

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Kongressbericht: Kontroversen 2014

Im Rahmen der ÖKG-Jahrestagung 2014

Mulac K

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2014; 21

(11-12), 328-331

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

ARTERIOprotect

AB-LIFE®

Cholesterinsenkung MIT DER KRAFT DES MIKROBIOMS

- Natürliche Cholesterinsenkung
auf Basis von Milchsäurebakterien
- Durch **Verstärkung physiologischer
Stoffwechselprozesse**
- **LDL-C: -14,65 %¹**

Geeignet für PatientInnen:

- mit **leichtem bis mittlerem
Cholesterin-Risiko**
- wenn andere cholesterinsenkende
Maßnahmen nicht möglich sind
- Keine Neben- und Wechselwirkungen
bekannt – **mit Statinen kombinierbar**



 **Sanova**
Gesundheit richtig bewegen

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät) zur diätetischen Behandlung erhöhter Cholesterinwerte.

¹ Fuentes MC et al., Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 9 (2016) 125–135

www.arterioprotect.at

Kongressbericht: Kontroversen 2014

Im Rahmen der Jahrestagung 2014 der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft, Salzburg, 28.–31. 5. 2014

K. Mulac

Im Rahmen der **ÖKG-Jahrestagung 2014** in Salzburg wurde eine Sitzung mit dem Thema „**Kontroversen 2014**“ unter dem Vorsitz von **Prim. Univ.-Prof. Dr. K. Huber** und **Prim. Univ.-Prof. Dr. F. Weidinger** abgehalten.

Prof. Dr. T. Lüscher (Zürich) sprach zum Thema „**Renale Denervierung: Wie groß ist der Nutzen?**“

Das sympathische Nervensystem kontrolliert nicht nur die Nieren, sondern auch die Arteriolen, die Venen, das Herz, die Gefäße des Splanchnikus, die Hautgefäße, die Schweißdrüsen und das Nebennierenmark. An der Niere führt die efferente sympathische Aktivierung zur Vasokonstriktion, zum Abfall des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate, zum Anstieg von Renin, zur vermehrten Na-Rückresorption und zur Flüssigkeitsretention.

Afferente sympathische renale Fasern melden entsprechende Veränderungen an den Kortex zurück. Schon bei Kindern hypertensiver Eltern steigt bei mentalem Stress die sympathische Muskelaktivität („bursts/minute“) im Vergleich zu Kindern normotensiver Eltern signifikant an. Der Noradrenalin-„spill-over“ der Niere in die Zirkulation ist bei Hypertonikern zwischen 20 und 59 Jahren im Vergleich zu Normotonikern signifikant erhöht. Bei > 60-Jährigen liegt diese Reaktion nur mehr selten vor. Dies weist auf die Bedeutung der sympathischen Aktivierung der Niere bei essenzieller Hypertonie hin. Schon in den 1950er- und 1960er-Jahren wurde deshalb bei schwerer Hypertonie in Ermangelung entsprechender Medikamente eine sympathische Splanchnieektomie mit Erfolg durchgeführt. In experimentellen Studien kam es neben der chirurgischen Denervierung auch bei der katheterbasierten Denervierung zu einem signifikanten Abfall des Gewebenoradrenalins.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurden verschiedene Ablationskatheter (Symplicity, Paradise, V2, EnligHTN, OneShot) entwickelt, die mittels Radiofrequenzablation oder Ultraschall eine renale Ablation durchführen lassen. Unter einer Katheterablation konnte der Noradrenalin-„spill-over“ um 42 %, der Plasmarenin Spiegel um 50 % und die Linksherz-Hypertrophie um 7 % gesenkt bzw. reduziert werden. Der renale Plasmafluss nahm um 57 % zu [1]. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden Pilotstudien durchgeführt. In der Symplicity-HTN-1-Studie kam es nach renaler Denervierung (RNA) in einem Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten zu einem zunehmenden Absinken des systolischen wie diastolischen Blutdrucks. Auch das Zürich Registry kam zum selben Ergebnis. Pilotstudien mit dem EnligHTN- und dem Vessix-Renal-Denervationssystem erbrachten das gleiche Ergebnis. In einer Studie konnten Mahfoud et al. [2] eine signifikante Senkung des Office-Blutdrucks bei medikamentenresistenter Hypertonie,

jedoch keinen Effekt bei pseudo-resistenter Hypertonie, nachweisen. Auch günstige metabolische Effekte wurden unter RNA nachgewiesen. So sanken die Nüchternblutzuckerwerte, die Insulinspiegel, die C-Peptidwerte ab, die Insulinresistenz verbesserte sich [Lüscher]. In einer Studie von Mahfoud et al. [3] konnte eine signifikante Reduktion der Linksherz-Hypertrophie nachgewiesen werden. Auch das Symplicity-HTN-2-Trial zeigte über 6 Monate eine zunehmende signifikante Reduktion des Blutdrucks nach RNA.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein Expert Consensus Document der ESC publiziert [4], welches die Kriterien für die Durchführung einer renalen Denervierung festlegte. Es wurde festgehalten, dass nach vorhandener Studienlage die Durchführung einer RNA den Blutdruck bei medikamentenresistenter Hypertonie reduziert, wobei ein Nachuntersuchungszeitraum von 36 Monaten vorlag. Als Kriterien für eine RNA wurden ein systolischer Office-Blutdruck ≥ 160 mmHg (bei Typ-2-Diabetikern ≥ 150 mmHg) sowie eine erfolglose Therapie mit 3 oder mehr antihypertensiven Medikamenten in adäquater Dosierung und Kombination (inkl. Diuretikum) angesehen, wobei auch entsprechende Lebensstilmodifikationen ergriffen werden müssen. Eine sekundäre Hypertonie und auch eine Pseudoresistenz sollten mittels ambulantes Blutdruckmonitoring (Durchschnittswert > 130 mmHg oder mittlerer Tages-RR > 135 mmHg) ausgeschlossen werden. Die Nierenfunktion sollte erhalten ($GFR \geq 45$ ml/min/1,73m²) sein und es sollte eine entsprechende Anatomie für eine Intervention vorliegen (keine Pol- oder akzessorischen Arterien, natürlich auch keine Nierenarterienstenose oder frühere Revascularisation).

Nun wurde die Symplicity-HTN-3-Studie durchgeführt (randomisierte, kontrollierte Studie), die keinen Effekt auf den systolischen wie diastolischen Blutdruckwert nach RNA zeigte [5].

Zum Ergebnis dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte: Es gibt eine direkte Korrelation zwischen der RR-Reduktion und der Anzahl der abladierten Quadranten am renalen Gefäßsystem. In der Symplicity-HTN-3-Studie wurde in vielen Fällen nur eine zu geringe Anzahl von Ablationspunkten gesetzt. Diese Korrelation von Blutdrucksenkung und Anzahl der Ablationspunkte konnten auch Kandzari et al. [EuroPCR 2014, Paris] nachweisen. Die Patienten sollten vor einer RNA mehr als 6 Wochen unter einer stabilen und entsprechenden antihypertensiven Medikation stehen. Es zeigte sich, dass bei Patienten, die vor der RNA einen Vasodilatator erhalten hatten, eine RNA keinen Effekt hatte bzw. nicht notwendig war. Es zeigte sich auch, dass Afroamerikaner nicht von einer RNA profitierten (Non-Renin-Hochdruck). Den 384 Nichtafrikanern standen in der Studie 134 Afroamerikaner gegenüber. All die-

se Punkte haben das Ergebnis der Symplicity-HTN-3-Studie beeinflusst. Prof. Lüscher schloss mit der Feststellung, dass

1. efferente und afferente sympathische Nerven die Nierenfunktion und den Blutdruck regulieren,
2. die Aktivität dieser Nerven bei Hypertonie erhöht ist,
3. die chirurgische und katheterbasierte Nierenervenablation den renalen NA-Gehalt und „-spill-over“ senkt,
4. Registerdaten eine eindrucksvolle Blutdrucksenkung nach RNA von etwa 30/10 mm Hg bei therapieresistenter Hypertonie zeigen,
5. randomisierte Studien kontroverse Ergebnisse ergaben,
6. es wahrscheinlich ist, dass in der Symplicity-HTN-3-Studie die Mehrheit der Patienten nicht sachgemäß abladiert wurde,
7. weitere qualitativ hochstehende Studien notwendig sind.

Im nächsten Vortrag sprach **Prof. Dr. B. Meier (Bern)** zum Thema: „**PFO-Verschluss: Was spricht noch dafür?**“

Zu Beginn stellte Prof. Dr. Meier eine (Re-) Klassifikation des ischämischen Insultes vor (Tab. 1).

Generell ist zu sagen, dass die jährliche Inzidenz venöser thrombotischer Ereignisse ab dem 35. Lebensjahr bei beiden Geschlechtern zunimmt, bei Männern mehr als bei Frauen [6]. In einer Studie [7] war ein offenes Foramen ovale (PFO) ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit großer Pulmonalembolie. Von den 139 Patienten hatten 35 % ein PFO. In beiden Gruppen (\pm PFO) hatten Patienten ohne PFO 0 %, mit PFO 15 % eine periphere Embolie, ohne PFO 2 % einen Insult, mit PFO 13 % einen Insult, 33 % der Patienten mit PFO waren verstorben im Vergleich zu 14 % ohne PFO (alle signifikant). PFO war ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität, wobei als Mechanismus eine paradoxe Embolie angenommen wurde. Das relative Risiko für einen Myokardinfarkt oder Insult ist im ersten Jahr nach einer tiefen Venenthrombose deutlich erhöht [8, 9]. In diesen Publikationen wurde das PFO als naheliegende Ursache nicht erwähnt.

Es besteht auch ein Zusammenhang zwischen PFO und Migräne. In einer Studie [10] wurde bei 603 konsekutiven Patienten mit PFO ein Amplatzer-Device implantiert: 150 dieser Patienten hatten gleichzeitig eine Migräne, 64 % davon mit Aura. Nach der Implantation besserte sich die Migräne bei 51 %, bei 34 % traten keine Episoden mehr auf, 9 % waren unverändert und bei 6 % verschlechterte sich die Symptomatik.

In einer Meta-Analyse von 10 Studien bei Patienten mit PFO-Verschluss oder medikamentöser Insultprävention wurde eine signifikante Reduktion neurologischer Ereignisse unter PFO-Verschluss nachgewiesen [11]. Auch Wahl et al. [12] konnten bei 308 Patienten mit PFO und einem Indexereignis im 10-Jahres-Follow-up nach PFO-Verschluss eine signifikante Reduktion von Tod (0,4 % vs. 1,1 %, $p = 0,03$), Insult (0,6 % vs. 1,2 %; $p = 0,09$), TIA (0,5 % vs. 2 %; $p = 0,001$) und dem kombinierten Endpunkt Tod/Insult/TIA und Pulmonalembolie (1,5 % vs. 4,6 %; $p < 0,001$) nachweisen. Im CLOSURE-1-Trial [13] konnte keine Reduktion eines neuerlichen neurologischen Ereignisses (Insult, TIA, Tod) bei Patienten mit PFO nach PFO-Verschluss (STAR Flex) im Vergleich zu medikamentöser Therapie nachgewiesen werden. Carroll et al. [14] wiesen in ihrer RESPECT-Studie (Amplatzer®-Occluder) jedoch eine 50,8%ige Reduktion von Insulten nach PFO-Verschluss nach (HR: 0,492, ITT-Kohorte). Bei der tatsächlich behandelten Gruppe betrug die Insultreduktion 72,7 %, wobei ohne Verschluss eine Antiplättchentherapie einer oralen Antikoagulation unterlegen war. Meta-Analysen bestätigen eine Überlegenheit der oralen Antikoagulation gegenüber einer Antiplättchentherapie bei der Reduktion von Insulten, TIAs und PFO.

Nach Ansicht von Prof. Meier sollte jedes PFO angesichts des einfachen einmaligen Eingriffes im Vergleich zu lebenslanger oraler Antikoagulation mit all ihren Komplikationen verschlossen werden. Der PFO-Verschluss weist im Vergleich zu ASD-Verschluss, TAVI, LAA-Verschluss, MitraClip usw. eine sehr geringe Komplikationsrate auf. Die Gründe (Indikationen) für einen PFO-Verschluss gemäß Prof. Meier sind in Tabelle 2 genannt.

Wenn man nicht nur alle angeführten Indikationen berücksichtigt, sondern generell jedes PFO verschließt, meinte Prof. Meier mit einem Lächeln, dann wären in Österreich ca. 25 % der Bevölkerung betroffen. Dies bedeutet, dass 2,1 Millionen Menschen betroffen sind, und man nach PFO-Verschluss bei all diesen Personen aufgrund der Geburtenrate jährlich ca. 21.000 weitere PFO-Träger behandeln müsste.

Im nächsten Vortrag sprach Frau **Prof. Dr. Julinda Mehilli (München)** über „**Antiplättchentherapie: Hat Aspirin seinen Zenit überschritten?**“

Aspirin hat seinen Platz seit seiner Synthese 1897 bei verschiedenen Indikationen behauptet.

Tabelle 1: Ischämischer Insult – (Re-) Klassifikation. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. B. Meier.

Arterieller Verschluss	Kardiale Embolie von
– lakunär	– linkem Ventrikel
– intrazerebral	– linkem Vorhof
– vertebral	– linksatrialem Appendix
– A. carotis interna	– Vorhofseptumaneurysma
– A. carotis communis	– Myxom oder anderem Tumor
– A. brachiocephalica	– Vegetation (sept. Embolus)
Arterielle Embolie	Paradoxe Embolie
– Plaque/Ulkus/Dissektion	– offenes Foramen ovale
– intrazerebral	– Vorhofseptumdefekt
– Karotis	– pulmonale Fistel
– vertebral	Embolie aus den Pulmonalvenen
– brachiozephal	Kryptogen
– A. ascendens	

Tabelle 2: Gründe (Indikationen) für einen PFO-Verschluss. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. B. Meier.

Sekundärprävention	Therapie
– Insult	– Migräne
– Herzinfarkt	– Atemnot im Sitzen
– sonstige Embolie	– Atemnot bei Anstrengung
– Tauchzwischenfall	– Schlafapnoe
– Höhenkrankheit	
Primärprävention	Berufe
– gefährliche Art des PFO	– Taucher
– Neigung zu Venenthrombosen	– Hochalpinist
– Lungenembolie	– Blasmusiker
– Schrittmacher oder Defibrillator	– Glasbläser
– gewisse Operationen	– Militärpilot oder Astronaut
– geplante Schwangerschaft	– Busfahrer oder Linienpilot

Es führt bei einer Halbwertszeit von 15–20 Minuten zu einer irreversiblen Acetylierung der Plättchenenzyme Cyclooxygenase 1 und 2. In zahlreichen Studien (Physicians Health Study 1989, British Doctor's Trial 1988, Thrombosis Prevention Trial 1998, Hypertension Optimal Treatment Trial 1998, Primary Prevention Project 2001, Women's Health Study 2005) wurde seine Wirksamkeit bestätigt.

In der Primärprävention ist die Datenlage nicht eindeutig. Bezüglich der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen konnte in Meta-Analysen weder bei Frauen noch bei Männern ein Benefit nachgewiesen werden. Die Reduktion von Myokardinfarkten bei Männern gelingt mit Aspirin, bei Frauen nicht [15]. Frauen profitieren in geringem Maße durch Reduktion von Insulten, Männer nicht. Bei Männern kommt es auch häufiger zu hämorrhagischen Insulten [15]. Zwar konnte insgesamt die Anzahl nicht-tödlicher Myokardinfarkte und die Anzahl zerebrovaskulärer Ereignisse gesenkt werden, kein Einfluss zeigte sich auf die Anzahl tödlicher Myokardinfarkte, Insulte (und deren Mortalität), die nicht-vaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität auf Kosten von trivialen und nicht-trivialen Blutungen. Die Anzahl der Patienten, die über 6 Jahre behandelt werden müssen, um einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt zu verhindern, beträgt 162. Um ein zerebrovaskuläres Ereignis zu verhindern, müssen 120 Patienten behandelt werden. Therapiert man 73 Patienten über 6 Jahre, muss man mit einer nicht-trivialen Blutung rechnen. Daher unterstützt die derzeitige Datenlage nicht die generelle Einnahme von ASS in der primären Prävention. Der Nettobenefit bei zerebrovaskulären Ereignissen übersteigt das Blutungsrisiko nur bei höherem CVD-Basisrisiko ($> 1\%/Jahr = 10\%$ CVD-Risiko über 10 Jahre). Weitere Studien dazu (ASCEND ~ 16 000 Patienten, ACCEPT-D-Trial) sind noch im Laufen.

Die Verabreichung von Aspirin in der Primärprävention vor einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff (POISE-2-Trial) verlief bezüglich Reduktion von Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt nach 30 Tagen negativ. Allerdings wiesen die Aspirinpatienten in den ersten 5 Tagen postoperativ wesentlich häufiger große und auch lebensbedrohliche Blutungen auf [16].

In der Sekundärprävention wies eine Meta-Analyse über 285 Studien mit ca. 200.000 Patienten eindeutig positive Ergebnisse nach. Es profitierten Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt, akutem Myokardinfarkt, zurückliegendem Insult, akutem Insult sowie andere Gefäßpatienten mit höherem Risiko von der Gabe von Aspirin. Es kam insgesamt zu einer 46%igen Reduktion vaskulärer Ereignisse, die NNT betrug 17 Patienten [17]. Eine weitere Meta-Analyse über 16 Studien (17.000 Patienten mit höherem vaskulären Risiko) bestätigte die Ergebnisse. Hämorrhagische Insulte und größere extrakranielle Blutungen traten unter Aspirin allerdings häufiger auf [18].

Auch bei mittels PCI-behandelten Patienten (M-HEART-II-Studie) war Aspirin dem Placeboarm und dem Sulotroban-Arm überlegen. Im ADAPT-DES-Register, in dem 8665 Patienten einen DES-Stent bekamen, bestand die DAPT aus Clopidogrel und Aspirin. Egal, ob eine Aspirinresistenz nachgewiesen wurde oder nicht ($ARU \geq$ oder ≤ 550), hatte dies

keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis [19]. Die optimale Dosis liegt zwischen 75 mg und 150 mg/Tag. Allerdings werden in den USA höhere Dosen verwendet [20], dies führt auch zu größerem Blutungsrisiko [21]. In der CURRENT-OASIS-7-PCI-Kohorte erbrachte eine höhere Aspirindosis kein besseres Ergebnis [22]. Auch in der TRITON-TIMI-38-Studie wurde die Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel nicht durch die ASS-Dosis beeinflusst [23]. Im PLATO-Trial zeigte sich allerdings, dass die Kombination von Ticagrelor mit 100 mg ASS höheren ASS-Dosen überlegen war.

In der PEGASUS-TIMI-54-Studie werden ca. 21.000 Patienten nach einem Myokardinfarkt und einem zusätzlichen vaskulären Risikofaktor 2 x 90 mg Ticagrelor, 2 x 60 mg Ticagrelor oder Placebo zugeordnet. Alle Patienten bekommen neben einer Standardtherapie auch 75–150 mg ASA. Das Follow-up beträgt mindestens 12 Monate. Der primäre Endpunkt besteht aus CV-Tod, Myokardinfarkt oder Insult, der primäre Sicherheitsendpunkt betrifft TIMI-Major-Blutungen [24].

Die Frage einer Kurzzeit-ASS-Gabe nach DES-Implantation wird im GLOBAL-LEADERS-Trial untersucht. Ca. 16.000 Patienten werden nach einer DES-Implantation 2 Therapiearmen zugeordnet: 1. 1 Monat DAPT (Ticagrelor + ASS), dann 23 Monate Ticagrelor; 2. 12 Monate Ticagrelor/Clopidogrel + ASS, dann ASS zeitlich unbegrenzt. Der primäre Endpunkt besteht aus Gesamtmortalität oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt nach 2 Jahren. Der sekundäre Endpunkt betrifft Blutungen in diesem Zeitraum [25]. Im WOEST-Trial, in dem eine 2-fach- (DAPT) mit einer 3-fach- (TT mit oraler Antikoagulation) Therapie bei Patienten nach PCI verglichen wurde, lag die Blutungsrate bei 44,4 % (TT) gegenüber 19,4 % (DAPT [26]). Auch der sekundäre Endpunkt (Tod, Infarkt, Insult, Zielgefäßrevaskularisation, Stentthrombose) lag bei der TT mit 17,6 % über der DAPT mit 11,1 % (HR: 0,60; $p = 0,025$).

Zusammenfassend besteht in der Primärprävention bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem kardiovaskulären Risiko keine Indikation für ASS. Die 10%ige Reduktion von vaskulären Ereignissen wiegt das 70%ige (30%ige) Risiko größerer Blutungen nicht auf. Es besteht auch keine Indikation für ASS vor nicht-kardiochirurgischen Eingriffen. 1 % Reduktion von Tod oder Myokardinfarkt stehen 30 % Risiko von lebensbedrohlichen Blutungen gegenüber. Liegt das Basisrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb der nächsten 10 Jahre $>10\%$, kann ASS gegeben werden.

In der Sekundärprävention ist ASS indiziert. Es führt zu einer 46%igen Reduktion vaskulärer Ereignisse (NNT = 17) und einer 13%igen Reduktion kardiovaskulärer Mortalität. Niedrig dosierte ASS soll gegenüber höher dosierter ASS bei Patienten nach PCI und P2Y12-Inhibitorengabe vorgezogen werden. Keine Indikation für ASS besteht bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko unter oraler Antikoagulation, die einer PCI unterzogen werden. Die Gabe führt zu keiner Reduktion des ischämischen Risikos (eher Anstieg), aber zu einer 60%igen Erhöhung des Blutungsrisikos. Ob ASS bei der Gabe von potenten P2Y12-Rezeptorinhibitoren (Ticagrelor) nötig ist, wird noch untersucht.

Das nächste Thema: „Sollen alle Patienten mit Vorhofflimmern mit neuen oralen Antikoagulantien behandelt werden?“ wurde von Prof. Dr. Freek Verheugt (Amsterdam) vorgetragen.

In einer Untersuchung einer Notfallambulanz lagen die Nebenwirkungen von Antikoagulantien mit 6133 Besuchen vor den antineoplastischen/immunsuppressiven Medikamenten mit 4760 Besuchen und Blutzuckerentgleisungen unter Insulintherapie mit 1832 Besuchen an erster Stelle. Eine Meta-Analyse von Studien über neue orale Antikoagulantien (NOAKS; RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI-48) zeigte eine deutliche Reduktion ($p < 0,0001$) von Insulten und systemischen embolischen Ereignissen im Vergleich zu Warfarin [27]. Auch die sekundären Endpunkte wie hämorrhagischer Insult ($p < 0,0001$) und die Gesamtmortalität ($p = 0,0003$) wurden deutlich gesenkt. In der ARISTOTLE-Studie (RR 0,71 [0,61–0,81]) und ENGAGE-AF-TIMI-48 (RR 0,80 [0,71–0,90]) wurden auch die großen Blutungen deutlich reduziert. Als Kontraindikationen für die NOAKS gelten Status post Implantation von mechanischen Herzklappen, eine Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, eine Weigerung des Patienten, von Warfarin umgestellt zu werden und eine Weigerung des Patienten, NOAKS einzunehmen.

In der Langzeitgabe über mehr als 2 Jahre waren die Dosierungen von Dabigatran 2×110 mg tgl. und 2×150 mg tgl. bezüglich Effizienz ebenbürtig, 2×150 mg Dabigatran wies aber mehr größere Blutungen auf (RE-LYABLE [28]). In der RE-LY-Studie konnte die höhere Dabigatrandosis mehr Insulte verhindern als die niedrigere Dosierung ($p = 0,003$), jedoch auf Kosten größerer Blutungen ($p = 0,05$ [29]). Eine Untersuchung der FDA vom März 2013 wies eine Inzidenz (No. of events/100.000 days at risk) von gastrointestinalen Blutungen für Dabigatran von 1,6 Ereignissen auf und für Warfarin von 3,5 Ereignissen. Die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen betrug 0,8 für Dabigatran und 2,4 für Warfarin [30]. Das gleiche Ergebnis erbrachte eine dänische Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern, wo die Rate an Myokardinfarkten, Pulmonalembolien und intrakraniellen Blutungen mit beiden Dabigatrandosierungen im Vergleich zu Warfarin niedriger lag [31]. Untersuchte man die Patienten in der RE-LY-Studie, die im therapeutischen Bereich lagen, dann traten unter Warfarin deutlich mehr intrakranielle Blutungen auf als unter beiden Dabigatrandosierungen [32]. Auch in einer Subgruppenanalyse bezüglich Insult oder systemische embolische Ereignisse im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Diabetes, früherer Insult/TIA, Kreatinin-Clearance (< 50 oder $50\text{--}80$ ml/min/1,73 m²), CHADS₂-Score 3–6 sowie VKA-naive Patienten waren die NOAKS dem Warfarin in allen Punkten überlegen [33]. Auch wenn Patienten vorher Warfarin eingenommen hatten und dann auf NOAKS umgestellt wurden, war die Effizienz der neuen Therapie im Vergleich zur alten besser [34, 35]. Auch mit Edoxaban 60 mg oder 30 mg war die Sicherheit im Vergleich zu Warfarin sowohl bei VKA-naiven als auch umgestellten Patienten höher [36]. Daher ist eine Therapie mit NOAKS bei Patienten mit Vorhofflimmern einer Therapie mit Warfarin unter Beachtung der Kontraindikationen vorzuziehen.

Literatur:

- Schlaich MP, Sobotka PA, Lambert E. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *NEJM* 2009; 361: 932–4.
- Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 2013; 128: 132–40.
- El Mahmoud R, Mansencal N, Dubourg O, et al. A patient with chest pain during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 2014; 35: 757.
- Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013; 34: 2149–57.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *NEJM* 2014; 370: 1393–401.
- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. A Population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933–8.
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946–51.
- Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1773–9.
- Low GDO. Is venous thrombosis a risk factor for arterial thrombosis? *Lancet* 2007; 370: 1742–4.
- Wahl A, Praz F, Tai T, et al. Improvement of migraine headaches after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism. *Heart* 2010; 96: 967–73.
- Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, et al. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Intervent* 2012; 5: 777–89.
- Wahl A, Jüni P, Mono ML, et al. Long-Term Propensity Score – Matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. *Circulation* 2012; 125: 803–12.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *NEJM* 2012; 366: 991–9.
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *NEJM* 2013; 368: 1092–100.
- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306–13.
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *NEJM* 2014; 370: 1494–503.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
- Stone GW, Witzenschnitzer B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614–23.
- Matteau A, Yeh RW, Kereiakes D, et al. Frequency of the use of low- versus high-dose aspirin in dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention (from the Dual Antiplatelet Therapy study). *Am J Cardiol* 2014; 113: 1146–52.
- Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682–7.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233–43.
- Kohli P, Udell JA, Murphy SA, et al. Discharge aspirin dose and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel. An analysis from the TRITON-TIMI 38 Study. *JACC* 2014; 63: 225–32.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014; 167: 437–44.
- Clinical Trials.gov. Identifier: NCT 018 13435.
- DeWilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–15.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
- Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. RE-LYABLE. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RE-LYABLE) study. *Circulation* 2013; 128: 237–43.
- Verheugt FWA. New oral anticoagulants in atrial fibrillation forever? *Circulation* 2013; 128: 200–2.
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *NEJM* 2013; 368: 1272–4.
- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *JACC* 2013; 61: 2264–73.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–83.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
- Houston DS, Zarychanski R, Tomoda H, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009; 361: 2671–5.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365: 981–92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2013; 369: 2093–104.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Karl Mulac
AG für vaskuläre Biologie und Thromboseforschung
Landeskrankenhaus Wr. Neustadt
A-2700 Wiener Neustadt, Corvinusring 3–5
E-Mail: mulac357@gmx.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)