

Redaktion

B. Dirks, Ulm
R. Somasundaram, Berlin
C. Waydhas, Essen
U. Zeymer, Ludwigshafen



Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für Rettungsassistenten und -sanitäter ist diese Fortbildungseinheit von der Akademie für Rettungsdienst und Gefahrenabwehr der Landesfeuerwehrschule Hamburg sowie der Feuerwehr München mit 3 Stunden Fortbildung zertifiziert und damit bundesweit anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

U. Zeymer^{1,2}

¹ Klinikum Ludwigshafen

² Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen

Akute koronare Syndrome

Präklinische antithrombotische Therapie

Zusammenfassung

Die antithrombotische Therapie ist einer der wichtigsten Bausteine in der Akut- und Langzeitbehandlung der Patienten mit akuten koronaren Syndromen (AKS). Hierbei werden sowohl Thrombozytenfunktionshemmer als auch Antikoagulanzen eingesetzt. Diese können einerseits durch die Reduktion von Ischämien die Prognose verbessern, andererseits durch die Zunahme von Blutungskomplikationen zu einer höheren Sterblichkeit führen. Daher sind insbesondere in der präklinischen Phase einfache und sichere antithrombotische Therapieregimes sinnvoll, um nicht durch Über- und Unterdosierungen zu Komplikationen beizutragen. Bei den Thrombozytenhemmern ist die Azetylsalicylsäure die am besten untersuchte Substanz, die jeder Patient mit AKS erhalten sollte. Zusätzlich ist in der Regel ein ADP-Rezeptor-Blocker (ADP: Adenosindiphosphat) sowohl in der Akuttherapie als auch in der Sekundärprävention über die Dauer von 12 Monaten sinnvoll. Dagegen ist der Nutzen der Antikoagulation im Wesentlichen für die Akutphase des AKS belegt. Es werden die derzeitige Daten- und Empfehlungslage zur präklinischen antithrombotischen Therapie bei AKS zusammengefasst.

Schlüsselwörter

Akute koronare Syndrome · Präklinische Phase · Thrombinhemmer · Thrombozytenhemmer · Antikoagulanzen

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags wissen Sie,

- wie häufig das AKS im Rahmen von Notarzteinsätzen vorkommt,
- wie entscheidend die präklinische Phase für das Überleben sowie das Outcome von Patienten mit AKS ist,
- wann welche Thrombozytenfunktionshemmer indiziert sind und welchen Effekt sie haben,
- welches die Angriffspunkte der derzeit eingesetzten Thrombinhemmer sind und wann deren Gabe zu empfehlen ist,
- wie wichtig es ist, das individuelle Vorgehen bei der antithrombotischen Therapie mit dem jeweils anzufahrenden PCI-Zentrum abzusprechen.

Hintergrund

Die präklinische Phase des AKS ist in mehrfacher Hinsicht von besonderer Bedeutung: Einerseits resultieren etwa 20–25% aller Einsätze für den Notarzt aus der Indikation AKS. Es ist damit die häufigste Ursache für den Notarzteinsatz überhaupt. Andererseits entfällt ein Anteil von etwa 1/3 der Gesamtsterblichkeit des Infarkts auf die präklinische Phase, davon ereignen sich 50% der Todesfälle sogar in die erste Stunde nach Symptombeginn. Schließlich ist der Erfolg der Reperfusionstherapie beim STEMI in erster Linie zeitabhängig, d. h. je früher die Behandlung erfolgt, desto größer die Effizienz der Reperfusionstherapie.

Die Notwendigkeit der präklinischen Behandlung von Patienten mit AKS mit gerinnungshemmenden Medikamenten ist weder für Thrombozytenfunktionshemmer noch für Antikoagulanzen durch randomisierte Studien eindeutig belegt. Es wird jedoch in Ana-

Etwa 20–25% aller Einsätze für den Notarzt resultieren aus der Indikation AKS

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| ADP | Adenosindiphosphat |
| AKS | Akutes Koronarsyndrom |
| aPTT | Aktiviert partielle Thromboplastinzeit |
| ASS | Azetylsalizylsäure |
| ATLAN-TIC | „Pre-hospital vs. in-hospital initiation of ticagrelor therapy in STEMI patients planned for percutaneous coronary intervention (PCI)“ |
| ATOLL | „STEMI treated with primary angioplasty and intravenous lovenox or unfractionated heparin (UFH)“ |
| CIPAMI | „Clopidogrel administered pre-hospital to improve primary PCI in patients with acute myocardial infarction“ |
| CLARITY-TIMI 28 | „Clopidogrel as adjunctive reperfusion therapy – thrombolysis in myocardial infarction – 28“ |
| COMMIT-Studie | „Chinese metoprolol trial“ |
| COX | Cyclooxygenase |
| CURE | „Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events“ |
| EARLY-ACS | „Early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome“ |
| ETAMI | „Early thienopyridine treatment to improve primary percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute myocardial infarction“ |
| EuroMAX | „European ambulance acute coronary syndrome (ACS) Angiox trial“ |
| FINESSE | „A study of abciximab and reteplase when administered prior to catheterization after a myocardial infarction“ |

Acute coronary syndromes · Prehospital antithrombotic therapy

Abstract

Antithrombotic treatment is one of the cornerstones of acute and long-term therapy of patients with acute coronary syndromes (ACS). For this purpose antiplatelet as well as antithrombin agents are used. These drugs can reduce mortality and recurrent ischemic events but may increase bleeding complications. Therefore, simple and easy to use antithrombotic regimens are desirable especially in the prehospital phase to reduce complications associated with overdosing and underdosing. Aspirin is well established for all patients with ACS. In addition an adenosine diphosphate (ADP) receptor blocker should be given in acute therapy and over 12 months after ACS. The value of thrombin inhibitors has been documented mainly for the acute phase. This article summarizes currently available data and recommendations for prehospital antithrombotic therapy in patients with ACS.

Keywords

Acute coronary syndrome · Prehospital phase · Platelet inhibitors · Antithrombins · Anticoagulants

Abkürzungsverzeichnis (Fortsetzung)

| | |
|------------------|--|
| HORI-ZONS | „Harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction“ |
| IE | Internationale Einheiten |
| INR | „International normalized ratio“ |
| ISIS-2 | „Second international study of infarct survival“ |
| i.v. | Intravenös |
| KG | Körpergewicht |
| NSTE | Nicht-ST-Streckenhebung |
| OnTlME-2 | „Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty“ |
| PCI | „Percutaneous coronary intervention“ |
| PLATO | „Platelet inhibition and patient outcomes“ |
| RRR | Relative Risikoreduktion |
| s.c. | Subkutan |
| STEMI | ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt |
| TRITON | „Trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition“ |
| TXA ₂ | Thromboxan A ₂ |

logie zu den Prinzipien der stationären Infarktbehandlung und auch aus pathophysiologischen Überlegungen heraus (sofortige Blockierung der Thrombozytenaggregation und der Thrombeninaktivität) gefolgt, die Behandlung so früh wie möglich zu beginnen [1, 2]. Die zu bevorzugende Reperfusionstherapie beim STEMI ist die primäre PCI [2], und auch bei Patienten mit NSTEMI-Infarkt ist eine **frühe invasive Diagnostik** indiziert [1], daher empfiehlt es sich, das individuelle Vorgehen bei der antithrombotischen Therapie mit dem jeweiligen anzufahrenden PCI-Zentrum abzusprechen. Dies dient auch dazu, ein Wechseln zwischen einzelnen Antikoagulanzen und Dosierungsfehler zu vermeiden.

Thrombozytenfunktionshemmer

Die Hyperreaktivität der Thrombozyten bei prothrombotischen Zuständen wie dem AKS wird zusätzlich durch die endotheliale Verletzung bei primärer PCI und/oder die Freisetzung von Material des Thrombus oder seiner Bestandteile gefördert. Die Angriffspunkte der zurzeit zugelassenen Thrombozytenhemmer sind in **Abb. 1** zusammengefasst.

Azetylsalizylsäure

Sie blockiert irreversibel das Enzym COX und inhibiert damit die Prostaglandinbiosynthese [3] Mit einer Dosis

von 20–40 mg wird die **TXA 2-Biosynthese** fast komplett gehemmt. Der klinische Nutzen der ASS-Therapie bei Patienten mit akutem Herzinfarkt ist eindrucksvoll. In der ISIS-2-Studie wurde mit einer Dosierung von 160 mg ASS/Tag eine Reduktion der Krankenhausmortalität um 23% erzielt [4]. Die Wirkung der ASS-Therapie war unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns und führte darüber hinaus zu einer Verringerung der Schlaganfall- und Reinfarktinzidenz um annähernd 50%.

Allgemein wird daher eine über 90%ige Hemmung der TXA₂-Bildung als therapeutisches Ziel der ASS-Therapie beim AKS akzeptiert. Mit einer i.v. Gabe von ASS kann eine über 24 h anhaltende Hemmung der TXA₂-Bildung innerhalb von wenigen Minuten erzielt werden. Somit erscheint eine hohe Initialdosis von 300 mg oral oder 250–500 mg i.v. sinnvoll, um damit bei praktisch allen Patienten einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Zur Dauertherapie sind 75–150 mg ausreichend [5].

ADP-Rezeptor-Antagonisten

ASS hemmt nur die thromboxanvermittelte Plättchenaggregation. Bei Patienten mit **Stentimplantation** führte erst die zusätzliche Hemmung der ADP-vermittelten Aktivierung zu einer dauerhaften Senkung der Stenthromboserate. Derzeit werden Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor bei Patienten mit AKS eingesetzt. Die Eigenschaften dieser 3 Substanzen sind in **Tab. 1** zusammengefasst. Clopidogrel ist ein Prodrug, welches über 2 Metabolisierungsschritte in der Leber in den aktiven Metaboliten umgewandelt wird. Hierbei sind Cytochrom-P450-Isoenzyme beteiligt. Dies bedingt eine erhebliche Variabilität der durch Clopidogrel bewirkten Thrombozytenfunktionshemmung.

Prasugrel wird durch einen Metabolisierungsschritt in die aktive Substanz überführt und wirkt schneller und effektiver als Clopidogrel. Ticagrelor ist ein Cyclopentyltriazolopyrimidin und ein direkter und reversibler ADP-Rezeptor-Antagonist, auch diese Substanz wirkt schneller und effektiver als Clopidogrel. Beide neue Substanzen sind aber mit einer Erhöhung der Rate von **Blutungskomplikationen** im Vergleich zu Clopidogrel verbunden. Daher sollten Risiko und Nutzen der neuen Substanzen beim individuellen Patienten abgewogen werden. Insbesondere bei Patienten mit Zustand nach zerebrovaskulärem Ereignis oder hämorrhagischem Insult erscheint eine intensivere duale Thrombozytenhemmung nicht empfehlenswert.

Das individuelle Vorgehen bei der antithrombotischen Therapie sollte mit dem jeweiligen anzufahrenden PCI-Zentrum abgesprochen werden

Der klinische Nutzen der ASS-Therapie bei Patienten mit akutem Herzinfarkt ist eindrucksvoll

Eine hohe ASS-Initialdosis von 300 mg oral oder 250–500 mg i.v. ist sinnvoll, für die Dauertherapie sind 75–150 mg ausreichend

Clopidogrel wird in der Leber über 2 Metabolisierungsschritte in den aktiven Metaboliten umgewandelt

Prasugrel und Ticagrelor wirken schneller und effektiver als Clopidogrel

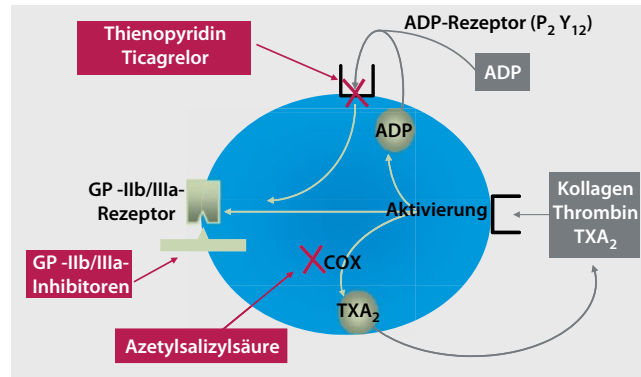


Abb. 1 ◀ Angriffspunkte der in der Akuttherapie des AKS eingesetzten Thrombozytenfunktionshemmer, Erläuterung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

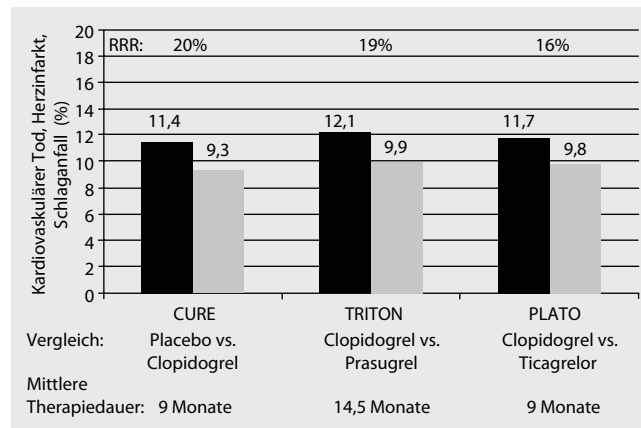


Abb. 2 ◀ Ergebnisse der großen klinischen Studien [6, 7, 8] zur dualen Thrombozytenhemmung bei Patienten mit AKS, Erläuterung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Nicht-ST-Streckenhebung

Die erste Studie, in welcher der Nutzen einer **dualen Thrombozytenhemmung** nachgewiesen wurde, war CURE [6], in welcher der Einsatz von Clopidogrel vs. Placebo zusätzlich zur Einnahme von ASS verglichen wurde und zu einer 20%igen relativen Reduktion des kombinierten Endpunkts führte (▣ **Abb. 2**). Der Vorteil war sowohl bei Patienten mit als auch ohne PCI nachweisbar. Die in dieser Untersuchung verwendete und auch zugelassene Initialdosis von 300 mg Clopidogrel wirkt aber langsamer und nicht so effektiv wie eine Dosis von 600 mg, welche daher in der Akutphase gewählt werden sollte [5, 9, 10].

Zwei neuere Substanzen, Prasugrel und Ticagrelor, führten zu einer schnelleren und effektiveren Thrombozytenhemmung als Clopidogrel, und in der TRITON- [7] bzw. PLATO-Studie [8] konnte ihre klinische Überlegenheit gegenüber diesem belegt werden (▣ **Abb. 2**). Während Prasugrel nur bei Patienten mit PCI nach Visualisierung der Koronar anatomie und bei primärer PCI bei STEMI zugelassen ist, kann Ticagrelor bei allen Patienten mit NSTEMI-AKS unabhängig von der initialen Revascularisierungsstrategie gegeben werden.

Patienten mit ST-Streckenhebungsmyokardinfarkt

Bei Patienten mit STEMI liegen Daten zum Einsatz bei primärer PCI mit allen 3 Substanzen vor. Dagegen ist bei Fibrinolyse oder initialer geplanter konservativer Therapie nur der Einsatz von Clopidogrel belegt.

In der CLARITY-TIMI 28-Studie wurden die Sicherheit und der Nutzen einer frühen Gabe von Clopidogrel (300 mg Initialdosis und 75 mg/Tag Erhaltungsdosis) zur Standardtherapie bei Patienten <75 Jahre mit Fibrinolyse bei STEMI untersucht. Unter Clopidogrel ergab sich eine hochsignifikante Verbesserung des primären Endpunkts bestehend aus Tod, Reinfarkt und einem verschlossenen Infarktgefäß in der Koronarangiographie 48–192 h (im Mittel 84 h) nach Fibrinolyse. Dies war nicht mit einem Anstieg der Blutungskomplikationen verbunden [11].

In der in China durchgeführten großen COMMIT-Studie wurde der klinische Nutzen einer frühen Gabe von 75 mg Clopidogrel bei über 45.000 Patienten mit einem akuten Herzinfarkt von weniger als 24 h mit und ohne frühe Fibrinolyse untersucht. Der primäre Endpunkt von Tod, Reinfarkt

Eine frühe Gabe von Clopidogrel verbessert das Outcome nach Fibrinolyse hochsignifikant, ohne mit einem Anstieg der Blutungskomplikationen einherzugehen

Tab. 1 Eigenschaften der derzeit zur Verfügung stehenden ADP-Rezeptor-Antagonisten

| Substanz | Clopidogrel | Prasugrel | Ticagrelor |
|--|---|---------------|------------------------------|
| Klasse | Thienopyridin | Thienopyridin | Cyclopentyltriazolopyrimidin |
| Metabolisierung zur wirksamen Substanz | 2 Schritte | 1 Schritt | Keine |
| Wirkung | Irreversibel | Irreversibel | Reversibel |
| Wirkeintritt nach Initialdosis | 4 h | 1–2 h | 1,5–2 h |
| Halbwertszeit | 7–8 h | 7–8 h | 7–8 h |
| Absetzen vor Operation | 5 bis 7 Tage | 5 bis 7 Tage | 3 bis 5 Tage |
| Initialdosis | 300–600 mg | 60 mg | 180 mg |
| Erhaltungsdosis | 2-mal 75 mg über 7 Tage, dann 1-mal 75 mg | (5)–10 mg | 2-mal 90 mg |

Erläuterung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Tab. 2 Eigenschaften und Dosierungen der derzeit verfügbaren Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

| | Abciximab | Eptifibatid | Tirofiban |
|-------------------------------|--|--|---|
| Substanzklasse | Monoklonaler Antikörper | Zyklisches Peptid | Peptidomimetika |
| Rezeptorspezifität | Kreuzreaktion mit Vitronektinrezeptor | Glykoprotein-IIb/IIIa-spezifisch | Glykoprotein-IIb/IIIa-spezifisch |
| Molekulargewicht | 45.000 | 800 | 495 |
| Wirkungsbeginn nach i.v. Gabe | Innerhalb von Minuten | Innerhalb von Minuten | Innerhalb von Minuten |
| Rezeptorbindung | Irreversibel | Reversibel | Reversibel |
| Plasmahalbwertszeit | <10 min | 2,5 h | 1,5 h |
| Rezeptorhalbwertszeit | Lang (>12 h) | Kurz (4–6 h) | Kurz (4–6 h) |
| Antigenität | Ja | Gering | Gering |
| Dosierung | Bolus von 0,25 mg/kgKG, Infusion von 0,125 µg/kgKG/min über 12 h | Bolus 2-mal 180 µg/kgKG innerhalb von 10 min Infusion 2,0 µg/kgKG/min über 24 h | Initialdosis von 0,4 µg/kgKG/min über 30 min Erhaltungsdosis von 0,1 µg/kgKG/min über 24 h |

und Schlaganfall trat unter Clopidogrel signifikant seltener auf. Auch die Gesamtsterblichkeit nach bis zu 4 Wochen konnte mit Clopidogrel signifikant reduziert werden. Auch in dieser Studie kam es unter Clopidogrel nicht zu einem bedeutsamen Anstieg der Blutungskomplikationen [11].

Der Einsatz von 600 mg Clopidogrel in der präklinischen Phase vor geplanter primärer PCI wurde in der CIPAMI-Studie untersucht. Hier ergab sich zwar kein Vorteil für die Offenheitsrate des Infarktgefäßes vor PCI, aber ein Trend für die Senkung ischämischer Endpunkte [12]. Somit könnte die Gabe von Clopidogrel schon in der präklinischen Phase sinnvoll sein.

Sowohl laut pharmakologischen Untersuchungen [13, 14] als auch laut klinischen Ergebnissen der TRITON- und PLATO-Studien wirken Prasugrel und Ticagrelor schneller und erzielen auch eine effektivere Thrombozytenhemmung, was mit einer Senkung der klinischen Ereignisrate verbunden war, und sind demzufolge gegenüber Clopidogrel zu bevorzugen [15]. Randomisierte Daten zum Einsatz der beiden Substanzen in der präklinischen Phase beim STEMI werden derzeit in den ATLANTIC- und ETAMI-Studien generiert.

Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten

Eine fast vollständige Inaktivierung der Thrombozyten gelingt durch Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren (■ **Tab. 2**). Diese Substanzen wurden sowohl zur Vortherapie bei Patienten mit NSTEMI-AKS als auch in der Begleittherapie zur primären PCI als auch in Kombination mit Fibrinolyse bei Patienten mit STEMI untersucht.

In der EARLY-ACS-Studie [16] führte eine Upstream-Therapie mit Integrilin, 12–24 h vor der Koronarangiographie gegeben, nicht zu einer Reduktion ischämischer Ereignisse nach 96 h oder 30 Tagen, aber zu mehr Blutungen. Daher ist eine präklinische Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit NSTEMI-AKS nicht zu empfehlen (■ **Tab. 3**).

Bei Patienten mit STEMI scheint die Gabe von Clopidogrel schon in der präklinischen Phase sinnvoll zu sein

Bei Patienten mit NSTEMI-AKS ist eine präklinische Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten nicht zu empfehlen

Tab. 3 Empfehlungen zur präklinischen Thrombozytenhemmung bei Patienten mit AKS

| | NSTE-AKS | STEMI | |
|---|------------|---|-------------|
| | | Primäre PCI | Fibrinolyse |
| ASS 300 mg p.o. oder 500 mg i.v. | + | + | + |
| Clopidogrel | 300–600 mg | 600 mg | 300 mg |
| Ticagrelor | 180 mg | 180 mg | – |
| Prasugrel | – | 60 mg | – |
| Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten | – | Bei kurzer Ischämie- (<2 h) und langer Transportzeit zur PCI (>1 h) | – |

Erläuterung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

Bei kurzer Ischämie- und längerer Transportzeit können STEMI-Patienten mit geplanter PCI von einer Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten-Gabe profitieren

Bei Patienten mit STEMI resultierte die Kombination von voll oder halb dosierter Fibrinolyse mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten in einer Verbesserung der Offenheitsrate des Infarktgefäßes. Eine Senkung von klinischen Ereignissen wurde aber nicht beobachtet, allerdings eine höhere Rate von Blutungskomplikationen. Auch aus Kosten- und Handhabungsproblemen stellt diese Maßnahme keine Therapieoption dar [2].

Etwas anders ist die Situation bei geplanter primärer PCI. In einer Metaanalyse einer Reihe kleinerer randomisierter Studien war die Upstream-Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten mit einer Senkung der Sterblichkeit assoziiert [17]. Diese Ergebnisse konnten in der größeren FINESSE-Studie nicht nachvollzogen werden. Dagegen ergab die OnTIME-2-Studie einen Vorteil der routinemäßigen präklinischen Tirofiban-Gabe gegenüber einem nur provisionalem Einsatz bei PCI [18]. Der Vorteil war bei Patienten mit kurzer Ischämie- und längerer Transportzeit besonders ausgeprägt [19].

Die präklinische Vortherapie sollte deshalb bei diesen Patienten in Absprache mit dem PCI-Zentrum erwogen werden. Vergleichende Studien ergaben keine wesentlichen klinischen Unterschiede zwischen den 3 Substanzen, sodass deren Auswahl ebenfalls in Absprache mit dem Interventionszentrum erfolgen sollte.

Die Empfehlungen zur Gabe von Thrombozytenfunktionshemmer sind in **Tab. 3** zusammengefasst.

Thrombozytenfunktionshemmer in spezielle Situationen

Patienten mit ASS-Vortherapie

Auch ohne das Vorliegen prospektiver Daten zu diesem Thema empfiehlt sich bei Patienten mit ASS-Dauertherapie zur Erzielung einer effektiven Thrombozytenfunktionshemmung eine Gabe von **500 mg ASS i.v. präklinisch**. Gründe für diese Vorgehensweise sind eine mögliche schlechte Compliance bei der ASS-Einnahme, eine relative ASS-Resistenz mit Ansprechen nur auf höhere Dosen als z. B. 100 mg und die relative **Nebenwirkungsarmut** der einmaligen hochdosierten i.v. Gabe.

Patienten mit ASS-Unverträglichkeit

Auch hierzu gibt es praktisch keine Daten, aber aufgrund der wichtigen Rolle der Thrombozyten bei der Pathogenese des akuten Herzinfarkts sollte unabhängig von der geplanten Reperfusionstherapie eine Aufsattdosis eines ADP-Rezeptor-Antagonisten gegeben werden.

Patienten unter oraler Antikoagulation (z. B. Marcumar, neue orale Antikoagulantien)

Bei Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten-Behandlung, wie Marcumar, empfiehlt sich eine sofortige Kontrolle der Gerinnung mittels Point-of-Care-Systemen. Da die Gerinnungsparameter (INR, aPTT) präklinisch in aller Regel nicht bestimmt werden können, empfiehlt sich bei diesen Patienten lediglich eine Gabe von ASS (250–500 mg i.v.). Eine fibrinolytische Therapie ist bei ihnen kontraindiziert, sodass die primäre PCI die Reperfusionstherapie der Wahl ist. Es empfiehlt sich präklinisch keine weitere antithrombotische Therapie, d. h. keine ADP-Rezeptor-Antagonisten, keine Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten und kein Heparin zu geben und die Entscheidung über die zusätzliche antithrombotische Therapie der Klinik zu überlassen. Gleiches gilt für Patienten unter chronischer Therapie mit den neuen oralen Antikoagulantien wie dem direkten Thrombininhibitor Dabigatran und den Faktor-Xa-Hemmern Apixaban und Rivaroxaban.

Bei Patienten unter oraler Antikoagulation empfiehlt sich lediglich eine Gabe von ASS (250–500 mg i.v.)

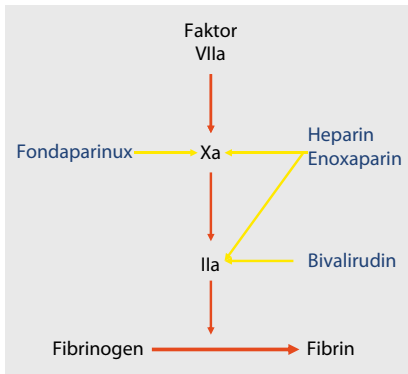


Abb. 3 ▲ Zielfaktoren der zur Akuttherapie des AKS angewendeten Antikoagulanzen in der Koagulationskaskade

Da bei Patienten mit chronischer oraler Antikoagulation bei PCI periinterventionell in der Regel eine sog. Triple-Therapie (orale Antikoagulation, ASS, Clopidogrel) notwendig ist, sollte keiner der beiden neueren ADP-Rezeptor-Antagonisten (Prasugrel, Ticagrelor) eingesetzt werden, um die Patienten nicht einem zu hohen Risiko für eine Blutung auszusetzen [20].

Antikoagulanzen

Die Angriffspunkte der derzeit eingesetzten Thrombinhemmer sind **Abb. 3** zu entnehmen. Eine Zusammenfassung der Empfehlungen zur präklinischen Thrombinhemmung bei AKS findet sich in **Tab. 4**.

Heparin

Es ist der am längsten klinisch verfügbare Thrombinhemmer, ein komplexes **Glykosaminoglykan**, das aus verschiedenen Fraktionen mit Molekulargewichten zwischen 3000 und 30.000 Da besteht [21]. Der antikoagulatorische Effekt von Heparin ist abhängig von seiner spezifischen Bindung an Antithrombin III. Seine Effektivität wird allerdings durch die relative Resistenz von fibrinengebundenem Thrombin gegenüber dem Heparin-Antithrombin-III-Komplex und die Inhibierung von Heparin durch Plasmaproteine beeinträchtigt.

Die sehr häufig angewendete präklinische Therapie eines Bolus von 5000 IE unfraktioniertem Heparin bei allen Patienten mit AKS ist nicht durch Studien belegt. Auch bei Patienten mit NSTEMI-AKS ist die Notwendigkeit einer präklinischen Therapie mit Thrombinhemmern nicht untersucht, sollte also eher unterbleiben, auch um dem aufnehmenden Krankenhaus eine zielgerichtete Antikoagulation je nach initialer Therapiestrategie nicht zu erschweren.

Bei präklinischer Fibrinolyse ist eine Beschränkung des Heparinbolus auf 60 IE/kgKG und maximal 4000 IE sehr zu empfehlen. Hiermit kann die Rate von intrazerebralen Blutungen reduziert werden, ohne dass die Effektivität der Fibrinolyse gesenkt wird [22].

In einer Pilotstudie ergab sich eine relativ hohe Offenheit des Infarktgefäßes nach präklinischer Gabe eines hohen Heparinbolus von 300 IE/kgKG (im Median 27.000 IE). Diese positiven Ergebnisse ließen sich in einer randomisierten Vergleichsuntersuchung nicht mehr nachvollziehen [23]. Daher erscheint auch wegen der erhöhten Rate von Blutungskomplikationen einer hohen Heparindosis in Verbindung mit der Anwendung eines Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten die routinemäßige Gabe von mehr als 5000 IE Heparin vor geplanter primärer PCI im Notarztwagen nicht empfehlenswert.

Enoxaparin

Es ist das bei Patienten mit AKS mit Abstand am besten hinsichtlich seiner Wirkung belegte niedermolekulare Heparin. Es ist sowohl bei Patienten mit NSTEMI-AKS als auch bei Patienten mit STEMI untersucht. Es führt zu einer gleichmäßigeren und besser vorhersagbaren Antikoagulation als unfraktioniertes Heparin. Mit einem i.v. Bolus von 0,5 mg/kgKG wird über 2 h ein therapeutischer Wirkspiegel von 0,5–1 Anti-Faktor-Xa-Einheiten erreicht.

In einer Metaanalyse war Enoxaparin effektiver als unfraktioniertes Heparin bei Patienten mit NSTEMI-AKS, ist also gegenüber der häufig angewendeten präklinischen Applikation von 5000 IE Heparin zu bevorzugen [1]. Auch in Verbindung mit Fibrinolyse führte es zu einer Verringerung der Rate ischämischer Ereignisse im Vergleich zu Heparin [24]. Die kürzlich publizierte ATOLL-Studie schloss über 2/3 der Patienten mit STEMI und geplanter primärer PCI bereits in der präklinischen Phase im Notarztwagen ein [25]. Hier zeigte sich ein deutlicher Vorteil einer Gabe eines Enoxaparinbolus von 0,5 mg/kgKG im Vergleich mit Heparin. Das immer wieder gegen Enoxaparin vorgebrachte Argument der Kumulation bei bekannter oder auch noch nicht bekannter Niereninsuffizienz trifft

Der antikoagulatorische Effekt von Heparin ist abhängig von seiner spezifischen Bindung an Antithrombin III

Bei präklinischer Fibrinolyse ist eine Beschränkung des Heparinbolus auf 60 IE/kgKG und maximal 4000 IE sehr zu empfehlen

Enoxaparin führt zu einer gleichmäßigeren und besser vorhersagbaren Antikoagulation als unfraktioniertes Heparin

Gerinnselgebundenes Thrombin wird durch Bivalirudin gehemmt

Fondaparinux sollte in der präklinischen Phase nicht eingesetzt werden

Tab. 4 Empfehlungen zur präklinischen Thrombinhemmung mittels parenteraler Bolusgabe bei AKS

| | NSTE-AKS | STEMI | |
|--------------------------|-----------------|---|------------------------------------|
| | | Primäre PCI | Fibrinolyse |
| Unfraktioniertes Heparin | 60 IE/kgKG i.v. | 70–100 IE/kgKG i.v. (mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten 50–70 IE/kgKG i.v.) | 60 IE/kgKG i.v. Maximal 4000 IE |
| Enoxaparin | 1 mg/kgKG s.c. | 0,5 mg/kgKG i.v. | 30 mg i.v. bei Patienten <75 Jahre |
| Bivalirudin | – | 0,75 mg/kgKG i.v. | – |
| Fondaparinux | 2,5 mgKG s.c. | – | – |

Erläuterung der Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

auf diese einmalige i.v. Gabe nicht zu, somit stellt Enoxaparin eine effektivere und sichere Alternative zum unfraktionierten Heparin dar.

Bivalirudin

Dieser direkte Thrombininhibitor hemmt auch gerinnselgebundenes Thrombin, führt zu einer schnell einsetzenden und gleichmäßigen, gut vorhersagbaren Antikoagulation und hat eine kurze Halbwertszeit von 25 min. Er wird vorwiegend hepatisch eliminiert.

Im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Heparin und Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren ging die Monotherapie mit Bivalirudin sowohl bei Patienten mit NSTE-AKS als auch mit STEMI mit weniger Blutungskomplikationen einher. In der HORIZONS-Studie senkte Bivalirudin sogar die Sterblichkeit [26] bei Patienten mit STEMI und primärer PCI. Der Nutzen einer präklinischen Therapie mit Bivalirudin bei STEMI und geplanter primärer PCI wird zurzeit in der EURO-MAX-Studie untersucht.

Fondaparinux

Dieser vollsynthetische direkte Faktor-X-Inhibitor hat eine **hohe Bioverfügbarkeit** und führt nicht zur heparininduzierten Thrombozytopenie. Die Wirkung tritt innerhalb von 30 min nach s.c. Gabe ein. Die Substanz hat eine Halbwertszeit von 17 h und wird vorwiegend renal eliminiert, daher ist eine Gabe bei Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate von <30 ml/min kontraindiziert. Während Fondaparinux bei Patienten mit NSTE-AKS sicher und effektiv ist, sollte es bei primärer PCI nicht gegeben werden [27, 28]. Ein Einsatz in der präklinischen Phase ist daher nicht zu empfehlen.

Fazit für die Praxis

Das individuelle Vorgehen bei der antithrombotischen Therapie bei AKS sollte mit dem anzufahrenden PCI-Zentrum abgesprochen werden.

Thrombozytenfunktionshemmer

- Die Gabe einer hohen ASS-Initialdosis (300 mg oral oder 250–500 mg i.v.) erscheint sinnvoll, zur Dauertherapie sind 75–150 mg ausreichend.
- Die ADP-Rezeptor-Antagonisten Prasugrel und Ticagrelor wirken schneller und effektiver als Clopidogrel.
- Eine frühe Gabe von Clopidogrel bei Patienten mit STEMI verbessert das Outcome.
- Bei Patienten mit NSTE-AKS ist eine präklinische Therapie mit Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonisten nicht zu empfehlen, bei Patienten mit geplanter primärer PCI sollte diese in Absprache mit dem PCI-Zentrum erwogen werden.
- Bei Patienten mit ASS-Dauertherapie empfiehlt sich präklinisch eine Gabe von 500 mg ASS i.v., bei Patienten mit ASS-Unverträglichkeit eine Aufsattdosis eines ADP-Rezeptor-Antagonisten. Bei Patienten unter oraler Antikoagulation sollte präklinisch lediglich ASS verabreicht werden.

Antikoagulanzen

- Die routinemäßige Gabe von mehr als 5000 IE Heparin vor geplanter primärer PCI im Notarztwagen ist nicht empfehlenswert, bei präklinischer Fibrinolyse ist eine Beschränkung des Heparinbolus auf 60 mg/kgKG und maximal 4000 IE sehr zu empfehlen.
- Enoxaparin ist bei einmaliger i.v. Gabe eine effektivere und sichere Alternative zum unfraktionierten Heparin.
- Bivalirudin senkt die Sterblichkeit bei primärer PCI.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Zeymer
Klinikum Ludwigshafen
Bremserstraße 79, 67063 Ludwigshafen
zeymeru@klliu.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Berater- und Vortragshonorare von AstraZeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, Lilly, Medicine Company, Novartis, Sanofi

Literatur

1. Hamm C, Bassand J-P, Agewall S et al (2011) ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 32:2999–3054
2. Kushner F, Hand M, Smith S et al (2009) 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update). *J Am Coll Cardiol* 54:2205–2241
3. Patrono C, García Rodriguez LA, Landolfi R et al (2005) Low dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 353:2373–2383
4. ISIS-2 Collaborative Group (1988) Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected myocardial infarction. *Lancet* 2:349–360
5. Mehta S, Bassand J, Chrolavicius S et al (2010) Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. The Current-OASIS 7 Investigators. *N Engl J Med* 363:930–942
6. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345:494–502
7. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al (2007) Prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357:2001–2015
8. Wallentin L, Becker R, Budaj A et al (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361:1045–1057
9. Montalescot G, Sideris G, Meulemann C, Bal-dit Sollier C (2006) A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. The ALBION trial. *J Am Coll Cardiol* 48:931–938
10. Mehta S, Tanguay J, Eikelboom J et al (2010) Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (Current OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 376:1233–1243
11. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al (2005) Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 352:1179–1189
12. Zeymer U, Arntz H-R, Mark B et al (2012) Efficacy and safety of a high loading dose of clopidogrel administered prehospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the randomized CIPAMI trial. *Clin Res Cardiol* 101:305–312
13. Montalescot G, Sideris G, Cohen R et al (2010) Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost* 103:213–223
14. Storey R, Angiolillo D, Patil S et al (2010) Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 56:1456–1462
15. Gawaz M, Geisler T (2012) Update orale Plättchenhemmer. *Kardiologie* 6:195–209
16. Giugliano RP, White JA, Bode C et al (2009) Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 360:2176–2190
17. De Luca G, Gibson M, Bellandi F (2008) Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty (EGYPT) cooperation. An individual patients' data meta-analysis. *Heart* 94:1548–1558
18. Hof AWJ van't, ten Berg J, Heestermans T et al (2008) Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372:537–546
19. Heestermans T, Boer MJ de, Werkum JVV van et al (2011) Higher efficacy of pre-hospital tirofiban with longer pre-treatment time to primary PCI: protection for the negative impact of time delay. *Eurointervention* 7:442–448
20. Collet JP, Huber K, Andreotti F et al (2011) Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the working group on thrombosis of the European Cardiac Society. *Eur Heart J* 32:1854–1864
21. Hirsh J (1991) Heparin. *N Engl J Med* 324:1565–1574
22. Giugliano RP, McCabe CH, Antman EM et al (2001) Lower-dose heparin with fibrinolysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage. *Am Heart J* 141:742–750
23. Liem A, Zijlstra F, Ottervanger JP et al (2000) High dose heparin as pre-treatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: the heparin in early patency (HEAP) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 35:600–604
24. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH et al (2006) Enoxaparin versus unfractionated heparin with thrombolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 354:1477–1488
25. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J et al (2011) Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 378:693–703
26. Stone G, Witzenbichler B, Giugliano G et al (2008) Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 358:2218–2230
27. Yusuf S, Metha SR et al (2006) Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 354:1464–1476
28. Yusuf S, Meta SR et al (2006) Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 295:1519–1530

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Welche antithrombotische Substanz sollte jeder Patient mit Verdacht auf akutes Koronarsyndrom erhalten?

- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Azetylsalizylsäure
- Abciximab

? Welche antithrombotische Substanz wirkt am schnellsten?

- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Ticlopidin
- Azetylsalizylsäure

? Welche der folgenden Aussagen zu ADP-Rezeptor-Antagonisten trifft zu?

- Zur dualen Thrombozytenhemmung benutzt man die Kombination von Clopidogrel und Prasugrel.
- Prasugrel und Ticagrelor sind Thienopyridine.
- Clopidogrel wird durch einen Metabolisierungsschritt zur aktiven Substanz.
- Clopidogrel kann man i.v. verabreichen.
- Prasugrel und Ticagrelor wirken schneller als Clopidogrel.

? Welche Aussage ist richtig? Bei einem Patienten unter oraler Antikoagulation mit Marcumar und akutem STEMI sollte man ...

- zusätzlich Azetylsalizylsäure geben.
- einen Bolus von 20.000 IE Heparin verabreichen.
- sofort eine duale Thrombozytenhemmung einleiten.

- 60 mg Prasugrel verabreichen.
- zusätzlich einen Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor geben.

? Welche Aussage ist richtig? Bei Patienten unter chronischer Therapie mit 100 mg ASS und jetzt akutem koronarem Syndrom ...

- sollte auf Marcumar gewechselt werden.
- sollte immer ein Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitor gegeben werden.
- empfiehlt sich eine Aufsättigung mit einer höheren Dosis ASS.
- ist Clopidogrel kontraindiziert.
- sollte auf Prasugrelmonotherapie umgestellt werden.

? Welche Aussage ist richtig? Bei Patienten unter oraler Antikoagulation bei Vorhofflimmern und STEMI ...

- sollte sofort der INR bestimmt werden.
- kann jeder ADP-Rezeptor-Antagonist gegeben werden.
- haben ein niedriges Blutungsrisiko.
- ist die Fibrinolyse die zu bevorzugende Reperfusionstherapie.
- soll eine hohe Dosis Heparin gegeben werden.

? Welche Aussage zu Ticagrelor ist richtig?

- Die Erhaltungsdosis ist 1-mal 90 mg.
- Die Substanz wird 2-mal metabolisiert, um aktiv zu wirken.
- Stentthrombosen treten unter Ticagrelor häufiger auf als unter Clopidogrel.
- Es wirkt schneller als Clopidogrel.
- Es führt zu weniger Blutungen als Clopidogrel.

? Welche Aussage zu unfractioniertem Heparin ist richtig?

- Die prähospitalen Gabe von Heparin ist in randomisierten Studien getestet.
- Alle STEMI-Patienten profitieren laut Studien von einem Bolus von 5000 IE.
- Die Bolusgabe bei AKS sollte körpergewichtsbezogen erfolgen.
- Heparin wirkt effektiver als Enoxaparin.
- Heparin ist ein direkter Thrombinhemmer.

? Welche Aussage ist richtig? Bei Patienten mit akutem STEMI und primärer PCI ...

- ist unfractioniertes Heparin die effektivste Antikoagulation.
- wirkt Enoxaparin besser als unfractioniertes Heparin.
- sollte Enoxaparin subkutan gegeben werden.
- ist Bivalirudin kontraindiziert.
- ist Fondaparinux die Substanz der ersten Wahl.

? Welche Aussage zu Prasugrel trifft zu?

- Prasugrel ist keine Prodrug.
- Der Wirkeintritt erfolgt nach 24 h.
- Die Dauertherapiedosis beträgt 75 mg.
- Prasugrel ist besonders indiziert bei Patienten mit AKS ohne PCI.
- Prasugrel ist bei NSTEMI-AKS zur PCI nach Visualisierung der Koronaranatomie zugelassen.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

Hier steht eine Anzeige.

