

# DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängige Arzneimittelinformationen

Der Arzneimittelbrief 2010, **44**, 17

## **Perioperatives Arzneimittelmanagement: Hemmung der Thrombozytenfunktion bei kardiovaskulären Krankheiten**

Viele Patienten, die operiert werden müssen, haben kardiovaskuläre Krankheiten und erhalten deswegen Hemmer der Thrombozytenfunktion. Speziell Patienten, bei denen Gefäßoperationen geplant sind, und Diabetiker haben häufig eine Koronare Herzkrankheit (KHK; Prävalenz 30-50%; 1). Die meisten erhalten Azetylsalizylsäure (ASS) zur Sekundärprophylaxe, einige auch eine duale Hemmung der Thrombozytenfunktion mit ASS plus Clopidogrel (Iscover<sup>®</sup>, Plavix<sup>®</sup>), so z.B. die Mehrzahl der Patienten mit koronaren Stents. Es wird hier nur Clopidogrel genannt. Die Aussagen sind aber auf den zweiten zugelassenen ADP-Blocker Prasugrel (Efient<sup>®</sup>) übertragbar. Etwa 5% der Stent-Patienten werden innerhalb eines Jahres nach der Implantation operiert (nicht am Herzen; 2). Bei ihnen stellt sich jeweils die Frage, ob die bestehende Hemmung der Thrombozytenfunktion ohne zu große kardiale Risiken pausiert werden kann, um das perioperative Blutungsrisiko zu minimieren.

Die Diskussion um dieses Thema offenbart Konflikte zwischen Chirurgen, Internisten und Neurologen wegen ihrer sehr unterschiedlichen Sichtweise auf die Problematik.

Operationen unter ASS erhöhen den Blutverlust um etwa 20-30% und unter dualer Hemmung der Thrombozytenfunktion (ASS plus Clopidogrel) um 50% (3). Letzteres führt auch zu einem erhöhten Transfusionbedarf. Die meisten Chirurgen fürchten die intra- und postoperativen Blutungen und ihre Folgen und wünschen sich daher eine rechtzeitige ASS- bzw. Clopidogrel-Pause. Die Einbestellung zur Operation ist daher in aller Regel mit dem Hinweis verbunden, alle Gerinnungshemmer bzw. ASS und Clopidogrel abzusetzen.

Dieses automatisierte Vorgehen ist jedoch in bestimmten Konstellationen gefährlich und manchmal sogar fahrlässig. Einerseits, weil das Absetzen der Plättchenhemmer zu einer verstärkten Aktivierung der Thrombozyten im Sinne eines Rebounds führen kann (4), andererseits, weil Patienten schwerwiegende Komplikationen erleiden können, wenn ihr kardiovaskuläres Grundrisiko perioperativ unterschätzt wird.

Um zu entscheiden, ob bei kardiovaskulär kranken Patienten perioperativ die medikamentöse Hemmung der Thrombozytenfunktion pausiert werden darf, müssen drei Fragen beantwortet werden:

1. Wie dringlich ist die geplante Operation?
2. Wie wichtig ist die Hemmung der Thrombozytenfunktion für den Patienten?
3. Wie groß ist das Blutungsrisiko bei der geplanten Operation?

Diese Fragen können in der Regel nicht von einer Disziplin allein beantwortet und entschieden werden. Die Kommunikation zwischen Chirurgen, Internisten, Neurologen und Anästhesisten ist unabdingbar.

**Zu Frage 1 (Dringlichkeit):** Bei geplanten, nicht-kardialen Operationen sind drei Dringlichkeitsstufen zu unterscheiden: *Notfalleingriffe*, *dringliche Eingriffe* und *elektive Eingriffe* (s. Abb. 1). Bei *Notfalleingriffen* (vitale Indikation) erübrigt sich die Frage nach dem Absetzen der Plättchenhemmung. In der Regel dauert es fünf Tage bis sich der Thrombozytenpool zur Hälfte mit funktionstüchtigen Plättchen erneuert hat. Da es keine Möglichkeit zur Antagonisierung gibt, muss bei diesen Patienten bei Blutungskomplikationen auf Thrombozytenkonzentrate zurückgegriffen werden.

*Elektive Eingriffe* sind bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko innerhalb bestimmter kritischer Zeitintervalle nach Stent-Implantation oder Myokardinfarkt (s.u.) unbedingt zu vermeiden. Sie müssen auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Nur bei niedrigem kardiovaskulärem Risiko darf elektiv operiert und die Hemmung der Thrombozytenfunktion pausiert werden.

Bei *dringlichen Eingriffen* ist naturgemäß der Diskussionsbedarf am größten. Dabei handelt es sich meistens um unvorhergesehene Eingriffe, wie Resektion neu entdeckter Tumore, operative Versorgung von Frakturen, Polypektomien, größere Zahneingriffe u.ä. Diese Operationen sollten so spät wie möglich nach dem kardiovaskulären Ereignis (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Stent-Implantation) und zumindest unter ASS-Schutz erfolgen. Bei einzelnen Patienten kann sogar eine überbrückende Behandlung („Bridging“) mit reversiblen GP-IIb/IIIa-Blockern (Tirofiban = Aggrastat<sup>®</sup>, Eptifibatid = Integrilin<sup>®</sup>) versucht werden. Solche Eingriffe sollten generell nur in der Nähe eines Katheterzentrums mit 24-h Bereitschaft vorgenommen werden.

Heparine sind kein Ersatz für Thrombozytenfunktionshemmer! Ein „Bridging“ mit niedermolekularem Heparin nach dem Absetzen von ASS und/oder Clopidogrel ist

zwar vielerorts üblich, jedoch als Ersatz wirkungslos und daher riskant (4, 5).

**Zu Frage 2 (individuelle Wichtigkeit der Thrombozytenhemmung):** Die zweite Frage ist nach dem jeweiligen individuellen kardiovaskulären Grundrisiko zu stellen, weil sich hieraus die Notwendigkeit zur Hemmung der Thrombozytenfunktion ableitet.

OP-Kandidaten mit *niedrigem kardiovaskulärem Grundrisiko* sind solche, die noch nie ein kardiales oder neurologisches Ereignis hatten (Primärprävention) oder die nach einem kardialen Ereignis längere Zeit (mindestens ein Jahr, besser noch länger) klinisch stabil waren. Bei dieser Konstellation können Thrombozytenfunktionshemmer mit vertretbarem Risiko pausiert werden. Eine Ausnahme sind Patienten mit einem Medikamenten-beschichteten Stent (Drug Eluting Stent = DES), da sich dieser auch noch nach Jahren thrombotisch verschließen kann. Diese Patienten sollten immer unter ASS-Schutz operiert werden.

OP-Kandidaten mit *hohem kardiovaskulärem Grundrisiko* sind solche, die innerhalb des zurückliegenden Jahres ein Akutes Koronarsyndrom (ACS) erlitten oder einen koronaren Stent erhalten haben. Dabei gilt: je näher das Ereignis zurückliegt, desto höher das Risiko. Wenn z.B. Patienten innerhalb der ersten vier Wochen nach Stent-Implantation operiert (nicht am Herzen) werden müssen, ist die kardiale Komplikationsrate (Myokardinfarkt, Re-PTCA, Stent-Thrombose, Tod) enorm hoch (30-50%), selbst wenn die OP unter dualer Hemmung der Thrombozytenfunktion erfolgt (3). In dieser Zeit sind daher nur Notfalleingriffe mit vitaler Indikation zulässig. Das kardiale Risiko sinkt bei unbeschichteten Stents (Bare metal Stents = BMS) nach drei Monaten auf < 5%; bei DES bleibt es mindestens ein Jahr lang bei > 10%. In dieser Zeit dürfen dringliche Operationen nach strenger Indikationsstellung durchgeführt werden, aber nur unter fortlaufender Hemmung der Thrombozytenfunktion (mindestens ASS). Einzige Ausnahmen sind OP mit sehr hohem Blutungsrisiko (s.u.).

Die am meisten gefürchtete Komplikation einer ASS/Clopidogrel-Pause ist die Stent-Thrombose. Diese ist mit einer Letalität von 20-45% und sehr hoher Morbidität (Herzinsuffizienz, ventrikuläre Arrhythmien) verbunden (1, 2). Risikofaktoren für eine Stent-Thrombose sind komplexe Koronarinterventionen und komplexe anatomische Gefäßverhältnisse, hohes Alter, Diabetes, Niereninsuffizienz, niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Blutdruckabfall bei der Operation und – weitaus am bedeutsamsten - das frühzeitige Beenden der Thrombozytenhemmung (90-fache Erhöhung des Risikos; 6). Daher gilt: hat ein Patient weniger als drei Monate zuvor einen BMS oder weniger als 12 Monate zuvor einen DES erhalten,

sollte er, wenn irgendwie vertretbar, nicht operiert werden. Dies gilt auch für Patienten, die weniger als sechs Wochen zuvor einen Myokardinfarkt, eine koronare Intervention (PCI) ohne Stent oder einen Schlaganfall hatten.

Die Konsequenzen einer Blutung im Operationsgebiet sind klinisch als weniger bedeutsam einzustufen als eine Stent-Thrombose oder ein Reinfarkt. Jenseits der genannten Zeiten (also > sechs Wochen nach Myokardinfarkt, > drei Monate nach BMS oder > zwölf Monate nach DES) sollte die Operation unbedingt unter ASS-Schutz erfolgen.

Nach perioperativer ASS- und/oder Clopidogrel-Pause ist diese Therapie zum frühest möglichen Zeitpunkt wieder aufzunehmen (je nach Wundverhältnissen). Wahrscheinlich ist es sogar vorteilhaft, mit einer „loading dose“ zu beginnen.

**Zu Frage 3 (Blutungsrisiko):** Dieses hängt von verschiedenen Faktoren ab, nicht nur von der Begleitmedikation (Thrombozytenfunktionshemmer, SSRI, Gingko-Präparate u.a.). Operationsfeld, Operationstaktik und -geschick, Übersichtlichkeit und Komprimierbarkeit im Blutungsbereich sind ebenso bedeutsame Faktoren. Daher sollten bei Risikopatienten (s.o.) nur erfahrene Operateure und schonende Techniken eingesetzt werden. Auf konsequente Blutstillung ist zu achten. Thrombozytenkonzentrate und Gerinnungsfaktoren können bei starken Blutungen indiziert sein.

Es gibt keine Übereinkunft darüber, welche Operationen als besonders blutungsrisikant anzusehen sind und welche weniger. In vielen Publikationen wird folgende Einteilung vorgenommen:

Ein *geringes Blutungsrisiko* bzw. gut komprimierbare Blutungen mit sehr seltenem Transfusionsbedarf haben kleinere orthopädische, HNO-, dermatologische, plastische, Gefäß- und allgemeinchirurgische Operationen sowie Endoskopien mit Biopsie, OP der vorderen Augenkammer (Katarakt) und zahnchirurgische Eingriffe. Diese Eingriffe können recht sicher unter Thrombozytenfunktionshemmern erfolgen.

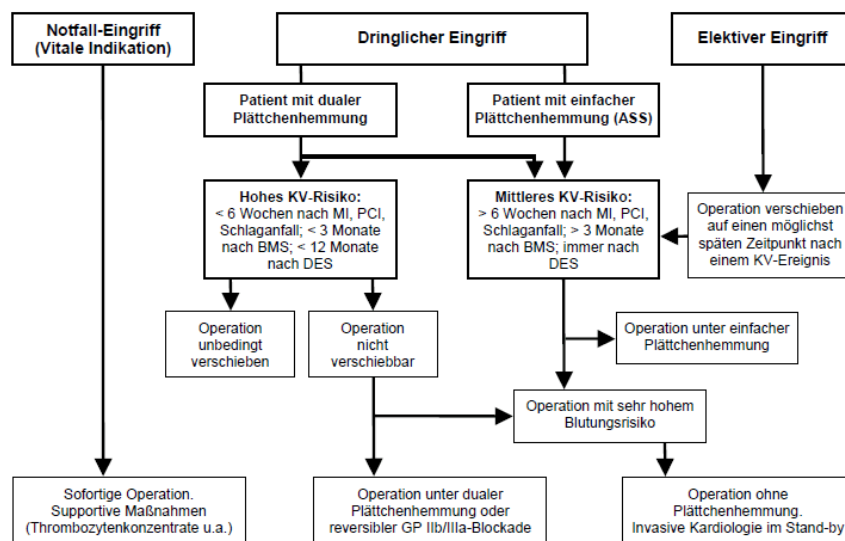
Ein *mittleres Blutungsrisiko* (gelegentlicher bis regelmäßiger Transfusionsbedarf; in aller Regel stillbare Blutungen) findet sich bei Eingriffen in der Viszeralchirurgie (Schilddrüse, Leber, Pankreas), der Herzchirurgie, der großen orthopädischen Chirurgie, bei HNO- und rekonstruktiven Eingriffen, der endoskopischen Urologie und bei endoskopischer Polypektomie. Bei diesen Operationen ist eine duale Plättchenhemmung sehr riskant und sollten deshalb verschoben werden bis sie nicht

mehr erforderlich ist.

Ein *sehr hohes Blutungsrisiko* findet sich bei Eingriffen der intrakraniellen Neurochirurgie, der Spinalkanal-Chirurgie und bei Operationen an den Sinnesorganen, besonders der hinteren Augenkammer (Glaukom). Diese Eingriffe sollten wegen der hohen Gefahr bleibender Schäden durch eine Blutung generell ohne Plättchenhemmer durchgeführt werden. Solche „ungeschützten“ Eingriffe sollten jedoch nur an Zentren mit 24-Stunden-Katheterbereitschaft vorgenommen werden, um bei einem postoperativen akuten Koronarsyndrom sofort intervenieren zu können.

Ein Entscheidungsalgorithmus für Patienten mit hohem und mittlerem kardiovaskulärem Risiko wird in Abb. 1 vorgeschlagen.

**Abbildung 1**  
**Operative Eingriffe. Entscheidungsalgorithmus für Patienten mit hohem und mittlerem kardiovaskulärem Risiko**



BMS = Bare Metal Stent; DES = Drug Eluting Stent; KV = kardiovaskulär; MI = Myokardinfarkt; PCI = perkutane koronare Intervention

#### Literatur

1. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: *Circulation* 2007, **116**, e418. Erratum: *Circulation* 2008, **117**, e154 und 2008, **118**, e143.
2. Vicenzi, M.N., et al.: *Br. J. Anaesth.* 2006, **96**, 686.
3. van Kuijk, J.P., et al.: *Am. J. Cardiol.* 2009, **104**, 1229.
4. Möllmann, H., et al.: *Clin. Res. Cardiol.* 2009, **98**, 8.
5. Chou, S., et al.: *Rev. Cardiovasc. Med.* 2009, **10**, 209.
6. Iakovou, I., et al.: *JAMA* 2005, **293**, 2126.

## Frühe Operation versus konventionelle Therapie bei komplizierter Linksherz-Endokarditis





Wir haben mehrfach über den Stellenwert des operativen Klappenersatzes bei der infektiösen Endokarditis berichtet (1, 2). Insbesondere bei *Staph.-aureus*-Endokarditis ist ein Klappenersatz meist notwendig. Kontrovers ist jedoch die Indikation und der Operationszeitpunkt bei Linksherz-Endokarditis. Es gilt, insbesondere embolische Ereignisse zu verhindern, die erheblich zu Morbidität und Letalität bei dieser Erkrankung beitragen. Die amerikanische Leitlinie (American College of Cardiology-American Heart Association) empfiehlt einen frühen operativen Klappenersatz nur bei rezidivierenden Embolien und persistierender Vegetation auf der Herzklappe (3). In den Leitlinien der European Society of Cardiology wird dagegen eine Klappenoperation empfohlen, wenn die Vegetation größer als 15 mm im Durchmesser ist (4). Zu dieser Frage wurde nun erstmals eine klinische Studie vorgelegt (5).

Patienten aus Südkorea mit Linksherz-Endokarditis und großen Vegetationen (Durchmesser der Vegetation auf Aorten- oder Mitralklappe > 10 mm) wurden in zwei Gruppen randomisiert. Gruppe 1: Operation (n = 37) innerhalb von 48 h nach Stellung der Diagnose und Beginn der antibiotischen Therapie. Gruppe 2: Diese Patienten (n = 39) wurden Leitlinien-konform und den Erregern entsprechend zunächst nur antibiotisch behandelt (konventionelle Gruppe). Der primäre Endpunkt der Studie war definiert aus Tod und/oder embolischen Ereignissen in den ersten sechs Wochen nach Randomisierung.

Wegen vordefinierter akuter Komplikationen bzw. anhaltender Symptome (Embolien, anhaltendes Fieber, Klappeninsuffizienz, in der Größe persistierende Vegetationen) wurden aus der konventionellen Gruppe 30 (77%) Patienten operiert, 27 noch während des stationären Aufenthalts und drei in der Nachbeobachtungsphase. Der primäre Endpunkt wurde bei einem Patienten (3%) der Gruppe 1 und bei neun (23%) der Gruppe 2 erreicht (Hazard Ratio = HR: 0,1; 95%-CI: 0,01-0,82; p = 0,03). In Gruppe 1 starb ein Patient während des stationären Aufenthalts und keiner hatte ein embolisches Ereignis. In Gruppe 2 starb ebenfalls ein Patient während des stationären Aufenthalts und acht hatten embolische Ereignisse. Ein zusammengesetzter Endpunkt aus Tod und/oder embolisches Ereignis und/oder Rezidiv der Endokarditis nach sechs Monaten trat bei 3% der Patienten in Gruppe 1 und bei 28% der Gruppe 2 auf (HR: 0,08; CI: 0,01-0,65; p = 0,02). Insgesamt war die Letalität in dieser Studie niedriger als nach Ergebnissen anderer Studien zu erwarten war. Dies kann an dem insgesamt aggressiven chirurgischen Vorgehen liegen (es wurden noch 77% der Patienten aus der konventionellen Gruppe operiert) oder aber an dem geringen Anteil (ca. 10%) von *Staph.-aureus*-Endokarditiden in dieser Studie.

**Fazit: Nach dieser Studie ist bei Linksherz-Endokarditis mit großen Vegetationen ein früher operativer Klappenersatz der konventionellen Therapie überlegen.**

### Literatur

1. AMB 2007, **41**, 78b. 
2. AMB 2012, **46**, 04b. 
3. Bonow, R.O., et al.: *Circulation* 2006, **114**, e84 16880336.  Errata: *Circulation* 2007, **115**, e409 und 2010, **121**, e443.
4. Habib, G., et al.: *Eur.Heart J.* 2009, **30**, 2369. 
5. Kang, D.H., et. al. (EASE= **EA**rly Surgery versus conventional treatment in infective **Endocarditis**):N.

Der Arzneimittelbrief 2012, 46, 33

## Renale Sympathikusdenervierung bei refraktärer arterieller Hypertonie

Bei einigen Patienten mit Hypertonie kann der Blutdruck trotz medikamentöser Mehrfachtherapie nicht zufriedenstellend gesenkt werden. Für diese therapierefraktären Patienten steht seit zwei Jahren ein katheterinterventionelles Verfahren zur Verfügung, das die Verbindung der sympathischen Nerven mit den Nieren zumindest teilweise unterbricht. Die Methode und der Spezialkatheter wurde ursprünglich von einer US-Firma namens Ardian entwickelt und im vergangenen Jahr für 800 Mio. US-\$ an den Branchenriesen Medtronic verkauft. Medtronic verspricht sich große Gewinne von dieser Investition, und die Medien lassen sich vor den Marketingkarren spannen. In mehreren großen Printmedien und im Fernsehen wurde wiederholt und unverhohlen für das junge Verfahren geworben. Nach Herstellerangaben wurden bis Februar 2012 weltweit bereits über 2.000 Patienten behandelt. Vermutlich werden die Zahlen in den kommenden Monaten explodieren, sollten keine bedeutsamen Komplikationen bekannt werden. Diese Dynamik ist medizinisch gesehen nicht rational, denn bislang sind nur vier kleine klinische Studien mit insgesamt nicht einmal 300 Patienten komplettiert und publiziert worden (1), darunter nur eine einzige randomisierte kontrollierte.

Mit der RSD werden die Nieren zumindest teilweise vom sympathischen Nervensystem abgekoppelt. Über efferente sympathische Nervenfasern werden verschiedene Funktionen der Nieren mitgesteuert, z.B. Reninsekretion, Natrium- und Volumenretention sowie Senkung des renalen Blutflusses und damit die glomeruläre Filtrationsrate. Über afferente Sympathikusfasern können die Nieren den zentralen Sympathikustonius steigern. Bereits in den 50er Jahren hat man den Zusammenhang zwischen den Nierennerven und Bluthochdruck erkannt und versucht, die Nieren mit dem Skalpell zu denervieren. Die perioperativen Komplikationen waren jedoch so häufig, dass die Methode wieder verlassen wurde. Mit Hilfe elektrophysiologischer Materialien ist es nun möglich, solche Denervierungen wesentlich schonender durchzuführen. Über die A. femoralis wird ein (4.000 € teurer) Ablationskatheter in die Nierenarterien vorgeschoben und dort werden transmural die in der Adventitia verlaufenden Nervenfasern mittels Radiofrequenzenergie verödet. Mit dem zurzeit zugelassenen System wird in der Nierenarterie an 4-6 spiralig versetzten Punkten jeweils zwei Minuten lang eine Energie von bis zu 8 Watt in die Arterienwand abgegeben. Der Eingriff ist schmerzhaft und erfordert eine gute Analgosedierung. Etwa 10% der Patienten erleiden periprozedural passager eine Sinusbradykardie. In Zukunft wird die RSD möglicherweise durch multipolare Katheter und niedrigere Energieabgabe komfortabler und schneller ablaufen, so dass viele schon von einer „One Stop“-Therapie sprechen. Es gibt allerdings anatomische Kontraindikationen, z.B. Nierenarterienstenosen oder sehr kleine Nierenarterien.

Nach der Denervierung sinkt der systolische Blutdruck um ca. 30 mm Hg und der diastolische um ca. 10 mm Hg. Er fällt bei einigen Patienten rasch ab, bei anderen erst nach einigen Wochen. Etwa 15% sind „Non-Responder“. Der Erfolg der Maßnahme kann letztlich erst nach sechs Monaten beurteilt werden.

Die ersten 45 Patienten wurden in den Jahren 2007-2008 behandelt (2) und die Zwei-Jahres-Ergebnisse dieser und weiterer 108 Patienten 2011 publiziert (3). Das mittlere Alter dieser ersten 153 Behandelten betrug 57 Jahre, 39% waren Frauen, 31% Diabetiker. Der Ausgangsblutdruck betrug durchschnittlich 176/98 mm Hg unter im Mittel fünf verschiedenen Antihypertensiva. Die Blutdrucksenkung betrug nach 1, 6, 12 und 24 Monaten 20/10, 25/11, 23/11 und 32/14 mm Hg. Vier prozedurale Komplikationen traten auf: drei Pseudoaneurysmen der Leistenarterie und eine Dissektion der Nierenarterie, jeweils ohne bleibende Schäden. Orthostatische Blutdruckabfälle, Elektrolytentgleisungen oder signifikante Veränderungen der GFR spielten in diesen zwei Jahren keine Rolle. Bei 81 Patienten wurden nach sechs Monaten die Nierenarterien dargestellt. Dabei zeigten sich keine bleibenden Veränderungen im Bereich der Ablationspunkte. Bei einem Patienten nahm eine zuvor bestehende Nierenarterienstenose zu, so dass ein Stent implantiert wurde.

In der bislang einzigen randomisierten, kontrollierten Studie zur RSD, der Symplicity HTN-2-Studie (4), wurden im Jahre 2009 multizentrisch 106 Patienten mit einem systolischen RR  $\geq 160$  mm Hg ( $\geq 150$  mm Hg bei Diabetes mellitus Typ 2) trotz medikamentöser Mehrfachtherapie (im Mittel fünf Antihypertensiva) eingeschlossen. Das Alter durfte zwischen 18 und 85 Jahren liegen. Die errechnete GFR musste  $> 45$  ml/min sein. Die Patienten erhielten entweder eine RSD (n = 52) oder wurden weiter konventionell behandelt (Kontroll-Gruppe; n = 54). In der RSD-Gruppe sank der Blutdruck hochsignifikant ab (32/12 mm Hg;  $p < 0,0001$ ), in der Kontroll-Gruppe blieb er fast gleich. Allerdings konnte in der RSD-Gruppe nur bei 20% der Patienten die Zahl der Antihypertensiva reduziert werden, in der Kontroll-Gruppe bei 6%.

Nach RSD entwickelte sich ein Pseudoaneurysma und ein Patient war nach dem Eingriff hypotensiv. Ein Patient musste wegen länger anhaltender Rückenschmerzen einen Monat lang analgetisch behandelt werden. Bei 43 Patienten wurden nach sechs Monaten die Nierenarterien kontrolliert. Dabei zeigten sich keine bleibenden Schäden im Bereich der Ablationspunkte.

Derzeit laufen mehrere klinische Studien, die sich mit Teilaspekten oder den Auswirkungen der RSD beschäftigen, beispielsweise bei hypertensiver Herzinsuffizienz (SYMPPLICITY HF), metabolischem Syndrom (DREAMS), obstruktiver Schlafapnoe oder terminaler Niereninsuffizienz. In einer Studie wurde nach RSD ein Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie und eine Besserung der diastolischen Herzfunktion gemessen (8). Darüber hinaus werden die meisten Patienten in internationalen und regionalen Registern erfasst. Insgesamt sind derzeit beim National Institute of Health 27 Studien und Register zur RSD angemeldet (1).










Die RSD sollte nicht durchgeführt werden, bevor ein erfahrener Hypertensiologe, der die Methode selbst nicht durchführt, versucht hat, den Blutdruck lege artis mit Arzneimitteln zu normalisieren.

**Fazit: Die renale Sympathikusdenervierung (RSD) ist eine neue, interessante, teure und auch schmerzhaft interventionelle Methode bei sogenannter therapieresistenter Hypertonie. Eine Senkung des Blutdrucks von etwa 30 mm Hg systolisch und 10 mm Hg diastolisch ist zu erwarten, allerdings bleibt der Eingriff bei 15% der Patienten ohne den gewünschten Erfolg. Die gegenwärtige Euphorie, die die RSD begleitet, erscheint uns mehr vom Marketing als von der Wissenschaft beeinflusst. In Anbetracht der wenigen Studien mit kleinen Patientenzahlen und fehlenden Daten zu langfristigen klinischen**



**Auswirkungen (Reduktion von Schlaganfällen oder Letalität?) sollten die Eingriffe auf wenige Zentren beschränkt bleiben und alle Patienten in einem Register (z.B. GREAT = German Renal Denervation Registry; 6, 7) erfasst werden. Kein Arzneimittel würde auf der Basis einer so dünnen Datenlage zugelassen werden. Aber für Medizinprodukte gelten ja leider andere, viel zu lasche Auflagen (vgl. 5).**

#### Literatur

1. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=renal+denervation>(Letzter Zugriff: 5.4.2012). 
2. Krum, H., et al.: *Lancet* 2009, **373**, 1275. 
3. Krum, H., et al.(Simplicity HTN-1 Investigators): *Hypertension* 2011, **57**, 911. 
4. Esler, M.D., et al.(Simplicity HTN-2 Investigators): *Lancet* 2010, **376**, 1903. 
5. *AMB* 2010, **44**, 09 . *AMB* 2012, **46**, 15b. 
6. Mahfoud, F., et al.: *Dtsch. Arztebl. Int.* 2011, **108**, 725. 
7. Mahfoud, F., et al.: *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2011, **136**, 2418. 
8. Brandt, M.C., et al.: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012, **59**, 901. 

Der Arzneimittelbrief 2012, **46**, 29

## Therapie der peripartalen Kardiomyopathie

Eine plötzlich einsetzende Herzinsuffizienz innerhalb der letzten Schwangerschaftswochen bis sechs Monate nach der Geburt wird als Peripartum-Kardiomyopathie (PPCM) bezeichnet. Bei etwa jeder 3000. bis 4000. Schwangerschaft tritt eine solche PPCM auf. Da diese Erkrankung bislang nicht systematisch erfasst wurde, ist man bei Angaben zur Inzidenz auf kleinere Register und Expertenschätzungen angewiesen. Die europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) hat 2010 eine Arbeitsgruppe PPCM gegründet (1). Die Erkrankungen sollen im Heart Failure Registry (2) gesammelt werden. Eine genetische Disposition ist sehr wahrscheinlich, weil Schwarzafrikanerinnen und Haitianerinnen (1:100) wesentlich häufiger an einer PPCM erkranken als Europäerinnen.

Die PPCM ist in ihrem klinischen Verlauf sehr variabel. Manchmal mündet sie sehr rasch in eine terminale Herzinsuffizienz. Bei einer Erstmanifestation muss von einer mütterlichen Letalität von 10% ausgegangen werden und von einer kompletten Remission bei < 30%. Frauen, die bereits einmal eine PPCM hatten und erneut schwanger werden, erkranken meist wieder und heftiger daran. Daher muss ihnen dringend von einer erneuten Schwangerschaft abgeraten werden.

Die PPCM stellt sich echokardiografisch als dilatative Kardiomyopathie dar mit Erweiterung des linken Ventrikels und niedriger Auswurffraktion (LVEF < 45%). Neben den klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz (Beinödeme, Husten, Müdigkeit) können bei ausgeprägter Minderung der LVEF auch Thromboembolien auftreten. Bei entsprechenden Symptomen einer PPCM sollte rasch eine kardiologische Diagnostik erfolgen (Echokardiographie, proBNP), um früh mit der Therapie beginnen zu können. Ein später Behandlungsbeginn ist prognostisch ungünstig. Leider wird bei den bis dahin gesunden Frauen oft viel zu spät an eine PPCM gedacht und z.B. der Husten als bronchopulmonaler Infekt fehlinterpretiert.

Die Behandlung der PPCM ist schwierig, da die Ursachen nicht ganz klar sind und zudem die Gesundheit von Mutter und Kind zu berücksichtigen sind. Die Therapie ist wie bei Herzinsuffizienz: ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, Aldosteron-Antagonist (diese alle nicht in der Schwangerschaft), Diuretikum, beta-1-selektiver Betablocker und zusätzlich Antikoagulation (Heparine) bei einer LVEF < 35%. Bei rasch







progredienter Herzinsuffizienz sollte die Patientin frühzeitig in ein Zentrum verlegt werden, das die Möglichkeit zur mechanischen Herzunterstützung hat. Bei Wöchnerinnen sollten möglichst alle genannten Wirkstoffe eingesetzt werden, und außerdem sollten sie abstillen. Durch das Abstillen wird das Kind nicht den Arzneimitteln exponiert und möglicherweise ein Auslöser der PPCM eliminiert. Während der Schwangerschaft muss auf ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor- und Aldosteron-Antagonisten verzichtet werden wegen der Gefahr fetaler Schädigungen. Als Ersatz stehen (zur Nachlastsenkung) Hydralazin und/oder Nitratre zur Verfügung. Bei großer Gefahr für das Leben der Mutter muss die Schwangerschaft abgebrochen werden. Wie dies am besten geschieht, wird in dem Positionspapier der ESC ausführlich beschrieben (1).

Ein spezifischerer Therapieansatz sind möglicherweise dopaminerge Hemmer der Prolaktinsekretion (z.B. Bromocriptin, Cabergolin). Neben einer entzündlichen Genese wird bei PPCM immer wieder ein genetischer Defekt des Prolaktin-Abbaus diskutiert. Prolaktin wird während Schwangerschaft und Stillzeit in großen Mengen vom Hypophysenvorderlappen sezerniert, um das Wachstum der Brustdrüsen, Laktation und Rückbildung der Gebärmutter nach der Geburt zu steuern. Pathologische Prolaktin-Abbauprodukte können für apoptotische und anti-angiogenetische Effekte im Myokard verantwortlich sein. Die Hemmung der Prolaktinsekretion mit Bromocriptin führte bei Mäusen in einem PPCM-Modell (STAT3 Knockout-Mäuse) zu einer deutlichen Besserung bzw. vollständigen Prävention der myokardialen Schäden (3). Diese Beobachtungen haben zu mehreren Anwendungsbeobachtungen und kleineren Studien geführt. In einer randomisierten „Open label proof of concept“-Studie erhielten zehn südafrikanische Schwangere mit neu diagnostizierter PPCM die Standardtherapie der Herzinsuffizienz und zehn Frauen zusätzlich Bromocriptin acht Wochen lang (4). Der klinische Verlauf während sechs Monaten wurde verblindet ausgewertet. In der Bromocriptin-Gruppe starb eine der zehn Frauen, in der Gruppe ohne Bromocriptin starben vier. Außerdem besserte sich bei den Frauen unter Bromocriptin die LVEF stärker als bei den Kontrollen (von 27% auf 58% vs. 27% auf 36%;  $p = 0,012$ ). Die Ergebnisse dieser Pilotstudie haben eine größere Phase-II-Studie veranlasst, die in Hannover koordiniert wird. Ziel ist es, 60 Frauen einzuschließen und zu randomisieren (5).

Leider ist Bromocriptin sehr nebenwirkungsreich (Hypotonie, psychische Störungen) und wird in der Geburtshilfe nur noch sehr ungern eingesetzt. Alternative Substanzen wie das verträglichere Cabergolin wurden ebenfalls bei der Indikation PPCM untersucht (6).

**Fazit: Die Postpartum-Kardiomyopathie ist in Europa selten, der Verlauf aber nicht selten sehr ungünstig. Wichtig ist es, Symptome einer Herzinsuffizienz bei einer Hochschwangeren oder Wöchnerin früh zu erkennen und rasch medikamentös zu behandeln. Sofortiges Abstillen scheint pathogenetisch bzw. therapeutisch vorteilhaft zu sein. Die therapeutische Wirkung von Abstillmedikamenten wie Bromocriptin wird nach ersten günstigen Ergebnissen derzeit in randomisierten Studien untersucht. Entsprechende Therapieversuche sollten unbedingt in Registern dokumentiert werden.**

#### Literatur

1. Sliwa, K., et al.:*Eur. J. Heart Failure* 2010, **12**, 767. 
2. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/eorp/Pages/welcome.aspx> 
3. Hilfiker-Kleiner, D., et al.:*Cell* 2007, **128**, 589. 
4. Sliwa, K., et al.:*Circulation* 2010, **121**, 1465. 
5. <http://clinicaltrials.gov/...> 
6. de Jong, J.S., et al.:*Eur. J. Heart Failure* 2009, **11**, 220. 

## Antithrombotische Dreifachtherapie bei kardiovaskulären Risikopatienten

Nach einem Myokardinfarkt (STEMI, NSTEMI) oder einer Stent-Implantation besteht in den ersten Monaten eine große Rezidivgefahr. Daher wird nach Infarkten eine 12-monatige und nach Implantation eines DES eine 6-12-monatige duale Hemmung der Thrombozytenaggregation empfohlen (1-3).

Problematisch, weil mit größerem Blutungsrisiko behaftet, wird die Situation, wenn Patienten zusätzlich eine orale Antikoagulation (OAK; Phenprocoumon oder Warfarin) benötigen, z.B. wegen Vorhofflimmerns. Diese Situation ist immerhin bei 6-8% der Patienten nach ACS zu erwarten (1) und wird wegen des steigenden Alters der Bevölkerung noch häufiger werden.

Eine angenommene Situation als Beispiel für die komplizierten Überlegungen zur Indikation der OAK: Eine 76jährige Patientin mit chronischem Vorhofflimmern und mehreren Begleiterkrankungen mit einem Serum-Kreatinin von 2 mg/dl hat einen **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc**-Score (4, 5; s. Abb. 1) von 5; das entspricht einem sehr hohen jährlichen Schlaganfallrisiko von 6,7% (6). Nach den aktuellen Leitlinien zum Vorgehen bei Vorhofflimmern sollte die Patientin deshalb oral antikoaguliert werden (6). Wenn sie nun wegen eines interkurrenten ACS zusätzlich ein Jahr lang eine duale Plättchenhemmung erhalten muss, ist das Dilemma perfekt, weil nicht abzuschätzen ist, ob angesichts des sehr hohen Blutungsrisikos die Nutzen-Risiko-Relation einer solchen antithrombotischen Dreifachtherapie günstig ist. Der **HAS-BLED**-Score (8) hilft dabei, dieses Risiko abzuschätzen (s. Abb. 2). Ein Wert > 2 gilt als Hochrisiko-Situation (6). Wenn die geschilderte Patientin unter OAK schwankende INR-Werte hat, muss sie als Risikopatientin für eine nicht-tödliche Blutung gelten (HAS-BLED-Score 3). Somit stünde dem möglichen Nutzen der Dreifachtherapie als Schlaganfall- und ACS-Prophylaxe ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber.

Nach einem großen dänischen Register, das > 118.000 Patienten mit Vorhofflimmern einschloss, besteht unter antithrombotischer Dreifachtherapie ein 4-5fach höheres Risiko für nicht-tödliche Blutungen verglichen mit OAK allein (7; s. Tab. 1). Das Blutungsrisiko der geschilderten Patientin liegt demnach bei > 15%/Jahr. Wahrscheinlich ist es aber noch höher, weil die in das Register eingeschlossenen Patienten zuvor von ihren Ärzten ausgewählt worden waren und nur bei als relativ gering eingeschätztem Blutungsrisiko eine Dreifachtherapie erhalten hatten.

Die Europäische Kardiologengesellschaft (ESC) empfiehlt daher bei Patienten mit Vorhofflimmern und Indikation zur OAK bei ACS eine antithrombotische Dreifachtherapie für maximal sechs Monate und auch nur dann, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht (HAS-BLED-Score  $\leq$  3). Die INR sollte bei einer Dreifachtherapie möglichst genau zwischen 2 und 2,5 eingestellt und engmaschig überwacht werden. Weitere Arzneimittel, die in die Blutgerinnung eingreifen (SSRI = selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer, NSAID = nichtsteroidale Antiphlogistika, Ginkgo biloba), sollten unbedingt vermieden werden. Für die Zeit einer Dreifachtherapie sollte auch individuell eine Ulkus-Prophylaxe mit einem Protonenpumpenhemmer bedacht werden, denn der Gastrointestinaltrakt ist die häufigste Blutungsquelle (1).

Bei einem HAS-BLED-Score  $\geq$  3 soll die Zeit der Dreifachtherapie auf nur vier Wochen begrenzt werden (s. Tab. 2). Aus dieser Empfehlung folgt, dass die Implantation eines DES bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko und Vorhofflimmern als kontraindiziert anzusehen

ist. Bei ACS mit Implantation eines BMS und hohem Blutungsrisiko wird nach der Dreifachtherapie eine Doppelbehandlung mit OAK plus 75 mg/d Clopidogrel (alternativ niedrig dosiert ASS) bis zum Ende des 12. Monats empfohlen (s. Tab. 2). Die Kombination mit ASS ist nach den Daten des dänischen Registers möglicherweise sicherer (s. Tab. 1). Nach 12 Monaten soll dann mit OAK alleine (INR 2-3) weiterbehandelt werden. Das ist ausreichend, denn OAK sind auch in der Sekundärprophylaxe der KHK wirksam (9).

Zu diesen Empfehlungen der ESC ist allerdings zu sagen, dass sie auf eher schwacher Evidenz beruht, denn sie haben überwiegend nur den Empfehlungsgrad 2b (Nutzen ist nicht gut belegt) und nur einen Level of Evidence C (Expertenkonsens; 2).

Diese schwierige Situation wird neuerdings noch komplizierter, weil neben ASS und Clopidogrel inzwischen noch zwei weitere ADP-Rezeptor-Blocker zur Verfügung stehen (Prasugrel = Efient<sup>®</sup>, vgl. 10; Ticagrelor = Brilique<sup>®</sup>, vgl. 11) und es neben den klassischen Vitamin-K-Antagonisten mindestens eine weitere Alternative gibt für die orale Antikoagulation (Dabigatran = Pradaxa<sup>®</sup>, vgl. 12). Vermutlich folgen bald zwei weitere Wirkstoffe (Apixaban = Eliquis<sup>®</sup>, Rivaroxaban = Xarelto<sup>®</sup>, vgl. 13). Somit bestehen rechnerisch bald mindestens 12 Möglichkeiten einer Dreifachtherapie.

Die neuen oralen Antikoagulanzen weisen nach derzeitigem Wissen keinen Ausweg aus dem Sicherheits-Dilemma der Dreifachtherapie. In drei Phase-II-Studien wurde jeweils die Nutzen-Risiko-Relation einer Kombination von ASS plus Clopidogrel mit einem der neuen Arzneimittel verglichen. Die ATLAS ACS-TIMI 46-Studie untersuchte Rivaroxaban (14), die APPRAISE-Studie Apixaban (15) und die RE-DEEM-Studie Dabigatran (16) in Dreifach-Kombination. Die Intention dieser Studien war es, die Prognose nach einem ACS durch eine Dreifachtherapie weiter zu verbessern. Keine dieser Studien konnte eine signifikante Reduktion von Zweitereignissen an ACS nachweisen. Allerdings waren hierfür auch nicht ausreichend viele Patienten rekrutiert worden. Primäre Endpunkte waren jeweils die Blutungskomplikationen nach 180 Tagen. Bei allen drei Wirkstoffen stiegen Blutungskomplikationen dosisabhängig bis zu > 20% innerhalb eines halben Jahres an. Die APPRAISE-Studie wurde deshalb sogar abgebrochen. Dies ist bemerkenswert, weil Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder einer Indikation zur OAK von der Studienteilnahme jeweils ausgeschlossen wurden. Ältere Patienten mit akutem Koronarsyndrom, Vorhofflimmern und nicht stabiler Nierenfunktion werden von den neuen Antikoagulanzen möglicherweise keinen Vorteil haben, denn die antikoagulatorische Wirkung wird nicht gemessen, bei eingeschränkter Nierenfunktion kumulieren sie und Antidote gibt es bisher nicht.

**Zusammenfassung: Eine antithrombotische Dreifachtherapie, bestehend aus einem oralen Antikoagulans (z.B. Phenprocoumon, Warfarin) plus dualer Hemmung der Thrombozytenaggregation, sollte wegen des hohen Blutungsrisikos möglichst vermieden werden. Patienten mit chronischem Vorhofflimmern und Indikation zur oralen Antikoagulation sollten daher bei einem akuten Myokardinfarkt oder bei akutem Koronarsyndrom (ACS) nur im Ausnahmefall einen beschichteten Koronar-Stent (Drug eluting stent = DES) erhalten, weil damit unbedingt die Indikation zu einer Dreifachtherapie gegeben wäre und zwar nur dann, wenn kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Das Blutungsrisiko kann mit verschiedenen Scores abgeschätzt werden. Derzeit wird überwiegend der HAS-BLED-Score angewendet (vgl. Abb. 2). Bei einem HAS-BLED-Score > 2 sind DES kontraindiziert. Nach ACS bei Vorhofflimmern sollte die Dauer der Dreifachtherapie möglichst kurz sein und dabei das individuelle Blutungsrisiko einkalkuliert werden. Die INR sollte bei einer Dreifachtherapie nicht > 2,5 liegen und engmaschig kontrolliert werden. Ungeklärt sind Indikation zur**

**Dreifachtherapie und allgemeines Vorgehen bei Patienten nach mechanischem Klappenersatz oder mit Thromboembolie in der Anamnese, bei denen die INR > 3 liegen sollte.**

**Abbildung 1**  
**Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern (nach 4, 5)**

	Klinischer Befund	Punkte
<b>C</b>	Herzinsuffizienz (Congestive heart failure/ left ventricular dysfunction)	1
<b>H</b>	Hypertonie (Hypertension)	1
<b>A<sub>2</sub></b>	Alter ≥ 75 Jahre (Age <sub>2</sub> )	2
<b>D</b>	Diabetes mellitus (Diabetes mellitus)	1
<b>S<sub>2</sub></b>	Schlaganfall oder TIA in der Anamnese (Stroke <sub>2</sub> )	2
<b>V</b>	Kardiovaskuläre Erkrankungen (Vascular disease = prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque)	1
<b>A</b>	Alter 65-74 Jahre (Age)	1
<b>Sc</b>	Frau (Sex category, i.e. female gender)	1

**Abbildung 2**  
**Der HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos (nach 8). Ein addierter Wert > 2 Punkte bedeutet eine hohe Blutungswahrscheinlichkeit**

	Klinischer Befund	Punkte
<b>H</b>	Arterielle Hypertonie (Hypertension)	1
<b>A</b>	Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion (Abnormal renal/liver function) je 1 Punkt	1-2
<b>S</b>	Schlaganfallanamnese (Stroke)	1
<b>B</b>	Blutungsanamnese (Bleeding history or predisposition)	1
<b>L</b>	Schwankende INR (Labile international normalized ratio)	1
<b>E</b>	Alter > 65 Jahre (Elderly >65 years)	1
<b>D</b>	Regelmäßiger Drogen- oder Alkoholgebrauch (Drugs/alcohol concomitantly) je 1 Punkt	1-2

**Tabelle 1**  
**Nicht adjustierte Blutungshäufigkeit unter verschiedenen antithrombotischen Regimen. Angaben in Prozent pro Patientenjahr (nach 7)**

Blutungen	ASS (n = 47.541)	OAK (n = 50.919)	Clopidogrel (n = 3.717)	ASS+Clop. (n = 2.859)	OAK+ASS (n = 18.345)	OAK+Clop. (n = 1.430)	Dreifach-Th. (n = 1.261)
Tödlich	0,4	0,2	0,8	0,6	0,4	0,6	0,2
Nicht-tödlich	3,3	3,6	4,8	7,0	6,4	13,3	15,4
Intrazerebral	0,5	0,6	1,0	0,2	0,8	0,8	1,0
Gastrointestinal	1,5	0,9	1,9	3,1	2,1	3,8	5,1

**Tabelle 2**  
**Empfehlungen zur antithrombotischen Therapie nach Stent-Implantation bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern und KHK bzw. Akutem Koronarsyndrom (nach 6)**

Blutungsrisiko	Klinische Situation	Stent	Empfohlene Antikoagulation und Dosierung
Niedrig-mittel (HAS-BLED 0-2)	Elektiv, KHK, Vorhofflimmern	BMS	1. Monat: Dreifach-Therapie (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel + ≤100 mg/d ASS). Dann bis Ende 12. Monat: Doppel-Therapie (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel oder + ≤ 100 mg/d ASS). Danach: nur OAK lebenslang (INR 2-3)
	Elektiv, KHK, Vorhofflimmern	DES	3 Monate (-olimus-Stent) bzw. 6 Monate (Paclitaxel-Stent) lang: Dreifach-Therapie (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel + ≤ 100 mg/d ASS). Dann bis Ende 12. Monat: Doppel-Therapie (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel oder + ≤ 100 mg/d ASS). Danach: nur OAK lebenslang (INR 2-3)
	ACS, Vorhofflimmern	BMS/DES	6 Monate lang: Dreifach-Therapie (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel + ≤ 100 mg/d ASS). Dann bis Ende 12. Monat: Doppel-Therapie (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel oder + ≤ 100/d mg ASS). Danach: nur OAK lebenslang (INR 2-3)
Hoch (HAS-BLED ≥ 3)	Elektiv, KHK, Vorhofflimmern	BMS	2-4 Wochen lang: Dreifach-Therapie (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel + ≤ 100 mg/d ASS). Danach: nur OAK lebenslang (INR 2-3)
	ACS, Vorhofflimmern	BMS	4 Wochen lang: Dreifach-Therapie (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel + ≤ 100 mg/d ASS). 2.-12. Monat: Doppel-Therapie (OAK INR 2-2,5 + 75 mg/d Clopidogrel oder + ≤ 100 mg/d ASS). Danach: nur OAK lebenslang (INR 2-3)

**Literatur**

- Hamm, C.W., et al. [1]
- STEMI Guidelines derESC: Eur. Heart J. 2008, 29, 2909. [2]
- ESC Guidelines onmyocardial revascularisation: Eur. Heart J. 2010, 31, 2501. [3]
- Lip, G.Y.H., et al.:Chest 2010, 137, 263. [4]
- Olesen, J.B., et al.: BMJ2011, 342, d124. [5]
- ESC Guidelines for themanagement of atrial fibrillation: Eur. Heart J. 2010, 31, 2369. [6]
- Hansen, M.L., et al.:Arch. Intern. Med. 2010, 170, 1433. [7]
- Pisters, R., et al.:Chest 2010, 138, 1093. [8]
- Hurlen, M., et al. (WARIS II = Warfarin, Aspirin, ReInfarction Study II): N. Engl. J. Med. 2002, 347,969. [9]
- AMB 2009, 43,31a [10]; AMB 2011, 45, 01 [11]; AMB 2011,45, 84. [12]
- AMB 2010, 44,19 [13]; AMB 2011, 45, 84. [14]
- AMB 2010, 44,06b [15]; AMB 2011, 45, 07a [16]; AMB2011, 45, 88. [17]
- AMB 2011, 45, 73. [18]
- Mega, J.L., et al. (ATLAS ACS-TIMI 46 = Rivaroxaban in combination with aspirin alone orwith aspirin and a thienopyridine in patients with AcuteCoronarySyndromes): Lancet2009, 374, 29. [19]
- Alexander, J.H., et al. (APPRAISE = APixaban for PREventionof Acute Ischemic and Safety Events): Circulation2009, 119, 2877. [20]
- Oldgren, J., et al.(RE-DEEM = RandomizEd Dabigatran Etexilate dosefinding study. Multi-centre, prospective, placebo controlled, cohortdose escalation study): Eur. Heart J. 2011, 32, 2781. [21]

## **Wann und wie sollte ein hoch betagter Patient antihypertensiv behandelt werden?**

Die von der British Heart Foundation und der Firma Servier finanzierte multizentrische HYVET-Studie aus dem Jahre 2008 hatte ergeben, dass eine antihypertensive Therapie bei betagten Hypertonikern die kardiovaskuläre Morbidität, insbesondere Schlaganfälle, und die Letalität signifikant reduziert (1). Zur Erinnerung: in HYVET wurden 3.845 Hypertoniker > 80 Jahre (im Mittel 83,6 Jahre) mit systolischen Blutdruckwerten über 160 mm Hg und sehr wenigen Komorbiditäten doppelblind für eine Behandlung mit 1,5 mg/d retardiertem Indapamid (Natrilix<sup>®</sup>, Generika) oder Plazebo randomisiert (Step 1). War bei den Folgevisiten der Blutdruck noch über dem systolischen Zielwert von 150 mm Hg, konnte der ACE-Hemmer Perindopril (Coversum<sup>®</sup>, Generika) 2 mg/d (Step 2) oder 4 mg/d (Step 3) bzw. Plazebo hinzugefügt werden.

Nach zwei Jahren wurde der RR-Zielwert von 48% in der Verum- und von 19,9% in der Plazebo-Gruppe erreicht. Der Blutdruck lag mit Verum durchschnittlich um 15/6 mm Hg niedriger als mit Plazebo. HYVET wurde vorzeitig nach einer medianen Behandlungsdauer von 1,8 Jahren beendet, da in der Plazebo-Gruppe signifikant mehr Patienten gestorben waren (196 vs. 235). Insgesamt war die Letalität in dieser Studie mit ca. 5%/Jahr für diese Altersgruppe sehr gering, was in der geringen Zahl der Komorbiditäten begründet sein dürfte (3% Herzinsuffizienz, 7% Diabetes).

Nach der Intention-to-treat-Analyse kam es bis zum Studienabbruch unter Verum zu 30% weniger nicht-tödlichen Schlaganfällen und zu 39% weniger Schlaganfall-bedingten Todesfällen als unter Plazebo. Die Gesamtletalität wurde durch die antihypertensive Therapie um 21% und die Inzidenz von Herzinsuffizienz um 64% reduziert.

Die „Number Needed to Treat“ (NNT) zur Verhinderung eines Schlaganfalls innerhalb von zwei Jahren wurde von den Autoren mit 94 und für einen Todesfall mit 40 berechnet. Es gab keine Hinweise darauf, dass die antihypertensive Therapie von den alten Hypertonikern schlechter vertragen wurde als das Plazebo. Daraus wurde seinerzeit abgeleitet, dass eine antihypertensive Therapie mit Indapamid und ggf. ACE-Hemmer für Hypertoniker > 80 Jahre sinnvoll ist (1). Einschränkend muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass die Patienten ansonsten recht gesund waren. Ob also die Ergebnisse auf polymorbide ältere Patienten übertragbar sind, ist nicht klar. Generell dürfte man auch hier annehmen: je größer das Grundrisiko, desto größer auch der mögliche Nutzen einer Therapie.

Jetzt wurde von den HYVET-Autoren eine „Extension Study“ publiziert, in der ein Teil der Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienabbruchs noch doppelblind behandelt wurden (n = 1.882), ein weiteres Jahr lang - nun offen und auch alle mit der Studienmedikation - weiterbehandelt wurden (2). Es sollte durch diese verlängerte Nachbeobachtung geklärt werden, ob der frühzeitige Einsatz einer antihypertensiven Therapie für Patienten anhaltend vorteilhaft ist. Für eine längere Nachbeobachtungsphase reichten die finanziellen Mittel (öffentliche Gelder) leider nicht mehr.

Insgesamt erklärten sich 1.712 Patienten für die Verlängerung der Studie bereit und zwar 924 der ursprünglich mit Verum und 788 der mit Plazebo behandelten. Die Therapie wurde bei allen Patienten von Neuem begonnen (open label) erst mit Indapamid allein. Danach, falls das Therapieziel (systolischer RR < 150 mm Hg) nicht erreicht wurde, wurde Perindopril (erst

2 mg/d dann 4 mg/d) hinzugefügt und, wenn notwendig, auch noch weitere Antihypertensiva.

1.559 Patienten beendeten diese einjährige Verlängerungsphase, 822 vormals mit Verum und 737 mit Plazebo behandelte. Am Ende des Verlängerungsjahres waren beide Kohorten ähnlich antihypertensiv behandelt: 24% nur mit Indapamid, 21% zusätzlich mit 2 mg/d und 54% mit 4 mg/d Perindopril. Weniger als 2% der Patienten benötigten neben der Studienmedikation zusätzlich andere Antihypertensiva. Nach diesem Jahr offener antihypertensiver Behandlung fand sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Blutdruckwerten in der ehemaligen Verum- und der Plazebo-Gruppe (143/76 vs. 144/76 mm Hg).

Die klinischen Ereignisse sind in Tab. 1 dargestellt. Es zeigte sich trotz nun gleicher antihypertensiver Behandlung auch im Folgejahr eine signifikante Reduktion der Letalität in der Verum-Kohorte. Es scheint also, dass der möglichst frühe Beginn einer antihypertensiven Therapie einen nachhaltigen Effekt hat. Bei der Häufigkeit von Schlaganfällen und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz fanden sich dagegen keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den beiden Kohorten. Diese Ereignisse scheinen eher von der Blutdruckeinstellung per se abzuhängen, also ein unmittelbarer Arzneimitteleffekt zu sein.

**Fazit: Die HYVET-Studie hat plazebokontrolliert randomisiert doppelblind nachgewiesen, dass eine antihypertensive Therapie bei betagten Hypertonikern (systolische Zielwerte < 150 mm Hg) die Inzidenz von Schlaganfällen und Herzinsuffizienz signifikant senkt und die Letalität um 20% reduziert. Die HYVET-Extension-Studie zeigt nun, dass man diese Patienten möglichst frühzeitig antihypertensiv behandeln sollte, weil der Überlebensvorteil in der Verum-Gruppe über mindestens ein Jahr weiter zunimmt, auch wenn die Patienten aus der Plazebo-Gruppe nun gleich effektiv therapiert werden.**


**Tabelle 1**

**Klinische Ereignisse in der HYVET Extension Study. Während dieser einjährigen Verlängerung der HYVET-Studie wurden alle Patienten antihypertensiv behandelt (nach 2)**

Endpunkte	Vormals		Hazard ratio (95%-Konfidenzintervall)	p
	Plazebo n = 788	Verum n = 924		
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	4 (5,18*)	9 (9,89*)	1,92 (0,59-6,22)	0,28
Tod	30 (38,8*)	17 (18,6*)	0,48 (0,26-0,87)	0,02
Kardiovaskulärer Tod	9 (11,6*)	2 (2,19*)	0,19 (0,04-0,87)	0,03
Nicht-kardialer Tod	11 (14,2*)	6 (6,6*)	0,46 (0,17-1,25)	0,13
Herzinsuffizienz	3 (3,9*)	1 (1,1*)	0,28 (0,03-2,73)	0,28
Berichte über ernste UAW	53	46		0,12

\* = pro 1000 Patientenjahre

**Literatur**

1. Beckett, N.S., et al. (HYVET = **HY**pertension in the **VE**ryElderly Trial): *N. Engl. J. Med.* 2008, 358, 1887.  *AMB* 2008, 42, 52. 



Der Arzneimittelbrief 2011, **45**, 54b

## **Gehen wir in der Medizin zu leichtfertig mit der Strahlenbelastung um?**

Der Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber hohen Dosen ionisierender Strahlen und dem Entstehen von Krebserkrankungen ist allgemein bekannt. Doch auch niedrige Strahlungsdosen scheinen das Risiko für Malignome zu erhöhen, wie an einer Kohorte von Arbeitern in Kernkraftwerken gezeigt wurde (1). Schätzungen, die auf Studien über den Zusammenhang zwischen Strahlungsexposition nach den Atombombenabwürfen über Japan und der Inzidenz von Malignomen unter den Betroffenen beruhen, gehen davon aus, dass heute bis zu 2% aller Malignome in den USA auf Strahlenexposition durch radiologische Diagnostik (vor allem Computertomographie) zurückzuführen sein könnten (2). Möglicherweise wird diese Gefahr in der Medizin immer noch unterschätzt. Bisher fehlen jedoch schlüssige Beweise aus epidemiologischen Untersuchungen.





Eine kürzlich erschienene Originalarbeit im *Canadian Medical Association Journal* ergab, dass die Strahlenbelastung durch kardiologische Interventionen nach Myokardinfarkt mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen in den Folgejahren assoziiert ist (3). Die Autoren identifizierten in einer administrativen Krankenhaus-Entlassungsdatenbank alle Patienten, die zwischen dem 1.4.1996 und dem 31.3.2006 wegen eines akuten Myokardinfarkts in einem Krankenhaus von Quebec, Kanada, stationär behandelt worden waren. Auf Basis der Versicherungsnummer wurden die Krankenhausdaten mit den Versicherungsdaten der Krankenversicherung von Quebec verknüpft. Die Zeit der Nachbeobachtung betrug im Mittel fünf Jahre. Die Kohorte von 82.861 Patienten wurde in fünf Gruppen stratifiziert: Patienten ohne Strahlenbelastung (n = 19.039), Patienten mit einer Strahlenbelastung von  $> 0 - \leq 10$  mSv (milliSievert, n = 12.331), von  $> 10 - \leq 20$  mSv (n = 25.310), von  $> 20 - \leq 30$  mSv (n = 11.091) und von  $> 30$  mSv (n = 15.090).

Insgesamt erkrankten 12.020 (14,5%) dieser Patienten an einem malignen Tumor, wobei Tumorerkrankungen während des ersten Jahres nach der Strahlenexposition nicht berücksichtigt wurden, da hier ein Zusammenhang mit der Strahlenbelastung sehr unwahrscheinlich ist. Bei der multivariaten Vergleichsanalyse der Gruppen mit unterschiedlichen Strahlenbelastungen unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und sonstiger Strahlenbelastung zeigte sich, dass das Risiko, innerhalb eines Beobachtungszeitraums von fünf Jahren nach einer durch kardiologische Diagnostik oder Intervention bedingten Strahlenbelastung an Krebs zu erkranken, pro mSv um den Faktor 1,003 anstieg (95%-Konfidenzintervall: 1,002-1,004). Das entspricht einer Risikosteigerung von 4,5% z.B. nach perkutaner Koronarintervention mit einer angenommenen durchschnittlichen Strahlenbelastung von 15 mSv. Umgelegt auf die Malignominzidenz von 14,5% in der Gesamtkohorte lässt sich eine absolute Risikozunahme von 0,65% errechnen (4,5% von 14,5%), was einer Number needed to harm von 154 entspricht. Dieses Risiko muss natürlich dem Risiko gegenübergestellt werden, dem der Patient bei Unterlassung einer indizierten Koronarintervention ausgesetzt ist. In der Studie wurden ausschließlich Patienten nach akutem Myokardinfarkt untersucht, für die der Nutzen einer raschen Koronarintervention unstrittig ist. Zudem wurde in der Studie lediglich die Erkrankungsinzidenz, nicht aber die Letalität erfasst. Da es sich bei Patienten mit koronarer

Herzkrankheit (KHK) eher um ältere Patienten handelt, könnte es sein, dass viele von ihnen an einem kardiovaskulären Ereignis oder an anderen Ursachen gestorben sind, bevor eine durch Strahlenbelastung induzierte Krebserkrankung diagnostiziert werden konnte. Dennoch sollten uns diese Studienergebnisse veranlassen, nicht leichtfertig mit der Indikationsstellung für kardiovaskuläre Diagnostik und Interventionen und der damit verbundenen Strahlenexposition umzugehen. Wir wissen aus verschiedenen Statistiken, dass bis zu 50% der Koronarangiographien in der Erstdiagnostik der KHK einen unauffälligen Befund ergeben, und dass auch die perkutanen Interventionen bei Patienten mit stabiler Angina pectoris nur selten lebensverlängernd sind (4). Bei diesen Patienten überwiegt wahrscheinlich der schädliche Effekt der Strahlenexposition den möglichen Nutzen der Maßnahme.

**Fazit: Aus einer großen retrospektiven Kohortenstudie ergibt sich ein Signal, dass die Strahlenexposition im Rahmen kardiologischer Diagnostik und Interventionen das Risiko, an Krebs zu erkranken, erhöhen kann. Dieses Risiko sollte bei der Indikationsstellung für alle strahlenintensiven Untersuchungen und Interventionen bedacht werden.**

#### Literatur

1. Cardis, E., et al.: *BMJ*2005, 331, 77. 
2. Brenner, D.J., und Hall, E.J.: *N.Engl. J. Med.* 2007, 357, 2277. 
3. Eisenberg, M.J., et al.: *CMAJ*2011, 183, 430. 
4. Trikalinos, T.A., et al.: *Lancet* 2009, 373, 911  . Erratum: *Lancet* 2009,374,378.

Der Arzneimittelbrief 2011, **45**, 33

## Duale Plättchenhemmung: ist die Zeit reif für ein Therapiemonitoring?

Einige Patienten, die nach Anlage koronarer Stents eine duale Plättchenhemmung mit ASS plus einem ADP-Rezeptor-Blocker (Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidin) erhalten, sind gegen eine oder sogar beide Wirkstoffklassen „resistent“. Resistent bedeutet, dass bei einem Thrombozytenfunktionstest unter laufender Therapie mehr als 50% der Thrombozyten noch funktionstüchtig sind und aggregieren (1). Diese Patienten werden auch als „Low- oder „Non-Responder“ bezeichnet.

Ein vermindertes In-vitro-Ansprechen auf die Plättchenhemmung ist mit einer schlechteren Prognose von Patienten mit Stent oder nach akutem Koronarsyndrom assoziiert. Nach einer Metaanalyse der publizierten Studien zur „Aspirinresistenz“ errechnet sich eine Odds Ratio von 3,78 (95%-CI: 2,34-6,11) für eine schlechtere kardiovaskuläre Prognose (2). In einer Substudie der TRITON-TIMI 38-Studie (Vergleich von Clopidogrel plus ASS vs. Prasugrel plus ASS bei akutem Koronarsyndrom und Stent) wurden die Seren von 1744 Patienten auf ein genetisch bedingtes Minderansprechen auf Clopidogrel untersucht (3). Diese Analyse ergab, dass die Merkmalsträger (Clopidogrel-„Low-Responder“) ebenfalls signifikant schlechter abschnitten, sowohl hinsichtlich des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (12,1% vs. 8%) als auch des Risikos, eine Stent-Thrombose zu erleiden (2,6% vs. 0,8%). Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob nicht jeder Patient, der eine duale Plättchenhemmung erhält, nicht nur auf eine „Low- oder No-Response“ auf ASS, sondern auch auf den ADP-Rezeptorblocker untersucht werden muss, um die Therapie nach Maß zu

schneidern. Bislang war dies aus zwei Gründen nicht sinnvoll: zum einen, weil es keinen akzeptierten Goldstandard für Thrombozytenfunktionstests gibt und zum anderen, weil unklar ist, wie mit einem „Low-Responder“ umzugehen ist.

Zu den Thrombozytenfunktionstests ist zu bemerken, dass viele angeboten und verwendet werden, jedoch die Rate der „Low-Responder“ je nach verwendetem Test stark variiert (vgl. 4). So fand man bei denselben Seren, die mit sechs verschiedenen Tests untersucht wurden, eine „Aspirinresistenz“ zwischen 6% und 60% (5). Die Validität der Tests ist also sehr in Frage zu stellen. Wie wäre nun mit den „Low-Respondern“ zu verfahren, stünde ein guter Test zur Verfügung?

Eine prospektive monozentrische Interventions-Studie aus Bochum könnte den Weg weisen (6). In dieser als BOCLA-Plan bezeichneten Studie wurde ein fixer Algorithmus bei pathologischen Testergebnissen geprüft. 504 Patienten (mittleres Alter 64,3 Jahre, 30,5% Frauen) erhielten nach koronarer Stent-Implantation, wie allgemein üblich, eine Loading-Dosis (500 mg ASS, 600 mg Clopidogrel) und danach eine Dauertherapie mit täglich 100 mg ASS und 75 mg Clopidogrel. Nach 48, spätestens aber 72 Stunden, erfolgte eine Thrombozytenfunktionsdiagnostik mit der sog. Whole Blood Aggregometry, die nach Angaben der Autoren billig ist und nur zehn Minuten dauert. Hierbei wurden die Thrombozyten der Patienten mit ADP für die „Clopidogrel-Response“ und mit Arachidonsäure für die „ASS-Response“ stimuliert.

Bei 19,4% der Patienten wurde ein vermindertes Ansprechen auf 100 mg ASS gefunden und bei 30,8% auf 75 mg Clopidogrel. 8,5% der Patienten sprachen auf beide Plättchenhemmer schlecht an („doppelte Low-Response“). Risikofaktoren für eine „Low-Response“ waren unter anderem ein akutes Koronarsyndrom (OR: 1,94; CI: 1,08-3,48;  $p = 0,03$ ), Diabetes mellitus (OR: 1,78; CI: 1,08-2,94;  $p = 0,03$ ), eine erhöhte Konzentration des CRP und erhöhte Thrombozytenwerte ( $p = 0,02$ ).

Im Falle einer „Low-Response“ wurde nach einem festen Plan reagiert: Clopidogrel wurde erneut mit 600 mg „geloadet“ und dann die Erhaltungsdosis auf 150 mg/d verdoppelt. Bestand bei Kontrollmessungen weiterhin eine Low Response, wurde auf einen anderen ADP-Rezeptorblocker gewechselt: entweder auf Ticlopidin (Loading 500 mg, Dauertherapie 250 mg/d) oder - nach der Zulassung – auf Prasugrel (Loading 60 mg, 10 oder 20 mg/d Erhaltungsdosis). Bestand weiterhin eine unzureichende „Response“, wurde die Diagnose „Non-Responder“ gestellt. Bei diesen sollte pragmatisch mit 150 mg/d Clopidogrel weiterbehandelt werden. Alle Patienten, die erhöhte Dosen eines ADP-Rezeptorblockers erhielten, durften wegen der befürchteten höheren Blutungsgefahr die duale Plättchenhemmung nur vier Wochen (Bare metal Stent) bzw. sechs Monate (Drug eluting Stent) einnehmen.

Alle „ASS-Low-Responder“ wurden erneut mit 500 mg ASS geloadet und erhielten dann 300 mg/d ASS und bei weiterbestehendem ungenügendem Ansprechen 500 mg/d. Bestand danach weiterhin keine ausreichende Hemmung, wurde die Diagnose „ASS Non-Responder“ gestellt.

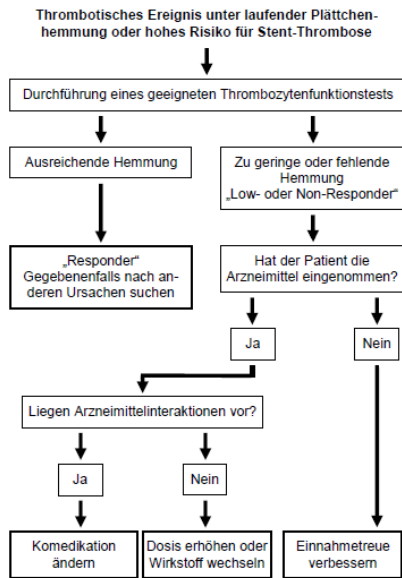
**Ergebnisse:** Ein vermindertes Ansprechen auf ASS konnte bei allen Patienten durch eine Steigerung der Dosis überwunden werden, d.h. es wurden also per Definition keine „ASS-Non-Responder“ gefunden. Eine Clopidogrel-Resistenz konnte dagegen bei 9,5% aller Patienten durch die Verdopplung der Dosis nicht überwunden werden. Durch eine Umstellung von Clopidogrel auf Ticlopidin gelang es jedoch, nochmals bei 3,9% der Patienten die

Thrombozyten ausreichend zu hemmen, so dass nur bei 5,6% der Patienten die Diagnose „Non-Responder“ gestellt wurde. Als nach seiner Zulassung Prasugrel anstelle von Ticlopidin verordnet wurde, konnten die Thrombozyten aller Patienten, die auf Clopidogrel nicht ansprachen, adäquat gehemmt werden. In dieser Kohorte gab es keine „Non-Responder“ mehr auf eine ADP-Rezeptor-Blockade.

Kritisch sei angemerkt, dass den Arzneimittelinteraktionen in dieser Studie zu wenig Beachtung geschenkt wurde. So hatten immerhin 40% der „Clopidogrel Low-Responder“ einen Protonenpumpenhemmer als Dauermedikation, der die Aktivierung des Clopidogrels behindert haben könnte. Man hätte vor einer Dosissteigerung zunächst die problematische Komedikation absetzen müssen. Warum sollte man nun nicht gleich alle Patienten mit höherer Dosis ASS und Prasugrel behandeln und auf die Testung verzichten? Erstens, weil nicht jeder Patient so hohe Dosen benötigt und zweitens, weil das Blutungsrisiko mit höherer Dosis steigt. Eine maßgeschneiderte Therapie aus Sicherheits- und ökonomischen Überlegungen heraus erscheint uns als der richtige Weg. Ob aus der von den Autoren vorgeschlagenen Strategie „test and treat“ bei der dualen Plättchenhemmung am Ende auch ein klinischer Nutzen für die Patienten resultiert, müssen laufende randomisierte, prospektive Studien zeigen (7). Solange sollte aus unserer Sicht nur bei Bedarf getestet werden, etwa bei klinischem Therapieversagen oder hohem Risiko für eine Stentthrombose (s. Abb. 1).

**Zusammenfassung: Ergebnisse einer monozentrischen Studie (5) zeigen, dass nach Anlage eines koronaren Stents bei 41,7% der Patienten die Aggregation der Thrombozyten mit der Standardtherapie (100 mg/d ASS plus 75 mg/d Clopidogrel) unzureichend gehemmt ist. Jeder Dritte hat in einem Thrombozytenfunktionstest eine verminderte Clopidogrel- und jeder Fünfte eine verminderte ASS-„Response“. Durch Steigerung der Tagesdosen von ASS bzw. Clopidogrel lässt sich diese „Resistenz“ zum Teil überwinden. Alternativ kommt ein Wechsel auf einen anderen Adenosindiphosphat (ADP)-Rezeptor-Blocker in Betracht. Da mit der Dosissteigerung sehr wahrscheinlich auch das UAW-Risiko steigt, raten wir derzeit dazu, solange entsprechende Studien fehlen, Thrombozytenfunktionstests nur bei klinischem Therapieversagen (Stent-Thrombose, Reinfarkte, „Target lesion-Revaskularisation“) oder hohem Risiko für eine Stent-Thrombose (mehrere benachbarte Drug eluting Stents, komplexe Interventionen) durchzuführen und die plättchenhemmende Therapie nach diesen Testergebnissen auszurichten (s. Abb. 1).**

**Abbildung 1**  
**Vorgehen bei klinisch manifesten kardiovaskulären Ereignissen unter**  
**plättchenhemmender Therapie (nach 8)**



**Literatur**

1. Smith, S.C., et al.: *Circulation* 2006, **113**, 156.
2. Snoep, J.D., et al.: *Arch. Intern. Med.* 2007, **167**, 1593.
3. Mega, J.L., et al. (TRITON-TIMI 38 = **T**Rial to assess **I**mprovement in **T**herapeutic **O**utcomes by optimizing platelet **I**nhibition with **p**rasugrel 38 - **T**hrombolysis **I**n **M**yocardial **I**nfarction 38): *N. Engl. J. Med.* 2009, **360**, 354.
4. *AMB* 2002, **36**, 62a und *AMB* 2006, **40**, 16.
5. Lordkipanidzé, M., et al.: *Eur. Heart J.* 2007, **28**, 1702.
6. Neubauer, H., et al. (BOCLA-Plan = **B**Ochum **C**Lopidogrel and **A**spirin **P**lan): *BMS Med.* 2011, **9**, 3.
7. **GRAVITAS** = **G**auging **R**esponsiveness with **A**Verifynow assay - **I**mpact on **T**hrombosis **A**nd **S**afety.
8. Mani, H., et al.: *Hämostaseologie* 2010, **30**, 217.