

Notfallmanagementstrategie mit Clopidogrel und Enoxaparin zeigt Vorteile

Clopidogrel und Enoxaparin erhöhen Lyseeffizienz beim akuten Koronarsyndrom

Frankfurt, 18. Juli 2007 – Beim akuten ST-Streckenhebungs-Herzinfarkt (STEMI) ist eine frühe, vollständige und dauerhafte Reperfusion primäres Therapieziel. Clopidogrel und Enoxaparin erhöhen die Lyseeffizienz durch weniger Re-Verschlüsse, höhere Durchflussrate und geringere Sterblichkeit und das bei positiver Nutzen-Risiko-Bilanz für den Patienten [1-5], so das Fazit der Experten auf dem Symposium „Aktuelle Strategien beim Akuten Koronarsyndrom“ am 22. Juni 2007 im Rahmen der 39. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN und ÖGIAIM) in Köln.

Das akute Koronarsyndrom (ACS) stellt die häufigste Indikation für einen Einsatz im Notarztdienst dar, wobei zwei Drittel der Gesamtsterblichkeit des Infarkts in die prähospitalen Phase fällt, erläuterte Professor Hans-Richard Arntz, Charité Campus Benjamin Franklin Berlin. In Abhängigkeit von Symptombdauer, Infarktlokalisierung und Alter des Patienten erfolgt daher eine Reperfusionstherapie durch Lysetherapie oder perkutane Koronarintervention (PCI). Wichtig sei laut Professor Dr. Dr. Alex Lechleuthner, Institut für Notfallmedizin der Berufsfeuerwehr Köln, beim akuten Infarkt die rettungsdienstliche oder notärztliche Versorgung und die Reperfusionstherapie so früh wie möglich einzuleiten. „Mit dem Kölner Infarkt Modell wurden dazu Voraussetzungen geschaffen, um Patienten mit akutem Koronarsyndrom prästationär bestmöglich zu versorgen und so früh wie möglich in eine weiterversorgende Klinik mit Herzkatheterlabor zu bringen“, verdeutlichte Lechleuthner und ergänzte „dazu wurde im Kölner Notfallwesen ein Heparinkonzept mit Enoxaparin (Clexane®) aufgrund der einfachen Handhabbarkeit und überzeugenden wissenschaftlichen Datenlage eingeführt“.

In der ExTRACT-TIMI-25-Studie konnte die 30-Tage-Rate von Todesfällen und Re-Infarkten bei 20.506 Patienten mit STEMI, bei denen eine Fibrinolyse durchgeführt wurde, durch Enoxaparin im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin (UFH) um 17% gesenkt werden (9,9% vs. 12,0%; $p < 0,001$)[1]. Dieser Vorteil von Enoxaparin gegenüber UFH war unabhängig davon, ob die Patienten innerhalb von 30 Tagen nach Randomisierung mittels perkutaner Koronarintervention oder ausschließlich medikamentös behandelt wurden. Die Inzidenz schwerer Blutungen (einschließlich intrakranieller Blutungen) während des 30-tägigen Beobachtungszeitraums betrug unter Enoxaparin 2,1% und in der UFH-Gruppe 1,4% ($p < 0,001$). Die Rate aus

kombiniertem Endpunkt Tod, nicht-tödlicher Re-Infarkt oder nicht-tödliche intrakranielle Blutung (als Maß des klinischen Gesamtnutzens) war nach 30-Tagen in der Enoxaparin-Gruppe signifikant niedriger als in der Gruppe, die unfraktioniertes Heparin erhielt (10,1% vs. 12,2%, $p < 0,001$). Die FDA hat die Zulassung für Enoxaparin in den USA auf Grundlage von ExTRACT für den Einsatz bei akutem STEMI erweitert, für Deutschland und andere europäische Länder steht die Entscheidung noch aus.

Clopidogrel senkt Mortalitätsrisiko bei STEMI-Patienten

„Beim akuten Herzinfarkt steht zunächst die Rettung von Myokard im Vordergrund. Der Zeitfaktor ist deshalb entscheidend für das weitere Vorgehen“, erklärte Professor Arntz und ergänzte „unabhängig vom weiteren Vorgehen sollte als Bestandteil der Standardtherapie beim akuten Myokardinfarkt Clopidogrel (Plavix®) eingesetzt werden, denn der Nutzen von Clopidogrel hat sich über das gesamte Spektrum von akuten Koronarsyndromen bestätigt“. Die Ergebnisse der Studie CLARITY-TIMI 28 zeigen, dass die zusätzliche Gabe von Clopidogrel, das zur Standardtherapie einschließlich Fibrinolytika und Acetylsalicylsäure (ASS) angewendet, die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Arterienverschlusses, erneuten Herzinfarktes oder Tod bei STEMI-Patienten signifikant um 36% bis Tag 8 des Klinikaufenthaltes bzw. bis zur Entlassung reduziert (Ereignisrate: 15% Clopidogrel vs. 21,7% Placebo; $p < 0,001$) [2]. Darüber hinaus reduziert Clopidogrel nach 30 Tagen die Wahrscheinlichkeit klinischer Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Re-Infarkt, rezidivierende Ischämie mit Notwendigkeit einer dringlichen Revaskularisation) bei diesen Patienten um 20% (Ereignisrate: 11,6% vs. 14,1%; $p = 0,03$) [2]. Die Ergebnisse der COMMIT- Studie zeigen ferner, dass unter Clopidogrel nach 28 Tagen das relative Mortalitätsrisiko bei STEMI-Patienten um 7% im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit ASS, gesenkt wird (Ereignisrate: 7,7% vs. 8,1%; $p = 0,03$) sowie sich das relative Risiko für den kombinierten Endpunkt Re-Infarkt, Schlaganfall oder Tod um 9% verringert (Ereignisrate: 9,3% vs. 10,1%; $p = 0,002$) [3]. Die Rate schwerwiegender Blutungen sowie intrakranieller Blutungen war in den Behandlungsgruppen beider Studien vergleichbar.

Therapiestrategie: Clopidogrel und Enoxaparin

„Eine weitere Möglichkeit, die Lysetherapie zu verbessern, ist der Einsatz von Enoxaparin, wie dies auch nochmals die Ergebnisse der PCI-ExTRACT-Subgruppenanalyse bestätigen“, unterstrich Arntz. Die Patienten der PCI-ExTRACT-TIMI 25-Studie erhielten unter Blindbedingungen eine antikoagulatorische Begleittherapie mit Enoxaparin oder UFH während der Fibrinolyse und unterzogen sich anschließend einer PCI, bei der die antikoagulatorische Therapie fortgesetzt wurde [4]. Es konnte gezeigt werden, dass Enoxaparin im Vergleich zu UFH die Rate an Todesfällen oder Re-Infarkten im

Verlauf von 30 Tagen reduziert (10,7% vs. 13,8%; $p=0,001$) [4]. Weiterhin traten bei den Patienten unter Enoxaparin vor und auch nach der PCI weniger Schlaganfälle auf als in der UFH-Gruppe (0,3% vs. 0,9%; $p=0,006$). „Diese positiven Ergebnisse bestätigen eine Therapiestrategie mit Enoxaparin zur Antikoagulation bei STEMI-Patienten“ resümierte Arntz. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der ExTRACT-TIMI 25-Studie zeigen, dass der bereits gezeigte Nutzen von Enoxaparin bei gleichzeitiger Gabe von Clopidogrel noch verbessert werden kann [5]. So war die Rate kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) am niedrigsten bei den Patienten, die mit Clopidogrel und Enoxaparin vs. UFH behandelt wurden (10,8% vs. 13,9%; $p=0,013$; ohne Clopidogrel: 13,3% vs. 15,3%; $p=0,003$) und dies ohne signifikanten Unterschied in der Rate schwerer Blutungen [5].

CIPAMI-Studie

Die CIPAMI-Studie (Clopidogrel administered prehospital to improve primary PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction) soll den frühen Einsatz von Clopidogrel in Hochdosis mit STEMI untersuchen [6]. Geprüft wird die Effektivität und Sicherheit der prähospitalen Gabe einer Loading-dose (Aufsättigungsdosis) von 600 mg Clopidogrel bei Patienten ($n=754$) mit akutem STEMI (< 6 Stunden) und geplanter primärer PCI. Die Studie wird in Deutschland und Österreich durchgeführt.

Frühzeitig intervenieren, ausreichend lange therapieren

Nicht nur beim STEMI, auch beim Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) ist eine möglichst frühe Revaskularisation wichtig. „Insbesondere bei Patienten mit kardiogenem Schock gilt, je früher interveniert wird, desto besser sind die Überlebenschancen“, appellierte Privat-Dozent Dr. Uwe Zeymer, Herzzentrum Ludwigshafen. „Bei Hochrisiko-ACS-Patienten sollte die Loading dose von Clopidogrel nach Möglichkeit sofort nach dem medizinischen Erstkontakt erfolgen“ ergänzte Zeymer. Zusammenfassend stellte Professor Arntz heraus, dass „stets auch daran gedacht werden sollte, nach akuten Koronarsyndromen die langfristige Therapie systematisch anzusetzen. Dazu zählt eine Sekundärprävention mit einer Kombinationstherapie von ASS und Clopidogrel über mindestens 9 – 12 Monate.“

Literatur

1. Antman EM et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1477-88
2. Sabatine MS et al. for the CARITY-TIMI 28 Investigators Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352:1179-89

3. Chen ZM et al. for the COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45.852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-21
4. Gibson CM et al. Percutaneous Coronary Intervention in Patients Receiving Enoxaparin or Unfractionated Heparin after Fibrolytic Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2238-46
5. Sabatine MS et al. Efficacy and Safety of Enoxaparin versus Unfractionated Heparin in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction also Treated with Clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2256-63
6. Zeymer U et al. Efficacy and safety of clopidogrel 600 mg administered pre-hospitally to improve primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction (CIPAMI): Study rationale and design. Cardiology 2007; 108(4): 265-72

Über sanofi-aventis

sanofi-aventis ist eines der größten Pharmaunternehmen weltweit und die Nummer 1 in Europa. Basierend auf einer der erfolgreichsten pharmazeutischen Forschungen weltweit entwickelt sanofi-aventis führende Positionen in sieben therapeutischen Kernbereichen: Herz-Kreislauf, Thrombose, Onkologie, Diabetes/Stoffwechselerkrankungen, Zentrales Nervensystem, Innere Medizin und Impfstoffe. sanofi-aventis ist in Paris (EURONEXT: SAN) und in New York (NYSE: SNY) gelistet.

Ihr Kontakt

Monika Erdmann
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brand & Scientific Communication
Industriepark Höchst, Gebäude F821
65926 Frankfurt/Main
Tel: 49/(0)69/ 3 05 – 8 42 37
Fax: 49/(0)69/ 3 05 – 1 88 02
E-Mail: presse@sanofi-aventis.com