur beim Autor.

Dieser Beitrag beruht auf einem Vortrag bei der 57. Jahrestagung der GTH vom 20.–23.02.2013 in München.

Autorenerklärungen

Daniel Dürschmied: keine

Christoph Bode: Forschungsmittel von REGADO, Merck, Sanofi-Aventis, Bayer, GlaxoSmithKline, Astellas; Vortragshonorare von Bristol-Myers-Squibb/Pfizer, Daiichi-Sankyo, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Novartis, AstraZeneca, Lilly; Beraterhonorare von Merck, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis

Korrespondenzadresse

Dr. med. Daniel Dürschmied
Universitäts-Herzzentrum
Freiburg – Bad Krozingen
Kardiologie und Angiologie I
Hugstetter Str. 55
79104 Freiburg
E-Mail: daniel.duerschmied@universitaets-herzzentrum.de

