

Welche Medikamente wann bei Patienten mit ACS?

Notfalltag 30.08.2008

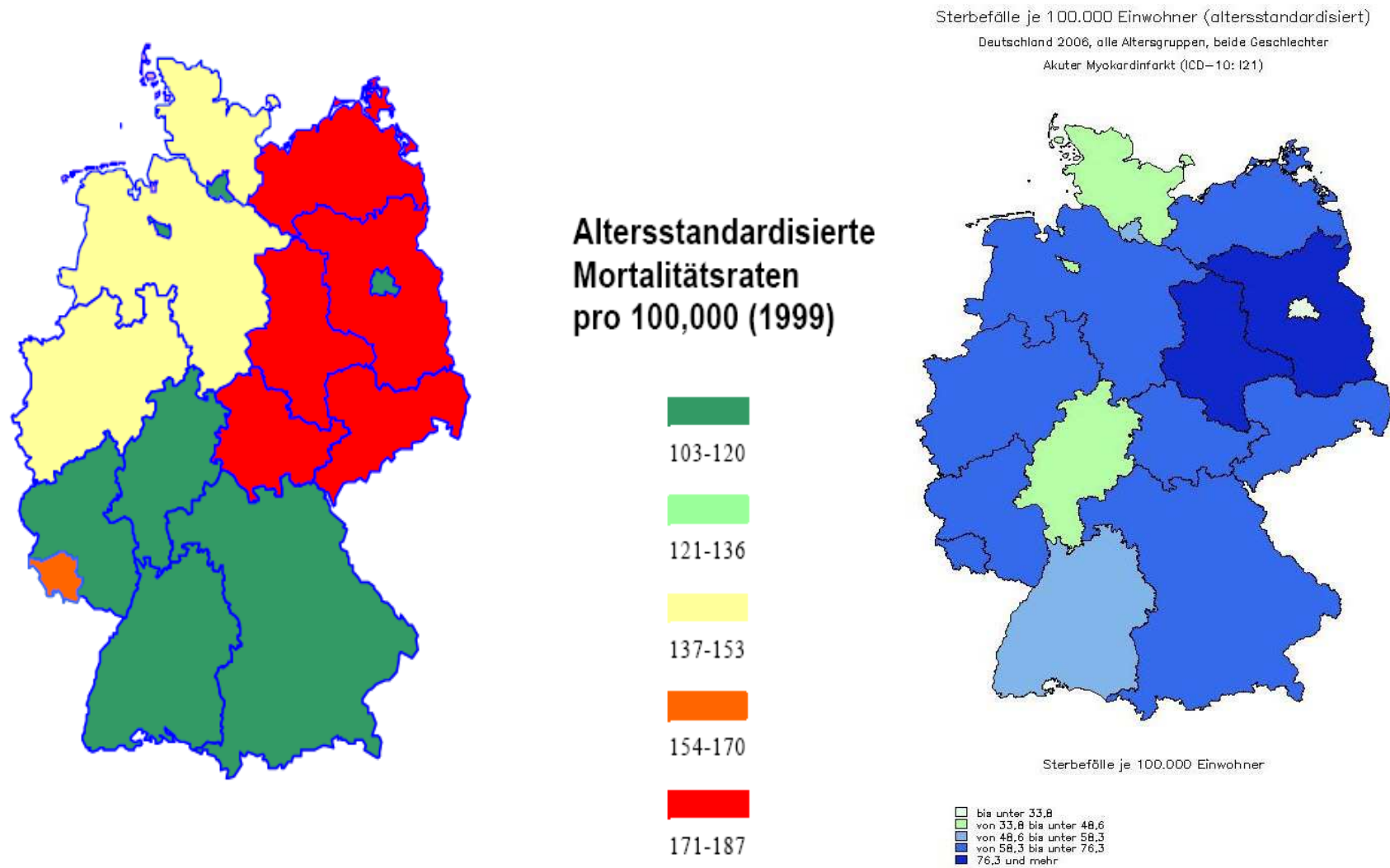


Dr. Sven Möbius- Winkler

UNIVERSITÄT LEIPZIG

HERZZENTRUM

Herzinfarktmortalität 1999-2006



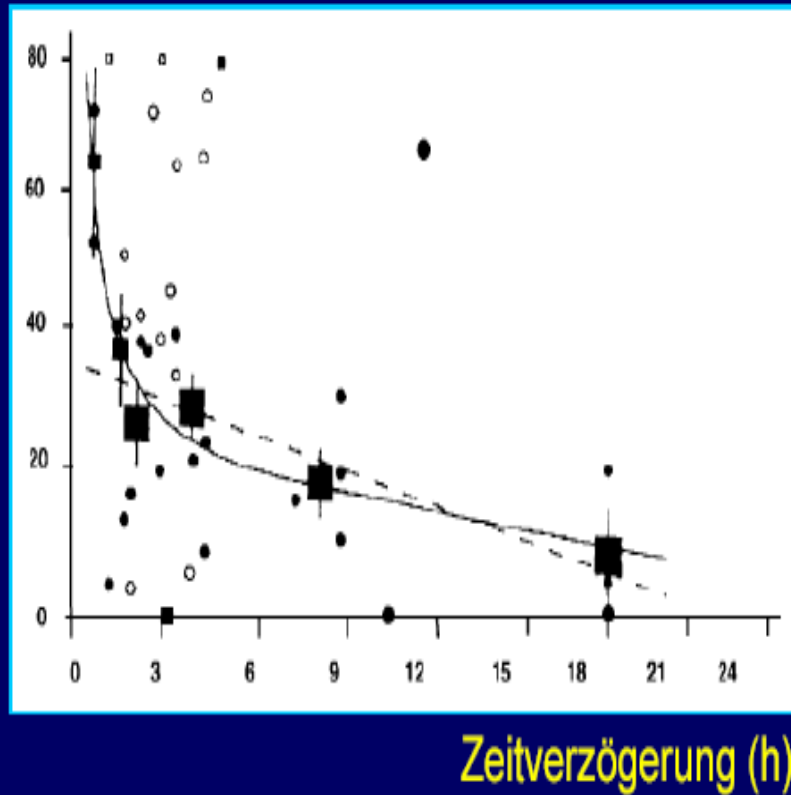
Quelle: Todesursachentatistik, Statistisches Bundesamt
Eigene Berechnungen; Standardisiert mit der Standardbevölkerung "Deutschland 1987".

Standard Medikation im ACS

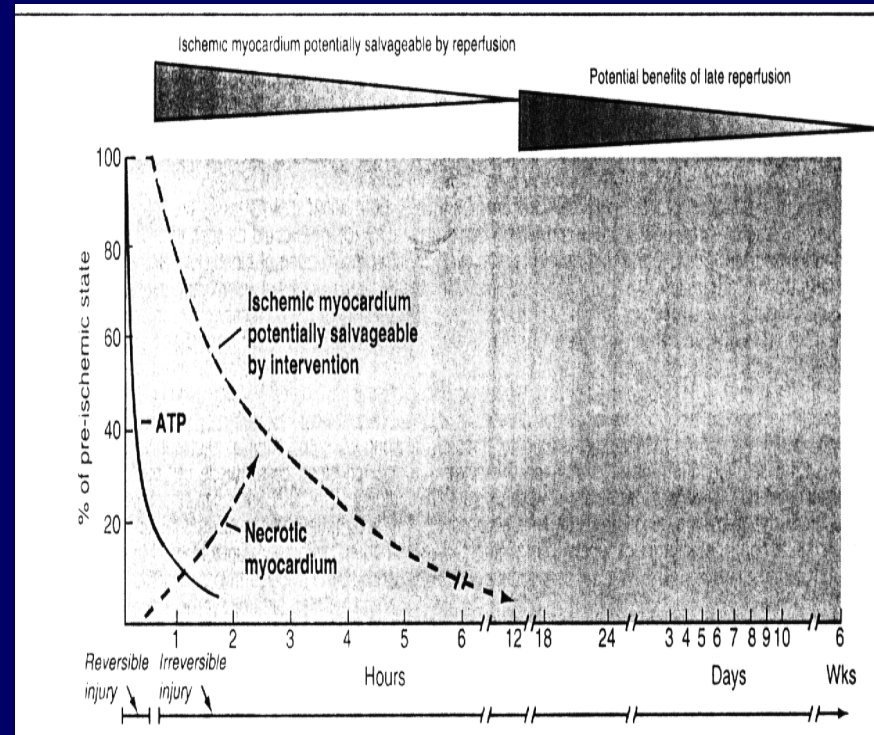
Schmerzbeginn		<u>Mortalitätsreduktion</u>		
Prähospital	Aspirin	23%	ISIS II-Trial	Lancet. 1988 Aug 13;2(8607):349-60
	Betablocker	-25%	MIAMI-TRIAL, Göteborg-Metoprolol Trial	Eur Heart J. 1985 Mar;6(3):199-226 Circulation. 1983 Jun;67(6 Pt 2):I26-32
	Heparin	5%		Chest 2004; 126; 513S-548S
	Nitro	5%	Nur kleine Studien	Circulation 1983; 67: 276-282
	Sauerstoff	?		
	Morphin	?		
	Prehosp.Lyse ?	?		
In-hospital	PTCA/Stent	25%	FRISC II, TIMI 18, RITA III	Lancet 2003; 361: 13-20
	GP2b/3a	-50%	ADMIRAL, PRISM Plus, Gusto IV, Strategy	
	Clopidogrel	25%	CURE, ISAR- React 2	
	ACEI/ATII	25%	HOPE, AIRE, OPTIMAAL, VALIANT, SAFE	
	Lipidsenker	19%	Metaanalyse	Arch. Intern Med. 2006; 166; 1814-1821
		↓		
		Sekundärprevention		

Der Zeitfaktor

Gerettete / 1000 Behandelte



Boersma E, Lancet 1996

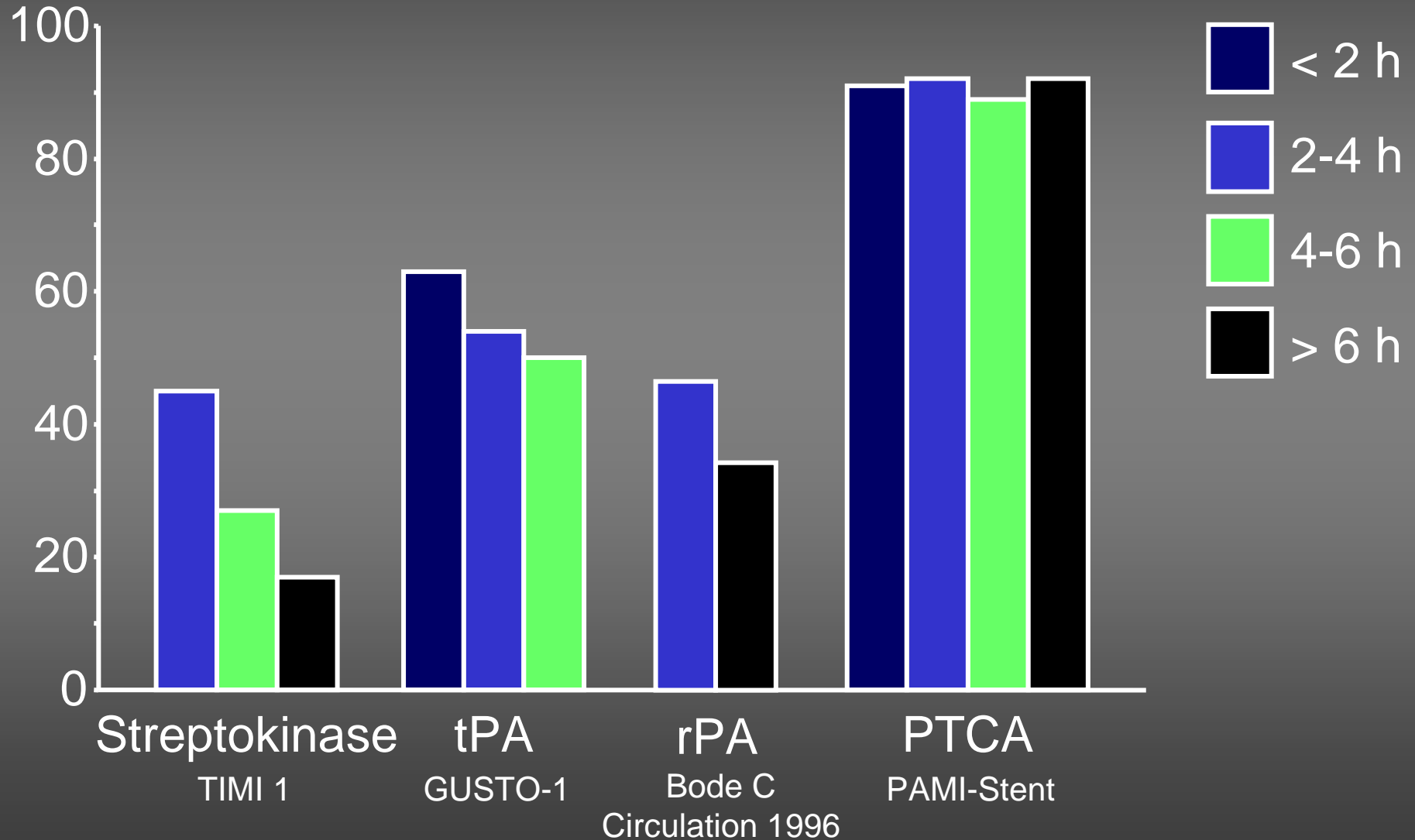


Braunwald, E; Textbook of..

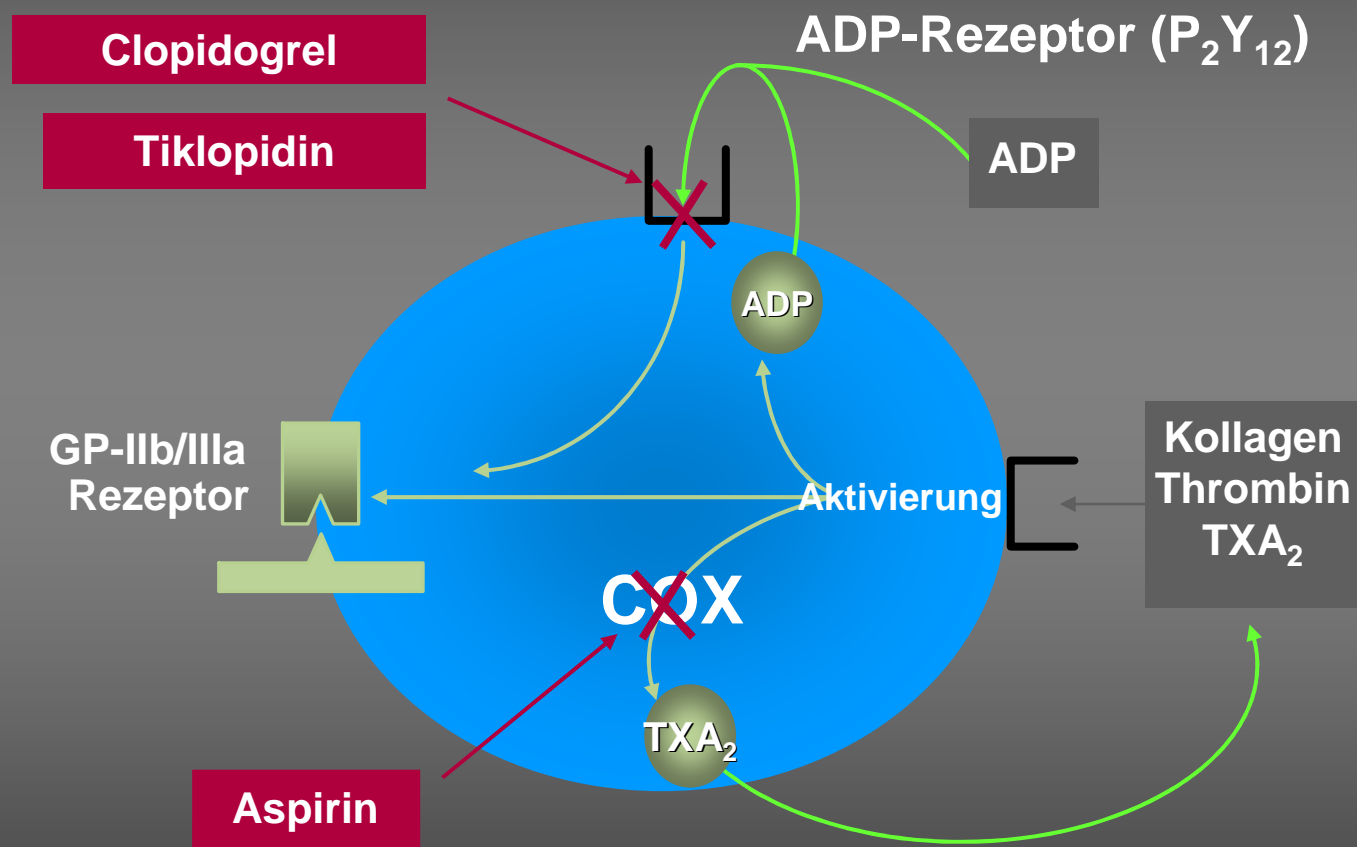
Zeit = Muskel = Lebenszeit

Zeitverzögerung und Offenheit IRA

TIMI Fluss 3 [%]



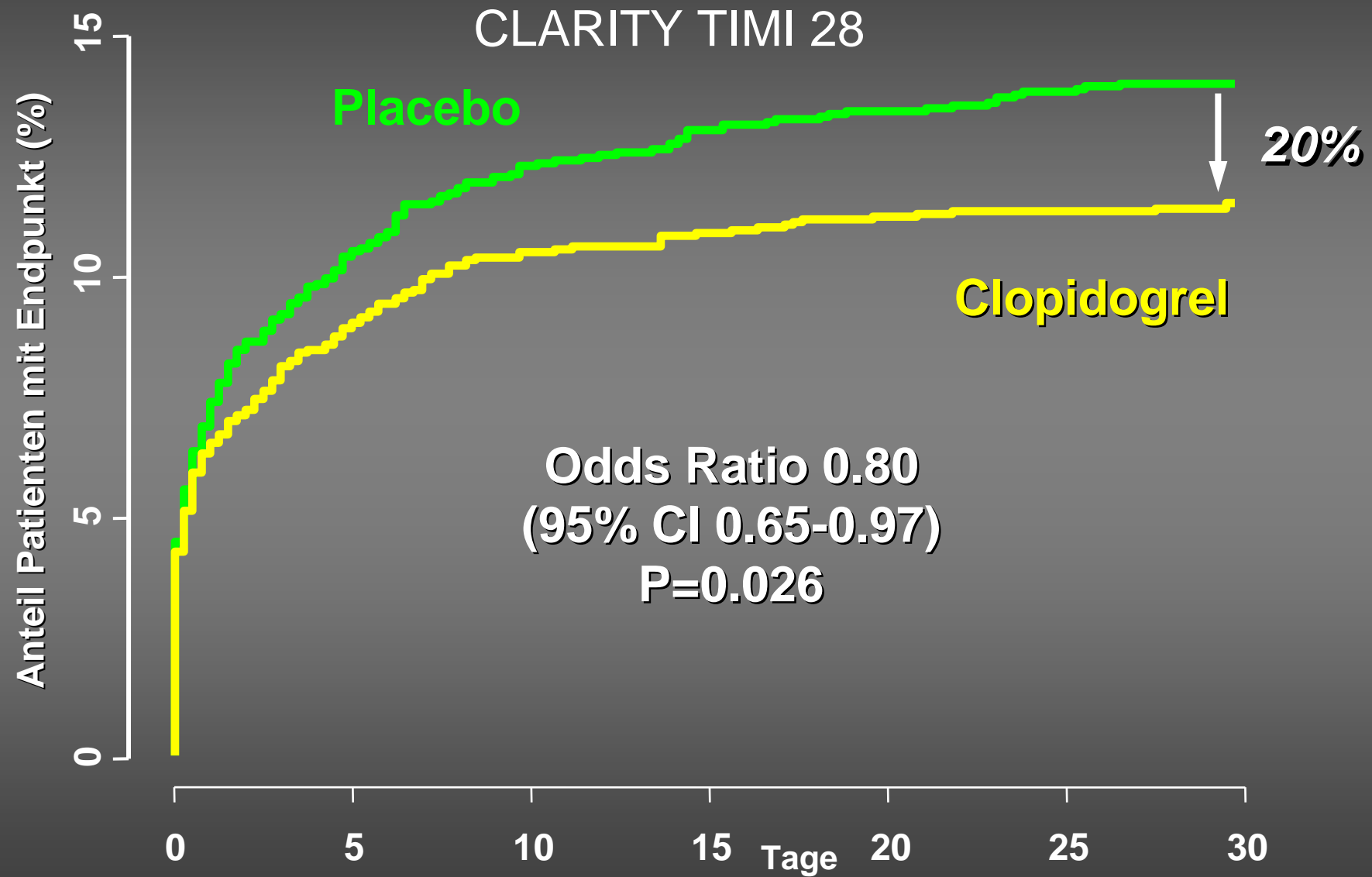
Antiplättchen-Therapie



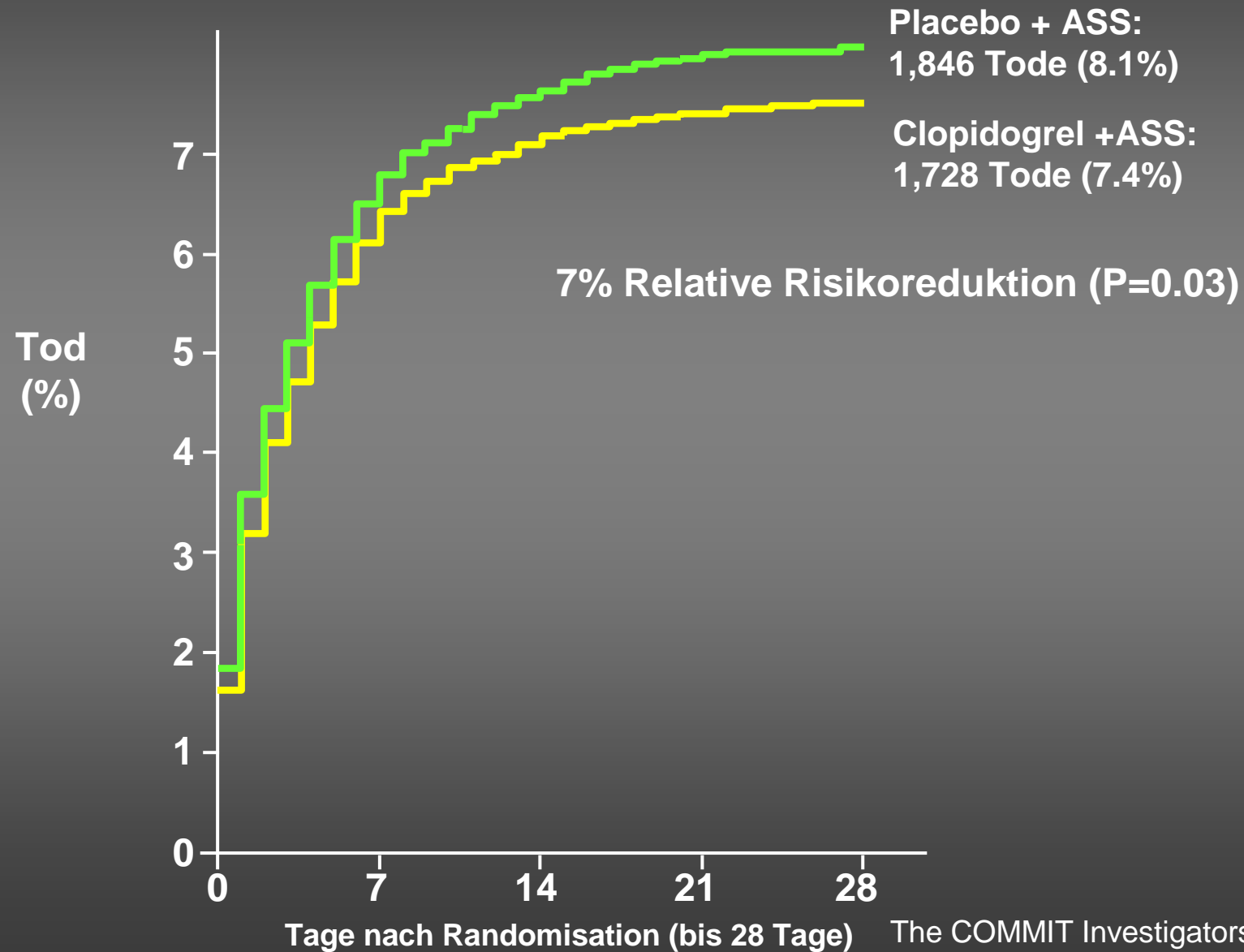
ADP = Adenosindiphosphat, TXA_2 = Thromboxan A2, COX = Cyclooxygenase.

Adaptiert nach Schäfer et al. Am J Med 1996;101:199-209

CV Tod, Reinfarkt, dringende Revaskularisation



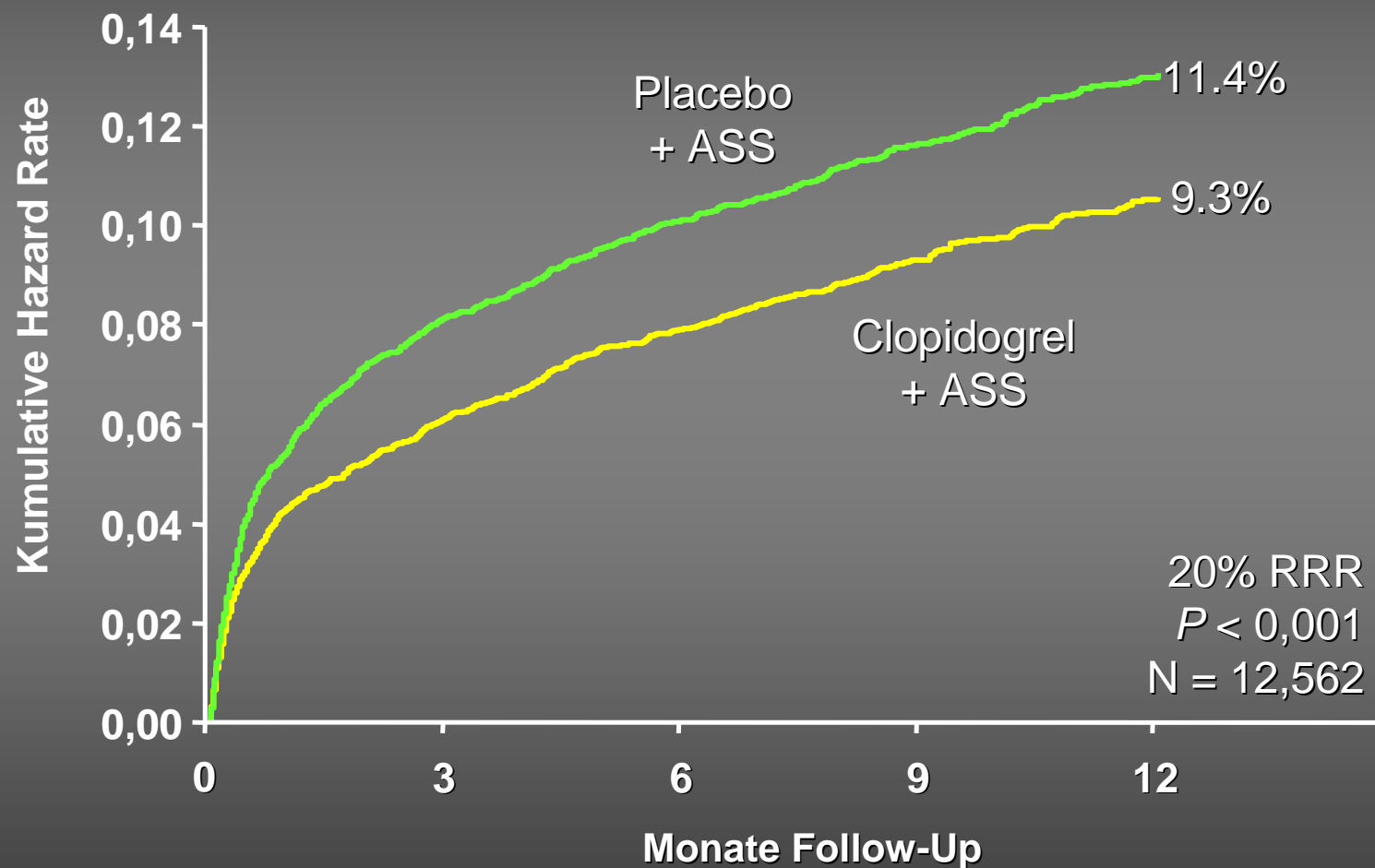
COMMIT



The COMMIT Investigators, Lancet 2006

CURE-Studie Primärer Endpunkt - MI/Apoplex/CV Tod

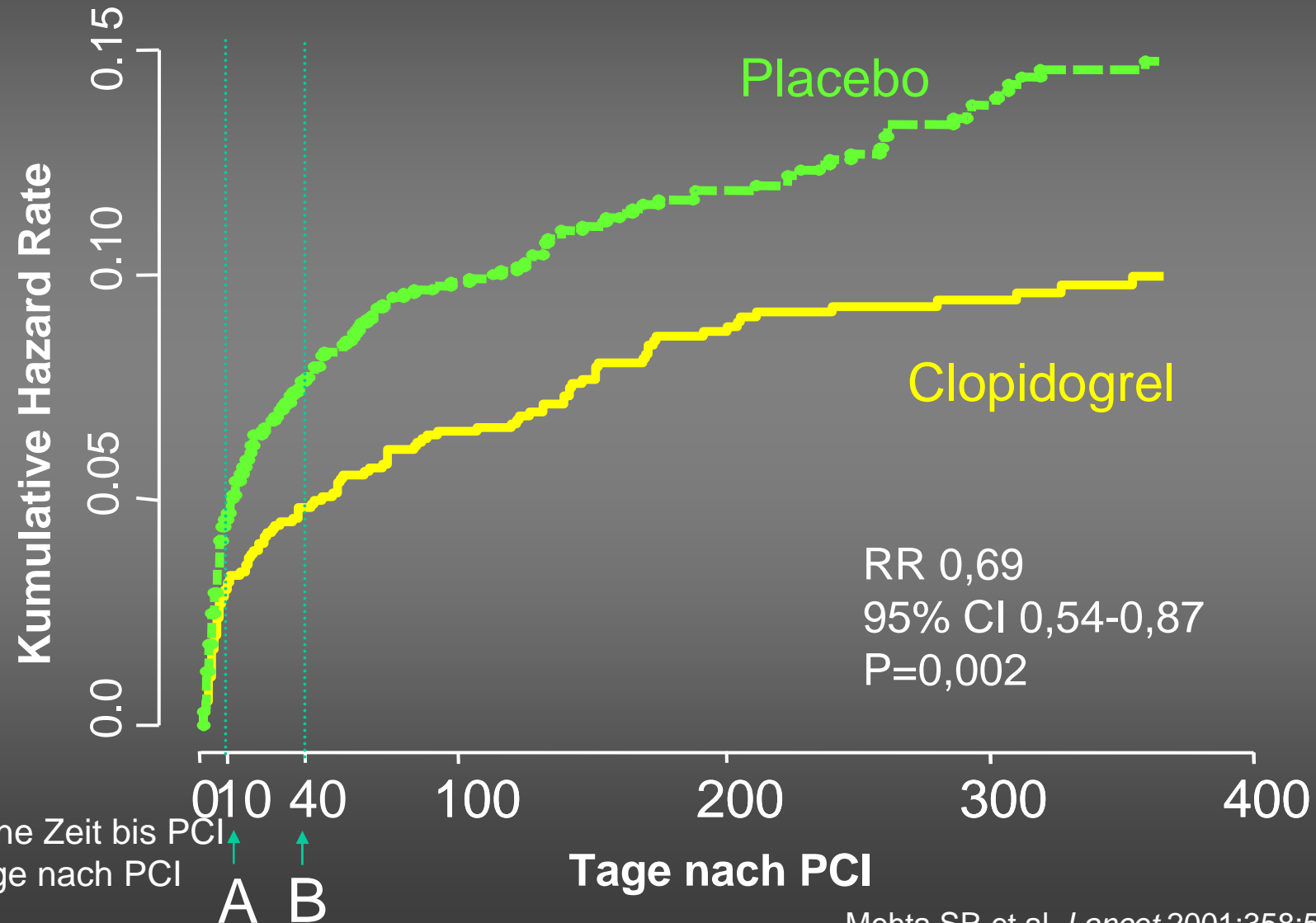
NSTEACS: Clopidogrel (300/75) vs Placebo



PCI-CURE

CV Tod oder MI

NSTEACS: Clopidogrel (300/75) vs Placebo

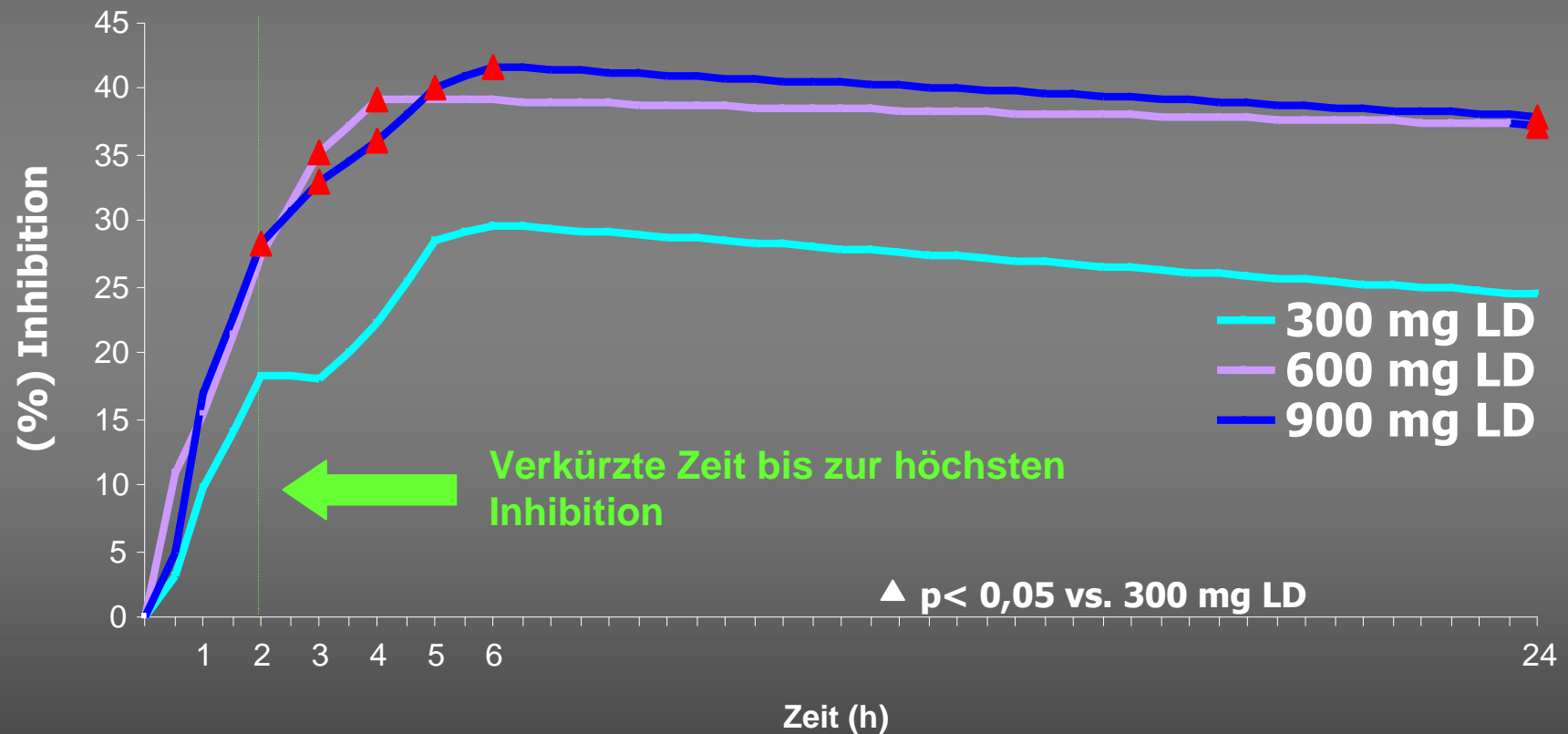


Mehta SR et al. *Lancet* 2001;358:527-33

ALBION-Studie

Optimale Clopidogrel Loading Dosierungen

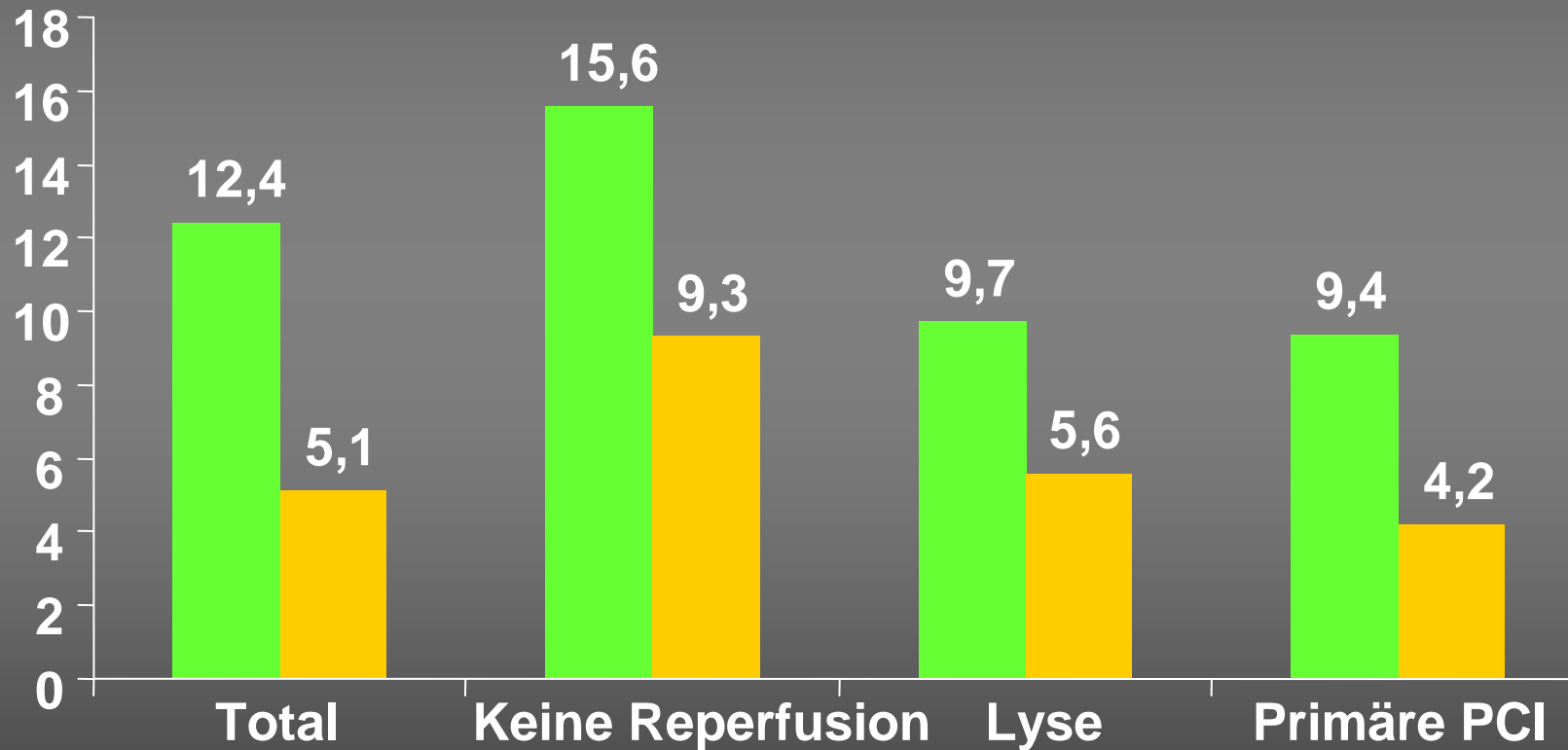
Maximale Inhibition der Plättchen-Aggregation (5 μ M/L ADP)



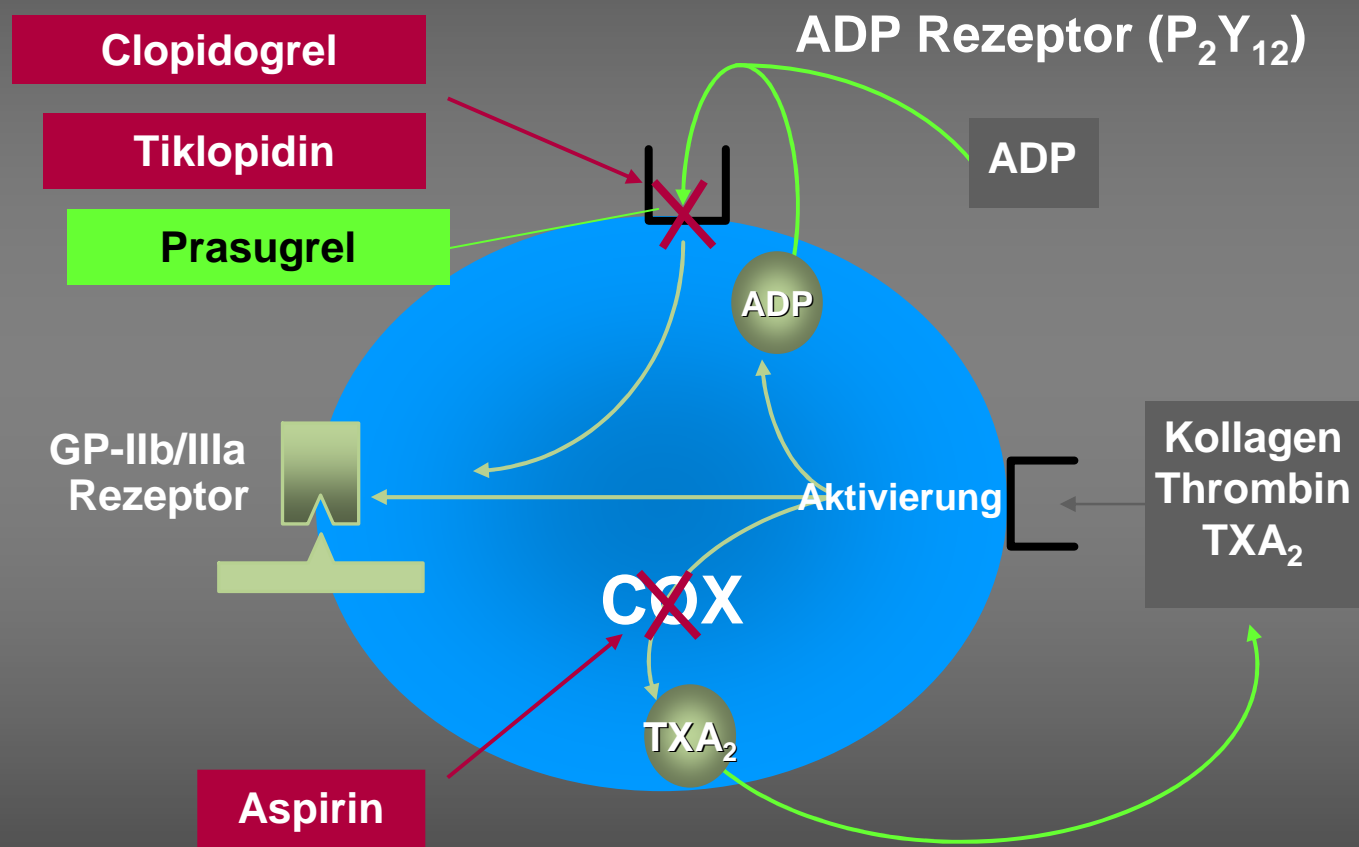
Frühe Clopidogrel-Gabe – Inhospitale Mortalität bei STEMI

ACOS-Register

■ Aspirin ■ Aspirin + Clopidogrel



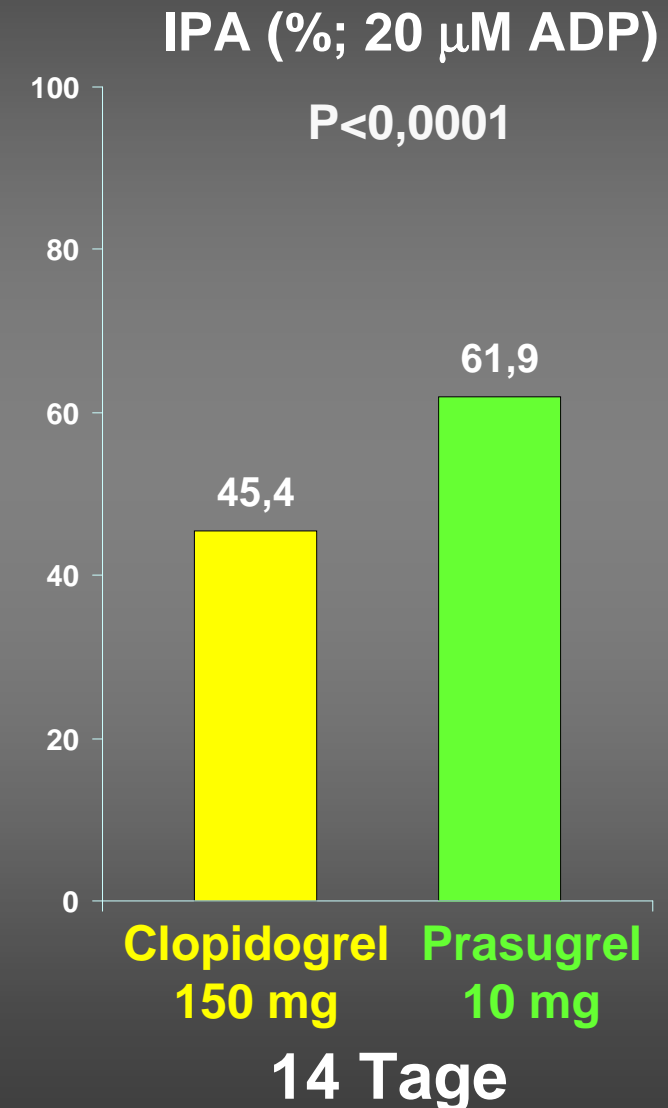
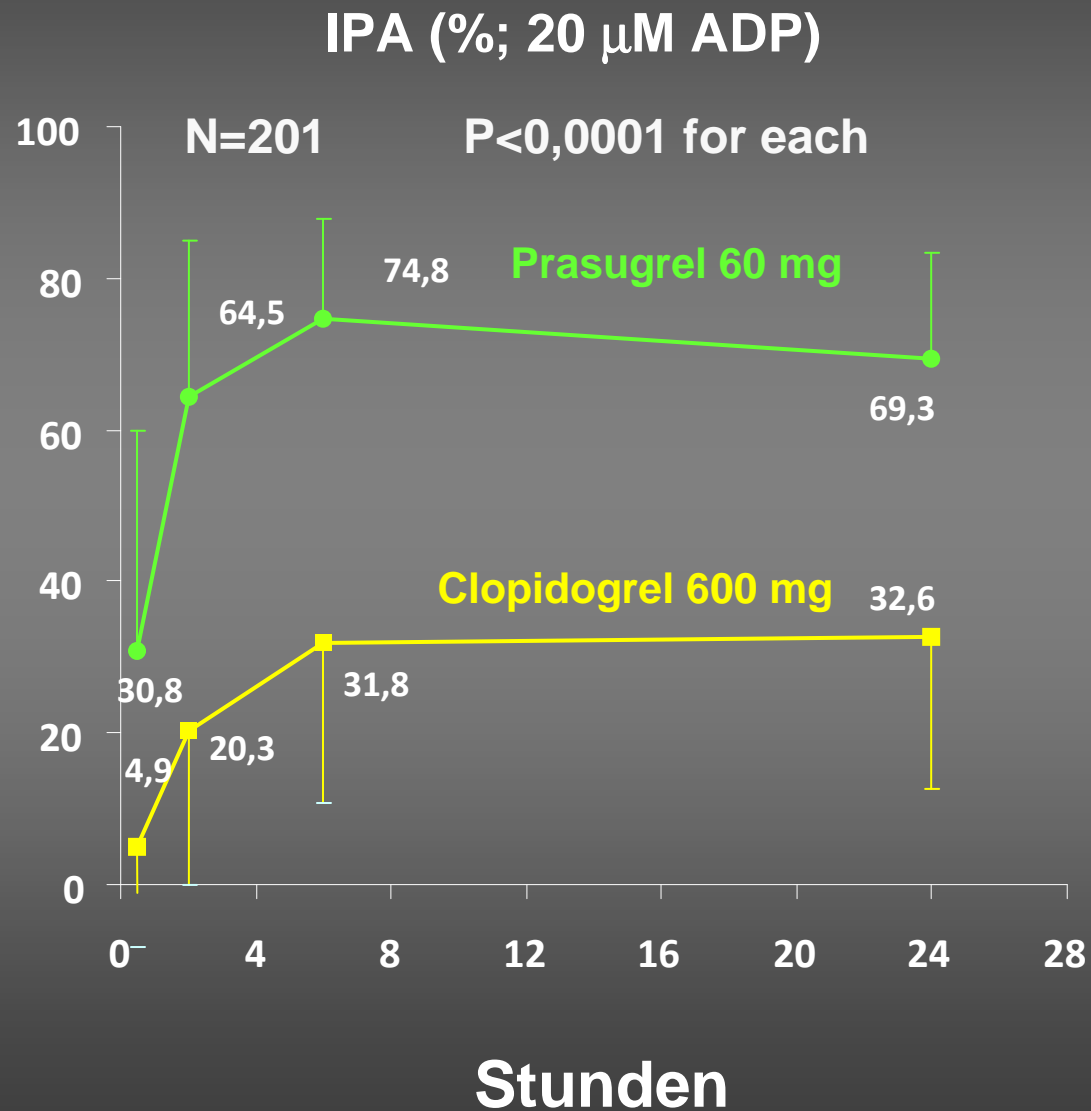
Antiplättchen-Therapie



ADP = Adenosindiphosphat, TXA_2 = Thromboxan A₂, COX = Cyclooxygenase.

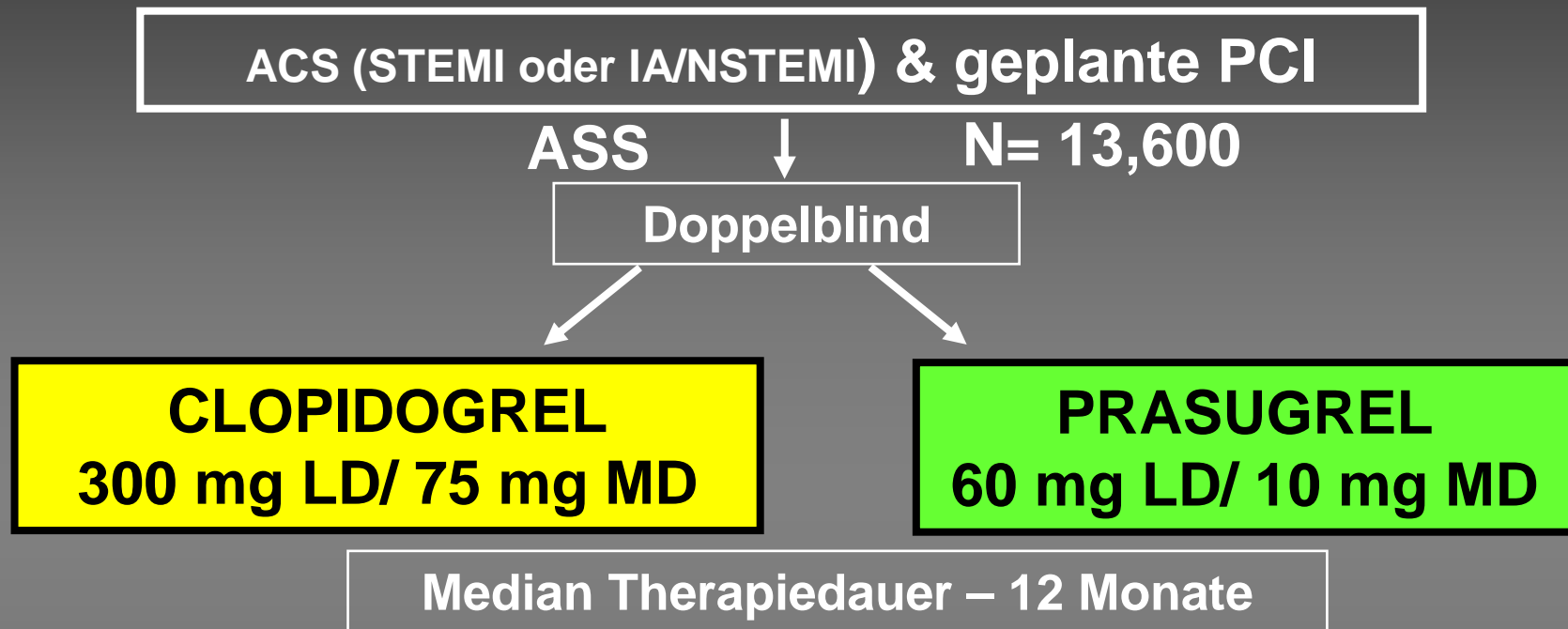
Adaptiert nach Schäfer et al. Am J Med 1996;101:199-209

Prasugrel vs. Hoch-Dosis Clopidogrel - geplante PCI



Wiviott et al. Circulation 2008

Studien-Design TRITON-TIMI 38



1° Endpunkt:

CV Tod, MI, Apoplex

2° Endpunkte:

CV Tod, MI, Apoplex, erneute Ischämie

CV Tod, MI, dringende TVR

Stentthrombose (ARC definitiv/wahrscheinlich)

Sicherheit:

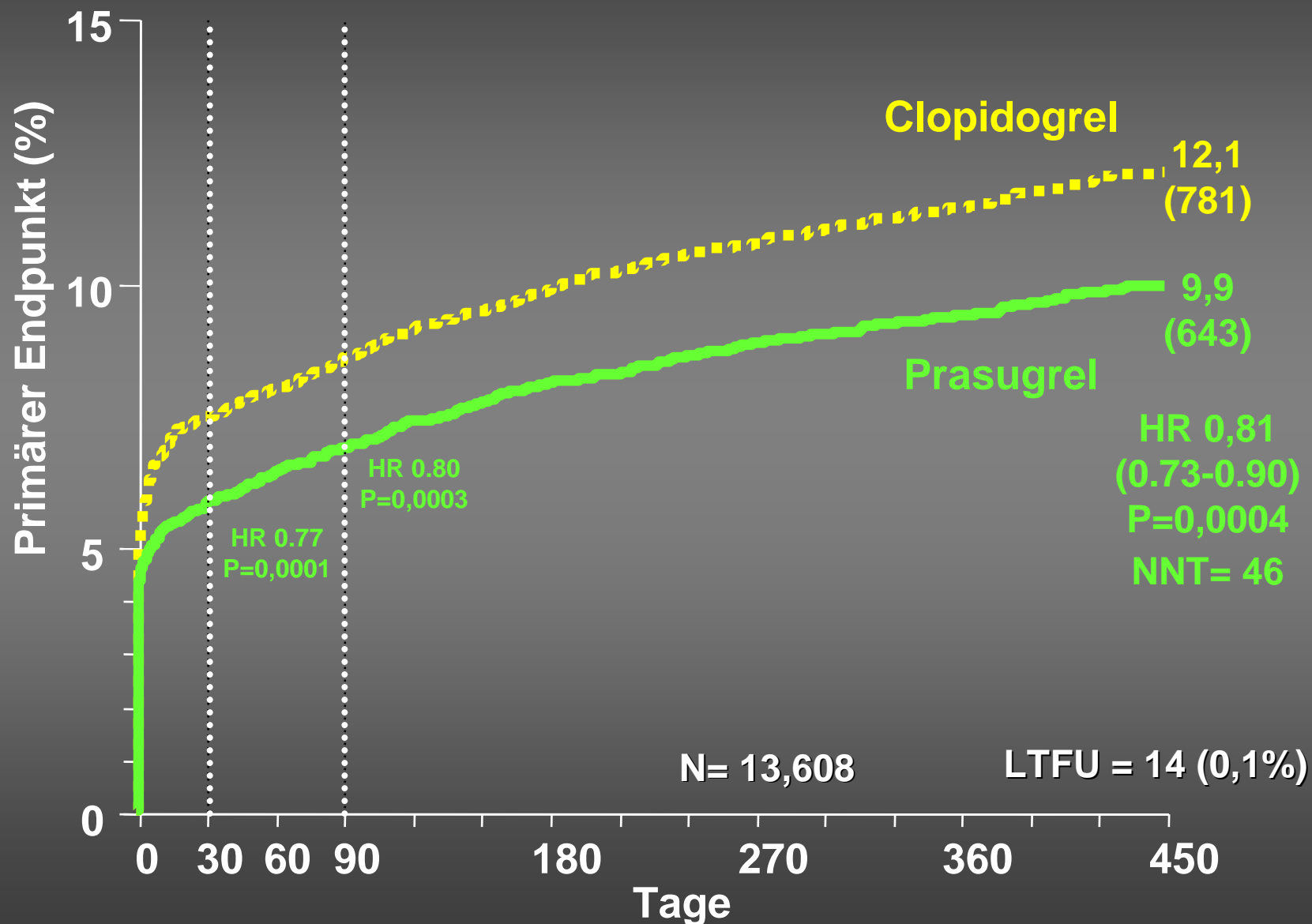
TIMI Major + Lebensbedrohliche Blutung,

Substudien:

Pharmakokinetik

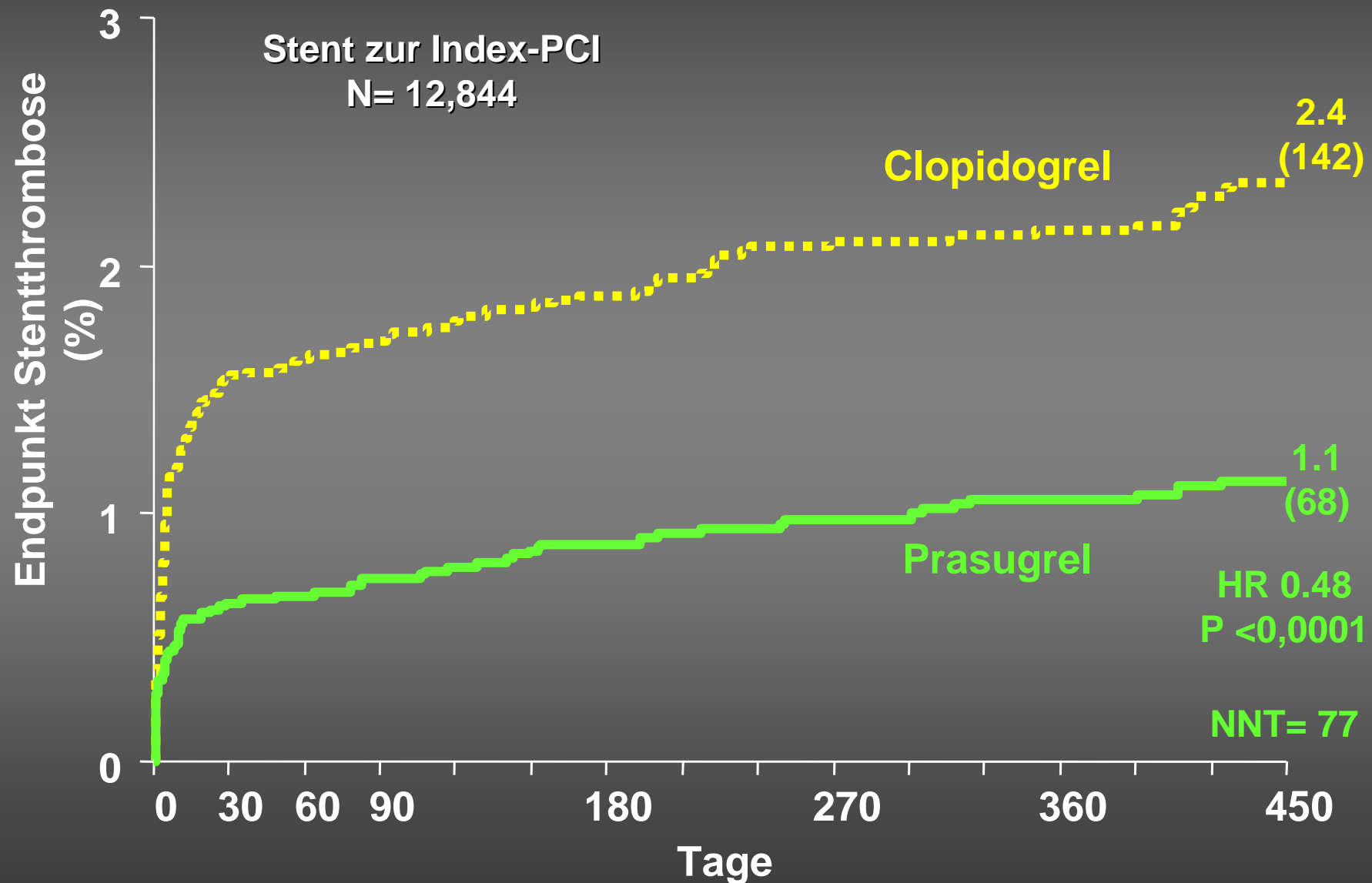
Wiviott et al. NEJM 2007;357:2001-2015

Primärer Endpunkt - CV Tod, MI, Apoplex



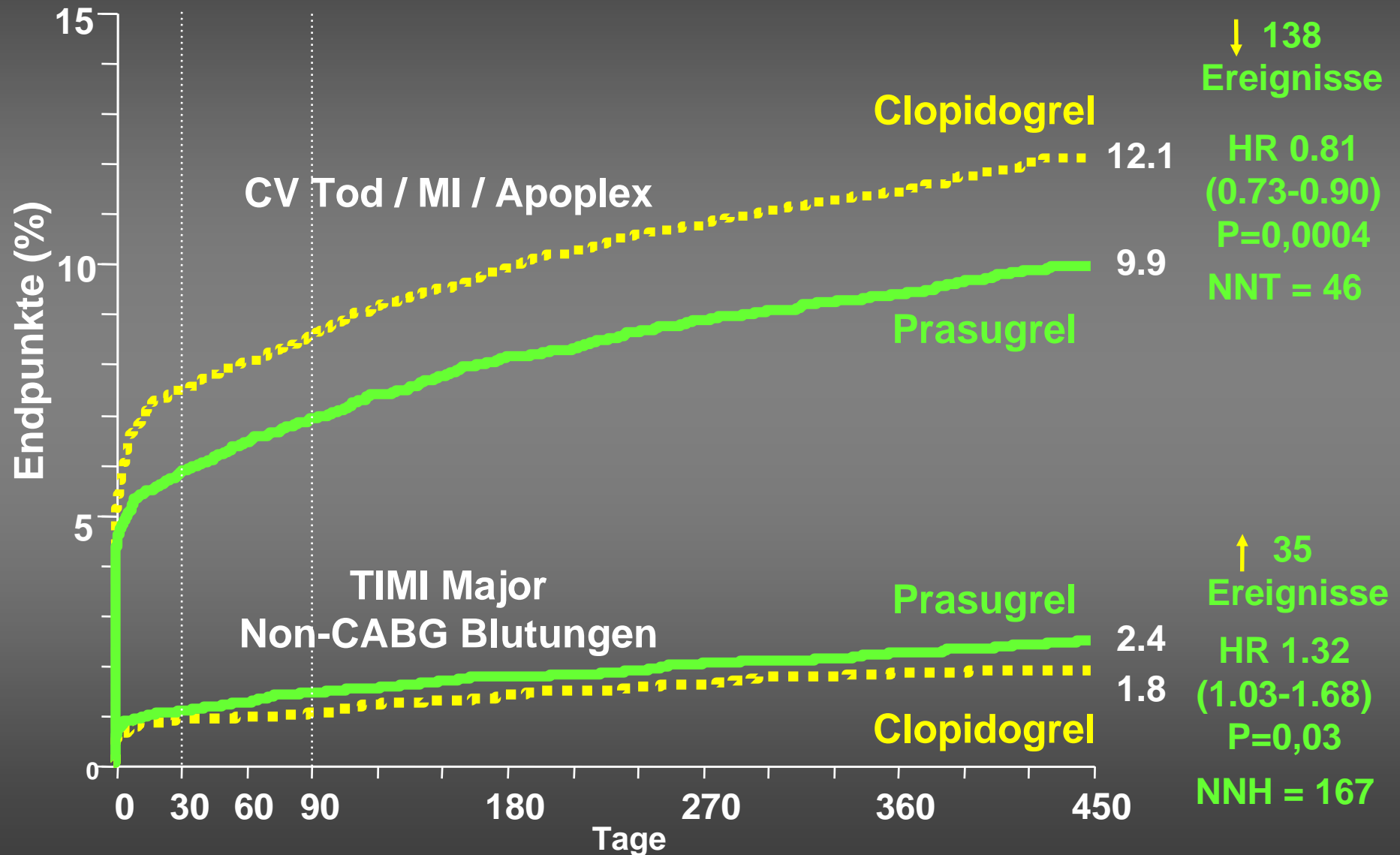
Wiviott et al. NEJM 2007;357:2001-2015

Stentthrombosen



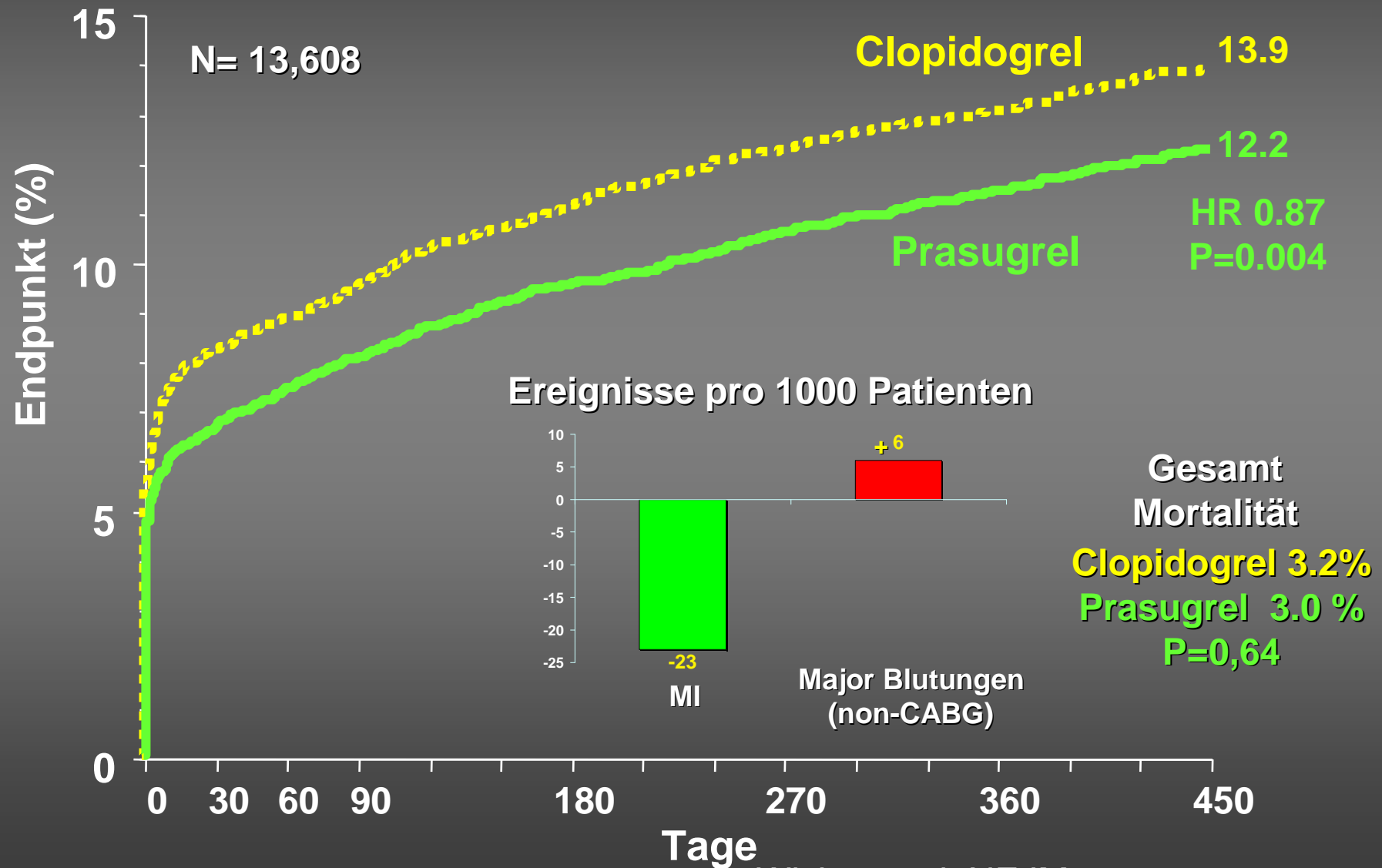
Wiviott et al. NEJM 2007;357:2001-2015

Effektivität und Sicherheit

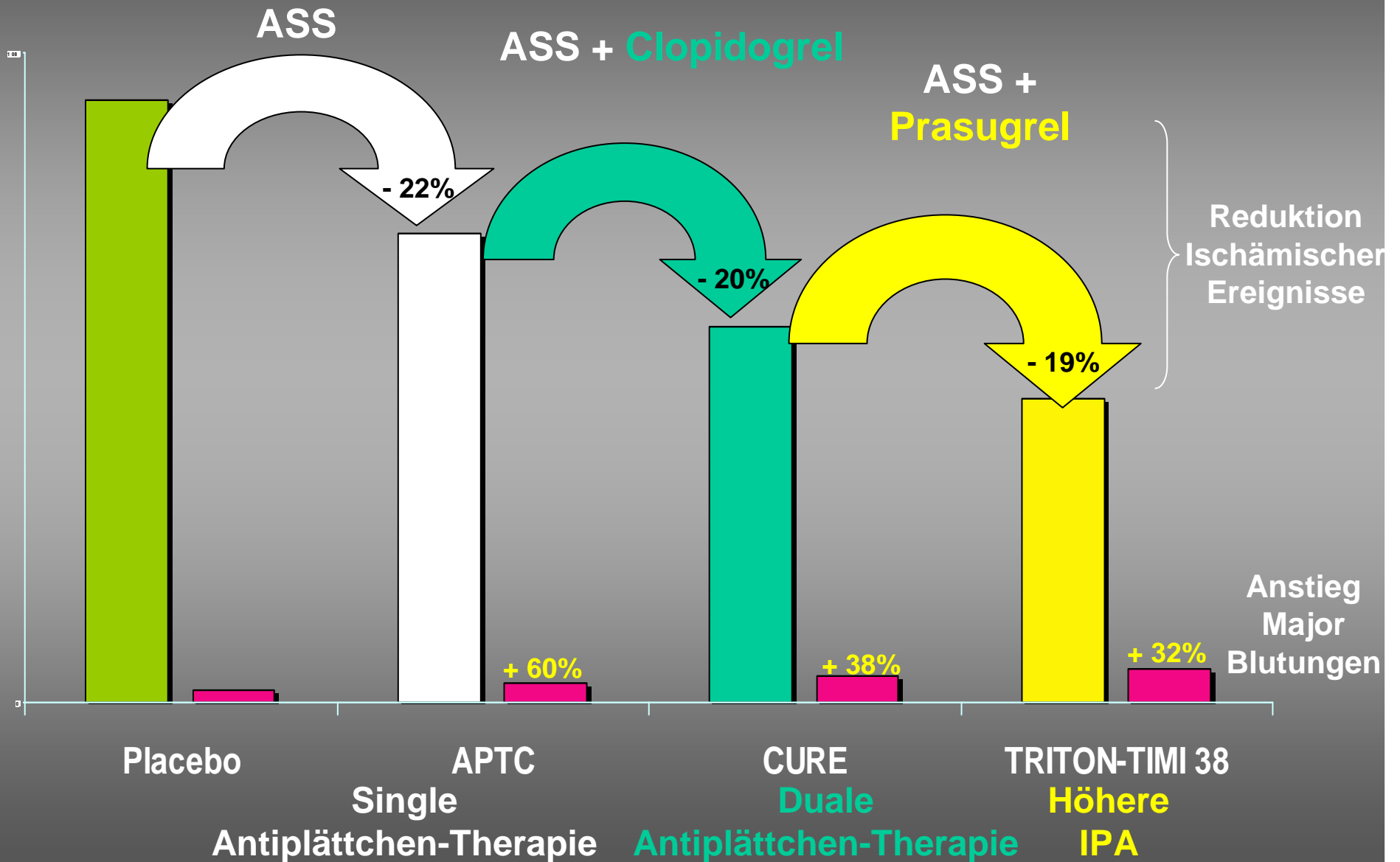


Wiviott et al. NEJM 2007;357:2001-2015

Netto klinischer Benefit Tod, MI, Apoplex, Major Blutung



Antiplättchen-Therapie bei ACS



Standard Medikation im ACS

Schmerzbeginn

Mortalitätsreduktion

Aspirin



23%

ISIS II-Trial

Lancet. 1988 Aug 13;2(8607):349-60

Betablocker



15%

MIAMI-TRIAL, Göteborg-Metoprolol Trial

Eur Heart J. 1985 Mar;6(3):199-226
Circulation. 1983 Jun;67(6 Pt 2):I26-32

Heparin



5%

Chest 2004; 126; 513S-548S

Nitro



5%

Nur kleine Studien

Circulation 1983; 67: 276-282

Sauerstoff



?

Morphin



?

Prehosp.Lyse ?



?

Prähospital

PTCA/Stent



25%

FRISC II, TIMI 18, RITA III

Lancet 2003; 361: 13-20

GP2b/3a



-50%

ADMIRAL, PRISM Plus, Gusto IV, Strategy

Clopidogrel



25%

CURE, ISAR- React 2

ACEI/ATI I



25%

HOPE, AIRE, OPTIMAAL, VALIANT, SAFE

Lipidsenker



19%

Metaanalyse

Arch. Intern Med. 2006; 166; 1814-1821

In-hospital

Sekundärprevention

Sekundärprävention: Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen

modifizierbar

- arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie

Ges.-Chol. ↑

LDL-Chol. ↑

HDL-Chol. ↓

- Rauchen
- Adipositas
- Bewegungsarmut

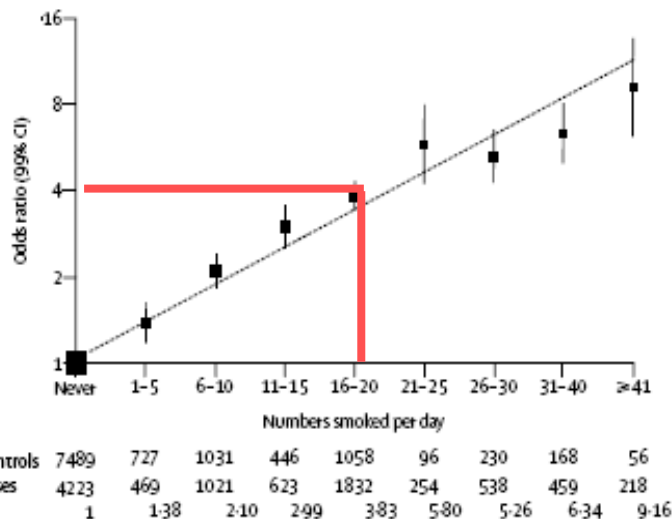
nicht modifizierbar

- pos. Familienanamnese
- Alter
- Geschlecht
- pos. Eigenanamnese

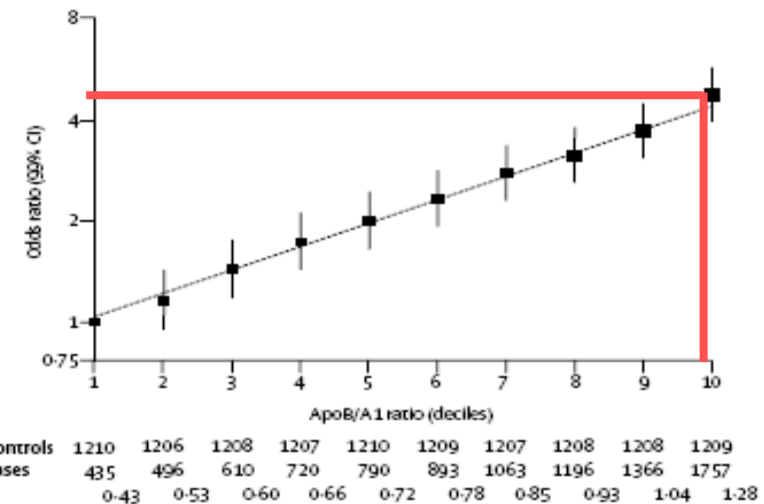
Einfluss des Rauchens auf das Herzinfarkttrisiko

Einfluss der Blutfette auf das Herzinfarkttrisiko

Quelle: S. Yusuf, Interheart Study, Lancet 2004



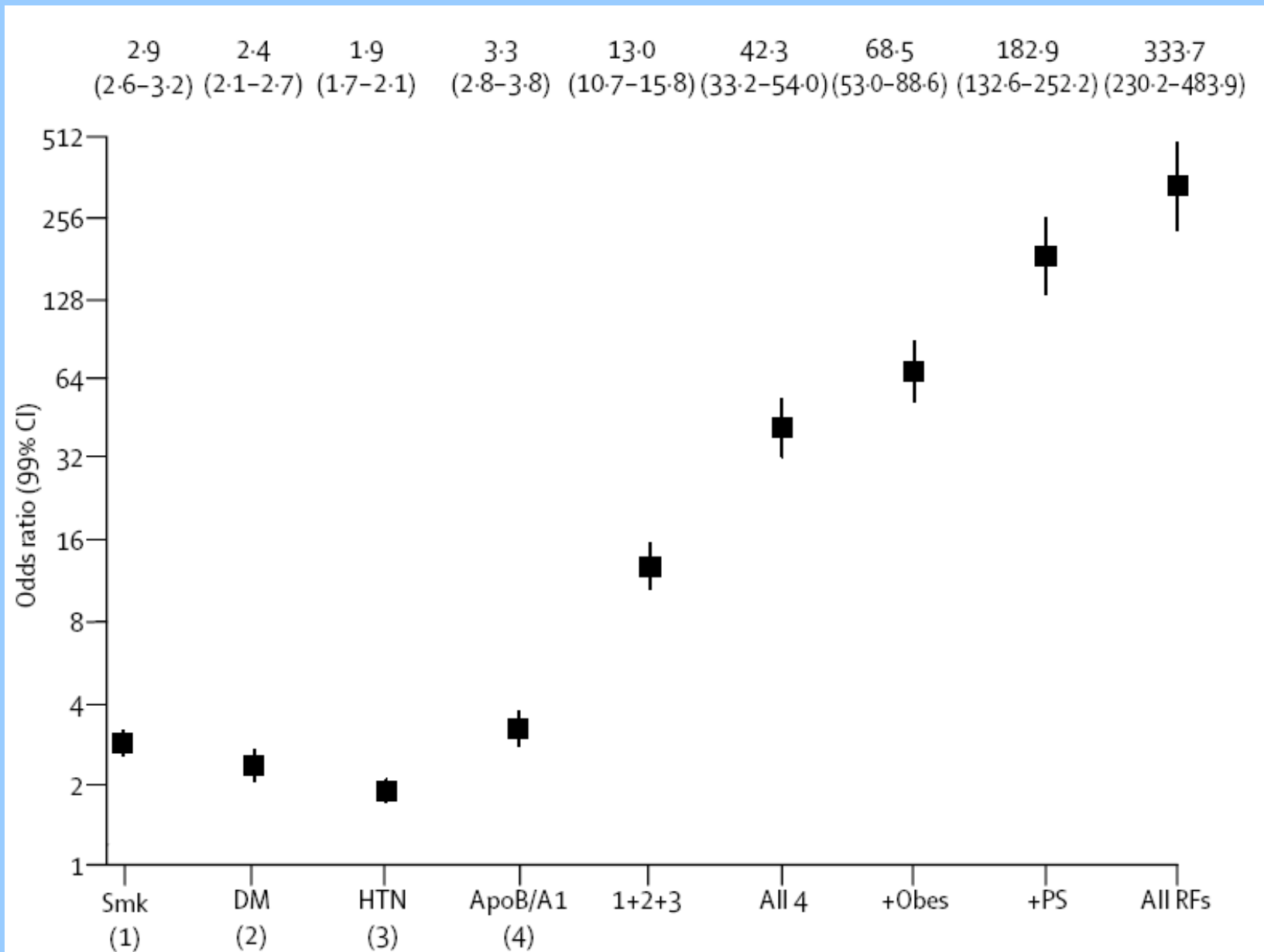
Eine Schachtel / Tag vervierfacht das Herzinfarkttrisiko !



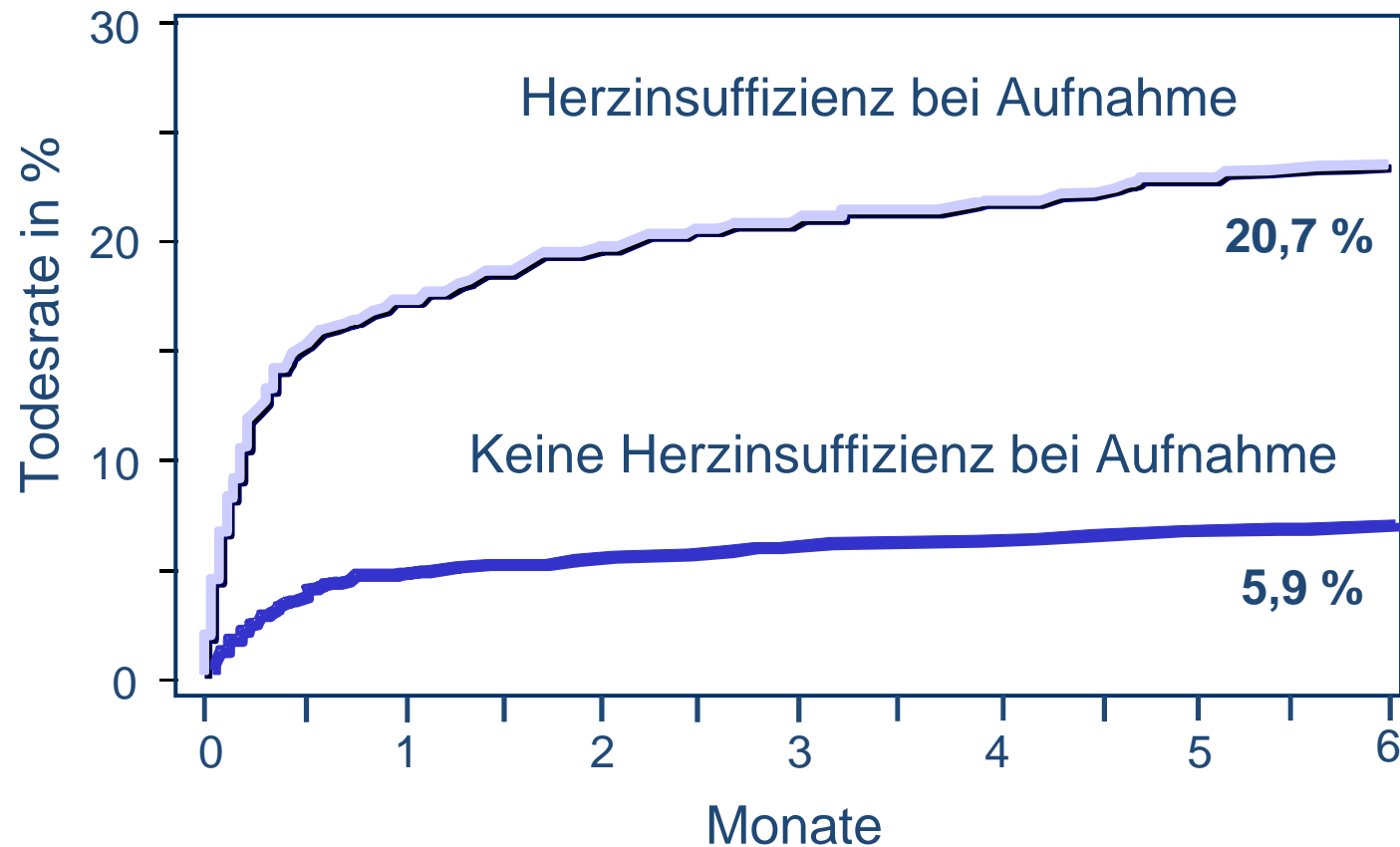
Blutfettwerte an der oberen Normgrenze vervierfachen das Herzinfarkttrisiko !

Wertigkeit der Risikofaktoren

Quelle: S. Yusuf, Interheart Study, Lancet 2004



Prognose des Infarkts mit Herzinsuffizienz - frühe und anhaltende Risikosteigerung-



Therapie der art. Hypertonie/ Beeinflussung des Remodeling

- ACE Hemmer
- AT 1 Antagonisten
- Betablocker

Akuter MI (0,5–10 Tage)—SAVE-, AIRE- oder TRACE-Einschlusskriterien
(entweder klinische/radiologische Symptome für Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre systolische Dysfunktion)

Wichtigste Ausschlusskriterien:
— Serumkreatinin > 2,5 mg/d
— Blutdruck < 100 mm Hg
— frühere Unverträglichkeit eines ARB oder ACE-I
— kein Einverständnis

doppelblind **verumkontrolliert**

Captopril 50 mg 3 x tgl.
(n = 4.909)

Valsartan 160 mg 2 x tgl.
(n = 4.909)

**Captopril 50 mg 3x tgl.+
Valsartan 80 mg 2x tgl.**
(n = 4.885)

**Durchschnittliche Dauer: 24,7 Monate
ereignisgesteuert**

Primärer Endpunkt:

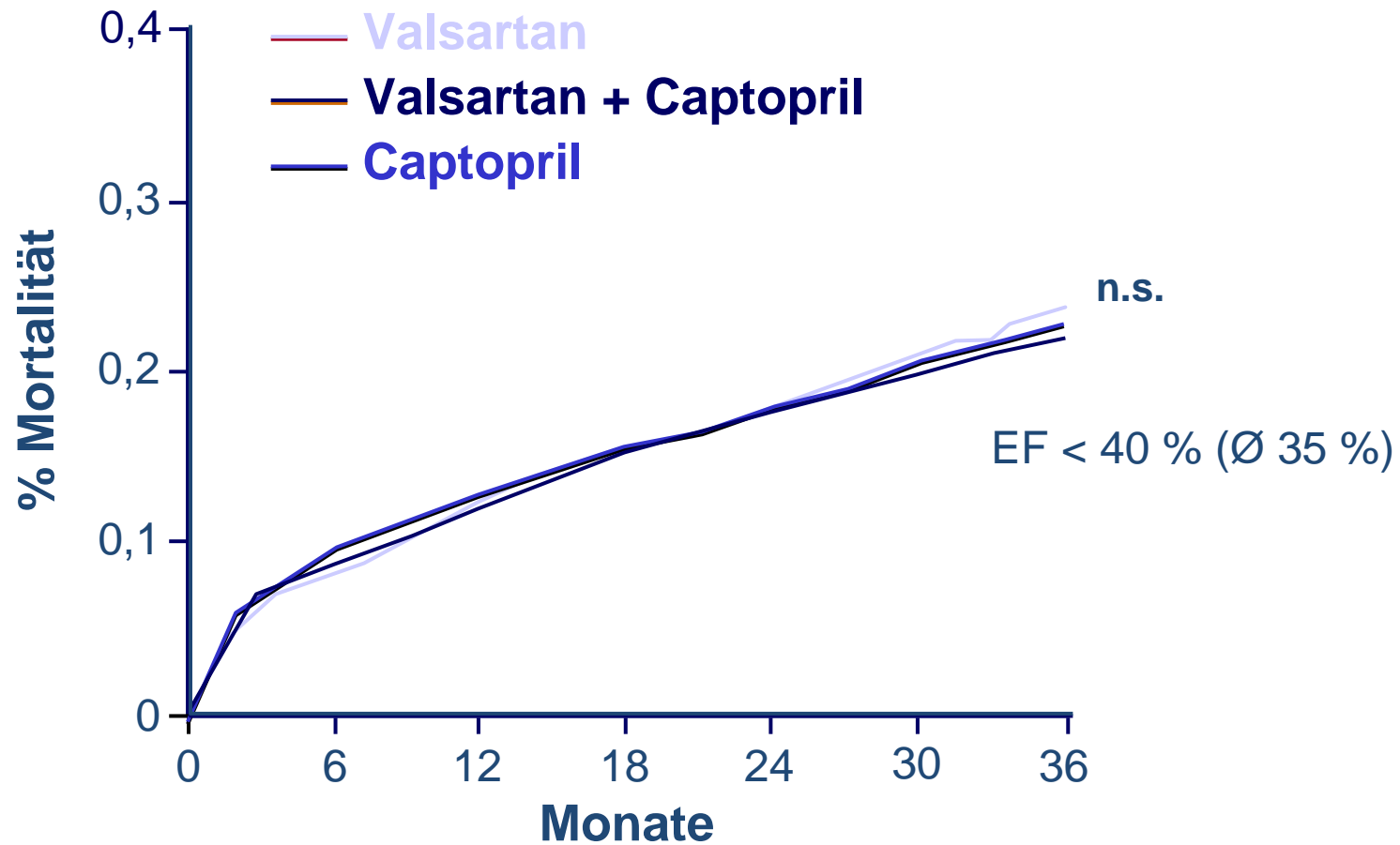
Sekundäre Endpunkte:

Andere Endpunkte:

Mortalität jeglicher Ursache

**kardiovaskulärer Tod, MI
oder Herzinsuffizienz**

Sicherheit und Verträglichkeit

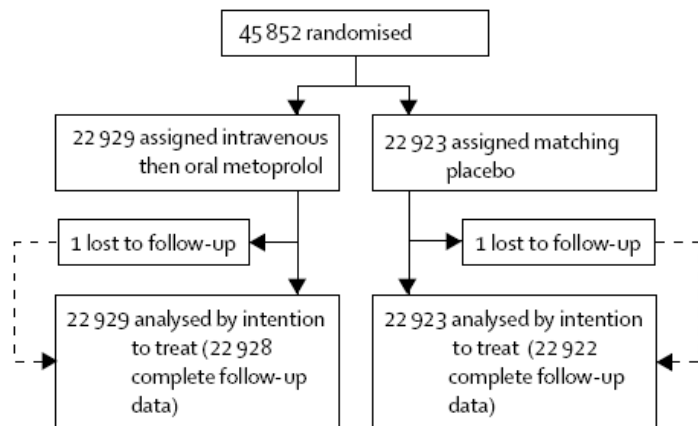


Betablocker nach Myokardinfarkt

Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial - (Commit)

Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebocontrolled trial

Studiendesign



15 mg i.v. initial
200 mg oral

Endpunkt: Tod

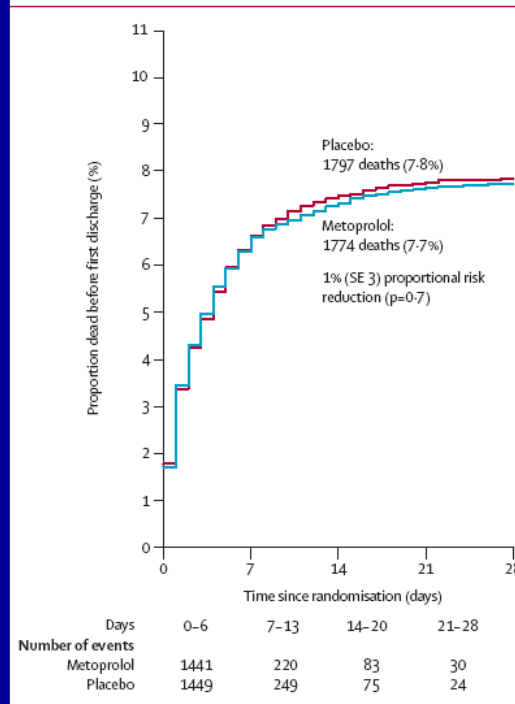


Figure 3: Effects of metoprolol allocation on death before first discharge from hospital

Kombinierter Endpunkt

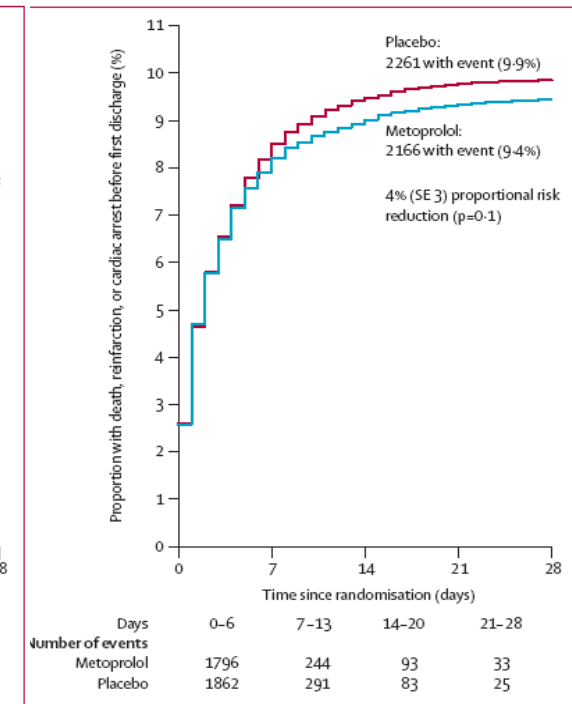


Figure 2: Effects of metoprolol allocation on death, reinfarction, or cardiac arrest before first discharge from hospital

Betablocker im AMI- Metaanalyse

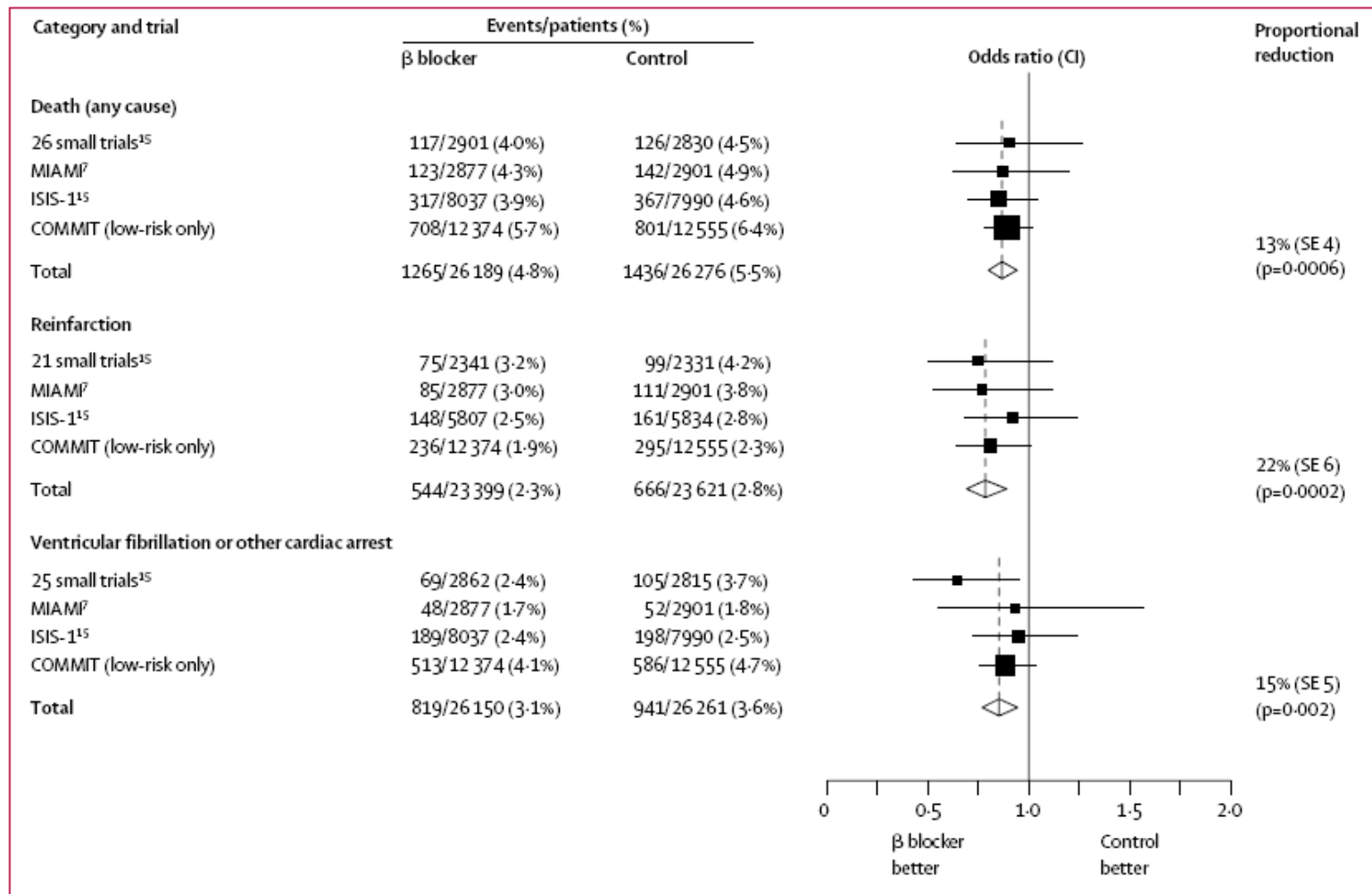
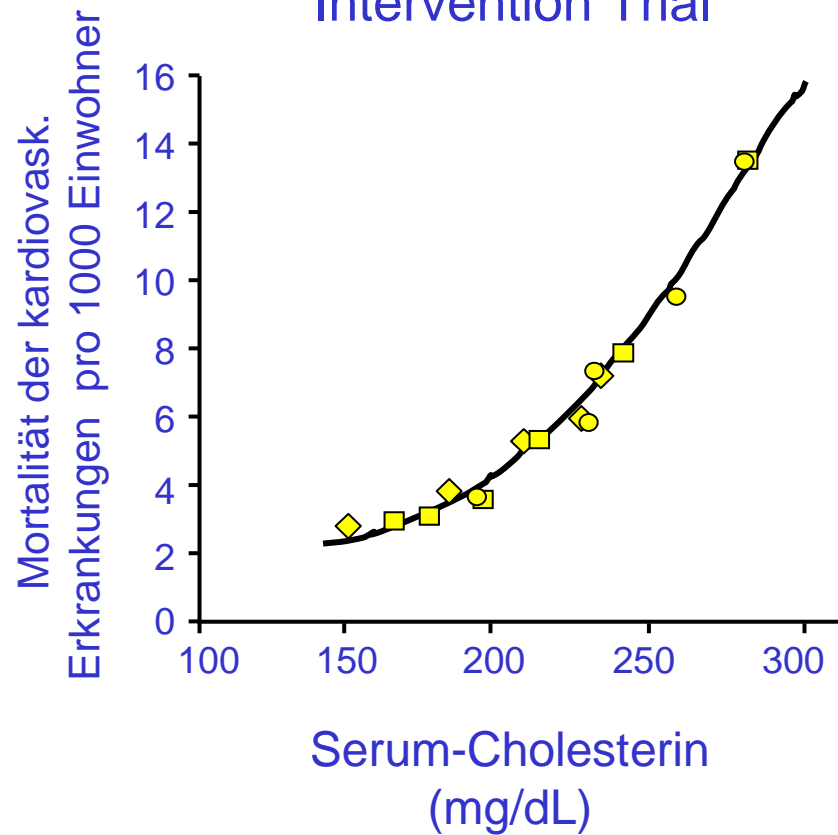


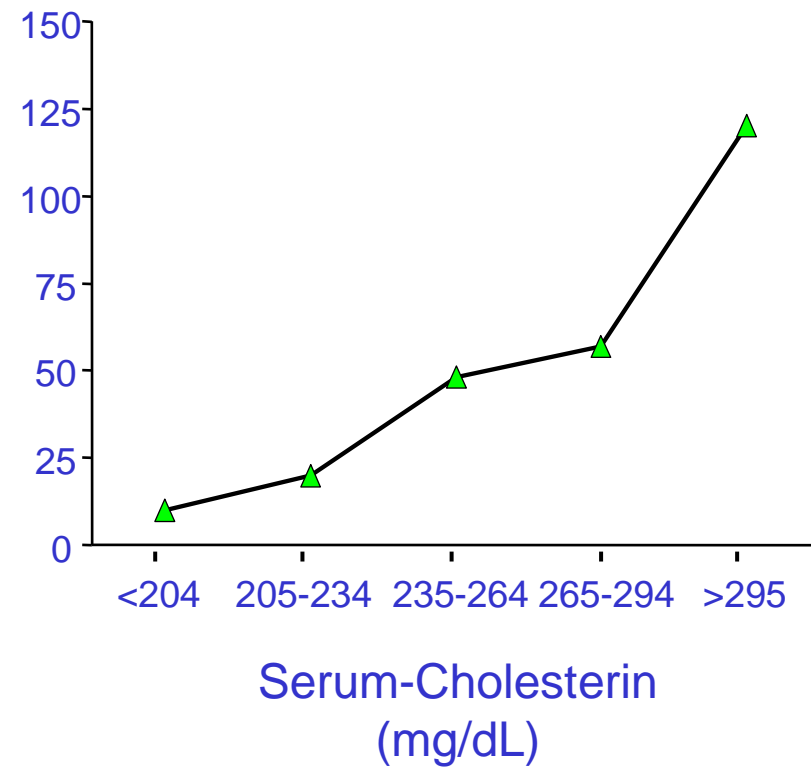
Figure 4: Meta-analysis of effects of intravenous then oral β -blocker therapy on death, reinfarction, and cardiac arrest during the scheduled treatment periods in 26 small randomised trials, MIAMI, ISIS-1, and the low-risk subset of COMMIT

Hypercholesterinämie als Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

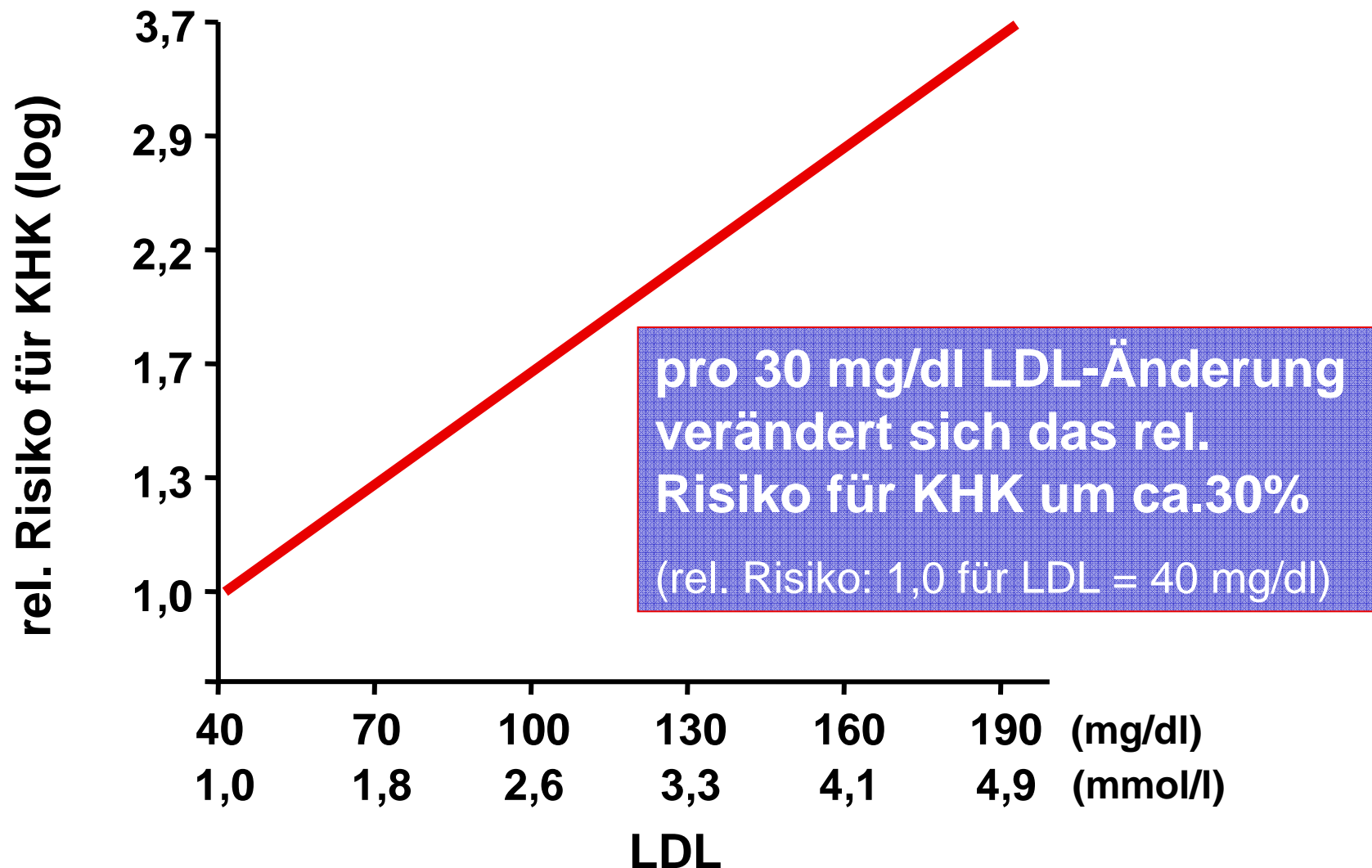
Multiple Risk Factor
Intervention Trial



Framingham Studie

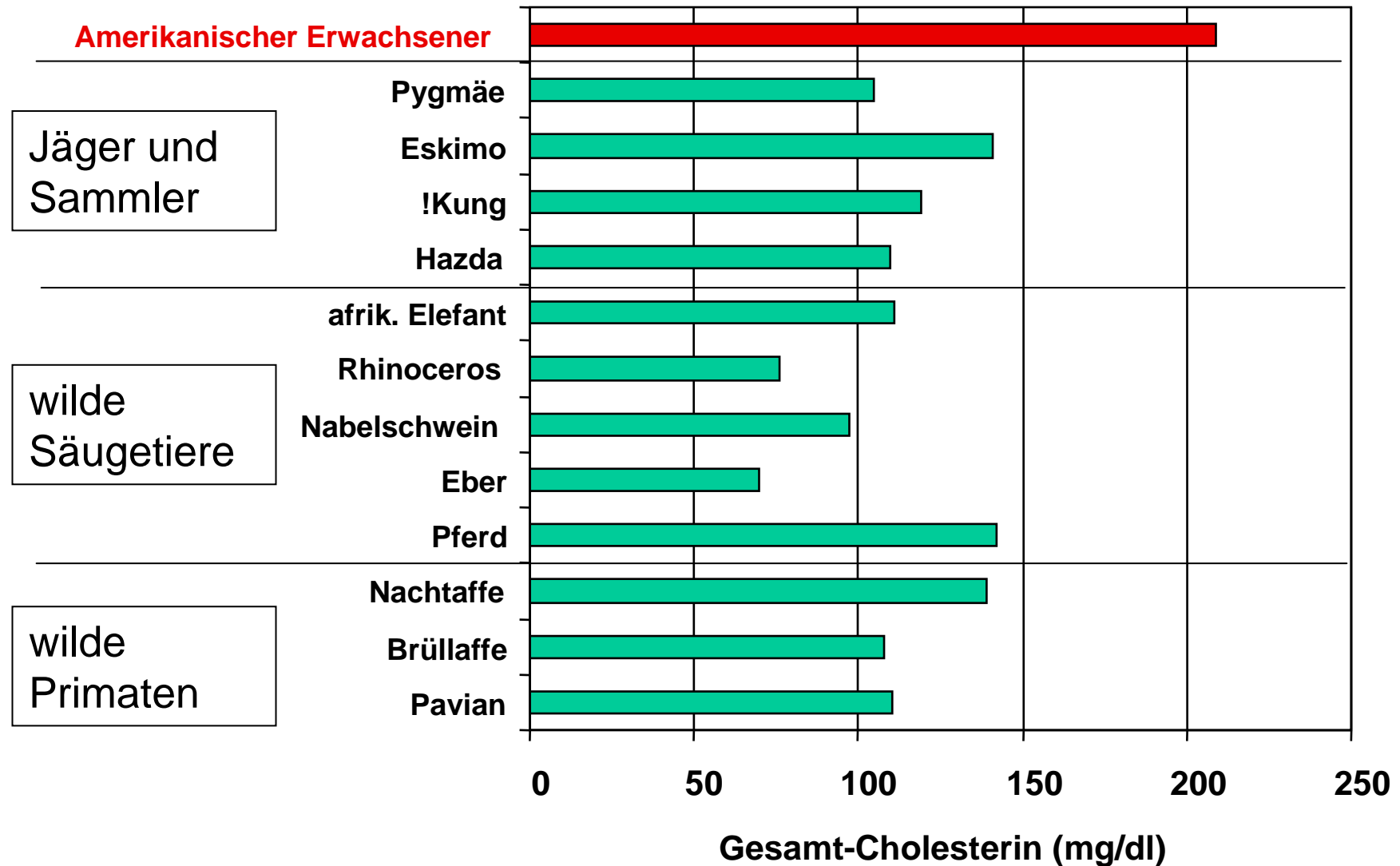


Korrelation zwischen LDL und relativem Risiko für KHK



Grundy SM et al., Circulation 2004; 110:227-239

Gesamtcholesterin bei ausgewählten Populationen



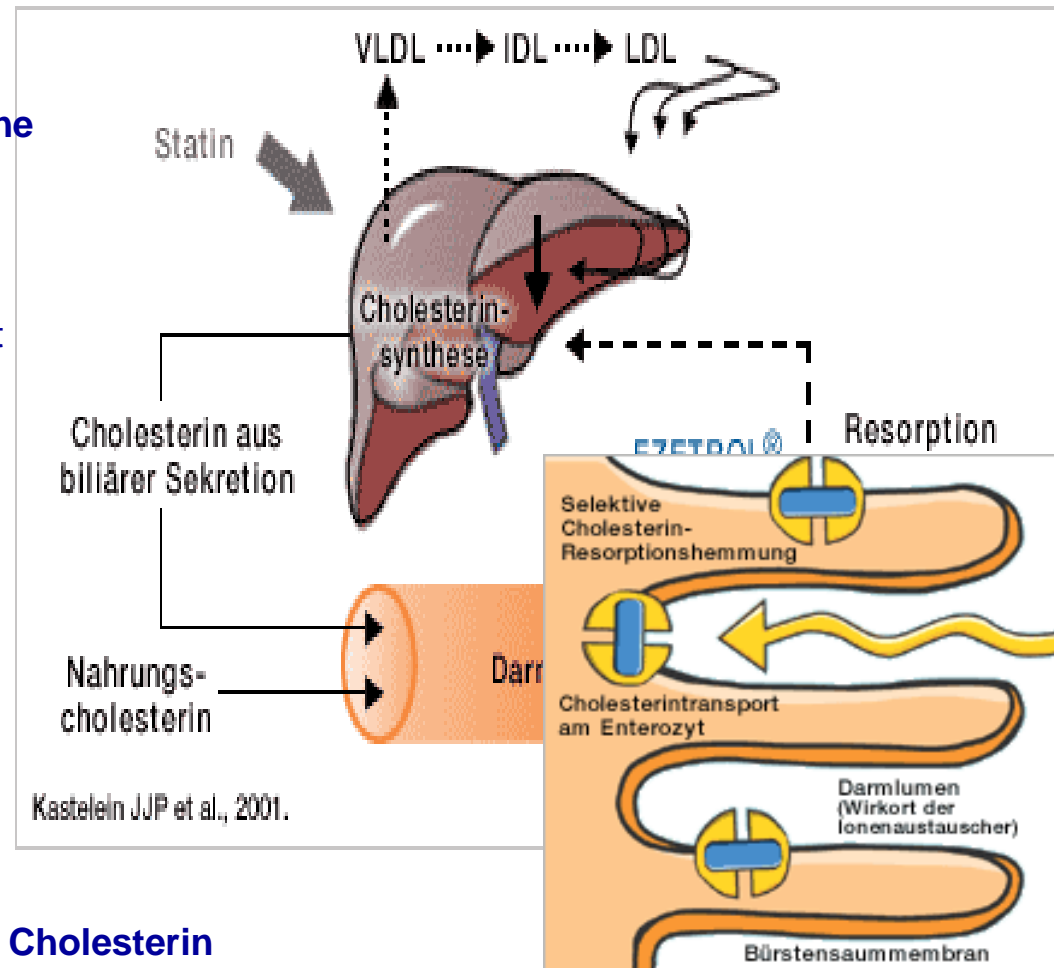
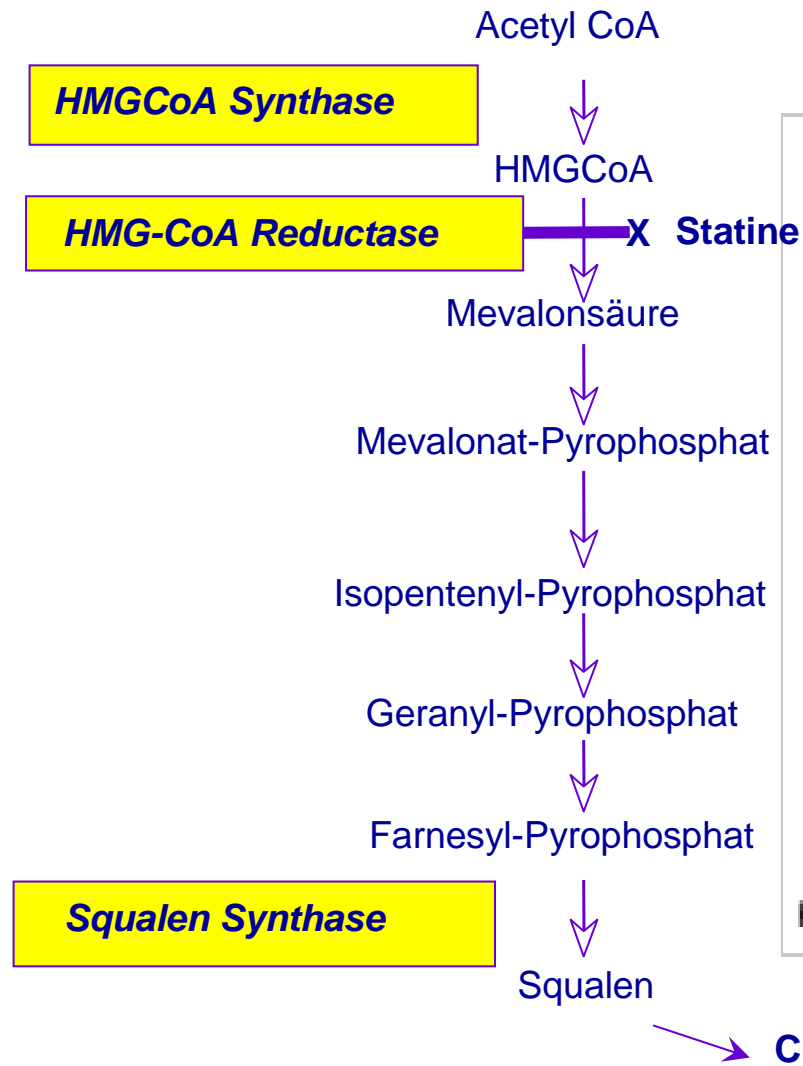
Einteilung der Lipoproteine

- Chylomicronen
- Very low density lipoprotein (VLDL)
- Intermediate density lipoprotein (IDL)
- Low density lipoprotein (LDL)
- Highdensity lipoprotein (HDL)

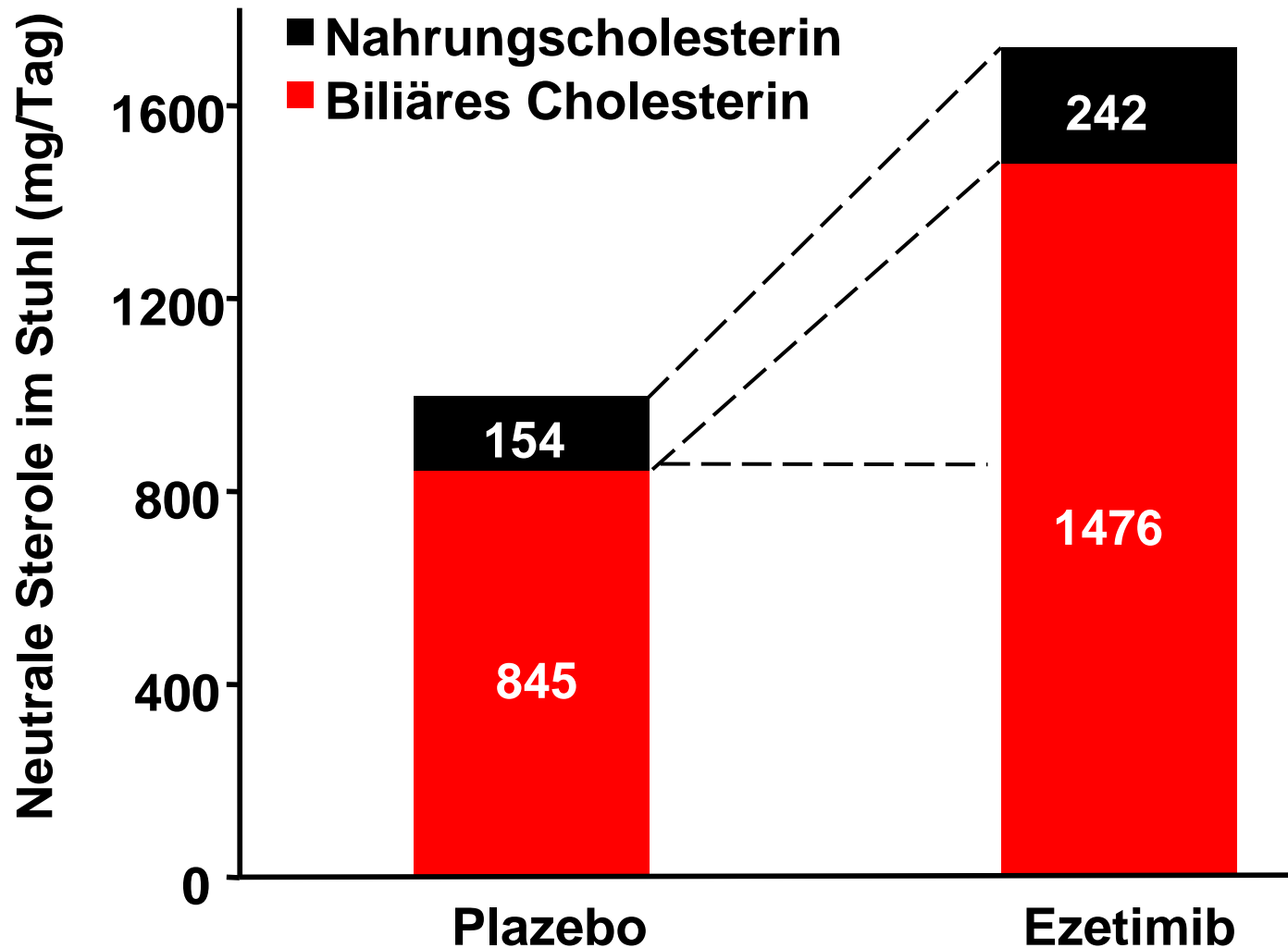
Lipidsenkende Therapie

Medikament	Effekt auf			
	Ges.-Chol.	LDL	HDL	TG
Statine	15–30% ↓	24–50% ↓	6–12% ↑	10–29% ↓
Fibrate	15% ↓	5–15% ↓	20% ↑	20–50% ↓
Ionenaustauschharze	20% ↓	15–30% ↓	3–5% ↑	Neutral / ↑
Nicotinsäure	25% ↓	25% ↓	15–30% ↑	20–50% ↓
Probucol	25% ↓	10–15% ↓	20–30% ↑	Neutral
Ezetimib	13% ↓	15–18% ↓	1–3% ↑	5–8% ↓
Lipidapharese	40% ↓	50–60% ↓	?	?

Wirkungsmechanismen der lipidsenkenden Therapie

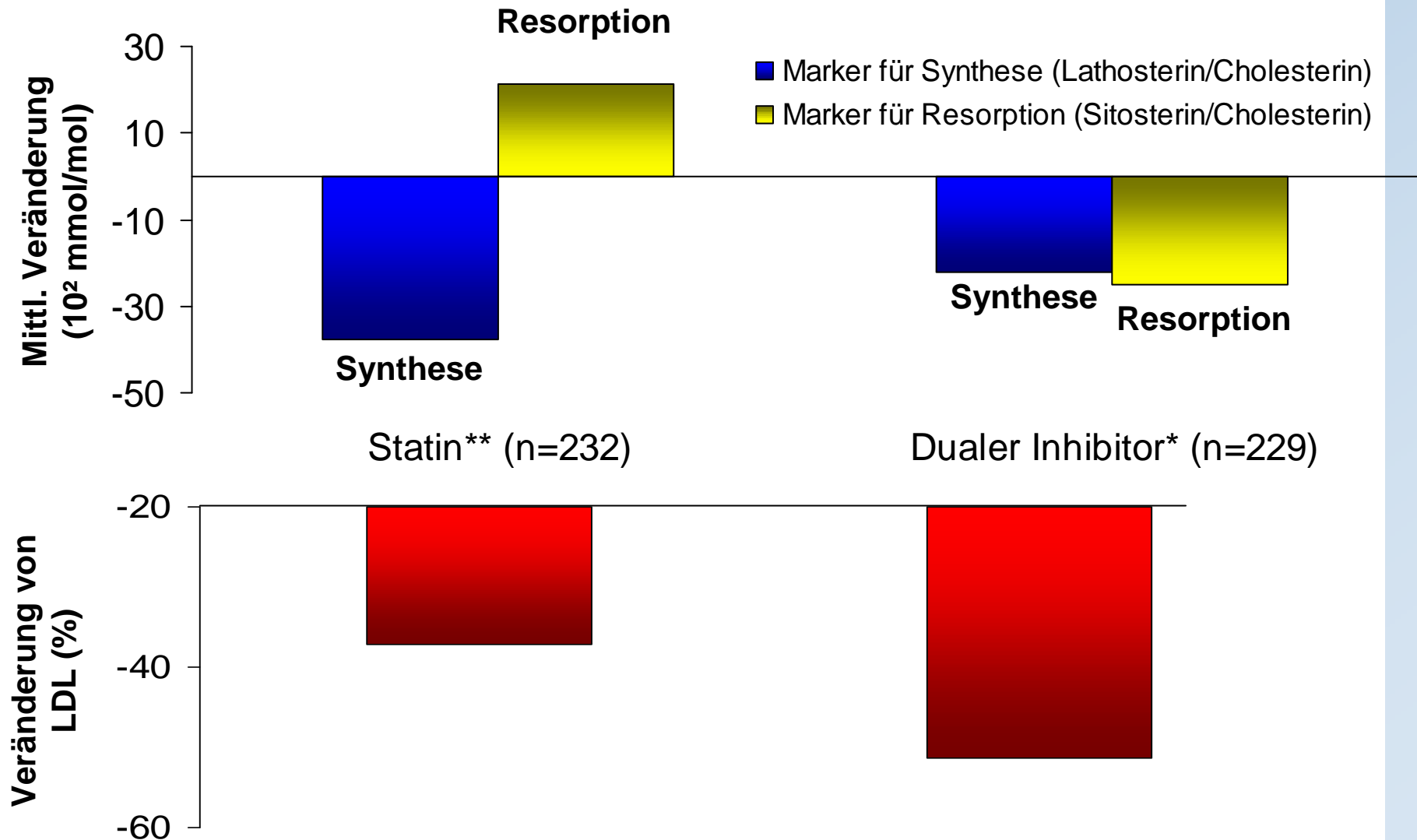


Ezetimib: Haupteffekt auf das biliäre Cholesterin; Nahrungscholesterin spielt bei LDL-Senkung nur untergeordnete Rolle



n=18 männl. Patienten mit Hypercholesterinämie nach 2 Wochen Therapie (cross-over)

Dualer Inhibitor*: Starke Senkung von LDL durch Hemmung von Cholesterinresorption und –synthese



*Ezetimib 10mg/Simvastatin 10-80mg, ** Simvastatin 10-80mg,

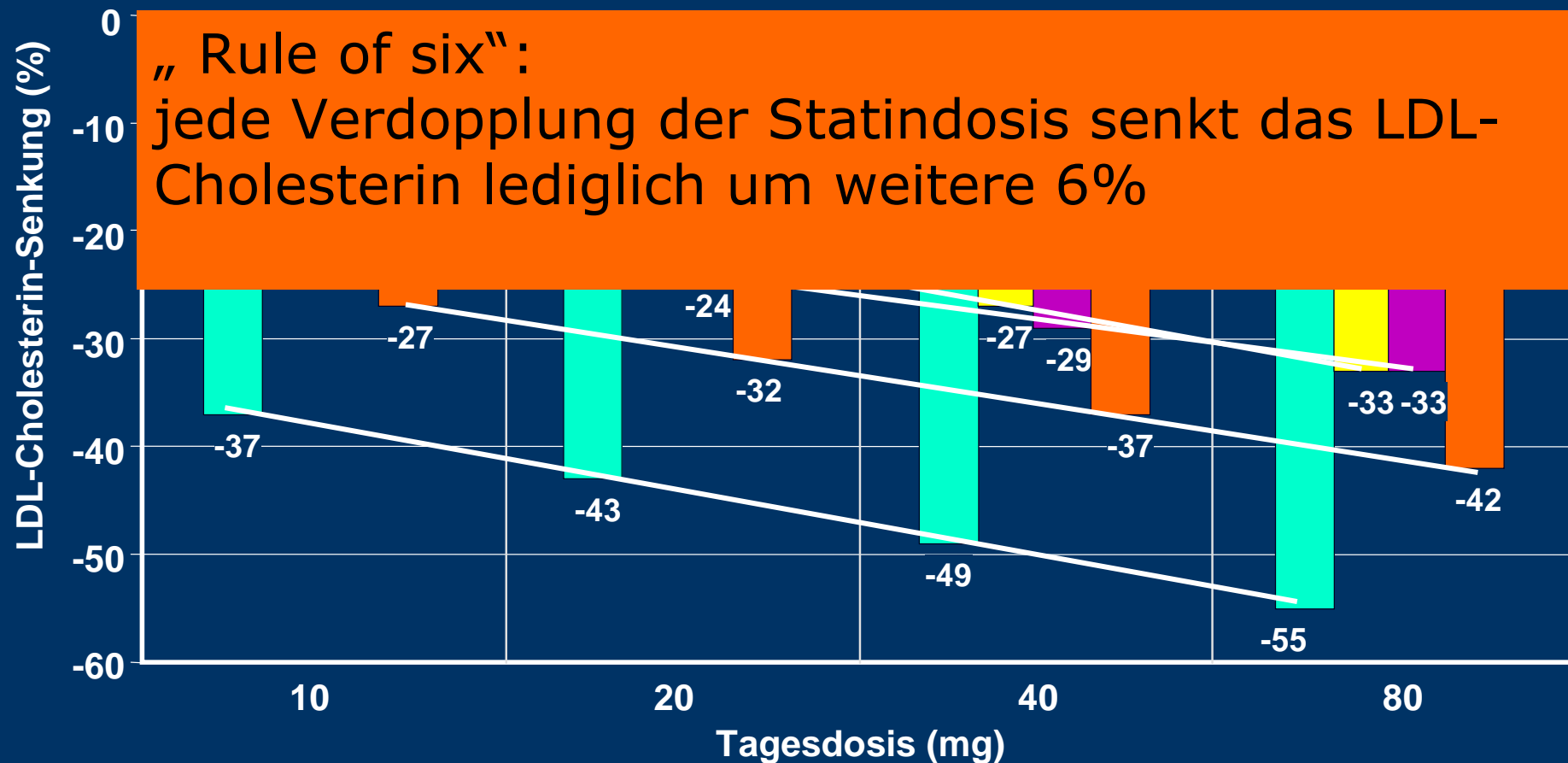
Assmann G et al., Poster ACC 2004, Chicago

Dosis-Wirkungs-Vergleich der Statine

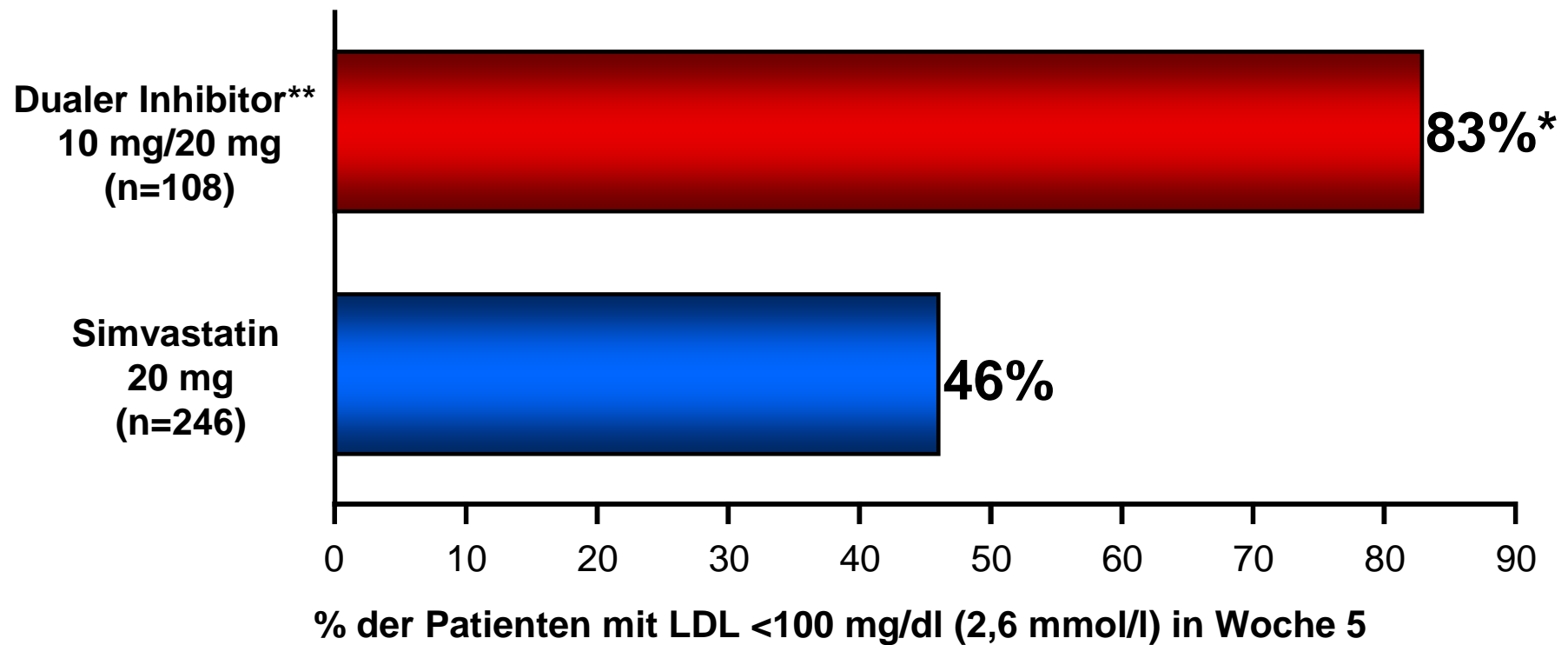
METAANALYSE

Mittlere prozentuale Veränderung von LDL-Cholesterin unter der Therapie mit Statinen in verschiedenen Dosierungen und „Rule of six“

■ Atorvastatin ■ Fluvastatin ■ Pravastatin ■ Simvastatin



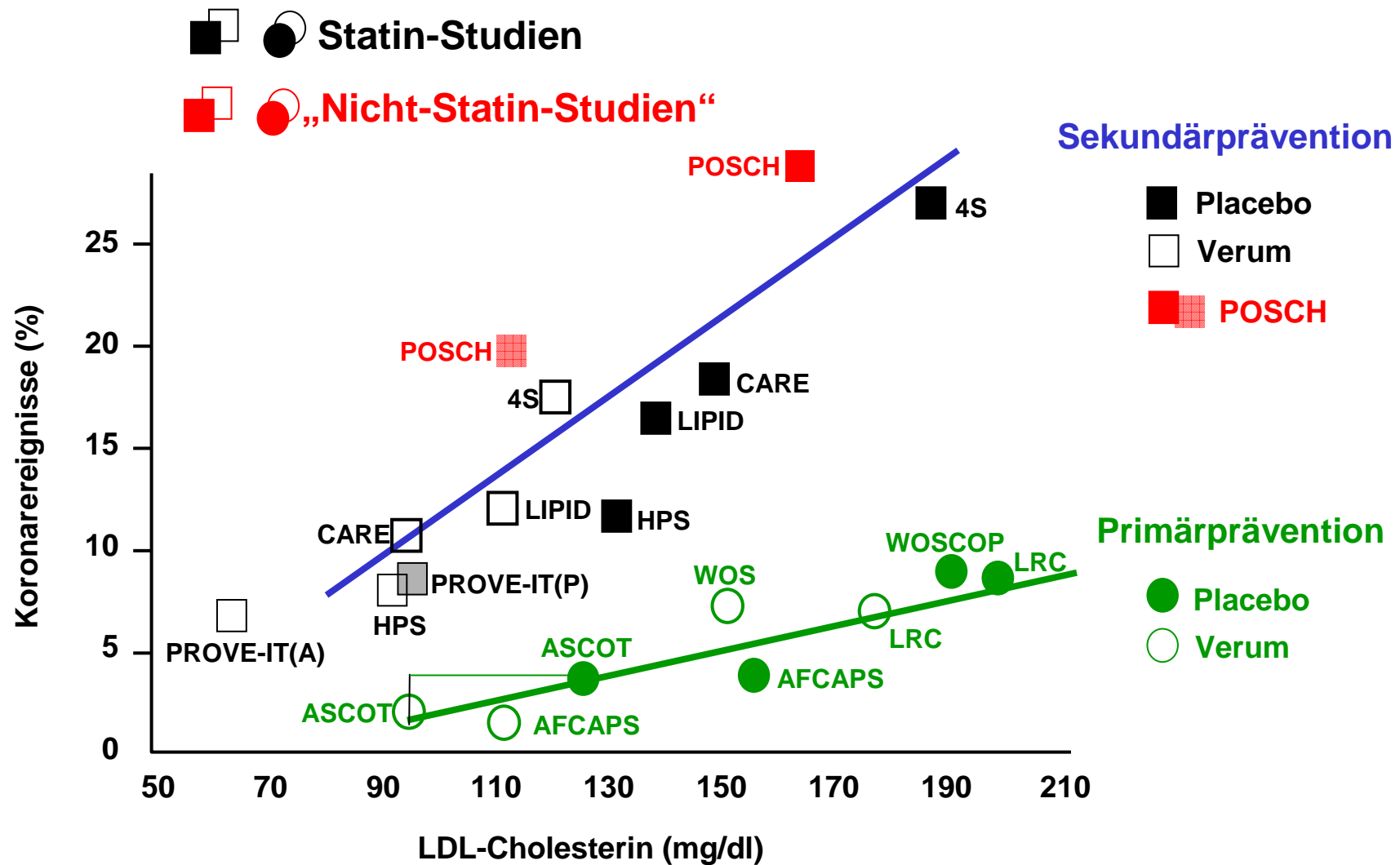
Wie erreichen wir den Zielwert am besten ?



* $p < 0,001$ vs. Simvastatin 20 mg

**Ezetimib/Simvastatin

LDL Cholesterol und koronare Ereignisse



Sekundärprävention- Ziele

Risiko	LDL Zielwert (ATP III 2001)	LDL Zielwert (ATP III 2004)
KHK oder KHK äquivalent (*10 Jahres-Risiko 20%)	< 100 mg/dl (2,6 mmol/L)	< 70 mg/dl (1,8 mmol/L)
KHK Äquivalent: pAVK, Stroke/ TIA, aVK der Halsgefäße, Aortic plaques		

Therapie der HLP- Sekundärprävention

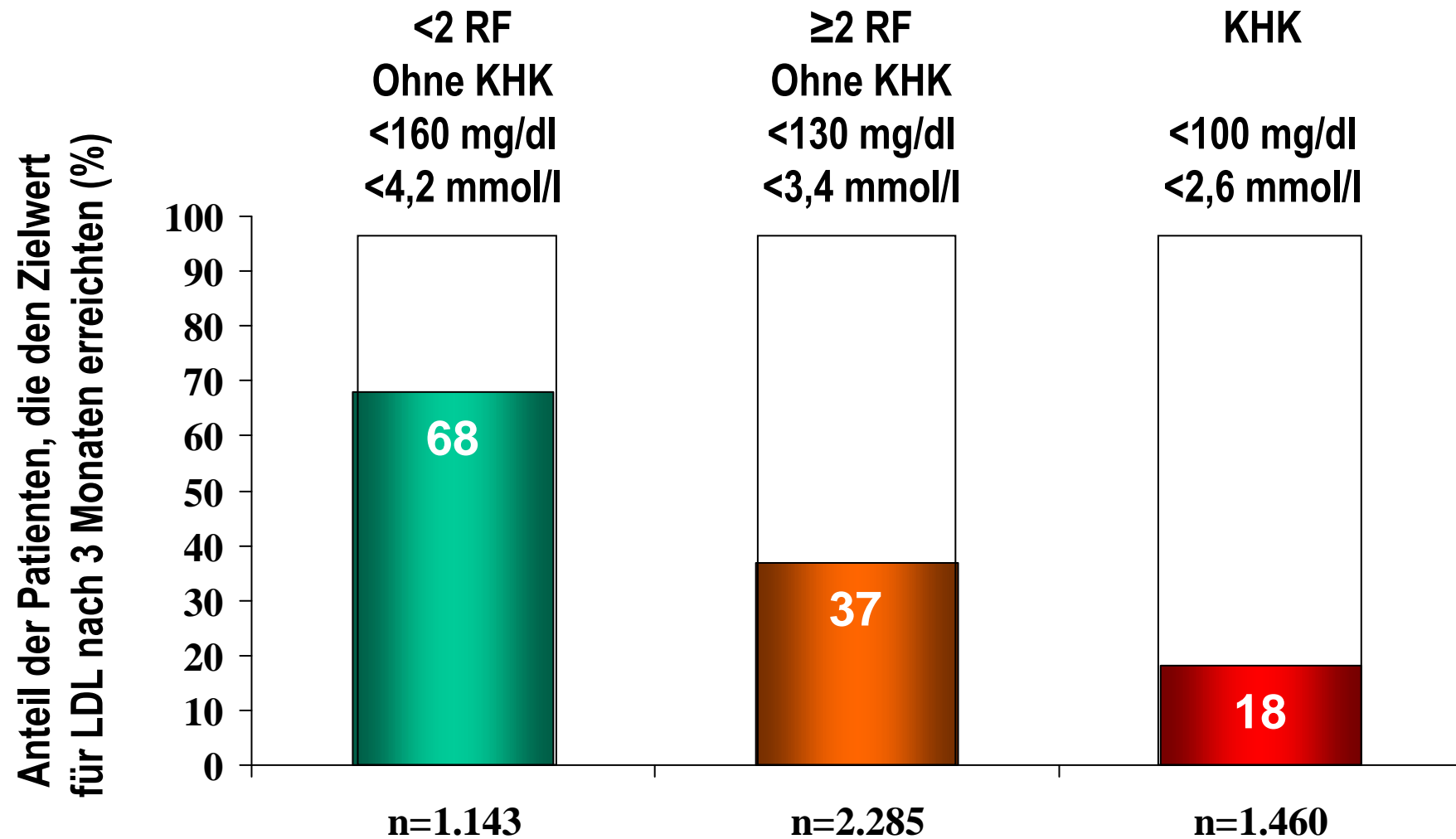
1. Lebensstiländerung:

< 7% der gesamt kcal als gesättigte Fettsäuren
Steigerung faserreicher Ernährung
pflanzlicher Sterole
Gewichtsreduktion
Steigerung der körperlichen Aktivität

2. Medikamentöse Therapie:

Je höher das Risiko, desto seltener wurde der Zielwert für LDL erreicht

Bei Patienten mit KHK gehört ein Statin zur Standardmedikation !!!



RF=Risikofaktoren

Pearson T et al., Arch Intern Med. 2000;160:459-467

Nebenwirkungen von Statinen

Myolyse

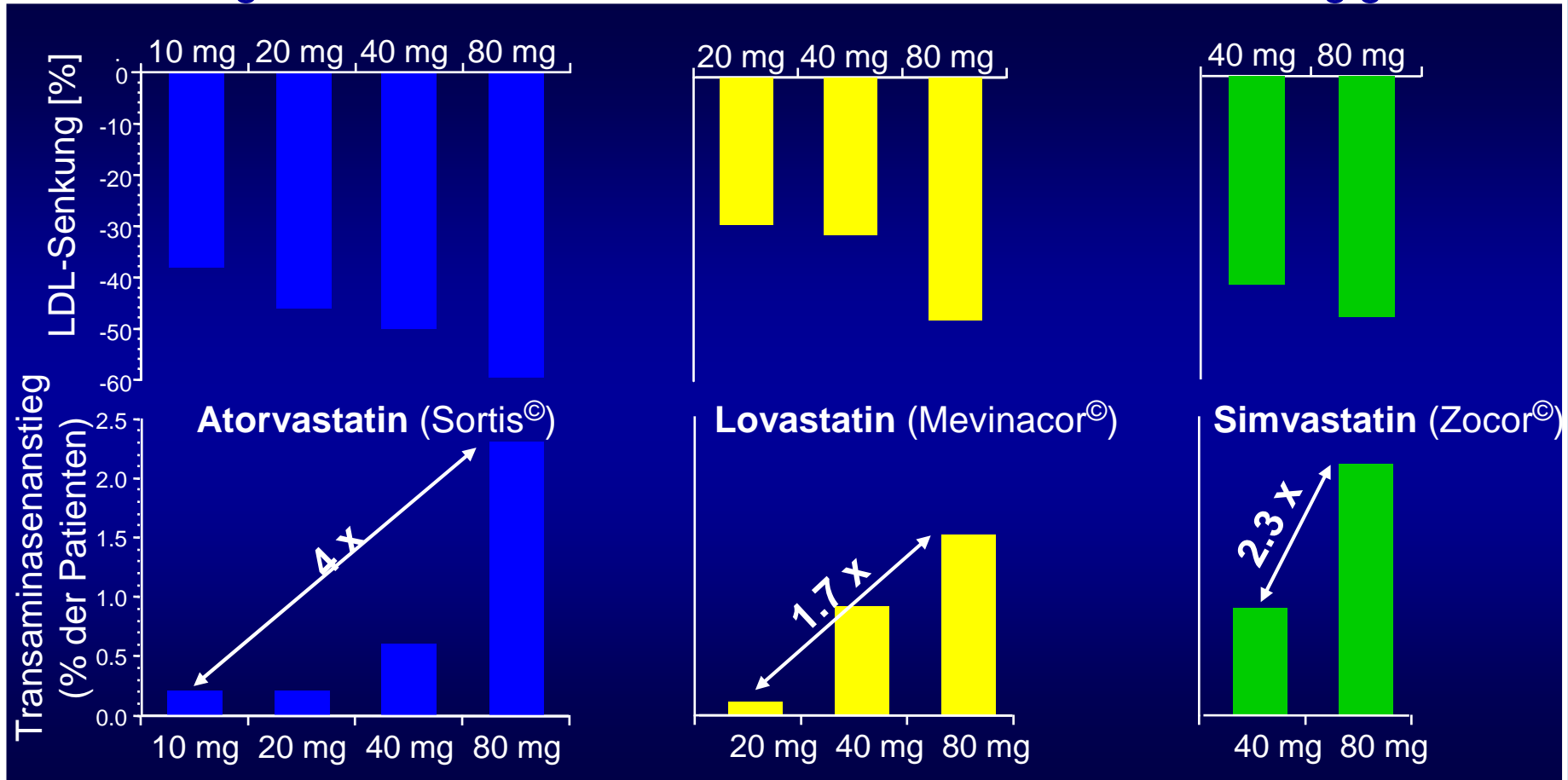
Myalgen

Anstieg der Leberwerte

0.01 %

1 %

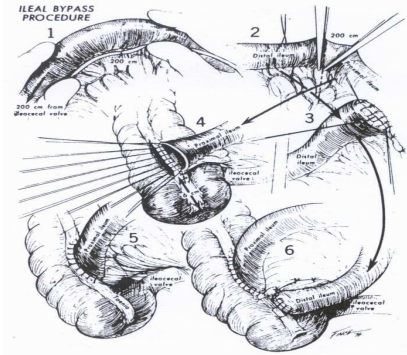
dosisabhängig !



Geht es auch anders?

POSCH-Studie

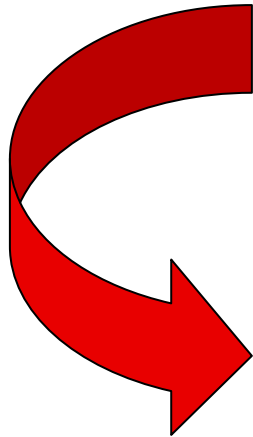
Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemia



**n=838, n=421 nach Ileumbypass-Op's,
Nachverfolgung der Endpunkte über 14,7 Jahre**

Lipidbeeinflussung*:

Gesamt- Cholesterin	- 23 %, $p < 0,001$
LDL	- 38 %, $p < 0,001$
HDL	+ 4 %, $p < 0,05$



Reduktion der Endpunkte:

Gesamtmortalität:	-25 %, $p < 0,05$
KHK-Mortalität	-34 %, $p < 0,05$
PTCA/Bypass	-59 %, $p < 0,001$

*Werte 5 Jahre nach Randomisierung

Buchwald H et al., Arch Intern Med 1998;158:1253-1261

In-hospital

PTCA/Stent	25%	FRISC II, TIMI 18, RITA III
GP2b/3a	-50%	ADMIRAL, PRISM Plus, Gusto IV, Strategy
Clopidogrel	25%	CURE, ISAR- React 2
ACEI/ATI I	25%	HOPE, AIRE, OPTIMAAL, VALIANT, SAFE
Lipidsenker	19%	Metaanalyse

Lancet 2003; 361: 13-20

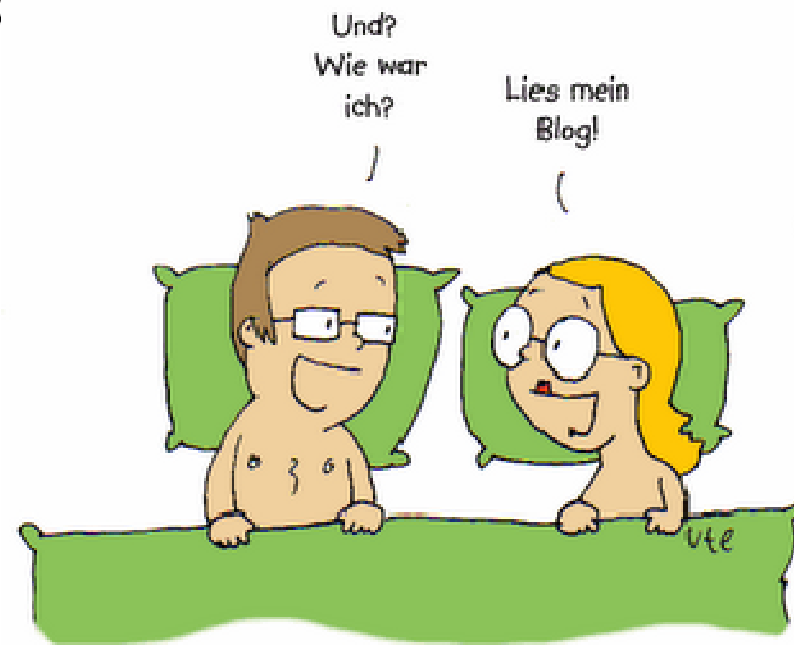
Sekundärprevention

Lebensstiländerung

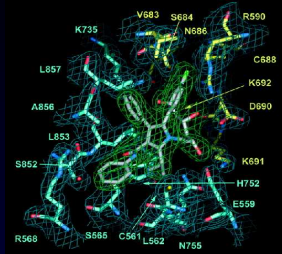
Aspirin
Clopidogrel
ACEI/ATI I
Betablocker
Statin
Ezetrol

Lebenslang
Mindestens 12 Monate
Lebenslang
Lebenslang
Lebenslang
wenn der ZielLDL- Wert nicht mit einem Statin erreichbar ist.

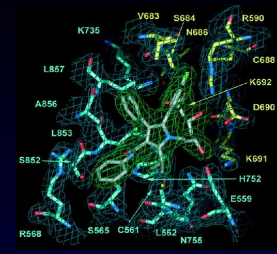
Vielen Dank



Lipidunabhängige Effekte der Statine

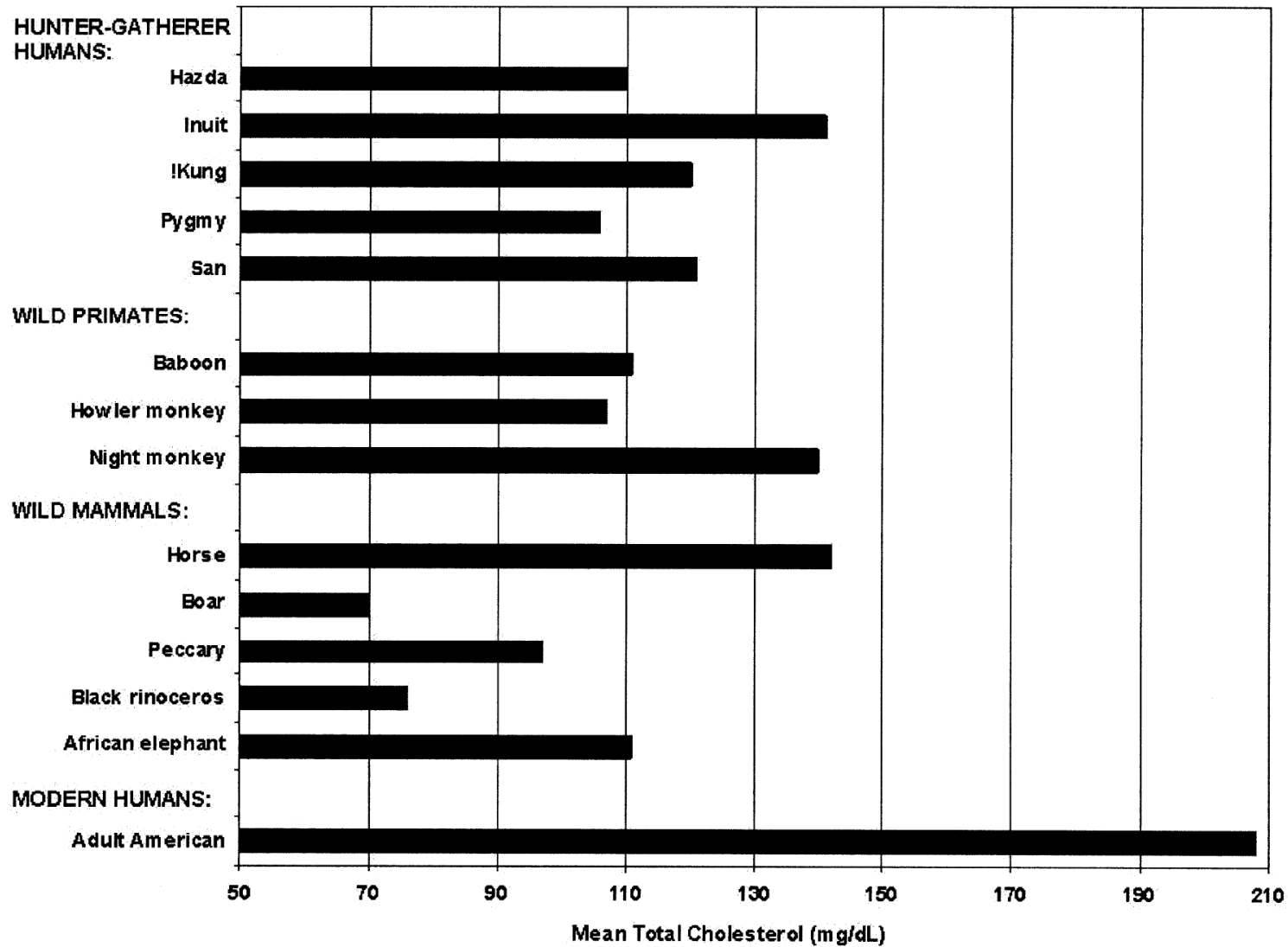


Pleiotrope Effekte

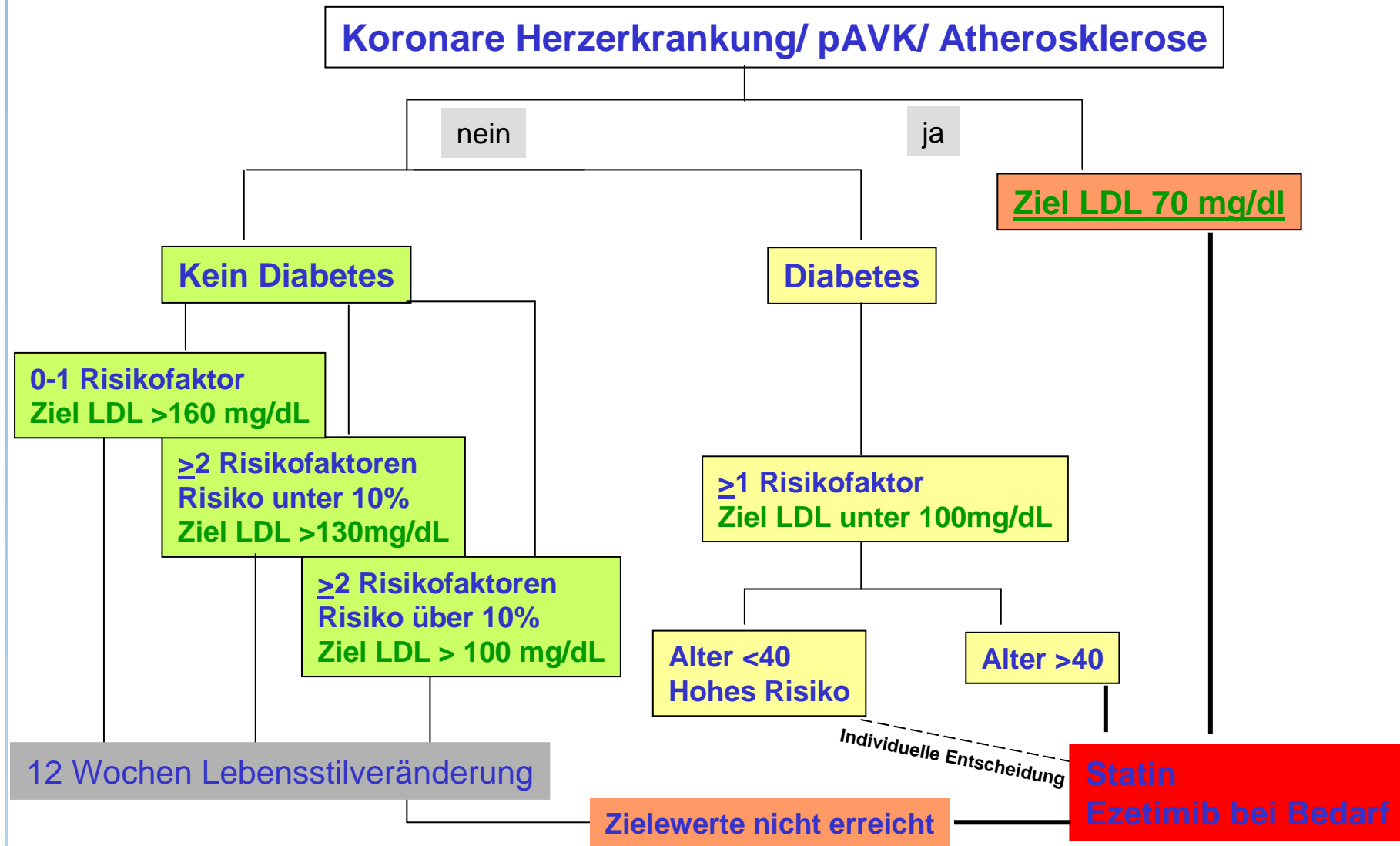


1. Verbesserung der Endothelfunktion
2. Endothelzellproliferation / Neoangiogenese
3. anti-oxidativ
4. anti-hypertroph
5. anti-entzündlich
6. Wirkt positiv auf das autonome Nervensystem

Wo werden die Zielwerte Enden ?



Zusammenfassung Statintherapie 2008



Klassifikation der Dyslipidämien

Fredrickson (WHO) - Klassifikation

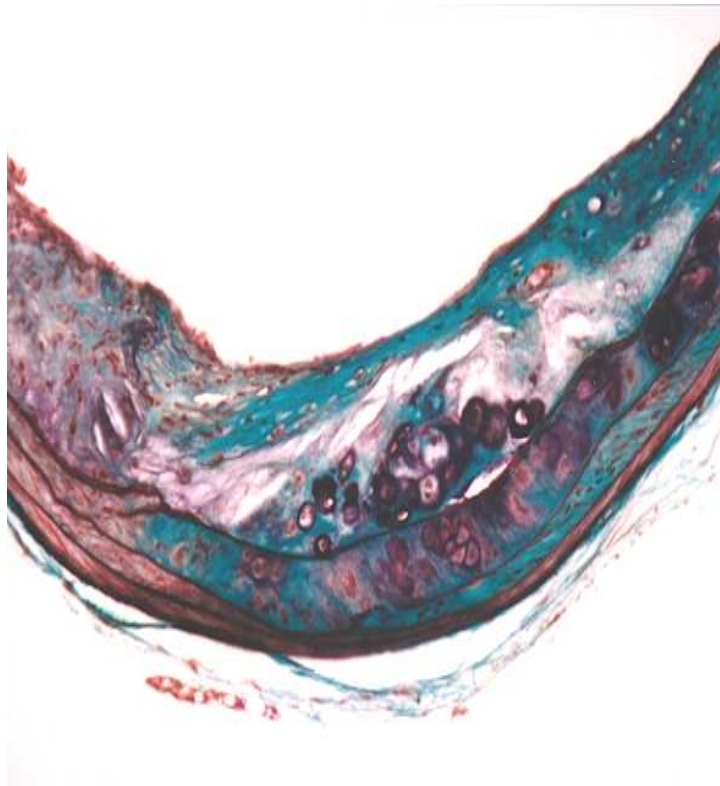
Phenotyp	Erhöhtes Lipoprotein	Serum-cholesterin	Serum-triglyzeride	Atherogenität	Prävalenz
<i>I</i>	Chylomicronen	Normal bis ↑	↑ ↑ ↑ ↑	Nicht bekannt	Selten
<i>IIa</i>	LDL	↑ ↑	Normal	+++	Häufig
<i>IIb</i>	LDL, VLDL	↑ ↑	↑ ↑	+++	Häufig
<i>III</i>	IDL	↑ ↑	↑ ↑	+++	Selten
<i>IV</i>	VLDL	Normal bis ↑	↑ ↑ ↑	+	Häufig
<i>V</i>	VLDL, Chylomicronen	Normal bis ↑	↑ ↑ ↑ ↑	+	Selten

Pleiotrope Effekte von Ezetimib

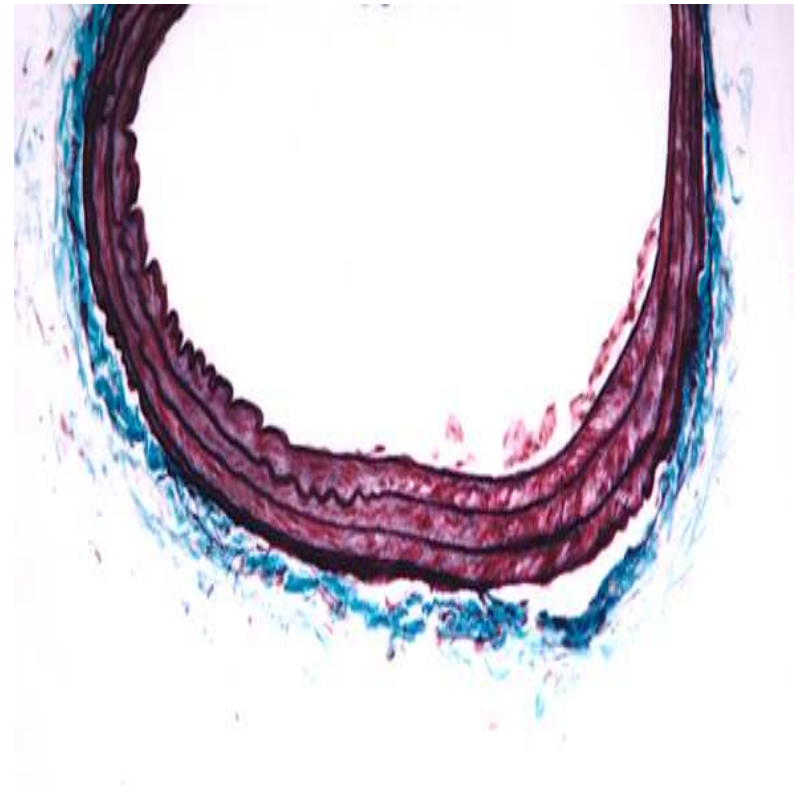
?

Literaturangaben widersprüchlich:
z.T. Erniedrigung CRP, teilweise auch kein
signifikanter Effekt auf CRP.

Ezetimib reduzierte die Progression der Atherosklerose in der A. carotis bei apoE-Knockout-Mäusen*



Kontrolle



Ezetimib 5 mg/kg/d

*** Die Mäuse erhielten 0,15% Cholesterin in der Nahrung für 6 Monate.**

Unfraktioniertes Heparin:

- Bindet an AT III- Inhibierung von Faktor Xa und Thrombin
- 33% weniger MI + Tod in Kombination mit ASS(Jama 1996; 276: 811-5)
- Max. Therapiedauer mit nachgewiesenem Benefit : 48h

NMH:

- Höhere Effektivität (Enoxaparin 3,8 fach)im Vgl zu UFH bei IAP bezüglich Tod, MI, Angina (NEJM 1997; 337: 447-52)

KHK-Risikominderung für Patienten, die bis 24h nach MI ein Statin erhielten
(Metaanalyse bei 300.000 Patienten im Nat. MI-Register der USA)
G.C. Fonarow et al., Am. J. Card., 96 (2005), S. 611-616

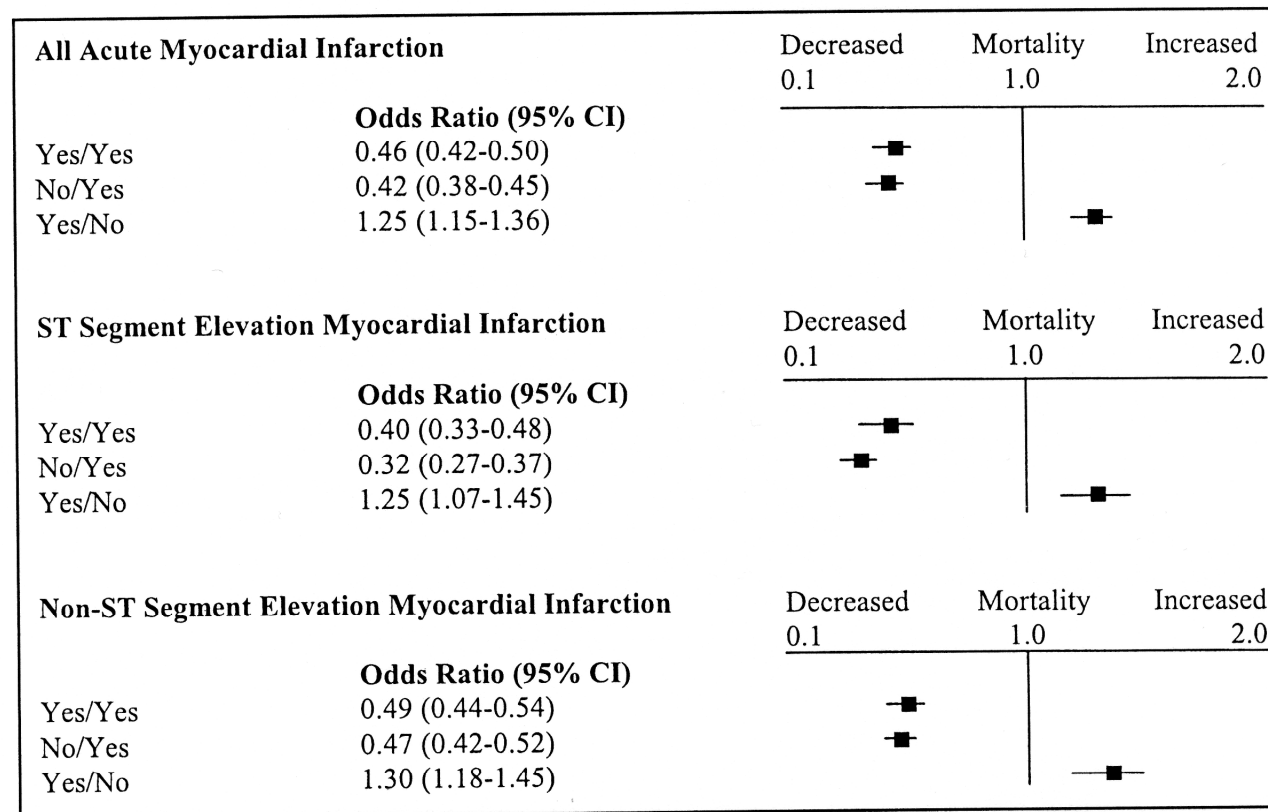


Figure 2. ORs for in-hospital mortality by statin use before hospitalization and within the first 24 hours after hospitalization after matching on propensity score.

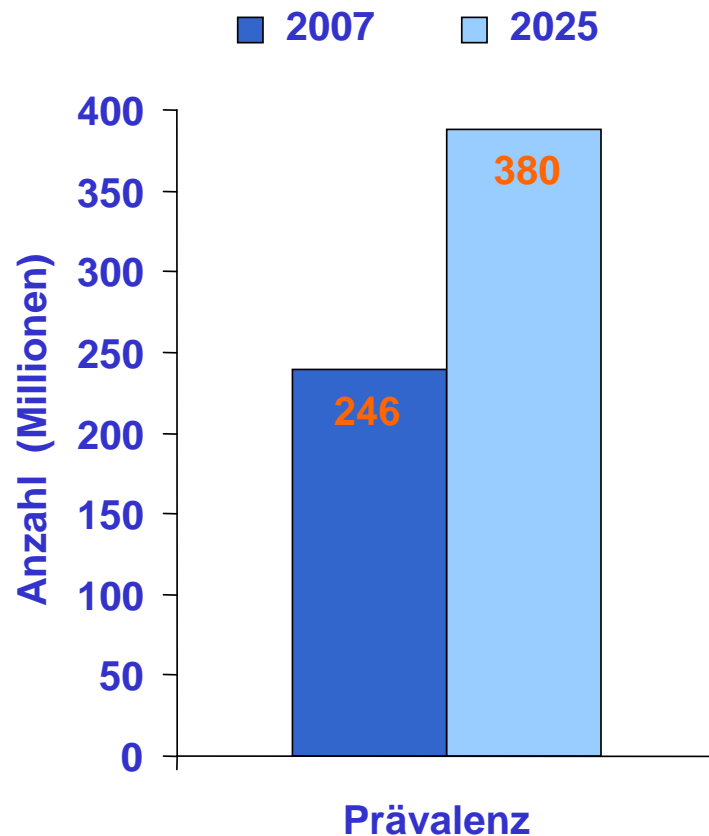
Grenzwerte für die Diagnose des Diabetes mellitus

Glukosekonzentration, mg/dl (mmol/l)				
	Vollblut		Plasma	
	venös	kapillär	venös	kapillär
Diabetes mellitus				
nüchtern	> 110 (> 6,1)	> 110 (> 6,1)	> 126 (> 7,0)	> 126 (> 7,0)
2-h nach Glukosebelastung	> 180 (>10,0)	> 200 (>11,1)	> 200 (>11,1)	> 220 (>12,2)
Eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT)				
nüchtern	> 110 (> 6,1)	> 110 (> 6,1)	> 126 (> 7,0)	> 126 (> 7,0)
2-h nach Glukosebelastung	> 120 (6,7) & < 180 (<10,0)	> 140 (> 7,8) & < 200 (< 11,1)	> 140 (> 7,8) & < 200 (< 11,1)	> 160 (> 8,9) & < 220 (< 12,2)
Gestörte nüchtern-Glukose (IFG)				
nüchtern	> 100 (5,6) & < 110 (< 6,1)	> 100 (5,6) & < 110 (< 6,1)	> 110 (6,1) & < 126 (< 7,0)	> 110 (6,1) & < 126 (< 7,0)
2-h (wenn gemessen)	< 120 (6,7)	< 140 (7,8)	< 140 (7,8)	< 160 (8,9)



Die globale Belastung durch Diabetes und die damit verbundenen Komplikationen nimmt zu

Zunehmende Diabetesprävalenz

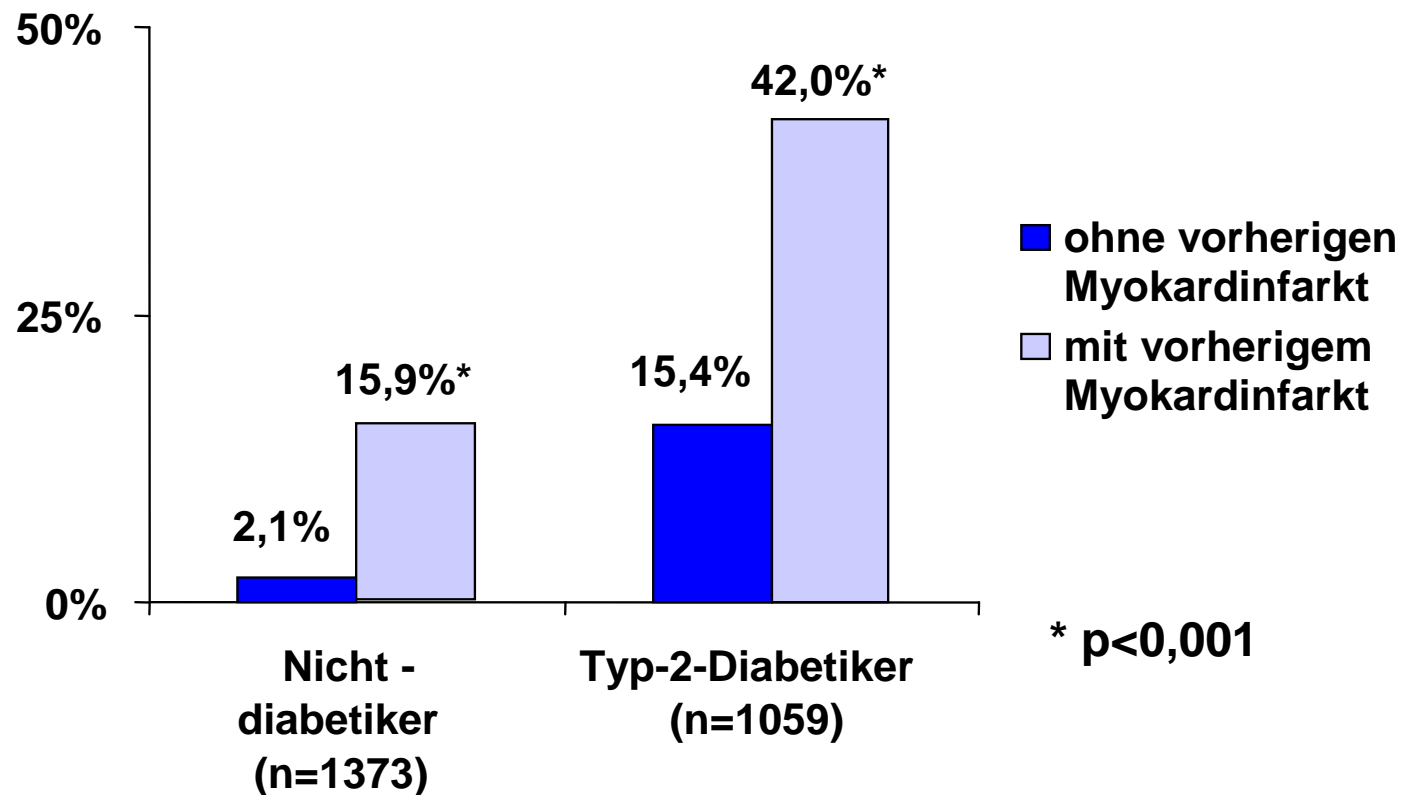


Diabeteskomplikationen weltweit

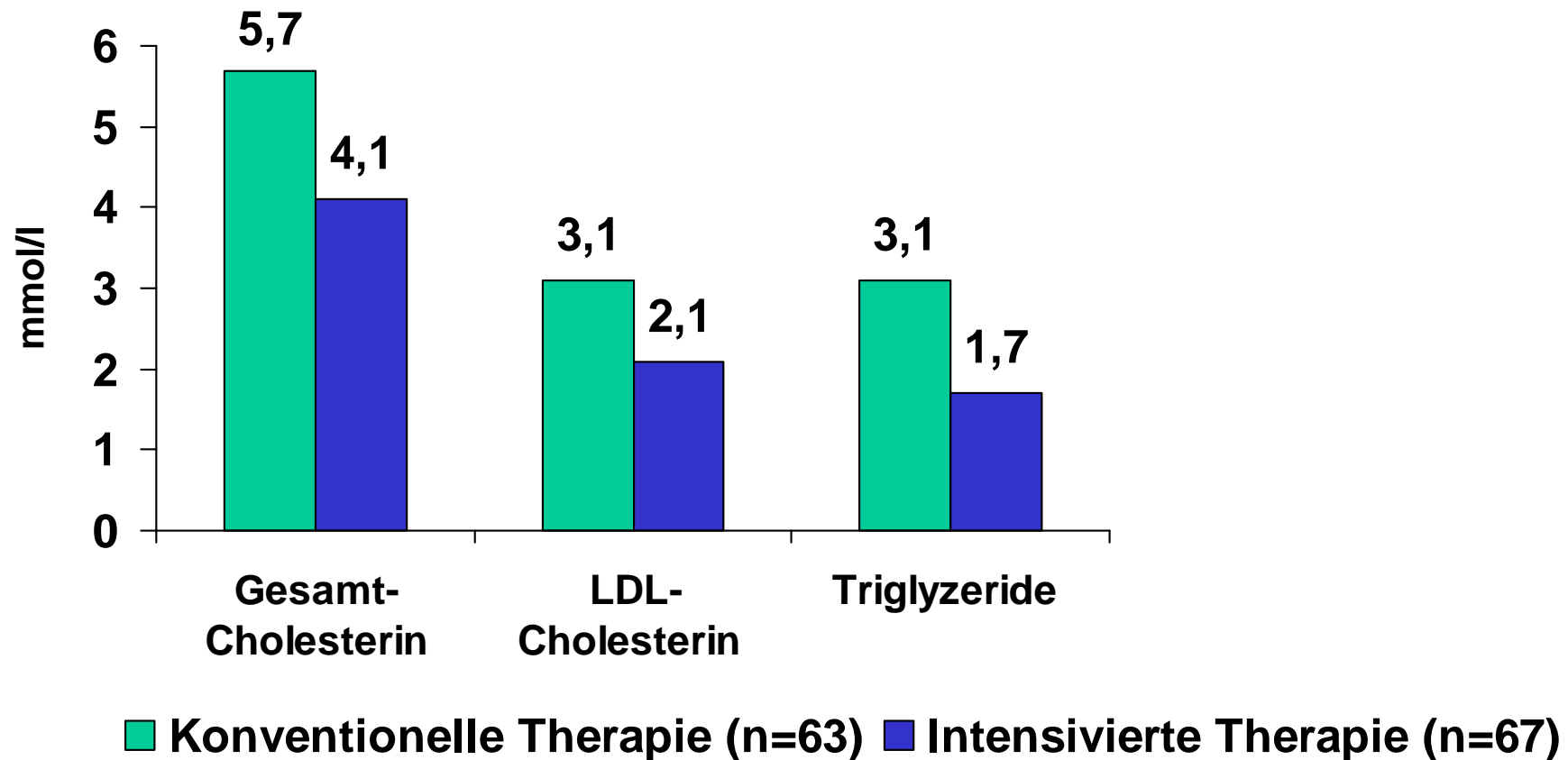
- Vierthäufigste krankheitsbedingte Todesursache
- Häufigste Ursache für Erblindung und Amputationen in den Industrieländern
- 2-4 Mal höheres Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen

Typ-2-Diabetiker sind kardiovaskuläre Hochrisikopatienten

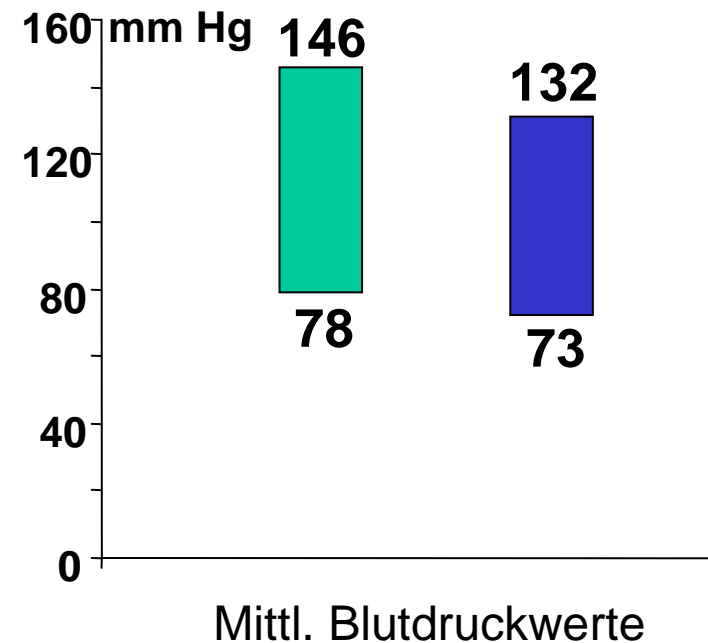
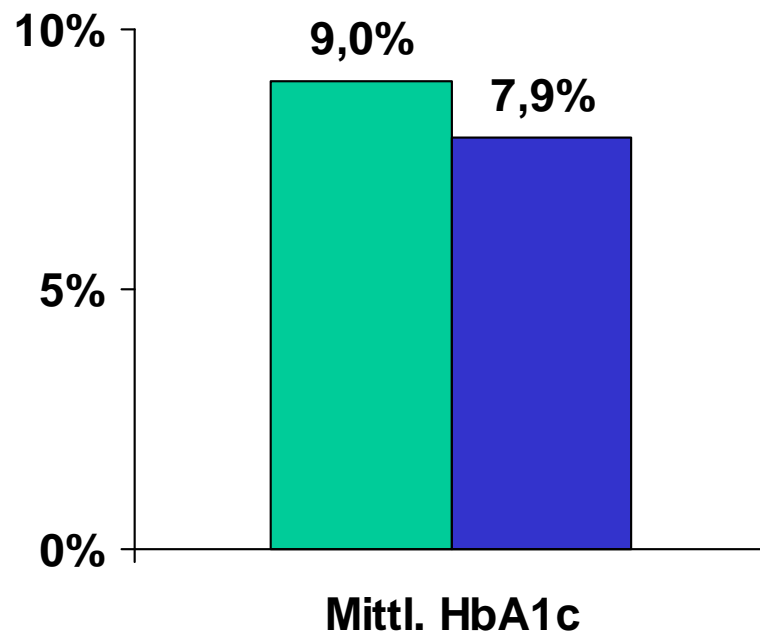
7-jährige Nachbeobachtung: Inzidenz von kardiovaskulärem Tod



Einfluss der Diabetes-Therapie auf die Lipidwerten



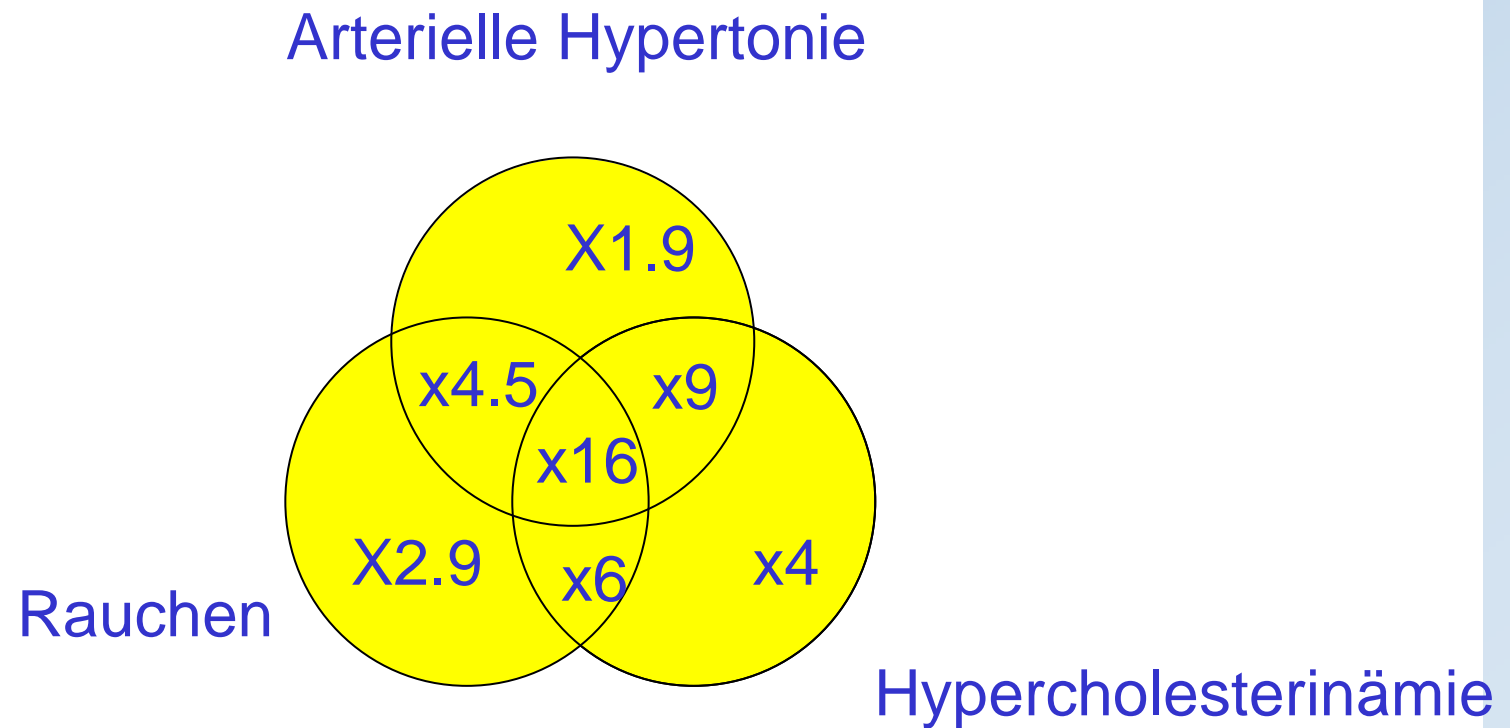
Unterschiede bei HbA1c und Blutdruck am Ende der Studie



■ Konventionelle Therapie (n=63)

■ Intensivierte Therapie (n=67)

Risikoprofil zur Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung



(Poulter *et al*, 1993)

Post-hoc Analyse

