

8. ACCP Guidelines on Antithrombotic Therapy Neuigkeiten, kommentiert von Schweizer Experten (IV)

Christoph Kaiser^a, Eric Eeckhout^b, Kurt Jäger^c

^a Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital, Basel, ^b Service de cardiologie, CHUV, Lausanne,

^c Abteilung für Angiologie, Universitätsspital, Basel

Vorbemerkung: Erfreulicherweise werden in der aktuellen Auflage das akute Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung sowie der akute Infarkt mit ST-Strecken-Hebung erstmals in zwei eigenständigen Kapiteln erläutert.

Antithrombotische Therapie bei akutem Koronarsyndrom *ohne* ST-Strecken-Hebung (ACS) [1]

Im Einklang mit anderen Richtlinien wurden die Empfehlungen neu anhand des Risikoprofils sowie der geplanten Behandlungsstrategie gewichtet. Bei der Erstellung lokaler Guidelines spielen jedoch auch die Kosten sowie die Praktikabilität in der Umsetzung eine wichtige Rolle.

Plättchenhemmende Therapie

Empfehlung 1: In der Schweiz wird ASS üblicherweise als intravenöser Bolus von 250–500 mg sowie mit einer Erhaltungsdosis von 100 mg täglich verabreicht.

Empfehlungen 3 bis 6: Patienten mit ACS sowie mittlerem bis hohem Risiko werden hierzulande meist früh-invasiv abgeklärt und, falls möglich, ad hoc revaskularisiert. Die «geplante» PTCA oder die verzögerte invasive Revaskularisation nimmt einen geringen Stellenwert ein. Clopidogrel sollte bei jedem Patienten mit ACS unabhängig von der Strategie möglichst früh als Bolus verabreicht werden; aufgrund der rascheren und besseren Hemmung mit 600 mg (Grad 1B). Der Nutzen von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockern (GPIIb/IIIa) wurde, unabhängig von der Substanz, in mehreren Studien nachgewiesen; dies allerdings vor allem bei Patienten mit erhöhtem Thrombin. Unbestritten sind jedoch auch die vermehrten Blut-

ungskomplikationen sowie die hohen Kosten dieser Medikamente. Ob somit diese Substanzen «upstream» (Eptifibatide, Tirofiban: Grad 1A) oder erst periinterventionell (Abciximab, Eptifibatide ohne Vorbehandlung mit GPIIb/IIIa: Grad 1A) eingesetzt werden sollen, muss anhand des Risikoprofils sowie des Zeitpunkts der geplanten Intervention individuell entschieden werden.

Antikoagulation

Empfehlung 1: Eine Antikoagulation sollte bei allen Patienten mit ACS erfolgen, wobei vier Substanzen eingesetzt werden können (Grad 1A): UFH, LMWH und neu Fondaparinux und Bivalirudin.

Empfehlungen 2 und 4: Zusätzlich zum Goldstandard (UFH) wird neu Bivalirudin als Initialtherapie bei geplantem früh-invasivem Vorgehen empfohlen. Diese Empfehlung beruht lediglich auf der ACUITY-Studie [2] und erhält deshalb eine 2B-Empfehlung. Bei niedrigem Risiko können Bivalirudin oder UFH+GPIIb/IIIa eingesetzt werden (Grad IB).

Empfehlung 3: Bei einer invasiven Abklärung (Ausnahme: Notfall-PTCA <120 Minuten) oder bei konservativem Vorgehen erhält, beruhend auf der OASIS-5-Studie [3], die Behandlung mit Fondaparinux vs. Enoxaparin neu eine 1A-Empfehlung. Unabhängig vom Zeitpunkt der Intervention soll die initiale Behandlung (Enoxaparin oder Fondaparinux) während der PTCA beibehalten werden (Grad 1B). Im Falle von Fondaparinux muss allerdings zur Vermeidung von Kathetherthromben während der Intervention zusätzlich ein UFH-Bolus (50–100 IU/kg) verabreicht werden; die ebenfalls empfohlene Gabe eines nochmaligen Fondaparinux-Bolus ist, auch bei Verabreichung von GPIIb/IIIa, gemäss ESC-Guidelines nicht notwendig.

Literatur

ESC-Guidelines:

Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes Eur Heart J. 2007;28(13):1598–660.

1 Harrington R, Becker R, Cannon C, Gutterman D, Lincoff A, Popma J, et al. Antithrombotic Therapy for Non-ST-Segment Elevation Acute

Coronary Syndromes. Chest 2008;133:670–707; doi:10.1378/chest.08-0691.

2 Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2006;355(21):2203–16.

3 Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2006;354(14):1464–76.

Antithrombotische Therapie bei akutem Infarkt *mit* ST-Strecken-Hebung (STEMI) [1]

1.0 Reperfusionstherapie

Auf die Vor- und Nachteile der Repermutationsstrategien wird nur kurz eingegangen. Aufgrund der vorliegenden

Evidenz sind die Vorteile der PTCA gegenüber der Thrombolyse offensichtlich. Die Dichte der PTCA-Zentren in der Schweiz erlaubt es, die meisten Patienten mit STEMI mittels primärer PTCA zu revaskularisieren, der Stellenwert der Thrombolyse wird zunehmend geringer.

1.1 Fibrinolyse

Da in der Schweiz nur fibrinspezifische Lytika (Alteplase, Reteplase, Tenecteplase) eingesetzt werden, wird auf die Streptokinase-Lyse im Folgenden nicht eingegangen. Erfreulicherweise findet sich neu die 1B-Empfehlung, dass bei STEMI <12 Stunden nur dann eine Lyse durchgeführt werden soll, *wenn eine primäre PTCA nicht zeitgerecht durchgeführt werden kann*.

2.1 und 2.2 Plättchenhemmende Therapie

Siehe Empfehlungen ACS. Die Dauer der Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel (Grad 1A) ist weiterhin umstritten. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Patienten unabhängig von der Reperfusionstrategie von einer Therapie über 12 Monate profitieren.

2.4 und 2.5 UHF und LMWH

Reviparine, ein neues LMWH, ist in der Schweiz noch nicht zugelassen. Enoxaparin wird bei der Thrombolyse neu einer Therapie mit UFH vorgezogen (Grad 2A).

Literatur

ESC-Guidelines:

Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29(23):2909–45.

1 Goodman S, Menon V, Cannon C, Steg G, Ohman E, Harrington R. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Chest*. 2008;133:708–75; doi:10.1378/chest.08-0665.

2.6 Fondaparinux

Im Gegensatz zu der Primär-PTCA, wo Fondaparinux nicht eingesetzt werden sollte (Grad 1A), erhält diese Substanz aufgrund der OASIS-6-Studie [2] in Kombination mit der Thrombolyse neu eine IB-Empfehlung.

2.7 Direkte Thrombin-Inhibitoren

Für Bivalirudin besteht in Kombination mit der Thrombolyse keine Indikation (Grad 2B). Erwähnt werden sollte jedoch, dass Bivalirudin vs. UFH+GPIIb/IIIa im Rahmen der Primär-PTCA in der HORIZON-AMI-Studie [3] bei gleicher Effizienz deutlich weniger Blutungskomplikationen aufwies.

3.0 Facilitated PCI

Entgegen der Empfehlung 3.0.2 gibt es bis anhin keine hinreichende Evidenz, dass eine «Upstream»-Behandlung mit Thrombolyse oder GPIIb/IIIa vor Primär-PTCA Vorteile bringt.

2 Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006;295:1519–30.

3 Stone GW, Witzenschnicker B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:2218–30.

Antithrombotische Therapie bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit

Unter dem Begriff periphere arterielle Durchblutungsstörung werden hier alle Durchblutungsstörungen in Arterien peripher der Koronarien eingeschlossen, somit auch die Carotiden und nicht nur die Arterien der Extremitäten (PAVK).

Beim raschen Durchlesen der neuen Guidelines [1] könnte der Eindruck entstehen, es habe sich im Vergleich zur früheren Ausgabe (2004) wenig verändert. Der Aufbau des Artikels ist gleich geblieben, die Zahl der Empfehlungen ist kaum verändert, obwohl die Anzahl Textseiten von 17 auf 29 und jene der Referenzen von 154 auf 208 zugenommen hat. Die Begründungen zu den Empfehlungen ist etwas ausführlicher, aber leider nicht immer überzeugender ausgefallen. Veränderungen der Beurteilung des Evidenzgrades, z.B. von 1B zu 2B oder umgekehrt, sind nicht immer nachvollziehbar. Das schweizerische Expertengremium würdigt die Verdienste, möchte aber zu den durch die amerikanische Medizin geprägten Empfehlungen Kommentare anbringen. Thrombozytenfunktionshemmer werden bei arterieller Durchblutungsstörung eingesetzt, um die Progredienz bis hin zum Verschluss zu verhindern, vor allem aber um die schweren kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen der systemischen Atherosklerose einzudämmen. Die CHEST-Guidelines geben eine klare Empfehlung (Grad 1 A) für den Einsatz von Thrombo-

zytenfunktionshemmern bei PAVK-Patienten mit gleichzeitig manifester koronarer oder zerebraler Durchblutungsstörung. Fehlt jedoch eine koronare oder zerebrale Manifestation, fällt der Empfehlungsgrad auf 2B. Diese restriktive Empfehlung steht im Gegensatz zu den Guidelines des American College of Cardiology/American Heart Association [2], welche bei Patienten mit PAVK, unabhängig von der kardialen oder zerebrovaskulären Manifestation, eine Thrombozytenfunktionshemmung als Klasse 1 Evidence A empfehlen. Beide Guidelines differenzieren nicht zwischen symptomatischer und asymptomatischer PAVK. Diese Unterscheidung wird demgegenüber von den Guidelines der Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) [3] vorgenommen. Diese empfehlen bei symptomatischer PAVK, unabhängig von der kardialen oder zerebrovaskulären Symptomatik, eindeutig die Thrombozytenfunktionshemmung. Zu dem Patientenkollektiv mit asymptomatischer PAVK nehmen keine der drei Guidelines explizit Stellung. Da mehr als ¼ aller Patienten mit PAVK asymptomatisch sind, aber bereits ein stark erhöhtes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko haben, nehmen die schweizerischen Experten dazu eine klare Stellung ein und empfehlen Acetylsalicylsäure (ASA) 100 mg täglich. Angestrebt wird dabei sowohl eine Verminderung der systemischen als auch der lokalen Komplikationen. Das Schweizer Expertengremium ist sich bewusst, dass die Datenlage noch nicht eindeutig ist und neuere Publika-

tionen möglicherweise zur Revision dieser klaren Stellungnahme führen könnten [4–6]. Die orale Antikoagulation wird bei PAVK-Patienten sowohl zur Verhinderung der kardialen Komplikationen als auch der lokalen Progression einheitlich abgelehnt.

Die früheren Guidelines haben nach peripherer Bypassoperation noch zwischen Kunststoffbypass und autologem Venenbypass unterschieden. Neuerdings wird einheitlich für beide die Prophylaxe mit Aggregationshemmern und nicht mehr mit oralen Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Einzig bei sehr hohem Risiko des Graftverschlusses empfehlen die CHEST-Guidelines die duale Behandlung mit oraler Antikoagulation und Aspirin. Diese Meinung wird in Zentraleuropa und vor allem auch von den schweizerischen Experten nicht geteilt. Beim Venenbypass mit schlechter Ausflussbahn, d.h. teilweise verschlossenen Unterschenkelarterien, empfehlen wir die orale Antikoagulation und nicht ASA. Bei Kunststoffbypässen mit schlechtem Abstrom empfehlen wir, zumindest für die ersten 12 Monate, die duale Therapie mit ASA plus Clopidogrel.

Bei Patienten mit kritischer Ischämie (PAVK Stadien III und IV nach Fontaine) empfehlen die Schweizer Angio-

logen, weitergehend als die CHEST-Guidelines, die Gabe von Clopidogrel anstelle von ASA. Nach Kathethertherapie (PTA), mit oder ohne Stenteinlage, empfehlen die Guidelines die Gabe von ASA. Die Schweizer Experten demgegenüber empfehlen nach Stenteinlage in allen vaskulären Versorgungsgebieten (ausser Hämodialysehunt) die duale Therapie ASA plus Clopidogrel für mindestens einen Monat. Der Empfehlung, diese Patienten nicht oral zu antikoagulieren, können wir problemlos folgen. Nach Wiedereröffnung eines akuten Verschlusses, so auch nach chirurgischer Embolektomie, nehmen die Guidelines gegen die Antikoagulation Stellung, was der bei uns üblichen Usanz eindeutig widerspricht. Einheitlich empfehlen diese Guidelines erstmals eine ASA-Dosierung von 100 mg täglich, auch für die Karotiden.

Korrespondenz:

Prof. Kurt A. Jäger
Chefarzt Angiologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
jaegerk@uhbs.ch

Literatur

- 1 Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines (8th Edition). CHEST. 2008;133:815S–43S.
- 2 Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner N. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aorta) Circulation. 2006;113:463–654.
- 3 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45:S5A–S67A.
- 4 Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease. A metaanalysis of randomized trials. JAMA. 2009;301:1909–19.
- 5 Belch J, MacCuish A, Campbell I. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. of progression of arterial disease and diabetes. BMJ. 2008;337:a1840.
- 6 Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373:1849–60.

Korrigendum

8. ACCP Guidelines on Antithrombotic Therapy.

Neuigkeiten, kommentiert von Schweizer Experten (II), Schweiz Med Forum 2009;9(25):454

Auf Seite 454 hat sich im Kapitel «Neue Antithrombotika» ein kleiner Fehler eingeschlichen im Satz:

Dabei kommen fixe, grob am Gewicht orientierte Dosen 1× pro Tag zur Anwendung (7,5 mg bei 75 bis 100 kg, 5 mg <50 kg, 10 mg >100 kg).

Korrekt ist: (7,5 mg bei 50 bis 100 kg, 5 mg <50 kg, 10 mg >100 kg).

In der Online-Ausgabe wurde der Fehler korrigiert.