

## Thrombolyse bei Myokardinfarkt und apopektischem Insult

### Neue Fibrinolytika - neue Aspekte

Ein akuter Myokardinfarkt und der ischämische zerebrale Insult sind mit ihren schwerwiegenden Folgen für den Betroffenen, für die Angehörigen und - hinsichtlich der hohen Therapie- und Folgekosten - auch für die Allgemeinheit nach wie vor eine Herausforderung. Grundsätzlich geht man davon aus, daß durch eine lokale oder systemische Fibrinolyse eine Rekanalisierung verschlossener Gefäße erzielbar ist und dadurch minder durchblutetes, aber noch lebendes Gewebe wieder versorgt wird und so die Infarktgröße eingeschränkt und z. B. beim Schlaganfall die neurologischen Ausfälle vermindert werden können.

Prof. K. M. Einhäupl, Berlin, wies bei einem Symposium bei der 32. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Medizin (unterstützt von Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim) in Gießen einleitend darauf hin, daß die Fibrinolyse in der Zukunft wohl die bevorzugte Therapieform darstellen wird und daß die Neurologen in dieser Hinsicht von den Kardiologen viel gelernt hätten.

### Thrombolyse beim Myokardinfarkt

Aus kardiologischer Sicht steht, wie Prof. Dr. H. M. Hoffmeister, Tübingen, ausführte, die schnelle Reperfusion mit gutem Fluß (TIMI 3) und die stabile Gefäßoffenheit im Vordergrund. Ziel sei eine Begrenzung der Infarktgröße und eine weitestgehende Ischämiefreiheit. Eine schnell erreichbare, hohe Reperfusionssrate beim Myokardinfarkt darf jedoch nicht mit einem erhöhten Ausmaß an zerebralen oder anderen Blutungen einhergehen. Die verwendeten Präparate müssen in ihrer Wirkung kalkulierbar und auch einfach in der Handhabung sein. Sie dürfen kein antigenes Potential aufweisen und keine blutdrucksenkende Wirkung ausüben. Die Behandlung mit Plasminogenaktivatoren (plus ASS und Heparin) wird als Standardmaßnahme bei der pharmakologischen Reperfusion angesehen.

### Verbesserte Fibrinolytika

Eine weitere Verbesserung der bisher zur Verfügung stehenden Plasminogenaktivatoren konnte durch Veränderungen des nativen t-PA-Moleküls erreicht werden. Durch eine höhere Fibrinspezifität ist eine selektivere Wirkung erzielbar, die auch zur Senkung der paradoxen Thrombinstimulation beiträgt, welche über die Aktivierung des Kallikreinsystems zustande kommt. Der bekannteste Vertreter dieser Fibrinolytika ist der rekombinante von Boehringer Ingelheim hergestellte Plasminogen-Human-Aktivator Alteplase. Er wird zunächst als Bolus verabreicht. Wegen der kurzen Halbwertszeit im Plasma muß anschließend jedoch eine Infusion über 90 Minuten folgen. Diese Therapie kann bereits vor der Einlieferung ins Krankenhaus eingeleitet werden, was zu einem Zeitgewinn beiträgt.

Die Möglichkeit der Doppel-Bolus-Applikation bei Anwendung von Reteplase, einer molekularen Mutante von Alteplase mit niedrigerer Plasma-Clearance-Rate, bedeutete zwar eine Verbesserung der Applikationsmethode, führte jedoch zu keinen Vorteilen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Tenecteplase ist eine weitere Substanz dieser Wirkstoffklasse, die durch gezielte Veränderung am Molekül mit Hilfe der rekombinanten Technik entstanden ist. Prof. Dr. J. Meyer, Mainz, wies darauf hin, daß der Ersatz von Asparagin durch Glutamin im Molekül zur Verlängerung der Plasma-Halbwertszeit geführt habe. Weitere gezielte Veränderungen in der Aminosäure-Anordnung im Molekül bewirken eine höhere Fibrinspezifität. Unter Tenecteplase fällt die Fibrinogenkonzentration kaum ab, das Komplementsystem wird nicht tangiert und paradoxe Thrombinaktivierungen bleiben aus. Daher wird auch weniger Heparin benötigt, die Kalkulierbarkeit der Wirkung wird entscheidend verbessert, so daß bei Kombinationstherapien eine bessere Steuerung der Lyse ermöglicht wird. Die Geschwindigkeit der Wirkung infolge der Möglichkeit einer ausschließ-

lichen Bolus-Applikation ist von besonderer Wichtigkeit, um die weitere Infarzierung und damit bedeutender Gewebefunktionen zu verhindern. Das Risiko für zerebrale Blutungen entspricht unter Tenecteplase dem unter anderen Fibrinolytika, hinsichtlich anderer Blutungen ist es bei Anwendung von Tenecteplase gesichert niedriger.

Zur Prüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit wurde die ASSENT-2-Studie (Assessment of the Safety of a New Thrombolytic) an 16.949 Patienten mit einem Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Stunden vor Behandlungsbeginn durchgeführt. Die Patienten erhielten entweder gewichtsangepasste Tenecteplase (30-50 mg TNK-tPA-Bolus) oder Alteplase (bis 100 mg über 90 Minuten). Alle Patienten wurden zusätzlich mit ASS und Heparin therapiert.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug ca. 61 Jahre (>75 Jahre = 13 %), in 40 % war ein Vorderwandinfarkt diagnostiziert worden. Als Durchschnittsdauer bis zum Behandlungsbeginn wurden 2,7 Stunden errechnet. Als primärer Endpunkt dieser Studie war Tod innerhalb von 30 Tagen festgelegt worden. Es ergab sich kein Unterschied zwischen beiden Prüfpräparaten: Tenecteplase = 6,18 %, Alteplase = 6,15 %. In zahlreichen Subgruppen-Analysen konnte dieses Resultat bestätigt werden. Nur bei Patienten, die länger als 4 Stunden bis zum Behandlungsbeginn warten mußten, ergab sich hinsichtlich der Todesrate ein wichtiger Unterschied zu Gunsten von Tenecteplase (7,0 % zu 9,2 %). Schwerwiegende Blutungen traten unter Tenecteplase mit 4,7 % etwas seltener auf als unter Alteplase (5,9 %;  $p < 0.05$ ).

Die Vorteile bei der Applikation und bei der Sicherheit lassen nach Meinung der Experten Tenecteplase als attraktives Fibrinolytikum zur Behandlung von Patienten mit akutem Herzinfarkt erscheinen. Wichtig ist auch die Beobachtung, daß Personen im Alter über 75 Jahre nicht besonders gefährdet waren und sich bei Patienten mit Diabetes keine Besonderheiten ergaben. In einer Folgestudie (ASSENT III) sollen an ca. 3 x 2.000 Patienten Wirksamkeit und Sicherheit von Kombinationen mit unfractioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin bzw. mit der halben Dosis Tenecteplase plus Abciximab und Heparin gegeneinander geprüft werden.

### Akuter ischämischer Insult

Durch eine intravenöse Anwendung des rekombinanten Gewebe-Plasminogen-Aktivators Alteplase kann erreicht werden, daß bei Patienten, die innerhalb von drei Stunden nach Einsetzen der Symptome behandelt werden, die Wahrscheinlichkeit, drei Monate nach dem Ereignis nur minimale oder keine Behinderungen aufzuweisen, um 30 % höher ist als unter Placebo. Die intraarterielle Therapie wirkt in gleicher Weise, kann jedoch nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Prof. W. Hacke, Heidelberg, erläuterte, daß das Blutungsrisiko allerdings erhöht sei und die Letalität nicht beeinflußt werden konnte. Die Häufigkeit der kombinierten Ereignisse von Tod oder Behinderung wurde um 37 % gesenkt, wenn die Patienten innerhalb einer Zeitspanne von weniger als sechs Stunden behandelt werden konnten. Hinsichtlich der kombinierten Ereignisse 6 bzw. 12 Monate nach dem Schlaganfall zeigte sich, daß durch die Fibrinolyse-Behandlung die "odds ratios" für ein gutes Ergebnis (kein Tod, geringe Behinderung) im Vergleich zu Placebo mit einem Plasminogen-Aktivator jeweils 1,7 betragen. Bei den mit tpA-behandelten Patienten war die Wahrscheinlichkeit, daß sie nur minimale oder keine Behinderungen aufwiesen um mindestens 30 % höher als unter Placebo.

Die Resultate von gezielten Untersuchungen zeigen, daß von 100 Patienten, die entsprechend den Ein- und Ausschlußkriterien erfolgreich durchgeführter Studien aktiv behandelt wurden, jeweils elf mehr ein gutes Resultat aufwiesen als die in der Placebo-Gruppe. Die Folgen für die Lebensqualität der Patienten und auch für die Kosteneinsparungen des Gesundheitssystems sind von hoher Relevanz und bestätigen der Thrombolyse mit Alteplase eine wichtige Position bei der Behandlung des Schlaganfalls.