20. Jahrgang 2013, Nummer 11–12, ISSN 1024-0098

20 Jahre

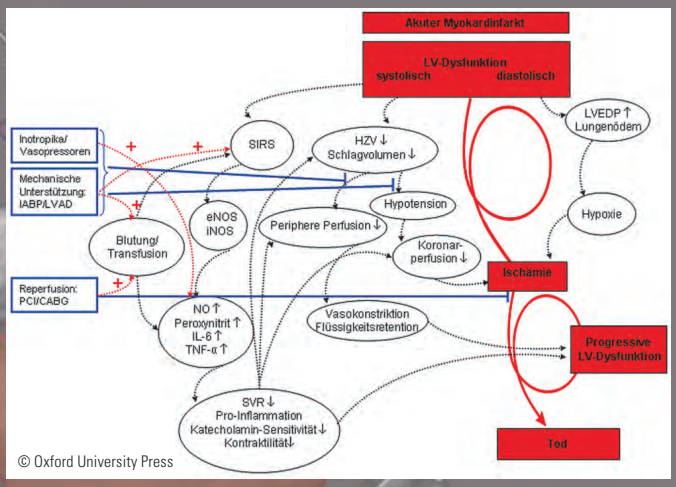
Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Lebensrettende Strategien im kardiogenen Schock: Was ist bewiesen?
H. Thiele

Perkutaner Verschluss des offenen Foramen ovale: Evidenz vor dem Hintergrund neuer Studienresultate
S. Stortecky, B. Meier, S. Windecker



© Oxford University Press

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

Member of the ESC-Editors' Club

Member of the DOAJ

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

www.kup.at/kardiologie

Fachkurzinformation siehe Seite 352
Atorvalan® Atorvastatin - Calcium
GEROT LANNACH
TEILBAR ZUCKERFREI LAKTOSEFREI

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M Verlagsort: A-3003 Gablitz Preis: EUR 10,–

150 Years
Science For A Better Life

1× täglich eine

in der Schlaganfallprophylaxe

bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor

Xarelto®
rivaroxaban

Fachkurzinformation siehe Seite 373

Weitere Informationen auf www.inside.bayer.at

1301.0011.L.GM.Xarelto
* Details siehe FKI

Inhalt

Brief des Herausgebers 339
K. Huber

Lebensrettende Strategien im kardiogenen Schock: Was ist bewiesen? 340
H. Thiele

Perkutaner Verschluss des offenen Foramen ovale: Evidenz vor dem Hintergrund neuer Studienresultate 348
S. Stortecky, B. Meier, S. Windecker

RUBRIKEN

Fallbericht
Schwere Furosemid-induzierte Hypokaliämie mit Rhabdomyolyse 353
W. Ruisz, C. Stöllberger, J. Finsterer, F. Weidinger

EKG 356

Echo Softlink A11842 357

OTC-Corner Softlink A11851 360

Kongressberichte
Optimierte antithrombotische Therapie im akuten Koronarsyndrom 363
K. Mulac
Edoxaban: Sichere Therapie der VTE 368
H. Leitner

Acute Cardiovascular Care
The STREAM Trial 370
F. Van de Werf

Aktuelles 374

Pharma-News 376

Medizintechnik – Produkte – Informationen 386

Impressum 369

Titelbild: Erweitertes Konzept der Pathophysiologie des kardiogenen Schocks. Aus: H. Thiele, S. 341, Abb. 1. © Oxford University Press, Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

Hintergrundbild: Echokardiographie: Transösophageale Darstellung der aszendierenden Aorta (nebenbefundlich Perikarderguss). Aus: Primus C et al., J Kardiol 2012; 19 (3–4): 77.

Die Redaktion bedankt sich herzlich bei den Reviewern für ihre Gutachten im JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE / 20. Jahrgang 2013:

G. Christ, Wien
C. Ebner, Linz
F. M. Fruhwald, Graz
F. Glaser, Krems
W. Kaltenbrunner, Wien
H. Mächler, Graz
H. Pürerfellner, Linz
W. Weihs, Graz

Mit Genericon - bestens unterwegs

Erneut preisgesenkt

bis über

-61%* bzw.

-13,35 €*

Preisvorteil

- **IND-frei** und **green box**
- zu **30 Stück** statt 28
- klar **farblich differenziert**
- **einfach teilbar** (Snap-Tabs)
- **NEU** Tabletten als **Foto auf Packungen**



Fachkurzinformation siehe Seite 387

... vom heimischen Anbieter Genericon

* Candesartan Genericon 16 mg und 32 mg bzw. Candesarcomp 16 mg/12,5 mg zu jeweils 30 Stück versus Atacand® 16 mg und 32 mg bzw. Atacand Plus® 16 mg/12,5 mg zu jeweils 28 Stück, umgerechnet auf 30 Stück, Basis KKP 09/2013

2013_09_Candesarcomp_Candesartan_I_JK_01

Herausgeber: K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber: G. Delle-Karth, Wien
F. M. Fruhwald, Graz
T. Michalski, Salzburg
W. Weihs, Graz

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2012/2013:

H. Alber, Innsbruck
G. Delle-Karth, Wien
M. Frick, Innsbruck
F.M. Fruhwald, Graz
H. Gabriel, Wien
A. Geppert, Wien
F. Glaser, Krems
M. Grabenwöger, Wien
M. Grimm, Innsbruck
G. Jakl-Kotauschek, Wien
W. Kaltenbrunner, Wien
E. Kunschitz, Wien
I. Lang, Wien
H. Mächler, Graz
B. Metzler, Innsbruck
V. Mühlberger, Innsbruck
K.-D. Mulac, Wr. Neustadt
A. Niessner, Wien
M. Nürnberg, Wien
H. Pürerfellner, Linz
F. Rauscha, Wien
R. Rosenhek, Wien
M. Schillinger, Wien
W. Speidl, Wien
H. Wallner, Schwarzach
T. Wascher, Wien
W. Weihs, Graz

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2012/2013:

J. Auer, A
H. Baumgartner, D
W. Benzer, A
Ch. Bode, D
E. Braunwald, USA
M. Brunner, A
H. Darius, D
H. Drexel, A
B. Eber, A
H. Frank, A
G. Gaul, A
G. Grimm, A
D. Gulba, D
H. M. Hoffmeister, D
U. Hoppe, A
F. Hoppichler, A
R. Koppensteiner, A
A. N. Laggner, A
G. Laufer, A
P. Lechleitner, A
F. Leisch, A
Th. F. Lüscher, CH
D. Magometschnigg, A
G. Maurer, A
H. Mayr, A
B. Meier, CH
E. Minar, A
H.-J. Nesser, A
O. Pachinger, A
B. Pieske, A
A. Podczeck-Schweighofer, A
F. X. Roithinger, A
P. Schmid, A
H. Schühlen, D
P. W. Serruys, NL
K. Silberbauer, A
P. Siostrzonek, A
Th. Stefenelli, A
K.-H. Tscheliessnigg, A
D. Tschoepe, D
F. W. Verheugt, NL
H. Weber, A
F. Weidinger, A
J. Wojta,A
G. Zenker, A

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds
Member of the ESC-Editors' Club
Member of the Directory of Open Access Journals (DOAJ)
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus



Brief des Herausgebers

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Ich darf Ihnen nach langer und extensiver Vorbereitung ein neues Konzept des JOURNALES vorstellen: In enger Kooperation mit der Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) der European Society of Cardiology (ESC) werden wir in Zukunft eine regelmäßig erscheinende Rubrik zum Thema „Acute Cardiovascular Care" bringen. Es bestand schon länger der Eindruck, dass dieses Thema im JOURNAL unterrepräsentiert war. Die Inhalte lehnen sich dabei eng an den von der ACCA produzierten „ACCA Newsletter" an, der 4× jährlich erscheint und allen Mitgliedern der ACCA auch per E-Mail zugesandt wird. Dabei handelt es sich um Kurzfassungen von wichtigen Publikationen, die von Experten kommentiert werden, um die Publikation von interessanten Fallberichten sowie um die Vorstellung von „polls" (Fragen und Antworten) zu wichtigen Themen und Kommentare dazu. In der vorliegenden Ausgabe des JOURNALES wird die STREAM-Studie vorgestellt und kommentiert.

Wenn Sie Interesse haben, Mitglied der ACCA zu werden, gehen Sie bitte online: www.escardio.org/ACCA. Das Ansuchen um Mitgliedschaft ist einfach, Sie erhalten dann den Zugang zur ACCA-Website, die für Interessierte am Thema „Acute Cardiac Care" viele wichtige Informationen und Lehrmaterial bietet.

Ich hoffe, Ihnen mit dieser Information gedient zu haben und verbleibe mit freundlichen Grüßen,

Ihr
Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Lebensrettende Strategien im kardiogenen Schock: Was ist bewiesen?

H. Thiele

Kurzfassung: Im Rahmen dieses Artikels werden die Pathophysiologie, die Inzidenz, das derzeitige Überleben und die Behandlungsoptionen von Patienten mit kardiogenem Schock im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes dargelegt. Ein wesentliches Augenmerk wird hierbei auf die derzeitige Evidenz basierend auf randomisierten Studien und die derzeitigen Leitlinienempfehlungen für die Therapie des kardiogenen Schocks gelegt.

Schlüsselwörter: Kardiogener Schock, Myokardinfarkt, Revaskularisation, Prognose, Kreislaufunterstützung

Abstract: Strategies to Safe Lives in Cardiogenic Shock: What is Beneficial? This review will address the pathophysiology, incidence, current outcome and treatment options of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. The major focus will be on the current evidence based on randomized clinical trials and the current guideline recommendations for the treatment of cardiogenic shock. **J Kardiol 2013; 20 (11–12): 340–6.**

Key words: cardiogenic shock, myocardial infarction, revascularisation, prognosis, circulatory support

Einleitung

Die Häufigkeit des Auftretens eines kardiogenen Schocks im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes wird in der Literatur mit ca. 5–15 %, je nach Definition, mit einem gewissen Rückgang in den vergangenen Jahren, angegeben [1–5]. Bei einer angenommenen Inzidenz von 5–8 % kardiogener Schocks bei allen hospitalisierten Myokardinfarkten entspricht das ungefähr 60.000–70.000 Fällen/Jahr in Europa [6, 7]. Es gibt multiple Komplikationen eines akuten Myokardinfarktes, aber keine andere ist für die Prognose des Patienten so entscheidend wie das Auftreten eines kardiogenen Schocks. Die Sterblichkeit des akuten Myokardinfarktes konnte in den vergangenen Jahrzehnten für Patienten ohne kardiogenen Schock von 30 % auf 5 % reduziert werden, in der Subgruppe der Patienten im kardiogenen Schock war die Mortalitätsreduktion jedoch weit geringer [4, 8–10].

Trotz aller Verbesserungen in der Behandlung in den vergangenen zwei Jahrzehnten, welche zu einer stetigen Reduktion der Mortalität geführt haben, verbleibt der kardiogene Schock weiterhin die intrahospitale Haupttodesursache mit Mortalitätsraten bis zu 50 % [1, 3–5, 11].

Dieser Übersichtsarbeit soll die Ursachen, die Pathophysiologie und die Behandlung des myokardinfarktassoziierten kardiogenen Schocks, ausgenommen mechanischer Komplikationen und des Rechtsherzversagens, darstellen. Das Hauptaugenmerk gilt dabei evidenzbasierten interventionellen Techniken und Fortschritten in den therapeutischen Möglichkeiten – sowohl medikamentös als auch mechanisch mit Unterstützungssystemen. Da randomisierte Studien im akuten kardiogenen Schock sehr schwierig durchzuführen sind, werden die insgesamt vorhandene Evidenz, basierend auf randomisierten Studien, und die Bedeutung für zukünftige Forschung auf dem Gebiet des kardiogenen Schocks beleuchtet.

Eingelangt am 18.06.2013; angenommen am 03.07.2013; Pre-Publishing Online am 13.09.2013

Aus dem Herzzentrum Leipzig

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Holger Thiele, Universität Leipzig – Herzzentrum, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, D-04289 Leipzig, Strümpellstraße 39; E-Mail: thielh@medizin.uni-leipzig.de

Definition, Diagnose, Ursachen und Pathophysiologie

Definition und Diagnose

Der kardiogene Schock bezeichnet einen Zustand unzureichender Endorganperfusion aufgrund einer reduzierten kardialen Auswurfleistung, gekennzeichnet durch niedrigen Blutdruck, Volumenüberladung und Zeichen der Endorganhypoperfusion. Ein möglichst frühes Erkennen des kardiogenen Schocks und die Einleitung entsprechender Maßnahmen sind für die weitere Prognose des Patienten von entscheidender Bedeutung [12]. Die Diagnose lässt sich in der Regel klinisch stellen, jedoch wurden insbesondere in einigen klinischen Studien auch zusätzliche hämodynamische Parameter, wie die Messung der linksventrikulären Füllungsdrücke oder der kardiale Index, für die kardiogene Schockdefinition hinzugezogen [13, 14].

In der bisher größten randomisierten Studie zum kardiogenen Schock, der IABP-SHOCK-II-Studie, wurde hingegen eine rein klinische Definition verwendet [15]. Generell etablierte Kriterien für die Definition des kardiogenen Schocks sind:

- Systolischer Blutdruck < 90 mmHg für > 30 Minuten oder Vasopressoren benötigt, um einen Blutdruck ≥ 90 mmHg zu erreichen.
- Lungenödem oder erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrucke (z. B. pulmonalkapillärer Verschlussdruck > 18 mmHg).
- Zeichen der Endorganhypoperfusion mit mindestens einem der folgenden Kriterien:
  a) Veränderter neurologischer Bewusstseinszustand
  b) Kalte, blasse Haut und Extremitäten
  c) Oligurie mit Urinproduktion < 30 ml/h
  d) Serumlaktat > 2,0 mmol/l
- Reduzierter kardialer Index (< 1,8 l/min/m² ohne und 2,0–2,2 l/min/m² mit Katecholaminen) (optional)

In manchen Fällen können sich allerdings auch Patienten mit höheren Blutdruckwerten im kardiogenen Schock präsentieren, bei denen aufgrund einer endogenen Vasokonstriktion der Blutdruck > 90 mmHg gehalten wird, was jedoch durch den erhöhten peripheren Widerstand eine weitere Reduktion des Herzzeitvolumens bewirkt. Ein wichtiger laborchemischer Marker zur Beurteilung der peripheren Hypoxämie ist

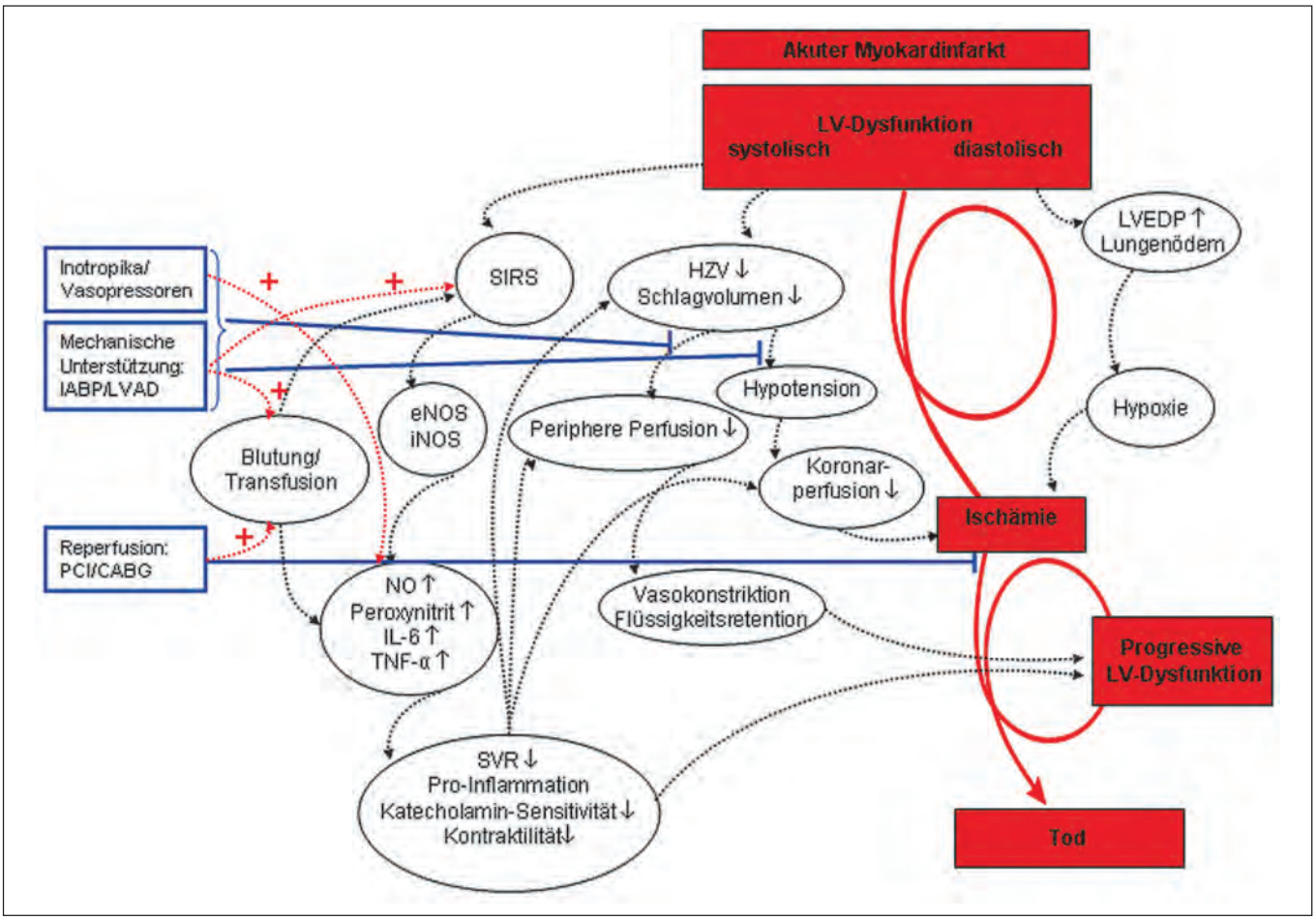


Abbildung 1: Erweitertes Konzept der Pathophysiologie des kardiogenen Schocks. Die klassische Schockspirale (rot und fett dargestellt) und das aktuelle erweiterte Konzept der Pathophysiologie mit der Aktivierung eines „Systemic Inflammation Response"-Syndroms sowie der Einfluss von Blutungskomplikationen und folgender Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Außerdem dargestellt: Therapien zur Beeinflussung und zum Unterbrechen der Schockspirale (blau).

HZV: Herzzeitvolumen; LVEDP: linksventrikulär enddiastolischer Druck; LV: linker Ventrikel; IABP: intraaortale Ballonpumpe; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor; SVR: systemisch vaskulärer Widerstand; LVAD: linksventrikuläres Unterstützungssystem; SIRS: Systemic Inflammation Response-Syndrom; NO: Stickstoff; eNOS: endotheliale NO-Synthase; iNOS: induzierbare NO-Synthase; PCI: perkutane Koronarintervention; CABG: koronare Bypassoperation. Übersetzung aus [20], Nachdruck mit Genehmigung der © Oxford University Press.

das Serumlaktat, welches bei erhöhten Werten auch prognostische Relevanz hat.

Ursachen und Pathophysiologie

In den meisten Fällen liegt der Entwicklung des kardiogenen Schocks ein akuter Myokardinfarkt (ST-Streckenhebungsinfarkt und auch Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt) zugrunde, der aufgrund einer akuten systolischen, aber auch diastolischen Dysfunktion zu einer plötzlichen Reduktion des Herzzeitvolumens führt. Als Folge davon kommt es, um den notwendigen Blutdruck aufrecht zu erhalten, zu einer peripheren Vasokonstriktion, was gleichzeitig den peripheren Widerstand erhöht und das schon reduzierte Herzzeitvolumen weiter vermindert. Dieser *Circulus vitiosus*, die sogenannte Schockspirale, führt unbehandelt in der Regel zum Tod des Patienten. Zusätzlich können akute mechanische Komplikationen des Myokardinfarktes wie ein Ventrikelseptumdefekt (VSD), eine Ruptur der freien Wand mit konsekutiver Tamponade oder ein Papillarmuskelabriss bzw. eine Papillarmuskeldysfunktion mit folgender hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz zur Ausbildung eines kardiogenen Schocks beitragen. Die Inzidenz der verschiedenen Ursachen wurde im SHOCK-Register mit 78,5 % für das Linksherzversagen, 3,9 % für VSD, 6,9 % für ischämische Mitralklappeninsuffizienz, 2,8 % für Rechtsherzversagen und 1,4 % für Herzbeuteltamponaden angegeben [16].

Die grundlegende Pathophysiologie des kardiogenen Schocks ist eine akute linksventrikuläre Dysfunktion, sowohl systolisch als auch diastolisch [17–20]. Diese bedingt einerseits eine Hypoperfusion der zentralen Organe und der peripheren Extremitäten, andererseits über das Rückwärtsversagen die Entwicklung eines Lungenödems, was wiederum durch die schlechtere Oxygenierung eine Progression der Ischämie bedingt. Konsekutiv kommt es dadurch wieder zu einer weiteren Verschlechterung der kardialen Dysfunktion. Durch die Hypoperfusion kommt es auch zu einer reflektorischen peripheren Vasokonstriktion, was wiederum den peripheren Widerstand erhöht und zu einer weiteren Verringerung des Herzzeitvolumens führt. Bei persistierendem Schock kommt es in vielen Fällen darüber hinaus zu einer Entwicklung eines „Systemic Inflammation Response"-Syndroms (SIRS). Dieses bewirkt in weiterer Folge einen paradoxen Abfall der peripheren Widerstände mit Verschlechterung der arteriellen Hypotonie. Eine wichtige Rolle hierbei spielen wahrscheinlich endotheliale und induzierbare Stickstoffmonoxidsynthasen. Durch die gesteigerte Produktion von NO und Peroxynitrit, mit negativ inotroper Wirkung und Kardiotoxizität, wird zusätzlich auch

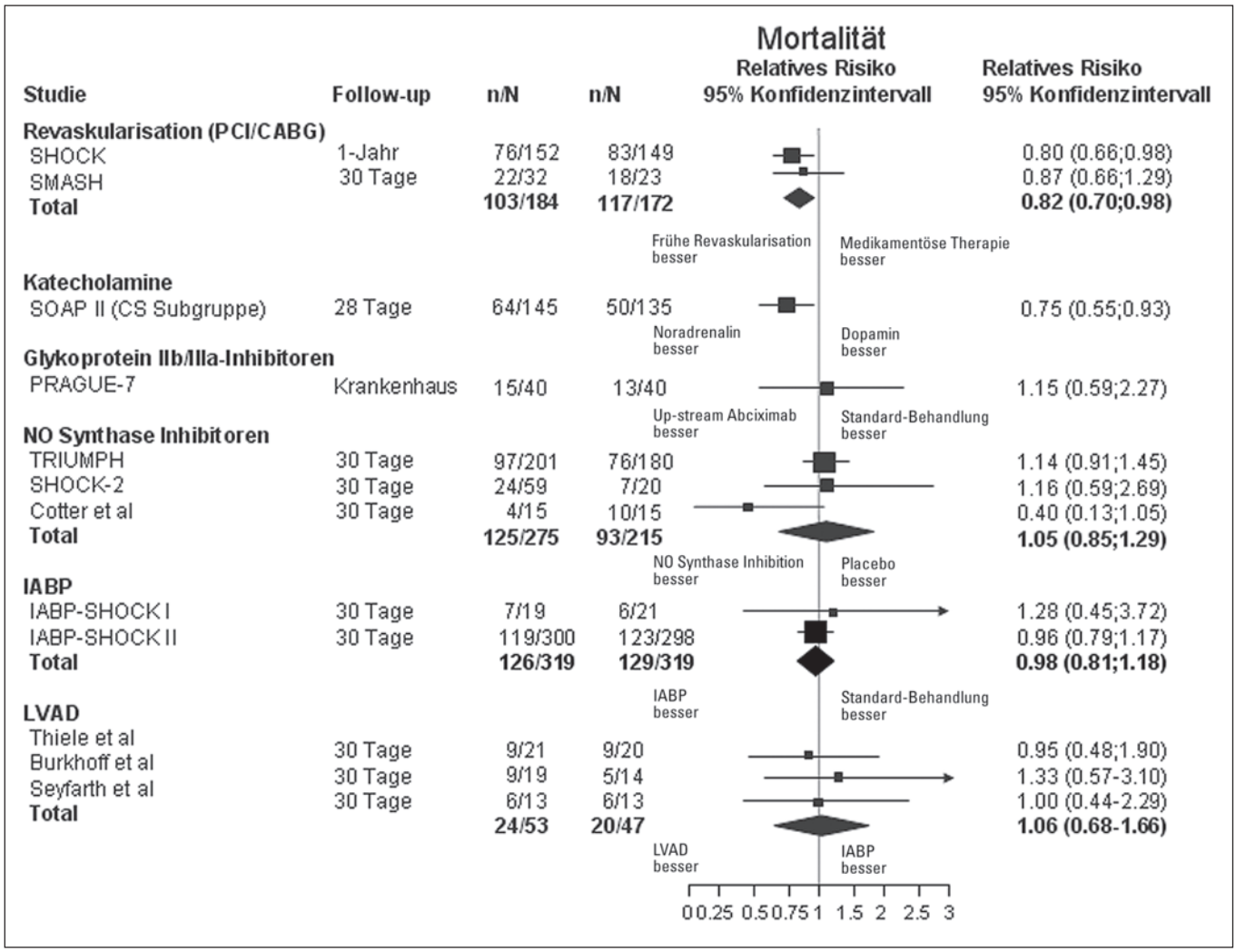


Abbildung 2: Meta-Analyse bisheriger relevanter randomisierter Studien im kardiogenen Schock und die Beeinflussung der Mortalität. Es ist das relative Risiko mit 95 %-CI dargestellt. Übersetzung aus [20], Nachdruck mit Genehmigung der © Oxford University Press.

direkt die kardiale Situation weiter negativ beeinflusst. Auch Blutungen als Komplikationen der verschiedenen Reperfusionsverfahren wie der perkutanen Koronarintervention (PCI) oder einer aortokoronaren Bypassoperation (CABG) wie auch der invasiven Maßnahmen auf der Intensivstation mit nachfolgender Notwendigkeit der Gabe von Bluttransfusionen können die Schockspirale beeinflussen. Das führt dazu, dass einerseits primär grenzwertig stabile oder instabile Patienten zusätzlich hämodynamisch instabil werden können und andererseits durch eine Veränderung der erythrozytären NO im Rahmen der Lagerung auch eine Inflammation getriggert werden kann (Abb. 1) [17, 18, 20].

Evidenzbasierte Behandlung

Revaskularisation

Die wichtigste Therapie im infarktbedingten kardiogenen Schock ist die möglichst schnelle Revaskularisation. Aufgrund ihrer nur limitierten Effektivität ist die Fibrinolyse nur für STEMI-Patienten reserviert, wenn keine PCI entsprechend der aktuellen ESC-Leitlinien mit einer Klasse-IIa-C-Empfehlung möglich ist [21, 22]. In der randomisierten „SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK"- (SHOCK-) Studie konnte zwar kurzfristig für den primären 30-Tages-Endpunkt ein Trend zu einer geringeren Mortalität in der frühen Revaskularisationsgruppe (durch PCI oder CABG) gesehen werden, in den Langzeitkontrollen sowohl nach 6 und 12 Monaten als auch nach 6 Jahren zeigte sich jedoch ein signifikanter Überlebensvorteil durch eine frühe Revaskularisation (Abb. 2).

Um ein Leben im kardiogenen Schock zu retten, müssen < 8 Patienten mit einer frühen Revaskularisation im Vergleich zu einer initial medikamentösen Stabilisierung behandelt werden.

Seit der weit verbreiteten Anwendung der frühen Revaskularisation in der klinischen Praxis, die wesentlich durch die Klasse-IB-Leitlinien-Empfehlung beeinflusst wurde [21–23], haben zahlreiche Register den Überlebensvorteil einer frühen Revaskularisation mit nachfolgender Reduktion der Mortalität im kardiogenen Schock bei jüngeren wie auch bei älteren Patienten bestätigt [4–7]. Allerdings zeigen die wirklichen Revaskularisationsraten im klinischen Alltag mit 27–54 % in den Vereinigten Staaten [3], 47 % im GRACE-Register [24] und 70 % bzw. 50 % in einem Schweizer und einem französischen Register [4, 5] noch deutlichen Verbesserungsbedarf in der Behandlung von Patienten im kardiogenen Schock, um die weiterhin hohe Mortalität durch bessere Revaskularisationsraten weiter zu reduzieren.

Revaskularisationsstrategie

Theoretisch könnte es einen Einfluss des Revaskularisationsverfahrens, d. h. PCI vs. CABG, auf das Überleben geben. Allerdings gibt es bezüglich der optimalen Revaskularisation im kardiogenen Schock eine große Unsicherheit [20], da alle bisherigen randomisierten Studien, die den Effekt der Revaskularisation untersucht haben, nicht die Art der Revaskularisation präspezifiziert haben [13, 25, 26]. Die derzeitige Evidenz, basierend auf 4 verschiedenen Beobachtungsstudien mit Vergleich PCI vs. CABG, gibt den Hinweis, dass die Wahl „PCI oder CABG" nicht das Überleben der Patienten im kardiogenen Schock beeinflusst [27, 28]. In den ESC-Revaskularisations-Leitlinien wird die sofortige Bypassoperation nur nach erfolgloser PCI oder Fibrinolyse mit persistierender Instabilität oder lebensbedrohlicher Arrhythmien aufgrund einer ausgeprägten Ischämie wie bei Hauptstammstenose oder schwerer Dreigefäßerkrankung (Klasse-1C-Empfehlung) empfohlen [22]. Weiterhin wird eine sofortige CABG bei nur 4 % der Patienten in der IABP-SHOCK-II-Studie und dem begleitenden Register selten durchgeführt [15].

Mehr als 70 % der Patienten im kardiogenen Schock haben eine Mehrgefäßerkrankung oder eine relevante Hauptstammstenose [15, 29]. Die derzeitigen ESC-Leitlinien empfehlen im kardiogenen Schock eine Mehrgefäß-PCI aller hochgradigen Stenosen zusätzlich zur sogenannten Culprit-Läsion, der Läsion, die den Infarkt ausgelöst hat, was im Gegensatz zu den Empfehlungen bei hämodynamisch stabilen Patienten ist [21, 22]. Diese Empfehlungen basieren vorwiegend auf pathophysiologischen Erwägungen. Die derzeitige Evidenz aus Registern, die eine Mehrgefäß-PCI-Strategie im Vergleich zur Culprit-Läsion alleine verglichen haben, unterstützt diesen Mehrgefäß-PCI-Ansatz nicht [30–33]. Es gibt nur ein vor Kurzem publiziertes Register bei Patienten mit kardiogenem Schock nach überlebtem Herzstillstand, das einen Überlebensvorteil durch die Mehrgefäß-PCI zeigte [34]. Diese Unsicherheit der Behandlung zeigt sich auch in den Leitlinien: Während die ESC-Leitlinien die PCI aller kritischen Stenosen empfiehlt, sind die deutlich umfangreicheren Deutsch-Österreichischen S3-Leitlinien zurückhaltender mit einer Empfehlung der Mehrgefäß-PCI nur in selektionierten individuellen Fällen [21, 22, 35]. Deshalb wurde die prospektive, randomisierte CULPRIT-SHOCK-Studie mit geplanten 706 Patienten im kardiogenen Schock vor Kurzem gestartet, um die optimale Revaskularisationsstrategie bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und kardiogenem Schock zu untersuchen.

Medikamentöse Behandlung

Thrombozytenaggregationshemmung

Die Standardtherapie des akuten Koronarsyndroms mit ASS und Heparin sowie Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor sollte, wie beim akuten Koronarsyndrom in den Richtlinien empfohlen, eingesetzt werden [21, 23, 36]. Randomisierte Daten im kardiogenen Schock gibt es dazu nicht, aber diese Medikamente sind bei allen Patienten mit PCI indiziert und auf Basis der Datenlage beim Myokardinfarkt ohne kardiogenen Schock sollten sie auch im Schock nützlich sein.

Generell werden orale Thrombozytenaggregationshemmer im kardiogenen Schock verzögert resorbiert, was die Zeit bis zur effektiven Thrombozytenaggregationshemmung auch bei Verwendung neuer oraler Substanzen wie Ticagrelor oder Prasugrel sicherlich weiter verzögert [37]. Theoretisch sollte daher der Einsatz von intravenösen Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren im kardiogenen Schock besonders sinnvoll sein. In der randomisierten PRAGUE-7-Studie, die eine relativ hohe Cross-over-Rate und mit nur 80 Patienten sicherlich auch eine fragliche Power hatte, um klinische Fragestellungen zu beantworten, konnte für den primären kombinierten Studienendpunkt Tod, Re-Infakt, Schlaganfall und Auftreten einer neuen schweren Niereninsuffizienz kein Vorteil für Abciximab im kardiogenen Schock gezeigt werden [38]. Für den neueren direkten Thrombininhibitor Bivalirudin gilt Ähnliches. Da bisher nur Populationen ohne kardiogenen Schock untersucht wurden, kann aktuell keine spezifische Empfehlung für Patienten im kardiogenen Schock abgegeben werden [39].

Volumensubstitution, Vasopressoren und Inotropika

Neben der akuten Revaskularisation ist die hämodynamische Stabilisierung zur Verhinderung sekundärer Organschäden aufgrund der Minderperfusion und eines konsekutiven Multiorganversagens von Bedeutung. Primär sollten durch eine Volumensubstitution adäquate Füllungsdrücke erzielt werden. Als Inotropikum ist Dobutamin entsprechend der S3-Leitlinie „Kardiogener Schock" aktuell das Mittel der ersten Wahl, als Vasopressor sollte Noradrenalin eingesetzt werden [35]. Das noch von den amerikanischen und den europäischen Leitlinien empfohlene Dopamin zeigte in der SOAP-II randomisierten Studie mit 1679 Patienten in der prädefinierten Subgruppe von Patienten im kardiogenen Schock (280 Patienten) eine höhere Mortalität im Vergleich zur Therapie mit dem Vasopressor Noradrenalin (Abb. 2) [40]. Dieser Effekt könnte auf einer höheren Proarrhythmogenität des Dopamins im Vergleich zu Noradrenalin beruhen [40]. Der Kalziumsensitizer Levosimendan könnte aus pathophysiologischen Überlegungen eine für den kardiogenen Schock ideale Substanz sein, da er, ohne den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen, die myokardiale Kontraktilität steigern kann. Allerdings konnte in den bis dato durchgeführten randomisierten Studien, die keine kardiogenen Schockpatienten eingeschlossen haben, kein Überlebensvorteil durch Levosimendan gezeigt werden [41]. Basierend auf Beobachtungsstudien im kardiogenen Schock könnte sich aber eventuell ein Vorteil in der Kombination mit Katecholaminen ergeben [41]. Um hier genauere Aussagen treffen zu können, wäre allerdings eine groß angelegte, randomisierte klinische Studie im kardiogenen Schock notwendig.

Mechanische Kreislaufunterstützung

Intraaortale Gegenpulsation (IABP)

Seit der humanen Erstbeschreibung der Benutzung der intraaortalen Ballon-Gegenpulsation (IABP) im Jahr 1968 hat das System sich zur am meisten verbreiteten mechanischen Unterstützung im kardiogenen Schock entwickelt. Durch eine Nachlastsenkung aufgrund der Deflation des Ballons in der Systole und die Steigerung des diastolischen Blutdrucks durch Inflation in der Diastole werden das Herzzeitvolumen in Teilen positiv beeinflusst, der myokardiale Sauerstoffverbrauch reduziert und die Koronarperfusion verbessert. In den vorherigen Versionen der europäischen und amerikanischen

Tabelle 1: Technische Parameter derzeitiger perkutaner Kreislaufunterstützungssysteme

	Tandem Heart™	Impella Recover® LP 5.0	Impella Recover® LP 2.5	Impella CP®	ECMO
Kathetergröße (French)	–	9	9	9	–
Kanülengröße (French)	21 venös 12–19 arteriell	21 –	12 –	14 –	17–21 venös 16–18 arteriell
Fluss (l/min)	Max. 4,0	Max. 5,0	Max. 2,5	3,7–4,0	Max. 7,0
Pumpengeschwindigkeit (rpm)	Max. 7,500	Max. 33,000	Max. 51,000	Max. 51,000	Max. 5,000
Insertion/Platzierung	Perkutan (Femoralarterie + linkes Atrium nach transseptaler Punktion)	Peripher chirurgische Freilegung (Femoralarterie)	Perkutan (Femoralarterie)	Perkutan (Femoralarterie)	Perkutan (Femoralarterie + Vene)
Antikoagulation	+	+	+	+	+
Empfohlene Dauer der Behandlung	–14 Tage	10 Tage	10 Tage	10 Tage	–7 Tage
CE-Zertifizierung	+	+	+	+	+
FDA-Zertifizierung	+	+	+	+	+
Relative Kosten im Vergleich zu IABP	+++++	++++	+++	++++	++

CE: Conformité Européenne; FDA: Food and Drug Administration; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

Richtlinien wurde der Einsatz der IABP als Klasse-I-Indikation bis 2012 bzw. 2013 empfohlen [42, 43]. Dieser Empfehlungsgrad wurde basierend auf einer Meta-Analyse von Registerdaten [44], bei gleichzeitigem Fehlen randomisierter Daten, mit der Aktualisierung der Leitlinien heruntergestuft [21, 36]. Bei Fehlen randomisierter Daten und da bei Patienten mit primärer PCI Hinweise auf eine Erhöhung der Mortalität durch eine IABP gezeigt wurden [44], wird in den aktuellen ESC-Leitlinien jetzt eine IIb-B-Empfehlung und in den amerikanischen Leitlinien eine IIa-B-Empfehlung ausgesprochen [21, 36].

Basierend auf einer kleinen Pilotstudie mit 40 Patienten im kardiogenen Schock wurde die bisher größte randomisierte Studie im kardiogenen Schock durchgeführt [45, 46]. In dieser IABP-SHOCK-II-Studie wurden 600 Patienten im kardiogenen Schock als Folge eines akuten Myokardinfarktes mit früher Revaskularisation zu einer IABP oder konventioneller Therapie randomisiert. Es zeigte sich zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied im primären Studienendpunkt, der 30-Tage-Mortalität, was auch durch die nicht unterschiedlichen sekundären Studienendpunkte bestätigt wurde [15]. Auf der anderen Seite zeigten sich keine vermehrten Komplikationen durch die Verwendung der IABP [15]. Der Einfluss dieser negativen Ergebnisse der IABP auf die zukünftigen Leitlinien und die klinische Praxis wird sich erst in der Zukunft zeigen, allerdings lässt sich der routinemäßige Einsatz einer IABP nicht mehr rechtfertigen. Die derzeitige Evidenz der IABP auf das Überleben zeigt Abbildung 2.

Perkutan implantierbare linksventrikuläre Unterstützungssysteme (LVAD)

Sowohl bei therapierefraktärem kardiogenen Schock als auch als Therapiemittel der ersten Wahl erfolgt in manchen Fällen der Einsatz linksventrikulärer Unterstützungssysteme. Die aktuelle Datenlage ist allerdings auf wenige Studien mit nur jeweils einer geringen Patientenanzahl limitiert. In einer Meta-Analyse der aktuell 3 vorhandenen randomisierten Studien mit insgesamt nur 100 Patienten konnten bei Vorteilen in der Hämodynamik, aber gleichzeitiger stärkerer Triggerung von Inflammation und Blutungskomplikationen, keine Unterschiede im Überleben mit Unterstützungssystemen im Vergleich zur Therapie mit einer IABP gesehen werden [47]. Das relative Risiko für die Mortalität lag bei 1,06; 95 %-CI: 0,68–1,66 für diese Devices im Vergleich zur IABP (Abb. 2) [20]. Die in diesen Studien genutzten Unterstützungssysteme waren in 2 Studien das TandemHeart™ (Cardiac Assist, Inc., Pittsburgh, USA) und in der dritten die Impella® 2,5-Pumpe (Abiomed Europa, Aachen, Deutschland), welche auch in einer chirurgisch implantierbaren Größe mit maximaler Leistung von 5,0 l/min zur Verfügung steht. Neu auf dem Markt ist die technisch verbesserte Impella® CP-Pumpe, für die allerdings bisher keine publizierten klinischen Daten vorliegen.

Basierend auf diesen oben beschriebenen Ergebnissen sollten aktive LVAD derzeit nicht als initiale Therapie im kardiogenen Schock mit einer Klasse-III-Empfehlung verwendet werden [22]. In den aktuellen STEMI-Leitlinien der ESC wird allerdings für den refraktären kardiogenen Schock eine Klasse-IIb-C-Empfehlung für den Einsatz von aktiven Devices ausgesprochen [21].

Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Nach Einführung des ersten kardiopulmonalen Bypasssystems im Jahr 1953 haben weitere Entwicklungen zu perkutan implantierbaren Devices geführt [48]. Diese Systeme bestehen im Wesentlichen aus einer Blutpumpe und einem Oxygenator. Blut wird durch diese Devices aus dem rechten Atrium angesaugt und durch einen Membranoxygenator und einen Temperaturaustauscher in die Femoralarterie zurückgeführt. Im kardiogenen Schock gibt es nur eine limitierte Evidenz ohne randomisierte Studien. In einer Single-Center-retrospektiven Analyse konnte im Vergleich zu einem historischen Kontrollkollektiv ein Überlebensvorteil gezeigt werden [49]. In einer aktuelleren prospektiven Register-Studie lag die Krankenhaussterblichkeit mit ECMO-Behandlung bei

63,2 %. Patienten mit einem Alter von > 62 Jahren und Patienten mit Reanimation hatten sogar eine 100%-ige Mortalität, was den Einsatz dieses Devices in unselektionierten Patienten mehr als in Frage stellt [50].

Trotz der Potenz mechanischer Unterstützungssysteme, die Hämodynamik im kardiogenen Schock zu stabilisieren und als Überbrückung bis zu einer Erholung des Myokards zu dienen, können durch die Invasivität mit den möglichen Blutungskomplikationen sowie durch den Kontakt mit Fremdoberflächen in der extrakorporalen Zirkulation die Entstehung eines SIRS oder Aktivierung von Komplement und eine Koagulopathie getriggert werden. Da uns zum aktuellen Zeitpunkt adäquate Studien fehlen, kann leider noch keine definitive Aussage zum Nutzen, aber auch zur adäquaten Indikation für linksventrikuläre Unterstützungssysteme getroffen werden. Aktuell sollten diese Systeme oder eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) nur in spezialisierten Zentren bei refraktärem kardiogenen Schock und Versagen der Standardtherapie eingesetzt werden.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die aktuell kommerziell erhältlichen Systeme und deren besondere technische Spezifikationen.

Zusammenfassung und Ausblick in die Zukunft

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage, da Studien im kardiogenen Schock vor allem durch die schwierige Patientenrekrutierung und die sehr hohen Kosten nicht einfach zu planen und durchzuführen sind, ist es schwierig, evidenzbasierte Aussagen zu treffen. Die meisten der aktuellen Empfehlungen sind dadurch vor allem aufgrund von Beobachtungsstudien und aus pathophysiologischen Überlegungen entstanden. Die derzeitige Evidenz basierend auf randomisierten Studien wird in der Abbildung 2 zusammen gefasst.

Um jedoch für die Zukunft die Therapie und die Prognose weiter verbessern zu können, sind große randomisierte Studien zur Überprüfung der verschiedenen Therapiekonzepte notwendig. Wichtig für den einzelnen tätigen Arzt ist insbesondere die schnelle Diagnose eines kardiogenen Schocks mit konsekutiver Einleitung einer entsprechenden Therapie.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Fragen zum Text

1) Welches Kriterium definiert **nicht** den kardiogenen Schock?
   a) Oligurie
   b) systolischer Blutdruck < 90 mmHg
   c) reduzierter kardialer Index (<1,8 l/min/m^2)
   d) Serumlaktat >2,0 mmol/l
   e) Hyperthermie

2) Welche Aussage zu Katecholaminen bei kardiogenem Schock ist richtig?
   a) Katecholamine sollten immer in der höchst möglichen Dosierung gegeben werden
   b) Dopamin ist der Vasopressor der Wahl
   c) Dobutamin ist das Inotropikum der Wahl
   d) Adrenalin ist der Vasopressor der Wahl
   e) Katecholamine sollten nicht kombiniert werden

3) Welche Aussage zu Assist Devices ist richtig?
   a) Perkutane Assist Devices sollten immer im kardiogenen Schock eingesetzt werden, um Katecholamine sparen zu können
   b) Assist Devices sind bei perkutaner Implantation weitgehend nebenwirkungsfrei
   c) typische Komplikationen von perkutanen Assist Devices sind Blutungen und Beinischämien
   d) die IABP kann die Mortalität senken
   e) durch die Membranoxygenierung einer ECMO kann im Vergleich zu anderen Devices die Sterblichkeit gesenkt werden

Lösung siehe Seite 376

Literatur:

1. Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, et al. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. N Engl J Med 1999; 340: 1162–8.

2. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 23: 1190–201.

3. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, et al Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. Circulation 2009; 119: 1211–9.

4. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefevre T, Durand E, Blanchard D, Simon T, Cambou J-P, Danchin N. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French Nationwide Registries. Eur Heart J 2012; 33: 2535–43.

5. Jeger RV, Radovanovic D, Hunziker PR, et al. Ten-year incidence and treatment of cardiogenic shock. Ann Intern Med 2008; 149: 618–26.

6. Thom T, Haase N, Rosamund W, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcomittee. Circulation. 2006; 113: e85–e151.

7. Thiele H, Schuler G. Cardiogenic shock: To pump or not to pump? Eur Heart J 2009; 30: 389–90.

8. Zahn R, Schiele R, Schneider S, et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction: can we define subgroups of patients benefiting most from primary angioplasty? Results from the pooled data of the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Registry and the Myocardial Infarction Registry. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1827–35.

9. Schiele F, Hochadel M, Tubaro M, et al. Reperfusion strategy in Europe: temporal trends in performance measures for reperfusion therapy in ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2010; 31: 2614–24.

10. de Vreede JJ, Gorgels AP, Verstraaten GM, et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 698–706.

11. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. JAMA 2005; 294: 448–54.

12. Zeymer U, Vogt A, Zahn R, et al. Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI). Eur Heart J 2004; 25: 322–8.

13. The TRIUMPH Investigators. Effect of tilarginine acetate in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. The TRIUMPH Randomized Controlled Trial. JAMA 2007; 297: 1657–66.

14. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock [see comments]. N Engl J Med 1999; 341: 625–34.

15. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. N Engl J Med 2012; 367: 1287–96.

16. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. J Am Coll Cardiol. 2000; 36: 1063–70.

17. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock. Current concepts and improving outcomes. Circulation. 2008; 117: 686–97.

18. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. Circulation 2003; 107: 2998–3002.

19. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. Ann Intern Med 1999; 131: 47–59.

20. Thiele H, Allam B, Chatellier G, Schuler G, Lafont A. Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? Eur Heart J 2010; 31: 1828–35.

21. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569–619.

22. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010; 31: 2501–55.

23. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32: 2999–3054.

24. Awad HH, Anderson Jr FA, Gore JM, Goodman SG, Goldberg RJ. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: Insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Am Heart J 2012; 163: 963–71.

25. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med 1999; 341: 625–34.

26. Urban P, Stauffer JC, Bleed D, et al. A randomized evaluation of early revascularization to treat shock complicating acute myocardial infarction. The (Swiss) Multicenter Trial of Angioplasty for Shock-(S)MASH. Eur Heart J 1999; 20: 1030–8.

27. Mehta RH, Lopes RD, Ballotta A, et al. Percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery for cardiogenic shock and multivessel coronary artery disease? Am Heart J 2010; 159: 141–7.

28. White HD, Assmann SF, Sanborn TA, et al. Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) Trial. Circulation 2005; 112: 1992–2001.

29. Sanborn TA, Sleeper LA, Webb JG, et al. Correlates of one-year survival in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: angiographic findings from the SHOCK trial. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1373–9.

30. Webb JG, Lowe AM, Sanborn TA, et al. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1380–6.

31. van der Schaaf RJ, Claessen BE, Vis MM, et al. Effect of multivessel coronary disease with or without concurrent chronic total occlusion on one-year mortality in patients treated with primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock. Am J Cardiol 2010; 105: 955–9.

32. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). Am J Cardiol 2009; 104: 507–13.

33. Bauer T, Zeymer U, Hochadel M, et al. Use and outcomes of multivessel percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (from the EHS-PCI Registry). Am J Cardiol 2012; 109: 941–6.

34. Mylotte D, Morice M-C, Eltchaninoff H, et al. Primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction, resuscitated cardiac arrest, and cardiogenic shock. The role of primary multivessel revascularization. JACC: Cardiovasc Intv 2013; 6: 115–25.

35. Werdan K, Ruß M, Buerke M, et al. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment – A German-Austrian S3 Guideline. Dtsch Arztebl Int 2012; 109: 343–51.

36. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 127: e362–e425.

37. Parodi G, Valenti R, Bellandi B, et al. Comparison of prasugrel and ticagrelor loading doses in ST-segment elevation myocardial infarction patients. RAPID (Rapid Activity of Platelet Inhibitor Drugs) primary PCI study. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 1601–6.

38. Tousek P, Rokyta R, Tesarova J, et al. Routine upfront abciximab versus standard periprocedural therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock: The PRAGUE-7 Study. An open randomized multicentre study. Acute Card Care 2011; 13: 116–22.

39. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2008; 358: 2218–30.

40. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med 2010; 362: 779–89.

41. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, et al. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. Eur Heart J 2006; 27: 1908–20.

42. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary. Circulation 2004; 110: 588–636.

43. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008; 29: 2909–45.

44. Sjauw KD, Engstrom AE, Vis MM, et al. A systematic review and meta-analysis of intra aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? Eur Heart J 2009; 30: 459–68.

45. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock – the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multi-organ dysfunction syndrome. Crit Care Med 2010; 38: 152–60.

46. Thiele H, Schuler G, Neumann FJ, et al. Intraaortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Design and rationale of the Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) trial. Am Heart J 2012; 163: 938–45.

47. Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, et al. Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. Eur Heart J 2009; 30: 2102–8.

48. Phillips SJ, Ballentine B, Slonine D, et al. Percutaneous initiation of cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1983; 36: 223–5.

49. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. Crit Care Med 2010; 38: 1810–7.

50. Beurtheret S, Mordant P, Paoletti X, et al. Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: a pilot study (the cardiac-RESCUE program). Eur Heart J 2013; 34: 112–20.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation.

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten; Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATCCode: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), CroscarmelloseNatrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: LactoseMonohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); *Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:* Eisen(III)hydroxidoxid × H_2O (E172); *Eliquis 5 mg Filmtabletten:* Eisen(III)oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** *Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:* Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft oder Kniegelenksersatzoperationen. *Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:* Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen , falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzien z.B. unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzien (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie von oder auf Apixaban oder wenn unfraktioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **Pharmazeutischer unternehmer:** Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, BristolMyers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Stand: 09/2013

Zur Schlaganfall-prävention bei Patienten mit VHF§

Enthalten in den ESC VHF-Leitlinien 2012[1]

Zur Schlaganfallprävention bei VHF§-Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren*

ELIQUIS®: Überlegenheit gegenüber einem Vitamin-K-Antagonisten**
in 3 wichtigen Endpunkten:

a **Signifikante Reduktion** von Schlaganfällen/systemischen Embolien[2]
21 % RRR***, p = 0,01

b **Signifikante Reduktion** schwerer Blutungen[2]
31 % RRR***, p < 0,001

c **Signifikante Reduktion** der Gesamtmortalität[2]
11 % RRR***, p = 0,047

d Keine routinemäßige INR Kontrolle erforderlich†[3]

ELIQUIS®: erfüllt als einziges orales Antikoagulans...

E **Alle oben genannten Punkte**

** Warfarin
*** RRR = Relative Risikoreduktion
§ nicht valvuläres Vorhofflimmern

Rückerstattet (RE1) seit 1. August 2013

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

*ELIQUIS®: Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen VHF§-Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren angezeigt ist, wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse ≥ II).[3]

† Während der Behandlung mit ELIQUIS® ist ein Monitoring der Gerinnungsparameter in der klinischen Routine nicht erforderlich. Die Gerinnungsparameter (z.B. PT, INR und aPTT) werden erwartungsgemäß durch ELIQUIS® beeinflusst. Auch wenn eine Behandlung mit ELIQUIS® keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, kann der Rotachrom Anti-FXa-Test in Ausnahmesituationen herangezogen werden (z.B. bei Notfalloperation).

Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation und den ELIQUIS®-Verschreibungsrichtlinien. Bitte geben Sie dem Patienten bei einer ELIQUIS®-Verschreibung den Patientenausweis mit.

Literaturangaben: 1. Camm AJ *et al.* Eur Heart J 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs253. **2.** Granger CB *et al.* N Engl J Med 2011; 365: 981–992. **3.** ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung.

Erstellungsdatum: August 2013
www.eliquis.at

ELI-052-13/1/12.08.2013
erstellt 8/2013; 432ATSPR07167-02

Eliquis® Apixaban

Macht den Unterschied

Bristol-Myers Squibb Pfizer

Perkutaner Verschluss des offenen Foramen ovale: Evidenz vor dem Hintergrund neuer Studienresultate

S. Stortecky, B. Meier, S. Windecker

Kurzfassung: Die Ursache eines ischämischen Schlaganfalles bleibt in bis zu 40 % aller Fälle trotz ausführlicher Abklärung ungeklärt und wird als kryptogener Schlaganfall bezeichnet. Beobachtungsstudien sowie Fallberichte konnten eine Assoziation zwischen ischämischen Insulten und persistierendem Foramen ovale (PFO) etablieren, sodass sich der Verschluss des PFO aufdrängt. Der perkutane Verschluss des PFO ist heutzutage ein ambulanter Routineeingriff, der unter lokaler Betäubung durchgeführt werden kann. Randomisierte Studien bestätigten die Sicherheit des interventionellen PFO-Verschlusses sowie eine hohe Verschlussrate. Obwohl die Assoziation zwischen PFO und ischämischem Hirnschlag gefestigt ist, konnten bisherige randomisierte Studien im direkten Vergleich zur medikamentösen Therapie keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Hirnschlagrezidiv zeigen. In Zusammenschau der bisherigen Evidenz lassen sich jedoch Vorteile des perkutanen PFO-Verschlusses in der Sekundärprävention von Hirnschlägen erkennen. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die verfügbare Evidenz, beschreibt die prozeduralen Schritte eines perkutanen PFO-Verschlusses und fasst die Ergebnisse rezenter randomisierter Studien zusammen.

Schlüsselwörter: offenes Foramen ovale, PFO-Verschluss, kryptogener Schlaganfall, periphere Embolie

Abstract: Closure of Foramen Ovale. Overview and Summarize or Randomized Clinical Trials. The etiology of an ischemic cerebrovascular accident remains unknown in up to 40% of cases and is then considered cryptogenic. A strong association between cryptogenic stroke and patent foramen ovale (PFO) was established by several observational studies and case reports. Percutaneous closure of PFO is a minimal-invasive procedure, which can be performed in an outpatient setting under local anesthesia. The safety of this procedure and a low rate of periprocedural complications were confirmed in randomized clinical trials. However, although the fundamental points to prove the causality of an association are met, current randomized evidence failed to establish superiority of percutaneous PFO closure when compared to medical treatment among patients with cryptogenic stroke or embolism. By synthesizing the available evidence, one might appreciate significant differences in the secondary prevention of recurrent stroke in favor of percutaneous PFO closure. This article provides an overview on the literature supporting the association between cryptogenic stroke and patent foramen ovale, describes the simplicity of a percutaneous PFO closure procedure, and summarizes the available evidence from randomized clinical trials comparing the effect of percutaneous PFO closure with medical therapy among patients with cryptogenic stroke or embolism. **J Kardiol 2013; 20 (11–12): 348–52.**

Key words: patent foramen ovale, percutaneous PFO-closure, cryptogenic stroke, embolism

Das Foramen ovale

Die Entstehung des interatrialen Septums während der embryonalen Phase ist charakterisiert durch Anteile des fibrösen Septum primum und des muskulären Septum secundum. Im überlappenden Anteil beider Septen verbleibt eine zentrale Öffnung, welche als klappenartige Struktur das Foramen ovale bildet und zielgerichtet das embryonale Blut von der rechtsatrialen zur linksatrialen Seite führt, unter Umgehung des fötalen Lungenkreislaufs. In der frühen postnatalen Phase kommt es durch die Aufnahme der Lungenfunktion zu einem Abfall des rechtsatrialen Drucks, der einen physiologischen Verschluss des Foramen ovale zur Folge hat. Während sich bei der Mehrzahl der Neugeborenen das Foramen ovale innerhalb des ersten Lebensjahres verschließt, konnten Autopsiestudien sowie echokardiographische Untersuchungen ein persistierendes Foramen ovale (PFO) bei bis zu einem Drittel der Bevölkerung nachweisen [1]. Wenn der rechtsatriale Druck den linksatrialen Druck übersteigt (z. B. nach einem Valsalva-Manöver), kommt es zu einem kurzen Rechts-Links-Shunt. Permanente Links-Rechts-Shunts kommen gelegentlich ebenfalls vor.

Eingelangt am 22. Juli 2013; angenommen am 26. Juli 2013; Pre-Publishing Online am 27. September 2013

Aus dem Schweizer Herz- und Gefässzentrum, Universitätsklinik für Kardiologie, Universität Bern, Inselspital Bern

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Stephan Windecker, Chefarzt, Invasive Kardiologie, Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsspital, Inselspital Bern, CH-3010 Bern, Freiburgstraße; E-Mail: stephan.windecker@insel.ch

Persistierendes Foramen ovale und zerebrovaskulärer Insult

Während das PFO in den meisten Fällen asymptomatisch und unentdeckt bleibt, wurden potenziell lebensbedrohliche Komplikationen mit einem PFO in Zusammenhang gebracht. Seit der ersten Annahme einer paradoxen Embolie durch das PFO zur Korrelation einer tiefen Beinvenenthrombose und eines zerebrovaskulären Insults durch Julius Cohnheim 1877 [2] und der Bestätigung durch Moritz Litten 1880 [3] konnten zahlreiche Fallberichte dieses klinische Phänomen bestätigen [4]. Klinische Fallkontrollstudien haben die Assoziation zwischen der Präsenz eines PFO und dem Risiko eines zerebrovaskulären Insultes bekräftigt und damit das mutmaßliche Ursache-Wirkungs-Prinzip der paradoxen Embolie erhärtet (positive Assoziation OR 6,0; 95 %-CI: 3,7–9,7) [5]. Neben der Assoziation zwischen dem Vorhandensein eines PFO und dem Auftreten eines kryptogenen Hirnschlags (PFO OR 1,83; 95 %-CI: 1,25–2,66) waren speziell Patienten mit begleitendem Vorhofseptumaneurysma (OR 4,96; 95 %-CI: 2,37–10,39) [5, 6], mit zunehmender anatomischer [7] und physiologischer Größe des PFO [8], sowie permanentem Rechts-Links-Shunt unter Ruhebedingungen [9] einem erhöhten Risiko ausgesetzt. Die Plausibilität der Assoziation zwischen PFO und Hirnschlag wird durch zahlreiche Fallberichte mit direktem Nachweis thrombotischen Materials im PFO, durch das sogenannte „Economy-Class-Syndrom“ mit Auftreten von Hirnschlägen bei Patienten mit PFO und tiefer Venenthrombose nach Langstreckenflügen sowie durch das erhöhte Risiko zerebrovaskulärer Insulte [10] oder Myokardinfarkte

Tabelle 1: Echokardiographische Kriterien eines Hochrisiko-PFOs

– PFO mit Vorhofseptumaneurysma
– Großes PFO (anatomische oder funktionelle Größe)
– PFO mit Valvula Eustachii oder Chiari-Netzwerk
– PFO und vorherige zerebrovaskuläre Ereignisse
– PFO und begleitende Thrombophilie
– PFO und Drucküberlastung des rechten Vorhofs

[11] bei Patienten mit Lungenembolie in Anwesenheit eines PFOs untermauert.

Diagnostik des PFO

Die Echokardiographie ist der Goldstandard in der nicht-invasiven Diagnostik des offenen Foramen ovale. Die transösophageale Echokardiographie (TÖE) mit Kontrastmittel ist in ihrer diagnostischen Präzision der transthorakalen Untersuchung (TTE) überlegen [12] und kann neben der Sicherung der Diagnose unter anderem auch wichtige Informationen zur atrialen und septalen Anatomie liefern (Vorhofseptumaneurysma, Valvula Eustachii, Chiari-Netzwerk usw.). Echokardiographische Kriterien, die ein PFO mit erhöhtem Risiko kennzeichnen, umfassen neben der direkten Größe des PFO-Kanals [7, 8, 13] das Ausmaß und die Größe des Shunts auf Vorhofebene [7, 14] sowie die Anwesenheit eines Vorhofseptumaneurysmas [5] oder einer Valvula Eustachii [15] (Tab. 1).

Neben der Echokardiographie haben sich weitere diagnostische PFO-Screening-Methoden etabliert und umfassen neben der intrakardialen Echokardiographie [16] die transkranielle Doppler-Sonographie [17], die kardiale Magnetresonanztomographie [18], die Herzkatheteruntersuchung mit Kontrastmittelinjektion und direkter Sondierung des PFO wie auch den Ohr-Oxymetrie-Test [19].

Interventioneller Verschluss des persistierenden Foramen ovale

Der perkutane PFO-Verschluss wird heutzutage meist als ambulante Routineprozedur unter Einsatz unterschiedlicher Verschlusssysteme durchgeführt. Die Amplatzer-Technologie (St. Jude Medical, Plymouth, MN, USA) ist marktführend (Abb. 1). Im Gegensatz zur perkutanen Behandlung des ASDs ist beim PFO-Verschluss keine Größenmessung mit Ballon notwendig. Die meisten Verschlusssysteme weisen ein Doppel-Scheiben-Design auf. Peri-prozedurale Komplikationen sind in erfahrenen Zentren selten und umfassen Perikardtamponade (0,2 %; 95 %-CI: 0,1–0,2), zerebrovaskuläre Ereignisse (0,2 %; 95 %-CI: 0,0–0,3) und Embolisationen der Occluder (0,1 %; 95 %-CI: 0,0–0,2). Am häufigsten sind passagere Arrhythmien (1,7 %; 95 % CI: 1,0–2,5) und vaskuläre Komplikationen (1,3 %; 95 %-CI: 0,9–1,7) [20].

Der Eingriff dauert nur wenige Minuten. Die Patienten können nach 1–2 Stunden wieder ohne Einschränkungen ihren Tätigkeiten inklusive Sport nachgehen. In der Regel wird eine duale Plättchenhemmung mit niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (100 mg tägl.) für 5–6 Monate und Clopidogrel (75 mg tägl.) für 1–3 Monate empfohlen. Daneben sollte bis zur vollständigen Endothelialisation des PFO-Occluders einige Monate eine Endokarditisprophylaxe eingehalten werden. Etwa 6 Monate nach erfolgreichem PFO-Verschluss wird eine er-

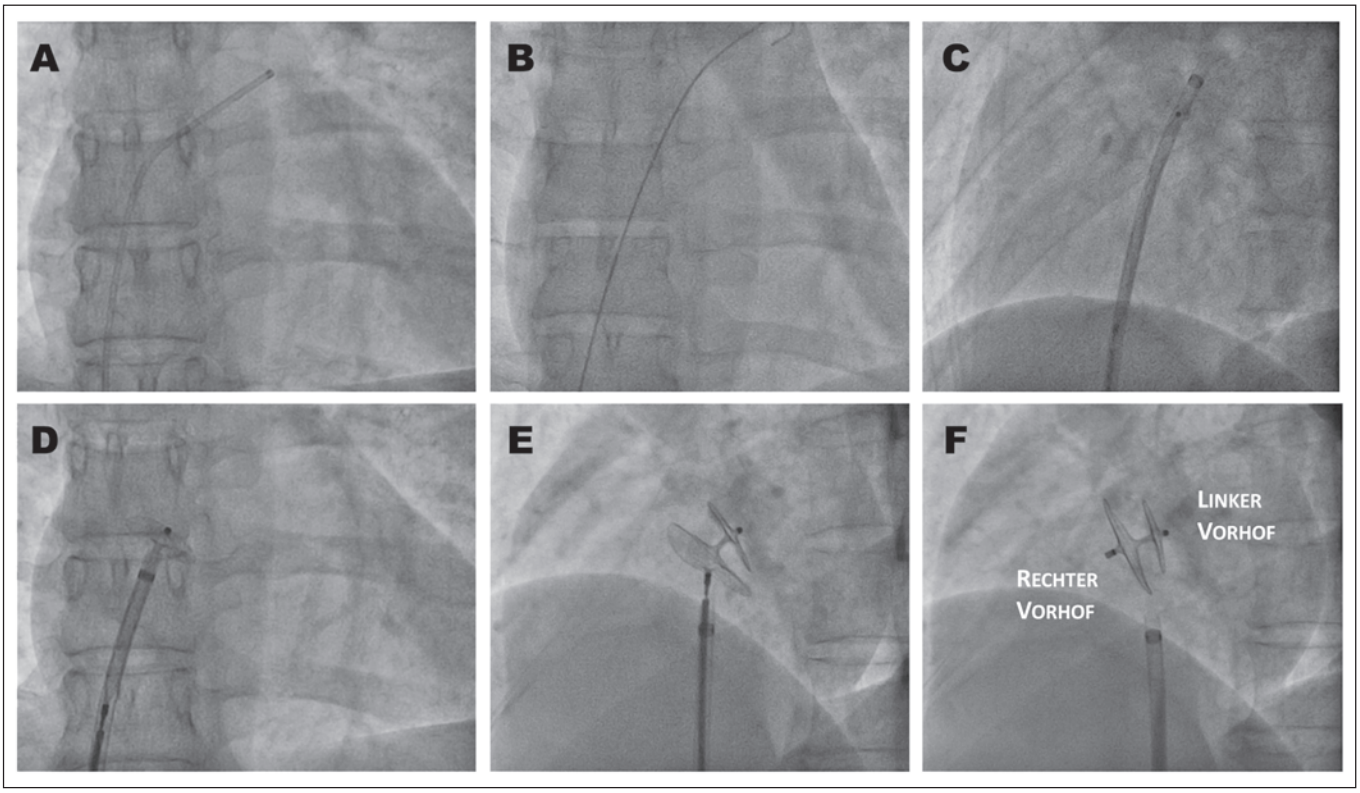


Abbildung 1: Perkutane Implantation eines Amplatzer-PFO-Occluders. **A:** Aufsuchen des PFO mit einem Multipurpose-Katheter, falls Draht nicht von allein dahin findet; **B:** Platzieren eines Standard-Drahtes im linken Vorhof; **C:** Platzieren der Einführungsschleuse im linken Vorhof; **D:** Freisetzen der linksatrialen Scheibe eines Amplatzer-PFO-Occluders; **E:** Unter Rückzug der Schleuse Freisetzen der rechtsatrialen Scheibe zum Zusammenpressen von Septum primum und Septum secundum; **F:** Absetzen des Amplatzer-PFO-Occluders.

Tabelle 2: Charakteristika und Ergebnisse randomisierter Studien – PFO-Verschluss vs. medikamentöse Therapie

	Studiendesign				Baseline		Beobachtungszeit			
Studie	**Intervention**	**System**	**Patienten (n)**	**Beobachtungs-zeit (Monate)**	**VSA (%)**	**Signifikanter Shunt (%)**	**Schlag-anfall (%)**	**TIA (%)**	**Tod (%)**	**VHF (%)**
CLOSURE I	PFO-Verschluss Med. Therapie	STARFlex	447 462	24,0	36,6	52,9 3,1	2,9 4,1	3,1 0,9	0,5 0,7	5,2
RESPECT	PFO-Verschluss Med. Therapie	Amplatzer	499 481	31,2	35,6	76,0 3,3	1,8 1,5	1,4 1,2	0,6 1,5	3,0
PC Trial	PFO-Verschluss Med. Therapie	Amplatzer	204 210	48,6	23,7	65,5 2,4	0,5 3,3	2,5 0	1,0 1,0	2,9

VSA: Vorhofseptumaneurysma; VHF: Vorhofflimmern; TIA: Transiente ischämische Attacke

neute TÖE mit Kontrastmittel empfohlen, um etwaige residuelle Shunts oder auch Thromben am Device identifizieren zu können. Diese sind im TTE schwierig zu erkennen. Bei komplettem Verschluss des PFO und unauffälligem Device kann jegliche antithrombotische oder antiaggregatorische Medikation, sofern nicht anderwertig indiziert, abgesetzt werden. Weitere Kontrollen sind danach nicht mehr notwendig.

Ergebnisse aus randomisierten Studien (Tab. 2)

CLOSURE I

Die Fragestellung, ob der interventionelle Verschluss des PFO einer medikamentösen Therapie in der Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfälle überlegen ist, wurde erstmalig in der multizentrischen, randomisierten CLOSURE-I-Studie untersucht [21]. Während der PFO-Verschluss mit einem speziellen Verschlusssystem (STARFlex, NMT Medical, Boston, MA, USA) vorgegeben war, oblag die medikamentöse Therapie mit Marcoumar (Ziel INR 2–3), Acetylsalicylsäure 325 mg/Tag oder beiden Medikamenten der Entscheidung des behandelnden Neurologen. Zwischen 2003 und 2008 schloss die Studie 909 Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren ein. Einschlusskriterien waren ein bereits vorangegangener kryptogener Hirnschlag oder eine transiente ischämische Attacke (TIA) bei echokardiographischem Nachweis eines PFO. Patienten wurden 1:1 entweder der Verschlussgruppe (447 Patienten) oder der medikamentösen Gruppe (462 Patienten) zugeordnet. Nach 2 Jahren Beobachtungszeit betrug die kumulative Inzidenz des kombinierten primären Endpunkts (Hirnschlag oder TIA innerhalb der ersten 2 Jahre, Tod jeglicher Genese während der ersten 30 Tage oder Tod mit neurologischer Ursache zwischen 31 Tagen und 2 Jahren) 5,5 % in der Verschlussgruppe und 6,8 % in der Gruppe der medikamentösen Therapie (adjusted HR 0,78; 95 %-CI: 0,45–1,35; p = 0,37). Die Ereignisraten während dieser 2 Jahre waren gering und betrugen 2,9 % und 3,1 % für den Hirnschlag (p = 0,79), 3,1 % und 4,1 % für TIA (p = 0,44). Todesfälle traten nicht auf. Die häufigsten Komplikationen waren bedingt durch Hämatome oder Blutungsereignisse (3,2 %). Die effektive Verschlussrate betrug 86 % nach 6 Monaten und 87 % nach 2 Jahren. Thrombotische Auflagerungen auf dem Verschlussschirm wurden bei 1,1 % der Patienten verzeichnet und bei 2 Patienten für einen erneuten Hirnschlag verantwortlich gemacht. Zusätzlich war der Verschluss des PFO mit dem STARFlex-PFO-Occluder mit einer fast 8-fach erhöhten Rate von Vorhofflimmerereignissen verbunden (5,7 % vs. 0,7 %; p < 0,001).

PC-Studie

Die PC-Studie wurde ebenfalls als multizentrische Studie durchgeführt und konnte zwischen Februar 2000 und Februar 2009 in 29 internationalen Zentren insgesamt 414 Patienten mit Schlaganfall oder peripherer Embolie und begleitendem PFO rekrutieren [22]. Patienten wurden 1:1 randomisiert zu einer Therapie mit dem Amplatzer-PFO-Occluder (204 Patienten) oder einer medikamentösen Therapie (210 Patienten). Das mittlere Alter der Patienten betrug 44 Jahre und 24 % der Patienten hatten neben dem PFO ein Vorhofseptumaneurysma. Nach insgesamt 845 (Verschlussgruppe) und 835 (medikamentöse Behandlung) Patientenjahren wurde der vordefinierte kombinierte primäre Endpunkt aus Tod, erneutem Schlaganfall, TIA oder peripherer Embolie in 7 Patienten der Verschlussgruppe und 11 Patienten in der Medikamenten-Gruppe beobachtet (3,4 % vs. 5,2 %; HR 0,63; 95 %-CI: 0,24–1,62; p = 0,34). Mittels Bildgebung objektivierte Schlaganfallrezidive wurden bei einem Patienten in der Verschlussgruppe und 5 Patienten der Medikamenten-Gruppe verzeichnet (0,5 % vs. 2,4 %; HR = 0,20; 95 %-CI: 0,02–1,72; p = 0,14). Angepasst an die Definition des Schlaganfalls der RESPECT-Studie wurden im Rahmen des PC-Trials ein Patient in der Verschlussgruppe und 7 Patienten in der Medikamenten-Gruppe mit einem Schlaganfallrezidiv identifiziert (HR = 0,14; 95 %-CI: 0,02–1,17; p = 0,07). Die PC-Studie bestätigte die Sicherheit und Effektivität der Behandlung mit dem Amplatzer-PFO-Occluder mit einer geringen Rate an prozeduralen Komplikationen (1,5 %). Vorhofflimmern war numerisch häufiger im Vergleich zur medikamentösen Therapie (2,9 % vs. 1,0 %; p = 0,17).

RESPECT

In der RESPECT-Studie wurden 980 Patienten in insgesamt 69 Institutionen im Zeitraum zwischen 2003 und 2011 rekrutiert und 1:1 randomisiert zu einem PFO-Verschluss mit dem Amplatzer-PFO-Occluder (499 Patienten) oder einer medikamentösen Therapie (481 Patienten) [23]. Patienten in der medikamentösen Gruppe wurden mit Acetylsalicylsäure (46,5 %), Vitamin-K-Antagonisten (25,2 %), Clopidogrel (14,0 %), Acetylsalicylsäure und Clopidogrel (6,2 %) sowie Acetylsalicylsäure und Dipyridamol (8,1 %) behandelt. Bei einem mittleren Alter von 46 Jahren hatten alle Patienten als Voraussetzung für den Studieneinschluss einen kryptogenen Hirnschlag erlitten (die Hälfte der Patienten hatte einen gro-

ßen zerebralen Insult mit einer Läsion > 1,5 cm) und ein begleitendes PFO. Während des Beobachtungszeitraums von maximal 8,1 Jahren zeigte sich, durch einen Unterschied in der Anzahl von Studienabbrechern, eine längere Beobachtungsdauer in der PFO-Verschlussgruppe im Vergleich zur medikamentösen Behandlungsgruppe (1375 Patientenjahre vs. 1184 Patientenjahre; p = 0,009). Der PFO-Verschluss mit dem Amplatzer-Occluder war auch in dieser Studie eine sichere Prozedur mit hohem technischen (99,1 %) und prozeduralen Erfolg (96,1 %) und einer niedrigen Komplikationsrate (Blutungsereignisse 1,6 % [Verschlussgruppe] vs. 1,9 % [medikamentöse Gruppe]; p = 0,81). Sechs Monate nach der Implantation zeigte sich ein kompletter Verschluss des PFO oder ein nur trivialer Rest-Shunt in 94 % der Patienten.

Der primäre Endpunkt der Studie (Schlaganfallrezidiv oder postprozeduraler Tod innerhalb von 30 Tagen nach der Implantation oder 45 Tage nach der Randomisation) konnte bei 9 Patienten der PFO-Verschlussgruppe und bei 16 Patienten der medikamentösen Gruppe beobachtet werden (HR 0,49; 95 %-CI: 0,22–1,11; p = 0,08). In einer „Per-Protocol-Analyse“ (HR 0,37; 95 %-CI: 0,14–0,96; p = 0,03) sowie der „As-Treated-Analyse“ (HR 0,27; 95 %-CI: 0,10–0,75; p = 0,007) konnte jeweils eine signifikante Risikoreduktion zugunsten des PFO-Verschlusses gezeigt werden. Speziell Patienten aus der Hochrisiko-PFO-Gruppe mit großem interatrialen Shunt (0,8 % vs. 4,3 %; p = 0,012) und Vorhofseptumaneurysma (1,1 % vs. 5,3 %; p = 0,016) zeigten einen signifikanten Nutzen zugunsten des PFO-Verschlusses mit Trends für eine relevante statistische Interaktion (Shuntgröße $p_{interaction}$ = 0,07 respektive Vorhofseptumaneurysma $p_{interaction}$ = 0,10). Zusätzlich zeigte eine exploratorische Analyse, dass der Anteil der Rezidiv-Hirnschläge, die in großen Läsionen resultierten, in der Medikamentengruppe höher als in der Schirmverschlussgruppe ausfiel (69 % vs. 14 %; p = 0,06). Im Gegensatz zum STARFlex-Occluder der CLOSURE-I-Studie zeigten sich weder in der PC- noch in der RESPECT-Studie thrombotische Auflagerungen auf dem Amplatzer-Device und eine lediglich um das 2–3-Fache erhöhte Rate an Vorhofflimmerepisoden verglichen zur medikamentösen Therapie (3,0 % vs. 1,5 %; p = 0,13).

Berechnet man, anhand der beobachteten Ereignisraten der RESPECT-Studie, die Anzahl von Patienten, die einem PFO-Verschluss mit dem Amplatzer-PFO-Occluder unterzogen werden müssen, um einen Hirnschlag zu verhindern („number needed to treat“, NNT), beläuft sich diese auf 70 Patienten im Verlauf über 2 Jahre und auf 24 Patienten über 5 Jahre.

Schlussfolgerung

Die bisher durchgeführten randomisierten Studien zeigen konsistent einen Trend zugunsten einer Reduktion von Schlaganfallrezidiven sowie einen effektiven Verschluss des PFOs. Zudem deuten die Ergebnisse auf relevante Unterschiede zwischen den einzelnen PFO-Occluder-Systemen sowohl bezüglich Effektivität des Verschlusses, thrombogenen Eigenschaften und Häufigkeit von Vorhofflimmern hin.

Vor dem Hintergrund des Schweregrades des Endpunktes Hirnschlag, der Konsistenz der Resultate in allen Studien, des hohen Nutzens vor allem bei Hochrisikogruppen (PFO und ASA, PFO und großer Shunt), sowie der Einfachheit und des geringen Risikos des Eingriffs hat sich die Datenlage zugunsten des Schirmverschlusses verschoben. Dies bestätigt eine kürzlich publizierte Studie mit zufälliger Zuteilung von Patienten zum Schirmverschluss oder zu einer medikamentösen Therapie und einem Verlauf über 10 Jahre oder mehr [24]. Sie hatte eine signifikante Mortalitätsreduktion durch den Schirmverschluss gezeigt. Derzeit stehen Arzt und Patient vor der Entscheidung zwischen einem einfachen und komplikationsarmen Eingriff (Schirmverschluss) und einer lebenslangen Blutverdünnung, deren Risiko mit zunehmendem Alter steigt. Beim Schirmverschluss kommt es zudem gelegentlich zur subjektiven Verbesserung des Befindens (weniger Kopfschmerzen, bessere Leistungsfähigkeit, weniger Schlaf-Apnoe), die von einer medikamentösen Behandlung nicht zu erwarten ist. Es liegt nahe, die zur Verfügung stehenden Daten der randomisierten Studien in Meta-Analysen zusammenzufassen um die Aussagekraft zu erhöhen.

Fragen zum Text

1) Welche Eigenschaften charakterisieren ein Foramen ovale?
   a) Das Foramen ovale wird durch das muskuläre Septum primum und das fibröse Septum secundum gebildet.
   b) Das Foramen ovale führt zu einem physiologischen Rechts-Links-Shunt während der Fötalphase.
   c) In der frühen postnatalen Phase kommt es durch die Aufnahme der Lungenfunktion zum Anstieg des rechtsatrialen Drucks.
   d) In etwa 30 % der Fälle lässt sich ein persistierendes Foramen ovale in der postembryonalen Phase nachweisen.

2) Welche PFO-Screening-Methoden konnten sich in der klinischen Routine etablieren?
   a) Transkranielle Doppler-Sonographie
   b) Transösophageale Echokardiographie
   c) Dobutamin-Stressdiagnostik
   d) Zerebrale Perfusionsszintigraphie

3) Ein Hochrisiko-PFO ist charakterisiert durch:
   a) ein persistierendes Chiari-Netzwerk
   b) einen permanenten Rechts-Links-Shunt
   c) Drucküberlastung im portalen Kreislauf
   d) vorangegangene zerebrovaskuläre Ereignisse

4) Der interventionelle PFO-Verschluss ist:
   a) die Therapie der Wahl beim thrombotischen, zerebrovaskulären Insult
   b) in erfahrenen Zentren ein ambulanter Eingriff mit hoher Erfolgsquote
   c) gebunden an eine lebenslange duale Plättchentherapie
   d) verbunden mit einer geringen Komplikationsrate

Lösung siehe Seite 376

Interessenkonflikt

BSW erhielt Forschungsförderungen durch Abbott, Boston Scientific, Biosensors, Cordis, Edwards Lifesciences, Medtronic und St Jude und Vortragshonorare von Abbott, Astra

Zeneca, Boston Scientific, Biosensors, Cordis, Edwards Lifesciences, Eli Lilly, Medtronic und St Jude.

BM erhielt Forschungsförderungen von Abbott, Cordis, Medtronic und St. Jude und Vortragshonorare von St. Jude.

SS hat keine relevanten Interessenkonflikte.

Literatur:

1. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 1984; 59: 17–20.

2. Cohnheim J. Thrombose und Embolie: Vorlesung über allgemeine Pathologie. Hirschwald, Berlin (Publishers), 1877.

3. Litten M. Pathologisch-anatomische Beobachtungen I. Über einen Fall von infiltriertem Leberkrebs, nebst epikritischen Bemerkungen II. Über embolische Muskelveränderung und die Resorption toter Muskelfasern. Virchow Archiv 1880; 80: 269–95.

4. Pilgrim T, Meier B, Khattab AA. Death by patent foramen ovale in a soccer player. J Invasive Cardiol 2013; 25: 162–4.

5. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. Neurology 2000; 55: 1172–9.

6. Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. N Engl J Med 2007; 357: 2262–8.

7. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, Quehenberger F. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. Am J Med 2000; 109: 456–62.

8. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. Stroke 1994; 25: 582–6.

9. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, et al. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. Stroke 2000; 31: 2407–13.

10. 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.

11. Stortecky S, Cook S, Meier B, Togni M. Patent foramen ovale: a culpable pathway for myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1923.

12. Thanigaraj S, Valika A, Zajarias A, et al. Comparison of transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of right-to-left atrial shunting using agitated saline contrast. Am J Cardiol 2005; 96: 1007–10.

13. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. Stroke 1998; 29: 944–8.

14. Stone DA, Godard J, Corretti MC, et al. Patent foramen ovale: association between the degree of shunt by contrast transesophageal echocardiography and the risk of future ischemic neurologic events. Am Heart J 1996; 131: 158–61.

15. Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17: 231–3.

16. Bartel T, Konorza T, Arjumand J, et al. Intracardiac echocardiography is superior to conventional monitoring for guiding device closure of interatrial communications. Circulation 2003; 107: 795–7.

17. Vigna C, Marchese N, Zanchetta M, et al. Echocardiographic guidance of percutaneous patent foramen ovale closure: head-to-head comparison of transesophageal versus rotational intracardiac echocardiography. Echocardiography 2012; 29: 1103–10.

18. Mohrs OK, Petersen SE, Erkapic D, et al. Diagnosis of patent foramen ovale using contrast-enhanced dynamic MRI: a pilot study. AJR Am J Roentgenol 2005; 184: 234–40.

19. Billinger M, Schwerzmann M, Rutishauser W, et al. Patent foramen ovale screening by ear oximetry in divers. Am J Cardiol 2013; 111: 286–90.

20. Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, et al. Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: Meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies. Catheter Cardiovasc Interv 2013; DOI: 10.1002/ccd. [Epub ahead of print].

21. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. N Engl J Med 2012; 366: 991–9.

22. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. N Engl J Med 2013; 368: 1083–91.

23. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. N Engl J Med 2013; 368: 1092–100.

24. 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.

Fachkurzinformation zur 1. Umschlagseite (Cover-Corner) und zum Beitrag auf Seite 380

Atorvalan 10 mg-Tabletten, Atorvalan 20 mg-Tabletten, Atorvalan 40 mg-Tabletten, Atorvalan 80 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg, 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium). **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Natriumcarbonat, Maltose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. *Tablettenüberzug:* Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Triethylcitrat, Polysorbat 80, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** ***Hypercholesterinämie:*** Die Anwendung von Atorvalan ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvalan ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. ***Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen:*** Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Atorvalan ist kontraindiziert bei Patienten – mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, – mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwertes, – in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer. ATC-Code: C10AA05 **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **update:** 06.2013

22. Bad Berkaer Kardiologie-Symposium

17.–18. Januar 2014 • Zentralklinik Bad Berka

Zentralklinik Bad Berka



NEU Freitag ganztägiges Programm mit Fallbesprechungen mit TED-Abstimmung, parallelen Industriesymposien und wissenschaftlichen Sitzungen

Schwerpunktthemen

- Nicht-invasive diagnostische Verfahren
- Neueste Entwicklungen in der medikamentösen und konservativen Therapie
- Neueste invasive, interventionelle sowie chirurgische diagnostische und therapeutische Fragen
- Im Speziellen: Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen, Koronare Herzerkrankung

Mit Workshopprogramm für MTA-Personal • 18. Januar 2014

WWW.KARDIOLOGIE-SYMPOSIUM.DE

Fallbericht: Schwere Furosemid-induzierte Hypokaliämie mit Rhabdomyolyse

W. Ruisz[1], C. Stöllberger[2], J. Finsterer[2], F. Weidinger[2]

Aus dem [1]KH Hietzing und dem [2]KH Rudolfstiftung, Wien

Einleitung

Über chronischen Furosemid-Abusus als Ursache für eine Hypokaliämie wird sporadisch in der Literatur berichtet [1–5]. Extreme Furosemid-induzierte Hypokaliämie mit einem Serumkaliumspiegel von 1,1 mmol/l ist selten und zumeist mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen assoziiert [6–8].

Fallbericht

Eine 22 Jahre alte Krankenschwester wurde wegen Myalgien seit 10 Tagen, Erbrechen und Durchfall seit 4 Tagen und allgemeiner Schwäche und Schwindel seit 3 Tagen stationär aufgenommen. Anamnestisch berichtet sie über einen Mb. Raynaud und ein Restlesslegs-Syndrom seit 9 Jahren, sie gibt an, dass sie keine Medikamente eingenommen habe. Die Familienanamnese war in Hinblick auf Nieren- und Muskelerkrankungen negativ.

Die klinische Untersuchung zeigte eine junge Frau mit 160 cm Körpergröße, 46 kg Körpergewicht und einem Body-mass-Index von 18, die übrige physikalische Krankenuntersuchung war normal, sie zeigte keine Abnormitäten im Hautturgor. Die Laborteste zeigten eine schwere Hypokaliämie mit einem niedrigsten Wert von 1,1 mmol/l, eine leichte Hyponatriämie, eine metabolische Alkalose, eine leichte Niereninsuffizienz und eine CK-Erhöhung (Tab. 1). Die Harnelektrolyte am Tag 2 nach Krankenhausaufnahme zeigten eine herabgesetzte Kaliumexkretion (9 mmol/l, Normalwert 20–80 mmol/l) und eine herabgesetzte Exkretion von Natrium (29 mmol/l, normal 54–150 mmol/l). Die Schilddrüsenfunktionstests waren normal. Das EKG zeigte ST-Abnormitäten (Abb. 1). Das QT-Intervall war verlängert und betrug 670 msec am Aufnahmetag und 405 msec am Tag 3 nach Krankenhausaufnahme.

Da die Hypokaliämie und Alkalose nicht durch die gastrointestinalen Probleme der Patientin erklärt werden konnten, wurde sie gefragt, ob sie in der letzten Zeit Diuretika eingenommen habe. Sie gab zu, dass sie 250 mg Furosemid pro Tag in den letzten 4 Monaten eingenommen hatte, um die Form ihrer Muskeln zu verbessern und sportlicher auszusehen. Sie gab an, dass sie die Tabletten von einem Kollegen bekommen hat, der das gleiche Fitnessstudio wie sie besuchte. Wir diagnostizierten eine Furosemid-induzierte Hypokaliämie und Rhabdomyolyse.

Die enterale und parenterale Substitution von Kalium, Natrium und Magnesium wurde begonnen, darauf normalisierten sich die Serumelektrolyte innerhalb von 4 Tagen. Die Patientin wurde 7 Tage lang telemetrisch überwacht und zeigte keine Arrhythmien. Die CK-Werte normalisierten sich nach 2 Wochen und die Myalgien gingen ebenfalls langsam zurück. Bei der psychiatrischen Untersuchung wurde eine Anpassungsstörung diagnostiziert und Psychotherapie empfohlen. Die Echokardiographie zeigte keine kardialen Abnormitäten und das Elektrokardiogramm normalisierte sich. Nach 7 Tagen wurde die Patientin beschwerdefrei entlassen.

Tabelle 1: Laborwerte

Parameter	Normwert	Tag 1 12:02	Tag 1 22:58	Tag 2 05:47	Tag 2 21:38	Tag 3 07:42	Tag 3 18:10	Tag 5 09:45	Tag 7 10:42	Tag 8 08:08	Tag 15 12:21
BUN	9,0–20,0 mg/dl	25	21	21	NM	12	9	4	6	8	14
Kreatinin	–1,1 mg/dl	1,64	1,15	NM	NM	0,87	1,00	0,74	0,80	0,84	0,81
GFR	> 90 ml/min/1,73 m	42	63	NM	NM	87	74	104	95	90	94
Natrium	136,0–145,0 mmol/l	130	129	132	132	138	136	137	140	140	139
Kalium	3,3–5,1mmol/l	1,1	1,6	1,5	1,4	1,7	2,8	4,5	5,4	4,9	5,0
Chlorid	98,0–106,0 mmol/l	90	92	97	98	101	97	100	NM	NM	99
Kalzium	2,1–2,7 mmol/l	2,66	2,0	2,0	2,0	2,1	2,0	2,1	NM	NM	2,8
pH	7,33–7,42	7,549	7,514	7,468	7,454	7,357	7,453	7,467	NM	NM	7,371
HCO_3^-	22–26 mmol/l	31,4	28,6	29,0	28,4	25,3	30,9	33,3	NM	NM	29.0
P_{CO_2}	38–42 mmHg	36,1	34,2	40,9	42,3	52,1	48,0	35,7	NM	NM	57,0
CPK	–144,0 U/l	15.966	13.143	11.570	NM	9882	12043	5703	1867	1070	102
Leukozyten	4,0–9,0/nl	18,1	NM	NM	NM	9,5	8,9	NM	NM	5.5	5.9
Erythrozyten	4,0–5,2/pl	5,19	NM	NM	NM	3,28	3,48	NM	NM	3,54	3,55
Hämoglobin	12,0–16,0 g/dl	16,6	NM	NM	NM	10,4	11,2	NM	NM	11,4	12,1
Hämatokrit	38,0–48,0 %	42,7	NM	NM	NM	27,8	29,6	NM	NM	35,0	35,2

NM: nicht gemessen (not measured)

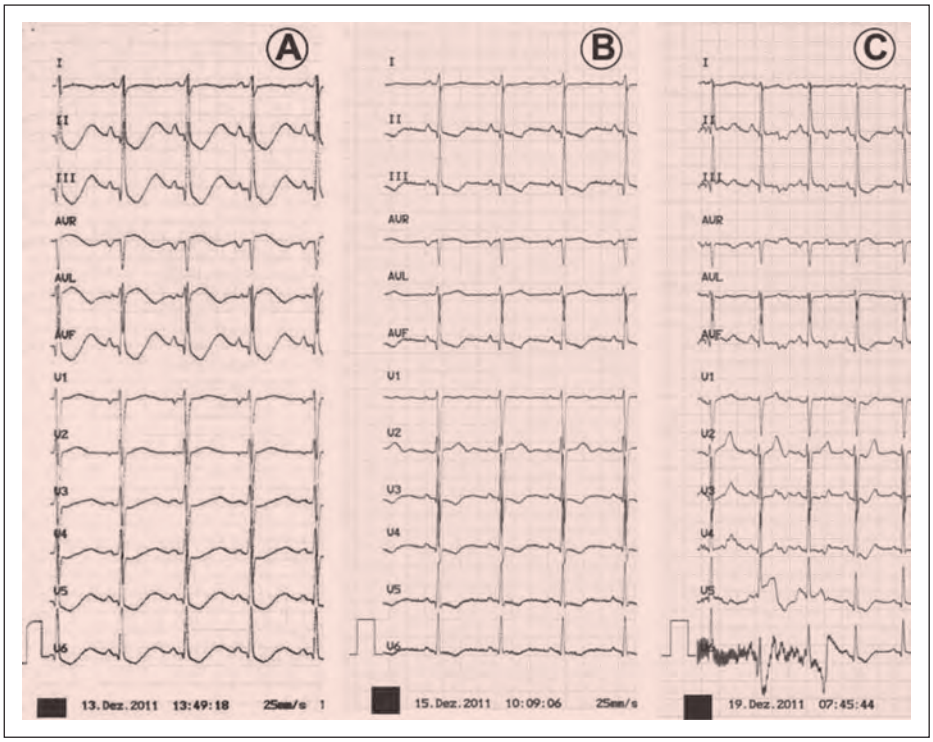


Abbildung 1: EKG am Aufnahmetag **(A)**, am 3. Tag **(B)** und am 7. Tag **(C)**. Auffallend ist ein Rückgang der Repolarisationsstörungen und der QT-Verlängerung.

Diskussion

Der Fall ist aus folgenden Gründen interessant: Es ist extrem selten, dass Serumkaliumspiegel < 2 mmol/l absinken und dass diese niedrigen Kaliumspiegel ohne Herzrhythmusstörungen toleriert werden. Berichte aus der Literatur zeigen, dass eine schwere Hypokaliämie mit Herz-Kreislaufstillstand und der Notwendigkeit der kardiopulmonalen Reanimation assoziiert ist [6]. Dass unsere Patientin trotz ausgeprägter Hypokaliämie keine Arrhythmien entwickelt hat, kann einerseits durch ihr gesundes Herz erklärt werden, andererseits durch die langsame Entwicklung der Hypokaliämie und möglicherweise durch unbekannte genetische protektive Faktoren [9].

Furosemid-induzierte Hypokaliämie, auch genannt „Pseudo-Bartter-Syndrom“, wird hauptsächlich unter jungen Frauen, die in Institutionen des Gesundheitswesens arbeiten, gefunden, wie auch bei unserer Patientin. Sie haben die Möglichkeit, den eindrucksvollen Effekt von Diuretika zu beobachten und einen leichteren Zugang zu Diuretika als Personen, die außerhalb von Gesundheitseinrichtungen arbeiten [1–5]. Motivation für geheime Furosemid-Einnahme ist die Absicht, Gewicht zu verlieren, Ödeme zu vermeiden oder, wie bei unserer Patientin, die Form des Körpers zu verändern. Furosemid kann auch unbeabsichtigt als undeklarierter Bestandteil von „Gesundheitstees“ zu Hypokaliämie führen [10].

Normalerweise sind aufwendige diagnostische Maßnahmen notwendig, um die Diagnose einer Furosemid-induzierten Hypokaliämie zu sichern. In diesem Zusammenhang war unser Vorgehen, nämlich die Patienten früh im diagnostischen Prozess mit unserer Vermutung zu konfrontieren, sinnvoll.

Neurologische Manifestationen der Hypokaliämie umfassen Paralyse und Rhabdomyolyse [11–13]. Die Rhabdomyolyse bei der Hypokaliämie bleibt entweder asymptomatisch oder manifestiert sich klinisch in Form von Muskelschmerzen, Krämpfen und Schwäche. Ursache der Rhabdomyolyse bei der Hypokaliämie ist vermutlich eine Ischämie der Muskulatur. Physiologischerweise bedingt eine Erhöhung des Kaliumspiegels, z. B. infolge von Anstrengung, eine Vasodilatation und erhöht den muskulären Blutfluss [14]. Bei Hypokaliämie ist der Anstieg des Serumkaliums verunmöglicht und das führt zu einer relativen Ischämie, Muskelkrämpfen und bei schwerem Kaliummangel zu Muskelnekrose und Rhabdomyolyse [14]. Als weitere Mechanismen werden Myozyten- oder Membrandysfunktionen postuliert, die zu einem Zusammenbruch des Muskelmetabolismus oder zu Undichtigkeiten der Muskelmembran führen [15].

Bei unserer Patientin ist unklar, ob eine Prädisposition zu Hypokaliämie oder Rhabdomyolyse vorliegt. Erkrankungen, die zur Hypokaliämie führen, wie Gitelmann-Syndrom, Bartter-Syndrom, Andersen-Tawil-Syndrom, renale tubuläre Azidose oder periodische hypokalämische Paralyse, wurden durch negative Familienanamnese, das Fehlen eines periodischen Auftretens und das Fehlen von Hypomagnesiämie, Hypokalzämie und Azidose ausgeschlossen [16, 17].

Die Hyponatriämie der Patientin kann allerdings nicht durch Furosemid-Einnahme erklärt werden, da Furosemid eher zu einer Hypernatriämie führt. Vermutlich haben weitere unbekannte Faktoren zur Hyponatriämie beigetragen.

Konklusion

Dieser Fall zeigt, dass eine Furosemid-induzierte schwere Hypokaliämie auch ohne Arrhythmien auftreten kann, dass sie ohne Folgeschäden überlebt werden und von Rhabdomyolyse begleitet werden kann. Chronischer Furosemid-Abusus muss auch bei Untergewichtigen als Ursache einer Hypokaliämie in Erwägung gezogen werden, insbesondere, wenn eine psychische Instabilität vorliegt oder eine berufliche Tätigkeit in Institutionen des Gesundheitswesens.

Literatur:

1. Rosenblum M, Simpson DP, Evenson M. Factitious Bartter's syndrome. Arch Intern Med 1977; 137: 1244–5.

2. Colussi G, Rombolà G, Airaghi C, et al. Pseudo-Bartter's syndrome from surreptitious diuretic intake: differential diagnosis with true Bartter's syndrome. Nephrol Dial Transplant 1992; 7: 896–901.

3. Sekine K, Kojima I, Fujita T, et al. Factitious Bartter's syndrome induced by surreptitious intake of furosemide. Endocrinol Jpn 1982; 29: 653–7.

4. Katz FH, Eckert RC, Gebott MD. Hypokalemia caused by surreptitious self-administration of diuretics. Ann Intern Med 1972; 76: 8590.

5. Rodman JS, Reidenberg MM. Symptomatic hypokalemia resulting from surreptitious diuretic ingestion. JAMA 1981; 246: 1687–9.

6. Seidler T, Jacobshagen C, Bauer M, et al. Distribution of potassium levels on admission for CPR – severe hypokalaemia with dysmorphophobic eating disorders. Resuscitation 2011; 82: 535–7.

7. Unuma K, Tojo A, Harada K, et al. Autopsy report on pseudo-Bartter syndrome with renal

calcification induced by diuretics and diet pills. BMJ Case Rep 2009; pii: bcr12.2008.1380.

8. Aravena C, Salas I, Tagle R, et al. Hypokalemia, hypovolemia and electrocardiographic changes due to furosemide abuse. Report of one case. Rev Med Chil 2007; 135: 1456–62.

9. Gennari FJ. Hypokalemia. N Engl J Med 1998; 339: 451–8.

10. Numabe A, Ogata A, Abe M, et al. A case of pseudo-Bartter's syndrome induced by long-term ingestion of furosemide delivered orally through health tea. Nihon Jinzo Gakkai Shi 2003; 45: 457–63.

11. Rudolf J, Würker M, Neveling M, et al. Hypokalemic paralysis in furosemide therapy and simultaneous laxative abuse. Med Klin (Munich) 1999; 94: 391–4.

12. Kishore B, Thurlow V, Kessel B. Hypokalaemic rhabdomyolysis. Ann Clin Biochem 2007; 44: 308–11.

13. Pela I, Materassi M, Seracini D, et al. Hypokalemic rhabdomyolysis in a child with Bartter's syndrome. Pediatr Nephrol 2005; 20: 1189–91.

14. Knochel JP, Schlein EM. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. J Clin Invest 1972; 51: 1750–8.

15. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. Am J Med 1982; 72: 521–35.

16. Graziani G, Fedeli C, Moroni L, et al. Gitelman syndrome: pathophysiological and clinical aspects. QJM 2010; 103: 741–8.

17. Schepkens H, Hoeben H, Vanholder R, Lameire N. Mimicry of surreptitious diuretic ingestion and the ability to make a genetic diagnosis. Clin Nephrol 2001; 55: 233–7.

Korrespondenzadresse:
OA Dr. Wolfgang Ruisz
FA Innere Medizin, Kardiologie, Intensivmedizin
Abt. für Anästhesie, KH Hietzing
A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1
E-Mail: wruisz@gmail.com

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat

Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg-Spritzampullen, Pen/10 × 40 mg Pen, Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen, Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen, Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: – *Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen:* 1 Fertigspritze zu 0,2/0,4/0,6/0,8/1,0/0,8/1,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 20,00 mg/40,00 mg/60,00 mg/80,00 mg/100,00 mg/120,00 mg/150,00 mg, entsprechend ca. 2.000/4.000/6.000/8.000/10.000/12.000/15.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 500–1.000/1.000–2.000/1.500–3.000/2.000–4.000/2.500–5.000/3.000–6.000/3.750–7.500 aPTT) – *Lovenox 10 × 40 mg Pen:* 1 Pen zu 3,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium: mittleres Molgewicht ca. 4500) 400,00 mg, entsprechend ca. 40.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 10.000–20.000 aPTT), entsprechend 10 Einzeldosen zu 40 mg Enoxaparin-Natrium. Sonstiger Bestandteil: Benzylalkohol 45 mg/3 ml. – *Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:* 1 Ampulle zu 1,0 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca. 4500) 100,00 mg, entsprechend ca. 10.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 2.500–5.000 aPTT). – *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:* 1 Durchstichflasche zu 10,0 ml/3 ml enthält Enoxaparin-Natrium (niedermolekulares Heparin-Natrium; mittleres Molgewicht ca.4500) 100,00 mg/300,00 mg, entsprechend ca. 10.000/30.000 IE Anti-Faktor Xa* (ca. 2.500–5.000/7.500–15.000 aPTT) – * Die aPTT ist ein Maß für die gerinnungshemmende Wirkung, während die Anti-Xa-Aktivität die antithrombotische Wirkung widerspiegelt. Die Aktivität liegt zwischen 90 und 125 I.E. Anti-Faktor-Xa-Aktivität je Milligramm, berechnet auf die getrocknete Substanz. Das Verhältnis der Anti-Faktor-Xa-Aktivität zur Anti-Faktor-IIa-Aktivität liegt zwischen 3,3 und 5,3. Liste der sonstigen Bestandteile: – *Lovenox 20 mg/40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen, Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen, Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* Wasser für Injektionszwecke – *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* zusätzlich Natriumchlorid – *Lovenox 10 × 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:* Benzylalkohol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Lovenox 10 × 40 mg Pen; Lovenox 40 mg/60 mg/80 mg/100 mg/120 mg/150 mg Spritzampullen, Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche; Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:* Zur Behandlung tiefer Venenthrombosen und zur Therapie der Pulmonalembolie. Zur Behandlung der instabilen Angina pectoris und des nicht-transmuralen Myokardinfarkts. Zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts mit ST-Streckenhebung (STEMI). *Zusätzlich für Lovenox 100 mg/1 ml Ampullen:* Zur Antikoagulation bei Hämodialyse und Hämofiltration. *Zusätzlich für Lovenox 40 mg Spritzampullen/Lovenox 10 × 40 mg Pen:* Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Hochrisikopatienten. Zur Reisethromboseprophylaxe bei Personen mit hohem Risiko zur Entwicklung einer tiefen Venenthrombose, die nicht mit anderen Antikoagulantien behandelt werden. *Lovenox 20 mg Spritzampullen:* Zur Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit mittlerem Thromboembolierisiko. *Lovenox 100 mg/10 ml Stechampullen:* Zur Antikoagulation bei der Hämodialyse und Hämofiltration. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Heparin oder Heparin-Derivate, einschließlich anderer niedermolekularer Heparine, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Thrombozytopenie mit positivem In-vitro-Aggregationstest in der Gegenwart dieses niedermolekularen Heparins; Hämorrhagische Diathese, z.B. Purpura, Hämophilie, Patienten mit erhöhter Kapillarpermeabilität; aktive starke Blutungen und Zustände mit einem hohen Risiko für unkontrollierte Blutungen; Hämorrhagischer Insult, Enzephalomalazie, akute intrakranielle Blutungen; Operationen am Zentralnervensystem sowie am Auge, proliferative Retinopathia diabetica; Ulcus pepticum, Blutungen im Gastrointestinaltrakt; Blutungen in der Lunge, aktive Tuberkulose; schwere Leberinsuffizienz, Pankreatitis; Blutungen der Niere und der ableitenden Harnwege; unkontrollierte schwere Hypertonie; Endocarditis lenta; Abortus imminens. *Zusätzlich für Lovenox 10 × 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche:* Anwendung bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahren: Lovenox 10 × 40 mg Pen/Lovenox 100 mg/ml Durchstichflasche beinhaltet Benzylalkohol als Konservierungsstoff und darf daher nicht bei Säuglingen und Kindern bis 3 Jahren angewendet werden. Benzylalkohol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen hervorrufen (die Verabreichung von Medikamenten, die Benzylalkohol beinhalten, wurde mit tödlichen Fällen von „Gasping Syndrome" assoziiert). **Zulassungsinhaber:** sanofi-aventis, Wien**. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, Heparingruppe (ATC-Code B01AB05). **Stand der Information:** 04/2013, 08/2013. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**



EKG-Beispiel: Höhergradiger AV-Block II Mobitz mit 3:1-Überleitung unter Fingolimod-Therapie

T. Michalski, K. Viertbauer

Aus der Zentralen Notaufnahme, Universitätsklinikum Salzburg

Ein 63-jähriger Patient kam mit Atemnot und Schwindelsymptomatik in unsere Notaufnahme. Der Puls betrug ca. 30 Schläge pro Minute. Das EKG zeigte ein Bradykardie-Äquivalent im Sinne eines AV-Block II Typ Mobitz mit 3:1-Überleitung (Abb. 1).

Fingolimod ist ein immunmodulatives Medikament, das als Alternative zur Interferon-Therapie bei Encephalitis disseminata eingesetzt wird und als unerwünschten Nebeneffekt höhergradige AV-Blockierungen zur Folge hat. Der Behandlungsbeginn mit diesem Medikament wird sogar unter begleitender Monitorkontrolle für 6 Stunden empfohlen. Die Bradykardien treten aber auch unter der Dauermedikation auf. Ist ein Verzicht auf diese Medikation nicht möglich, erfolgt die SM-Behandlung.

Weiterführende Literatur:

Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis. Evaluation of: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010; 362: 402–15.

Korrespondenzadresse:
Zentrale Notaufnahme
Leitung: Ltd. OA Dr. Thomas Michalski
Universitätsklinikum Salzburg
A-5020 Salzburg
Müllner Hauptstraße 48
E-Mail: t.michalski@salk.at
http://www.salk.at/9836.html

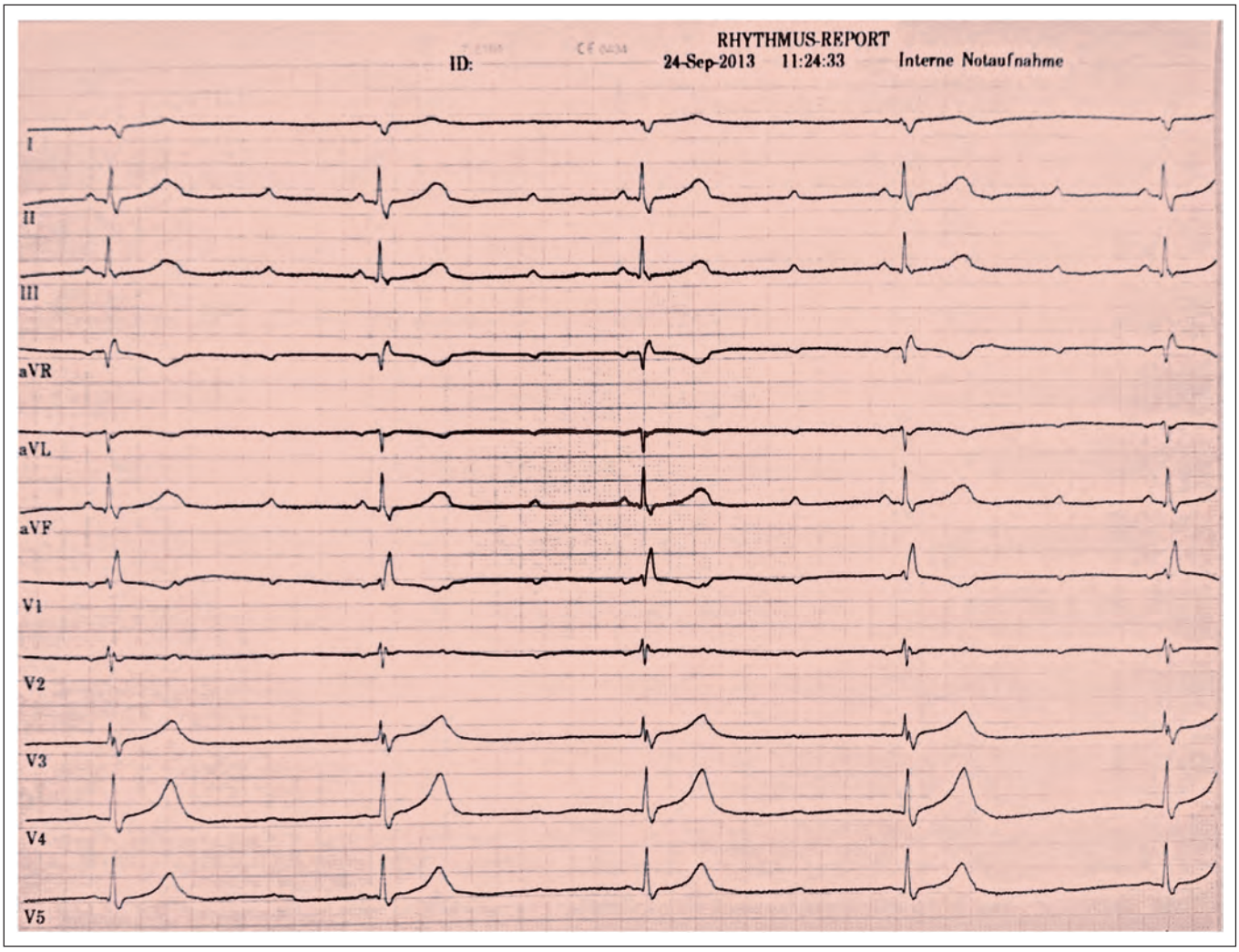


Abbildung 1: AV-Block II Typ Mobitz mit 3:1-Überleitung. In Ableitung V1 sind die Vorhofaktionen am deutlichsten.

Echokardiographie aktuell: Transthorakale Echokardiographie bei kardialer Embolliequelle

W. Weihs, B. Anelli-Monti

Aus dem Echolabor des LKH Graz West

A11842 Softlink

Anamnese

Eine 78-jährige Patientin wird wegen einer suspekten Raumforderung im linken Vorhof zur transösophagealen Echokardiographie zugewiesen. Anamnestisch bestehen bei der Patientin ein permanentes Vorhofflimmern sowie eine arterielle Hypertonie. Einige Monate zuvor erfolgte eine stationäre Behandlung aufgrund einer kardialen Dekompensation. Damals wurden echokardiographisch eine mittelgradig reduzierte Linksventrikelfunktion bei tachykarder Flimmerarrhythmie sowie erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke und eine pulmonale Hypertonie festgestellt. Die Vorhöfe wurden beidseits als hochgradig dilatiert, jedoch ohne Raumforderung beschrieben.

Klinisch-physikalisch befindet sich die Patientin in einem normalen Allgemein- und Ernährungszustand. Auskultatorisch zeigt sich eine arrhythmische, normokarde Herzaktion, normale Herztöne, 2/6 Systolikum im 2. ICR rechts, die Lungen weisen ein Vesikuläratmen auf. Der übrige Status ist altersentsprechend. Der Blutdruck beträgt 145/80 mm Hg.

Die medikamentöse Behandlung besteht in Bisoprolol, Digitoxin, Telmisartan, Aldactone, Furosemid, Pantoprazol, Levothyroxin und Trazodon. Die orale Antikoagulation erfolgt mit Dabigatran 110 mg 1-0-1.

Im EKG zeigen sich eine FA mit ca. 65/min, ein Indifferenztyp, eine träge R-Progression über den BWA-Ableitungen sowie unspezifische Erregungsrückbildungsstörungen.

Echokardiographie

Bei der transthorakalen Untersuchung mit mäßiger Schallqualität zeigen sich ein konzentrisch hypertrophierter linker Ventrikel von normaler Größe und guter systolischer Funktion. Sowohl an der Mitral- als auch Aortenklappe liegen diskrete degenerative Veränderungen vor, jedoch ohne wesentliche Beeinträchtigung der Funktion. Der linke Vorhof imponiert bereits im parasternalen Längsschnitt deutlich dilatiert (Abb. 1). Letzteres kommt im apikalen Vierkammerblick wesentlich eindrucksvoller zur Darstellung, wobei sich keine eindeutige Raumforderung im linken Vorhof nachweisen lässt (Abb. 2). Erst bei einer entsprechenden Bewegung der Schallebene in Richtung Fünfkammerblick zeigt sich eine rundliche Struktur am Dach des linken Vorhofes (Abb. 3), welche auch in einer anderen Ebene sichtbar bleibt (Abb. 4). In der transösophagealen Untersuchung ist das linke Herzohr frei und weist Flussgeschwindigkeiten von knapp > 0,25 m/s auf (Abb. 5, 6). Am Dach des linken Vorhofes kommt eine ca. 2 × 3 cm große Raumforderung zur Darstellung (Abb. 7).

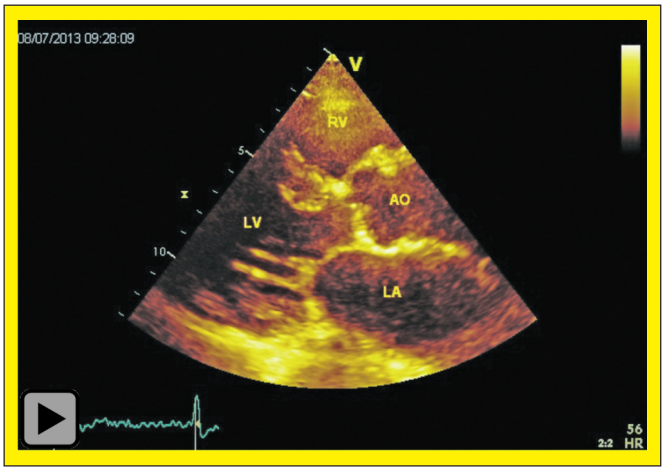


Abbildung 1: Parasternaler Längsschnitt: Konzentrische Linkshypertrophie, gute systolische Linksventrikelfunktion, Klappensklerose, Dilatation des linken Vorhofes. LV: linker Ventrikel; LA: linker Vorhof; Ao: Aorta; RV: rechter Ventrikel

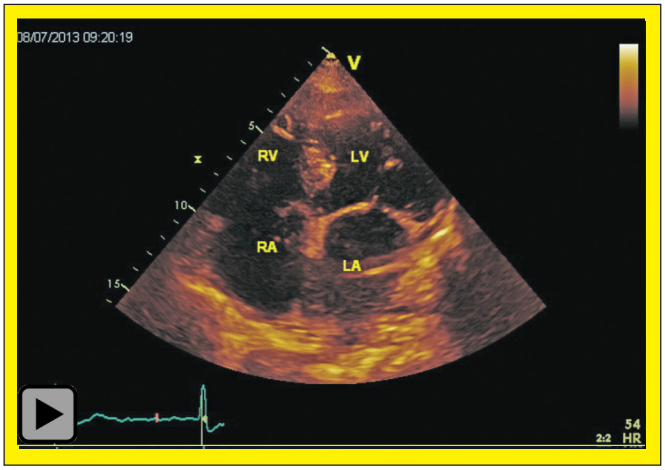


Abbildung 2: Apikaler Vierkammerblick. Hochgradige Dilatation des linken Vorhofes. LV: linker Ventrikel; LA: linker Vorhof; RV: rechter Ventrikel; RA: rechter Vorhof

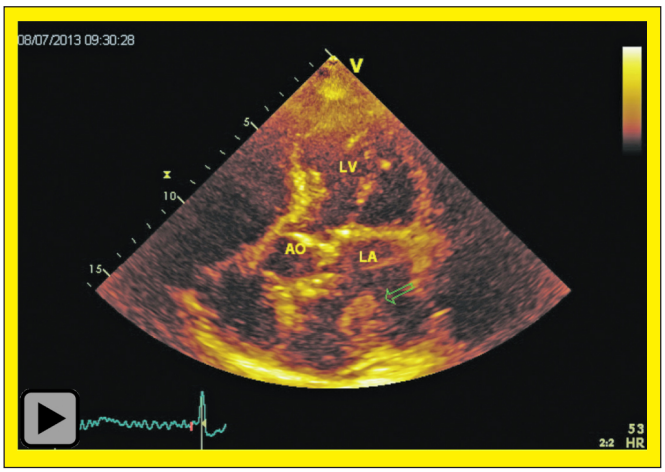


Abbildung 3: Apikaler Fünfkammerblick. Raumforderung am Dach des linken Vorhofes (Pfeil). LV: linker Ventrikel; LA: linker Vorhof; Ao: Aorta

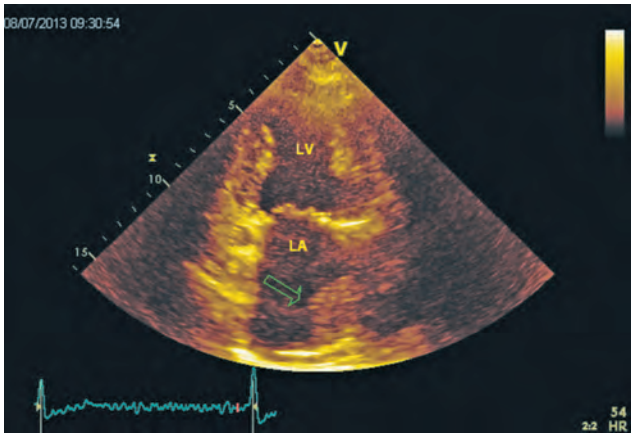


Abbildung 4: Apikaler Zweikammerblick. Raumforderung am Dach des linken Vorhofes (Pfeil). LV: linker Ventrikel; LA: linker Vorhof

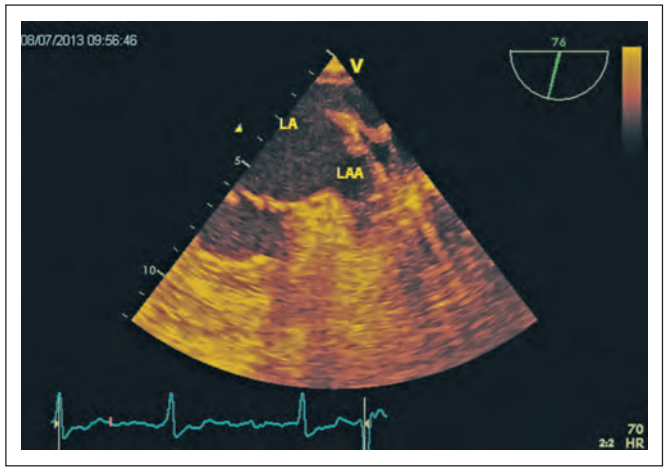


Abbildung 5: Transösophageale Darstellung des linken Herzohres ohne eindeutigen Thromben. LA: linker Vorhof; LAA: linkes Herzohr

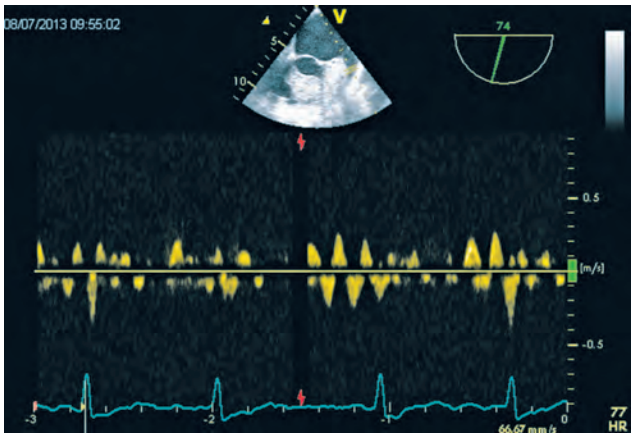


Abbildung 6: Messung der Flussgeschwindigkeiten im linken Herzohr (PW-Doppler)

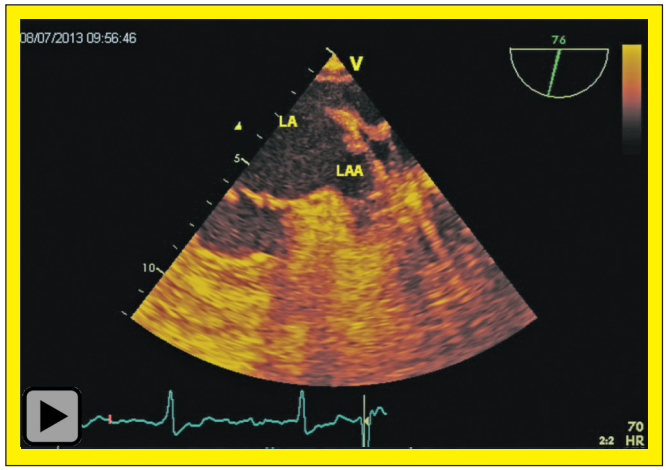


Abbildung 7: Darstellung des linksatrialen Thrombus (Pfeil) in einem transösophagealen Schnitt. LV: linker Ventrikel, LA: linker Vorhof, Ao: Aorta

In Zusammenschau aller Befunde dürfte in erster Linie ein linksatrialer Thrombus vorliegen.

Verlauf

Nachdem eine Steigerung der Dabigatrandosis aufgrund einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate (GFR 47 ml/min) nicht möglich ist, erfolgt eine Umstellung auf eine herkömmliche Antikoagulation mit Phenprocoumon (Ziel INR 2,5–3,0).

Kommentar

Die Frage nach einer kardialen Embolie quelle ist vor allem bei jüngeren Patienten mit kryptogenem zerebrovaskulären Ereignis ein häufiger Zuweisungsgrund zu einer echokardiographischen Evaluierung. Der transösophageale Zugang wird meist bevorzugt, da von transthorakal einerseits das linke Herzohr und andererseits ein offenes Foramen ovale als potenzielle Embolie quellen nicht optimal einsehbar sind. Das Cavum des linken Vorhofes ist jedoch in den meisten Fällen auch von außen gut beurteilbar. Im vorliegenden Fall gelingt die Darstellung des linksatrialen Thrombus sogar bei mäßiger Schallqualität. Interessanterweise ist das linke Herzohr, welches als Hauptquelle kardialer Embolien bei Vorhofflimmern gilt, frei und zeigt nur geringfügig reduzierte Flussgeschwindigkeiten.

Korrespondenzadresse:
DeptL Dr. Wolfgang Weihs
Dept. f. Kardiologie u. Intensivmedizin – LKH Graz-West
A-8020 Graz
Göstingerstraße 22
E-Mail: wolfgang.weihs@lkh-grazwest.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A11842 oder mittels Eingabe von A11842 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Die Filme sind auch im Online-PDF direkt zum Download verfügbar.
http://www.kup.at/download/kardiologie.html
Benutzername: kardiologie Passwort: kardiologie

BRILIQUE™
Ticagrelor

12
MONATE
Therapie empfohlen



Gelbe Box (RE1)
BRILIQUE™ à 56 Stk. OP II

ACS: Das Leben geht weiter

- **Signifikante Senkung** thrombotischer Ereignisse & kardiovaskulärer Todesfälle vs Clopidogrel[1]
- **Für alle ACS Patienten:** Bypass, PCI oder medikamentös behandelt![1,2]
- **Schnellere und zuverlässigere Wirkung** vs Clopidogrel[3,4]

1 Wallentin L et al., NEJM 2009;361:1045-1057 | **2** Austria Codex Fachinformation | **3** Husted S. European Heart Journal Supplements (2007) 9 (Supplement D) D20-D27; Pharmakodynamische Daten aus einer Studie mit Patienten mit stabiler KHK | **4** Gurbel PA et al., Circulation 2009;120:2577-2585; Pharmakodynamische Daten aus einer Studie mit Patienten mit stabiler KHK | ID 3327; 04/2013

Fachkurzinformation siehe Seite 382

Der Wirkstoff Ticagrelor wird in Österreich produziert.

AstraZeneca

A11851 Softlink

OCT-Corner: Edge-Dissection

C. Gangl, G. Delle-Karth

Aus der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

Fallbericht

Ein 59-jähringer Patient wurde über die Notfallaufnahme mit dem Bild eines Vorderwand-STEMIs eingeliefert und umgehend koronarangiographiert. Hierbei zeigte sich eine Zweigefäßerkrankung, wobei sich als Culprit-Läsion ein thrombotischer Verschluss der mittleren LAD zeigte. Es erfolgte eine Thrombusaspiration mit anschließender erfolgreicher Angioplastie mittels Implantation eines Drug-eluting Stents (Resolute Integrity 3,5 × 12 mm, Abb. 1, 2). Peri-interventionell kam es zu einer kurzen Episode von Kammerflimmern, welche mittels einmaliger Defibrillation terminiert werden konnte. Weiters zeigte sich eine signifikante Stenose der mittleren RCA, für die eine elektive Intervention im Laufe des stationären Aufenthaltes geplant wurde.

Herzkatheter

Während dieser elektiven Herzkatheter-Untersuchung zeigte sich bei der angiographischen Darstellung des linken Herzkranzgefäßes eine Struktur (Abb. 2) am distalen Ende des einige Tage zuvor im Rahmen des akuten Infarktes implantierten DES, sodass entschieden wurde, zur genaueren Darstellung eine intravaskuläre Bildgebung mittels OCT durchzuführen. Dabei zeigten sich die Stentstruts gut apossitioniert, jedoch eine größere Dissektion nach dem distalen Stentende („Edge-Dissection“, Abb. 3, 4). Aufgrund der Ausmaße der Dissektionslamelle wurde eine Abdeckung mittels eines weiteren DES (Resolute Integrity 3,0 × 9 mm) mit gutem postinterventionellen Ergebnis durchgeführt (Abb. 5).

Die Stenose der mittleren RCA konnte problemlos mittels direktem Stenting versorgt werden.

Diskussion

Im OCT sichtbare Stentrand-Dissektionen sind ein häufiges Phänomen mit Inzidenzen bis zu 40 %. Davon ist – wie in

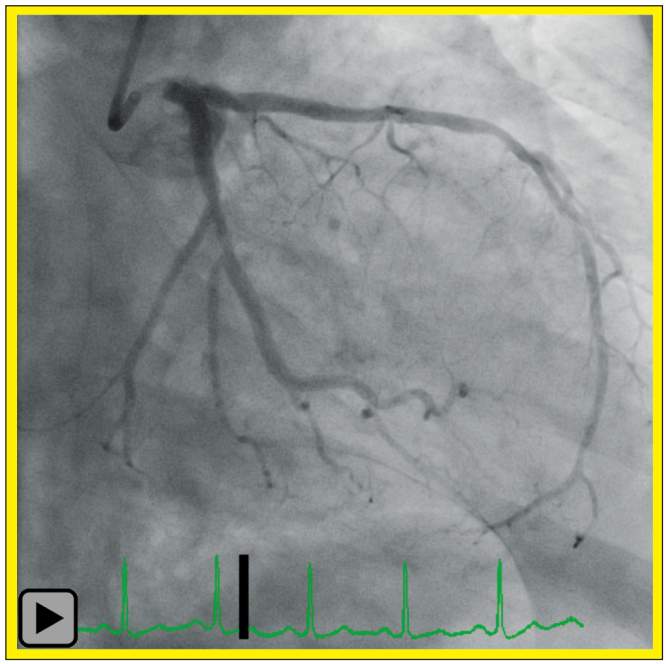


Abbildung 2: Ergebnis der Akut-PCI

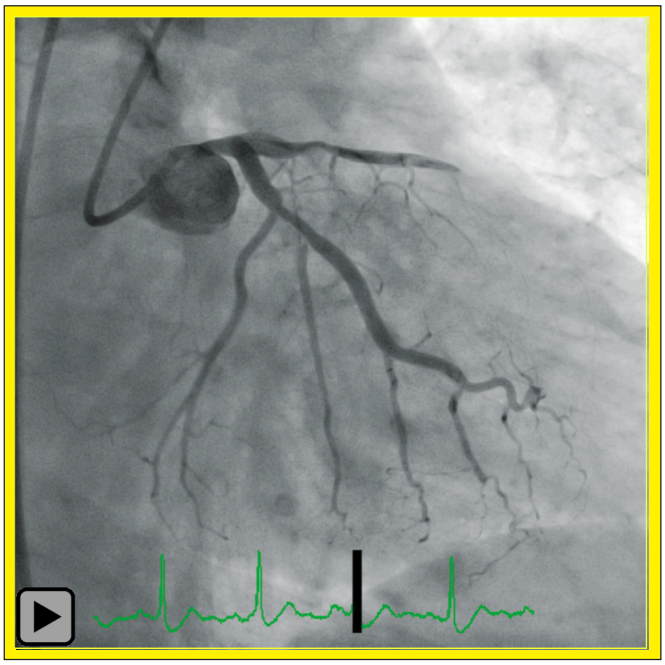


Abbildung 1: Initialer thromb. Verschluss der mittleren LAD

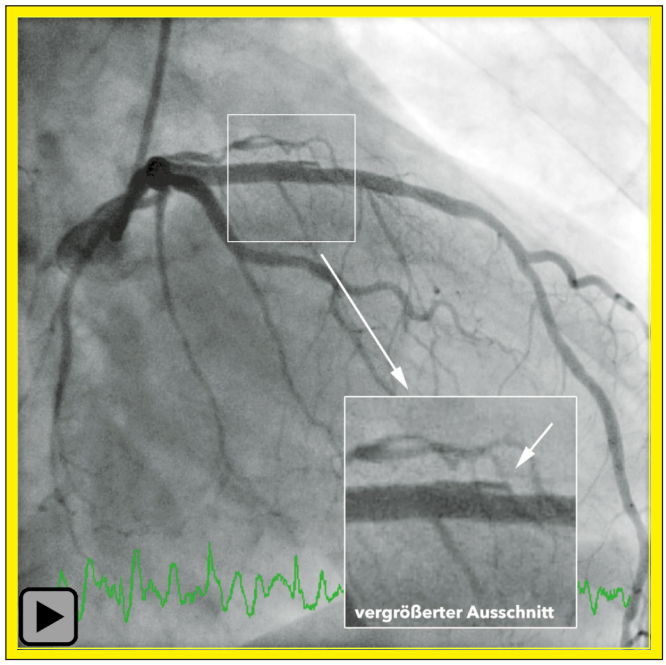


Abbildung 3: Dissektionslamelle am distalen Stentende

DIE ERSTE RUNDE WAR SCHON SCHWIERIG GENUG.

ICH WÜRDE EINE ZWEITE RUNDE GERNE VERMEIDEN.



ATEFI0002D/Oktober 2013

Daiichi-Sankyo Lilly

Efient®
prasugrel

Fachkurzinformation siehe Seite 362

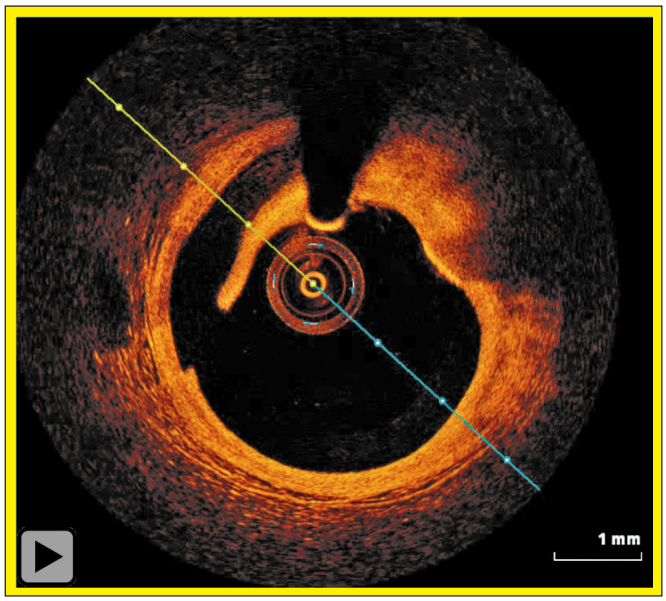


Abbildung 4: Dissektionslamelle im OCT

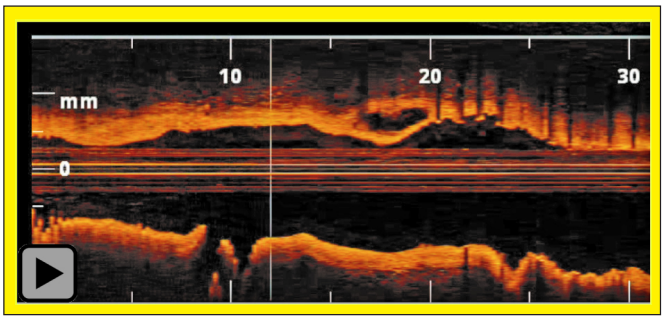


Abbildung 5: Dissektionslamelle im Längsschnitt (3,5 mm Länge)

unserem Beispiel – nur ein Bruchteil (ca. 15 %) auch angiographisch sichtbar. Prädiktoren für das Auftreten von Rand-Dissektionen sind u. a. das Vorhandensein von atherosklerotischen Plaques bzw. von Dünnkappen-Fibroatheromen im Stentenden-Bereich und PCI-assoziierte Gefäßüberdehnungen. Angesichts der hohen Inzidenz von in der OCT sichtbaren Stentrand-Dissektionen stellt sich die Frage, ab wann eine Stent-Abdeckung notwendig ist. Dazu ist prinzipiell festzustellen, dass nicht-Fluss-limitierende Dissektionen eine gute Prognose mit hoher Selbstheilungstendenz besitzen. Akut ist bei Dissektionen, welche nicht gestentet werden, die Gabe von Glycoprotein IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren zu überlegen.

Aus den bisherigen OCT-Studien lässt sich vorsichtig ableiten, dass nicht-Fluss-limitierende Dissektionen, welche eine Länge < 7 mm und eine zirkumferentielle Ausdehnung < 2,5 mm aufweisen, mittelfristig keine klinischen Events verursachten. Bezüglich der Heilung der Dissektion haben > 2,5 mm haltende „Flaps“ eine schlechtere Heilungstendenz. Bei der Beurteilung von Stentrand-Dissektionen muss auch eine dynamische Komponente mit berücksichtigt werden – das bedeutet für die Praxis: es empfiehlt sich eine Kontrolle der Dissektion nach ein paar Minuten.

In unserem Beispiel war die Dissektion nicht nur in der OCT, sondern auch klar angiographisch erkennbar. Die Länge betrug 3,5 mm und die zirkumferentielle Ausdehnung 2,5 mm. Das „Flap“ hatte eine Länge von 2,6 mm, sodass wir uns für ein Stenting entschieden.

Korrespondenzadresse:
Dr. Clemens Gangl,
a. o. Univ.-Prof. Dr. Georg Delle-Karth
Medizinische Universität Wien/AKH Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Abteilung für Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: clemens.gangl@meduniwien.ac.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A11851 oder mittels Eingabe von A11851 in ein Suchfeld auf www.kup.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 361

Efient 5 (10) mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10) mg Prasugrel (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil: Jede Tablette enthält 2,7 (2,1) mg Lactose. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST- (Strecken-) Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST- (Strecken-) Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Aktive pathologische Blutung. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese. Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATCCode: B01AC22. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (E464), Magnesiumstearat. *Filmüberzug 05 mg:* Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172) , Talkum. *Filmüberzug 10 mg:* Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172) , Talkum. **Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande. **Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen.**
Stand der Kurzfachinformation: Mai 2013

Kongressbericht: Optimierte antithrombotische Therapie im akuten Koronarsyndrom

Im Rahmen der Jahrestagung 2013 der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft, Salzburg, 5.–8. 6. 2013

K. Mulac

Unter dem Vorsitz von **Univ.-Prof. Dr. Schuchlenz** und **PD Dr. Speidl** fand im Rahmen der **ÖKG-Jahrestagung 2013 in Salzburg** eine Sitzung mit dem Titel **„Optimierte antithrombotische Therapie im akuten Koronarsyndrom“** statt.

Univ.-Prof. Dr. Uwe Zeymer vom Herzzentrum Ludwigshafen sprach zum Thema **„Enoxaparin bei primärer PCI“**.

Ein guter Thrombinhemmer sollte schnell wirksam sein, eine gut vorhersagbare und effektive Antikoagulation bieten, einfach anwendbar und sicher sein, eine kurze Halbwertszeit aufweisen und kostengünstig sein. Über lange Zeit galt unfraktioniertes Heparin (UFH) als Standard, obwohl es kaum prospektive Daten und keine randomisierten Studien gibt. Die optimale Dosierung ist unklar, und es ist ein ACT- bzw. aPTT-Monitoring notwendig. Den ESC-Leitlinien 2010 entsprechend sollte bei PCI eine Dosis von 70–100 IE/kg KG UFH als Bolus (mit GPI 50–70 IE/kg KG) verabreicht werden. Das Ziel ist eine ACT von 250–350 sec (mit GPI 200–250 sec). Bei einer Risiko-PCI erfolgt eine prolongierte Gabe von 15–20 IE/kg KG/h (mit GPI 7 IE/kg KG/h). Die Schleusenentfernung wird meist nach 3–4 h durchgeführt, wenn die ACT < 150–200 sec liegt. Niedermolekulare Heparine (LMWH) weisen eine bessere Bioverfügbarkeit, längere Halbwertszeit und besser vorhersagbare sowie gleichmäßige Antikoagulation auf. Wesentlich seltener kommt es zu einer heparininduzierten Thrombozytopenie. In der Steeple-Studie waren 20 % der Patienten mit UFH, 79 % der Patienten mit 0,5 mg Enoxaparin/kg KG und 92 % der Patienten mit 0,75 mg Enoxaparin/kg KG im Zielbereich der Antikoagulation. Auch die Anzahl größerer und kleinerer Blutungen („non-CABG-related bleedings“) war mit beiden Dosierungen von Enoxaparin im Vergleich zu UFH signifikant vermindert. Eine Meta-Analyse aus 13 Studien, die Enoxaparin und UFH bei elektiver PCI oder NSTE-ACS verglich, wies Enoxaparin als besseres Medikament aus (RR 0,68; $p < 0,001$). Im Mitra-Plus-Register zeigten sich bei primärer PCI für Enoxaparin, egal ob mit oder ohne GP-IIb/IIIa-Inhibitor, im Vergleich zu UFH bei Tod und nicht-fatalem Myokardinfarkt sowie schweren Blutungen signifikant bessere Ergebnisse für das LMWH.

In der ATOLL-Studie wurden STEMI-Patienten mit einer Indikation für eine primäre PCI randomisiert 0,5 mg/kg KG Enoxaparin i. v. oder UFH i. v. mit oder ohne GPI zugeordnet. Der primäre Endpunkt (Tod, Infarktkomplikationen, Interventionsprobleme oder non-CABG-Blutungen bis 30 Tage) wies einen Trend ($p = 0,06$), der sekundäre Endpunkt (Tod, MI, dringende Revaskularisation) eine Signifikanz ($p = 0,01$) zugunsten von Enoxaparin auf. Tod und Infarktkomplikationen waren unter Enoxaparin mit einem $p = 0,02$ signifikant vermindert.

Eine Meta-Analyse aus 7 Studien bei STEMI-Patienten und primärer PCI sowie einer Studie mit sekundärer PCI wies Enoxaparin im Vergleich zu UFH bezüglich Tod und MI als das bessere Medikament aus (RR 0,61; $p < 0,001$). Auch die ESC-Guidelines 2012 präferieren Enoxaparin gegenüber UFH bei primärer PCI (Klasse: IIb, LOE: B). Somit gilt für die Praxis, dass ein 0,5 mg/kg KG Enoxaparinbolus bei primärer PCI effektiver ist als UFH. Es weist eine einfachere Handhabung auf und Laborkontrollen sind nicht nötig. Da es sich nur um eine Einmalgabe handelt, ist eine Kenntnis der Nierenfunktion nicht notwendig. Nach einer PCI ist meist eine Thromboseprophylaxe mit 40 mg s. c. ausreichend.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Hirschl referierte über die **optimale Kombination der Zukunft für das akute Koronarsyndrom: Prasugrel oder Ticagrelor und Bivalirudin.**

Laut ESC-Guidelines gilt bei primärer PCI für Prasugrel eine IB-Indikation bei Clopidoprel-naiven Patienten, wenn sie keinen Insult/TIA hatten und jünger als 75 Jahre sind. Auch Ticagrelor hat eine IB-Indikation. Der direkte Thrombininhibitor Bivalirudin wird ebenfalls mit IB-Indikation gegenüber UFH und GPIIb/IIIa-Blockern empfohlen. Nun könnte man meinen, Prasugrel/Ticagrelor plus Bivalirudin, also IB/IB plus IB = Super IA. Die Datenlage für diese Kombination ist jedoch leider sehr dünn. Trotzdem erhebt sich die Frage, ob eine solche Kombination das Optimum in der Behandlung des ACS wäre.

In der TRITON-TIMI-38-Studie (Prasugrel vs. 300 mg Clopidogrel) betrug der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, MI, Insult) für Prasugrel 9,9 % und für Clopidogrel 12,1 %, der nicht-tödliche Myokardinfarkt lag bei 7 % und 9,5 % ($p < 0,001$ nach 15 Monaten). Das 30-Tage-Outcome lag bei 6,5 % (Prasugrel) und 9,5 % (Clopidogrel). Mit und ohne zusätzliche Gabe von GPIIb/IIIa-Inhibitoren war Prasugrel besser. Allerdings wies Prasugrel mehr größere und kleinere Blutungen auf.

Kritisch muss bemerkt werden, dass die Clopidogrelgruppe nur 300 mg anstatt 600 mg erhielt, und die Gabe erst nach der Entscheidung zur PCI erfolgte. Also wurde Clopidogrel zu niedrig dosiert und zu spät gegeben. Weiters weist Prasugrel ein höheres Blutungsrisiko auf. In einer Studie wurden Prasugrel und Bivalirudin kombiniert. Die Mortalität betrug im Vergleich zu Clopidogrel (2,7 %) bei Prasugrel 1 % ($p = 0,49$),

die NSTEMI-Rate lag bei 0,7 % und 1,1 % (p = 0,53). Laufende Studien werden offene Fragen sicherlich klären.

In der PLATO-Studie wurde Ticagrelor gegen Clopidogrel untersucht. Der primäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, MI, Insult) lag für Ticagrelor bei 9,8 % und bei Clopidogrel bei 11,7 % (p = 0,0003). Auch die PLATO-Invasive-Studie war für Ticagrelor signifikant besser.

Bei der PLATO-Studie muss man anmerken, dass nur 300 mg Clopidogrel verwendet wurden und es ausgeprägte geografische Differenzen der Resultate gab. Möglicherweise war dies Folge der unterschiedlichen Aspirindosierungen, wobei höhere Dosierungen (USA) ungünstiger sind. Atemnot und ventrikuläre Rhythmusstörungen sind relevante Nebenwirkungen von Ticagrelor. Auch wies Ticagrelor (2,8 %) im Vergleich zu Clopidogrel (2,2 %) vermehrt (p = 0,03) nicht-bypassassozierte Blutungen auf.

In der HORIZON-AMI-Studie war Bivalirudin dem UFH + GPI in Bezug auf kardiale Mortalität (p = 0,01), Re-Infarkt (p = 0,007) und Gesamtmortalität oder Re-Infarkt (p = 0,005) überlegen. In zahlreichen Studien wies Bivalirudin im Vergleich zu UFH + GPI signifikant geringere Blutungen auf. Die Daten zur präklinischen Anwendung sind spärlich und das vermehrte Auftreten von Stentthrombosen ist ein Problem.

Prasugrel und Ticagrelor scheinen effektiver als Clopidogrel zu sein, allerdings auf Kosten eines erhöhten Blutungsrisikos. Bivalirudin weist ein niedrigeres Blutungsrisiko bei gleich hoher Effektivität wie UFH + GPI auf. Die Frage der akuten Stentthrombose ist noch nicht vollständig beantwortet. Die optimale Kombination der Zukunft für das akute Koronarsyndrom ist noch nicht klar.

Welche **Rolle den GPIIb/IIIa-Antagonisten heute** noch zukommt, war das Thema von **Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Brunner.** Er wies darauf hin, dass bei Gesunden die Plättchenaggregation auf 20 µM ADP durch 60 mg Prasugrel wesentlich schneller (nach 30 min > als 50 %, nach 60 min fast 80 %) und ausgeprägter beeinflusst wurde als durch 300 mg Clopidogrel (p < 0,01). In der Studie von Alexopoulos [Circ Cardiovasc Interv 2012; 5: 797–804] zeigten Prasugrel und Ticagrelor bei STEMI-Patienten die gleiche Effizienz bezüglich Geschwindigkeit und Ausmaß der Inhibition der Plättchenaggregation. Parodi [JACC 2013; 61: 1601] wies für Prasugrel bessere diesbezügliche Daten nach als für Ticagrelor.

Ein Thrombus besteht in den ersten 3 Stunden überwiegend aus Thrombozyten, während nach 6 Stunden Fibrin dominiert. Dies ließ sich bei STEMI-Studien auch nachweisen. In einer Meta-Analyse (> 27.000 Patienten) bei STEMI-Patienten lag die 30-Tage-Mortalität vor der Routinegabe von P2Y12-Rezeptorantagonisten mit der Gabe von GPIs bei 2,4 % und ohne GPIs bei 3,4 % bei primärer PCI (pPCI) und Lyse. Nach 6 und 12 Monaten war die Mortalität nur bei pPCI-Patienten signifikant geringer. Unter einer Gabe von P2Y12-Antagonisten zeigte die präklinischen Gabe von Tirofiban eine verbesserte ST-Resolution und sekundäres Outcome (ON-Time-2-Studie). 600 mg Clopidogrel loading ± Abciximab bei PPCI hatten keinen Effekt auf die Infarktgröße und 30-Tage-Mortalität in der BRAVE-3-Studie. In der HORIZONS-AMI-Studie lag die kardiale Mortalität für UFH + GPI bei 5,1 % und für Bivalirudin bei 2,9 % (p = 0,001), die Gesamtmortalität und Re-Infarktrate betrugen 10,6 % (UFH + GPI) und 7,8 % (Bivalirudin, p = 0,005). Die ESC-Guidelines 2012 zum Management des akuten Myokardinfarktes weisen darauf hin, dass es keine definitive Antwort bezüglich der derzeitigen Rolle der GPIs bei pPCI in der Ära einer dualen Plättchentherapie gibt, insbesondere bei Verwendung von Prasugrel und Ticagrelor. Eine Upstream-Therapie hat kaum Daten. Die Evidenz bezüglich Risiko und Benefit für GPIs bei pPCI für STEMI-Patienten ist unsicher. Die Guidelines weisen für Bivalirudin (+ GPI nur in Bail-out-Situationen) gegenüber UFH + GPI eine IB-Indikation aus. GPIs sollten nur bei angiographischer Evidenz eines massiven Thrombus, Slow- oder No-Reflow und bei thrombotischen Komplikationen verwendet werden (IIa-Indikation, LOE: C).

In der ISAR-REACT-II-Studie (ACS/NSTEMI) zeigten Patienten mit positivem Troponin unter Clopidogrel nach 30 Tagen für den Endpunkt Tod, MI und Zielgefäßrevaskularisation einen Wert von 18,3 % und mit der zusätzlichen Gabe von GPIs einen Wert von 13,1 % auf (p < 0,02). War das Troponin negativ, zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. In der ISAR-REACT-4-Studie war der gleiche Endpunkt zwischen UFH + Abciximab und Bivalirudin nicht unterschiedlich, das Blutungsrisiko jedoch schon (UFH + GPI: 4,6 % vs. Bivalirudin 2,6 %, p = 0,02). Die Guidelines weisen darauf hin, dass die Kombination von oralen Plättcheninhibitoren, GPIs und Antikoagulantien in Relation zu dem Ischämie- und Blutungsrisiko abgewogen werden sollte (IC). Ist das Blutungsrisiko gering, kann zu einer DAPT ein GPI bei Hochrisiko-PCI (Troponin hoch, sichtbarer Thrombus) verabreicht werden. Bei Hochrisiko-Patienten kann Eptifibatid oder Tirofiban vor einer frühen PCI zu einer DAPT gegeben werden, wenn weiterhin Ischämiezeichen bestehen und das Blutungsrisiko gering ist.

Offene Fragen betreffen den Effekt von Prasugrel, Ticagrelor, Cangrelor ± GPI oder die intrakoronare versus i.v.-Gabe (AIDA-STEMI ohne signifikanten Effekt; Clearway-Studien sind unterwegs). In den Studien MULTISTRATEGY und EVA-AMI sowie dem SCAAR-Register fand sich kein Unterschied zwischen Abciximab, Tirofiban und Eptifibatid. Aufgrund der derzeitigen Datenlage zitierte Prof. Dr. Brunner Earl C. Kelley (1947), der meinte: *„In some ways we feel that we are confused as ever, but we think we are confused on a higher level and about more important things“*.

In ihrem Vortrag sprach Frau **PD Dr. Jolanta Siller-Matula** über: **Der Patient mit Marcoumar – Duale oder Triple-Therapie?**

Bis zu 20 % der Patienten mit ACS und PCI leiden unter Vorhofflimmern. In der ACTIVE-W-Studie war die orale Antikoagulation (OAK) bei Patienten mit Vorhofflimmern besser als eine duale Antiplättchentherapie (RRR = 66 %), in der STARS-Studie war es umgekehrt (RRR = 80 %). Das tödliche und nicht-tödliche Blutungsrisiko nimmt von Aspirin über Clopidogrel zu OAK, Aspirin + Clopidogrel (DAPT), Aspirin + OAK, Clopidogrel + OAK und Triple-Therapie zu. Der

Endpunkt kardiovaskulärer Tod, MI und ischämischer Insult war unter Triple-Therapie und OAK + Single Antiplatelet Therapy am geringsten. Das Überleben ohne Blutung war unter einer DAPT- und Triple-Therapie (OAK; INR: 2,0–2,5) am besten. Allerdings sind thromboembolische Komplikationen 4–8-fach höher als Blutungskomplikationen, weshalb auf eine OAK nicht verzichtet werden kann. Außerdem ist das Blutungsrisiko mit Aspirin genau so hoch wie mit OAK. Das Thromboembolierisiko wird mittels CHA_2DS_2-VASc-Score abgeschätzt, wobei ab einem Score von ≥ 2 ein hohes Risiko und eine Indikation für eine OAK besteht. Das Blutungsrisiko wird mit dem HAS-BLED-Score ermittelt. Ab ≥ 3 besteht ein hohes Risiko, weshalb regelmäßige INR-Kontrollen erfolgen sollten. Auch wenn bei einem HAS-BLED-Score ≥ 3 und einem CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 Risiken bestehen, ergibt sich für eine Therapie ein Nettobenefit. Welcher Stent bei Patienten mit Vorhofflimmern und ACS/PCI implantiert werden soll, ist aus Abbildung 1 ersichtlich.

Ist bei elektiver PCI oder ACS und Vorhofflimmern (VHF) das Blutungrisiko niedrig (HAS-BLED-Score 0–2), sollte das Vorgehen, wie in Abbildung 2 und 3 beschrieben, durchgeführt werden.

Bei einem hohen Blutungsrisiko sollte nach Abbildung 4 vorgegangen werden.

Auch in der ATLAS-2-Studie zeigte sich, dass nach der Akutphase, als Langzeittherapie (18 Monate) eine Monotherapie mit Coumarin bezüglich Mortalität einer Kombinationstherapie oder Monotherapie mit Aspirin überlegen war. Beim ACS war eine duale Therapie (OAK+ Clopidogrel) einer Triple-Therapie bezüglich Blutungsereignissen und Tod, MI, Zielgefäßrevaskularisation, Insult und Stentthrombose über 12 Monate überlegen.

Das Thema von **Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber** war: **Neue orale Antikoagulantien in Verbindung mit dualer Antiplättchentherapie – Was können wir erwarten?**

Thrombin, das während der Initiationsphase (ca. 4 Stunden) gebildet wird, wird für die Plättchenaktivierung verwendet. Die aktivierten Plättchen initiieren in der Primingphase die Propagation. Verschiedene Kombinationen von Antikoagulantien und Antithrombotika erhöhen das Blutungsrisiko, wobei dieses bei einer Triple-Therapie am höchsten ist. Prof. Dr. Huber ging dann nochmals detailliert auf die Kombinationstherapie von Antikoagulantien + DAPT bei VHF + PCI, wie im vorherigen Vortrag dargelegt, ein. Es folgten (s. u.) eine Reihe von Studien mit Kombinationstherapie, um die Effizienz und die Blutungskomplikationen abzuschätzen.

Die Kombination von dualer Antiplättchentherapie + Apixaban (2 × 5 mg) wurde in der APPRAISE-2-Studie gegen Placebo + DAPT bei ACS untersucht. Die Studie wurde nach 7392 Patienten vorzeitig abgebrochen. Nach einem mittleren Follow-up von 241 Tagen war der primäre Endpunkt (cv. Tod, MI, ischämischer Insult; 7,5 %) im Vergleich zu Placebo (7,9 %) nicht unterschiedlich. Größere Blutungen traten aber unter Apixaban (1,3 %) signifikant häufiger auf als unter Placebo (0,5 %; p = 0,001).

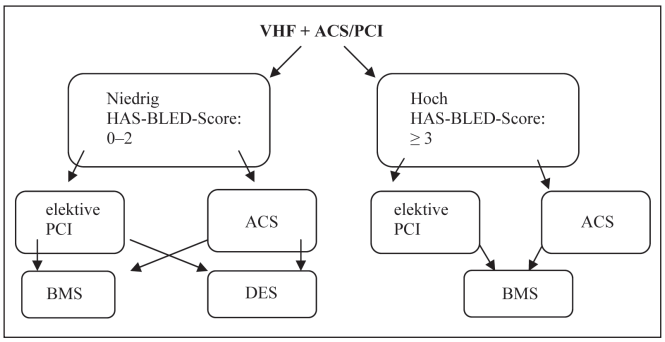


Abbildung 1: Wahl des Stents bei Vorhofflimmern und ACS sowie elektiver PCI. Mod. nach [1].

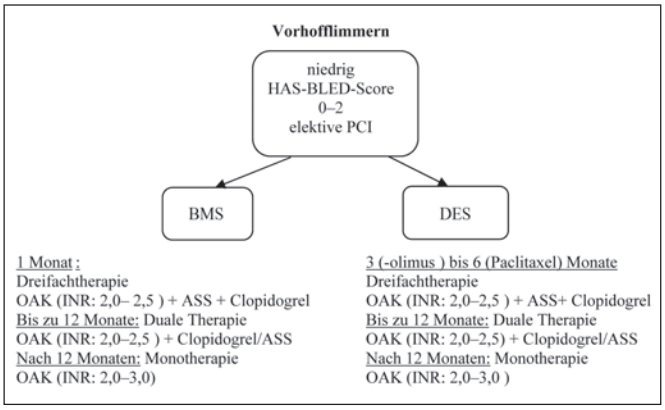


Abbildung 2: Antithrombotische Therapie bei VHF mit niedrigem Blutungsrisiko und elektiver PCI. Mod. nach [1].

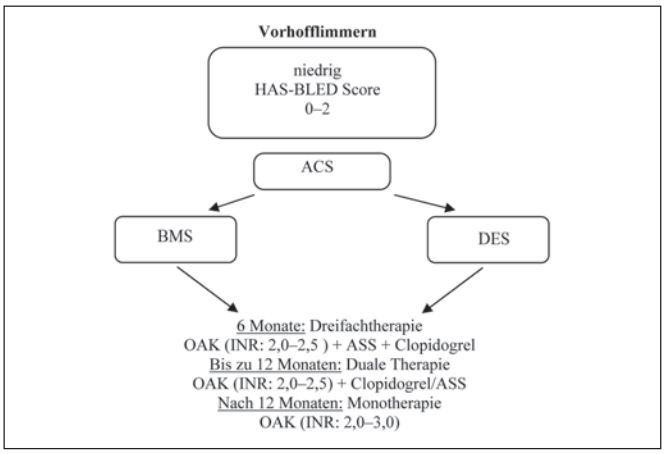


Abbildung 3: Antithrombotische Therapie bei VHF mit niedrigem Blutungsrisiko und ACS. Mod. nach [1].

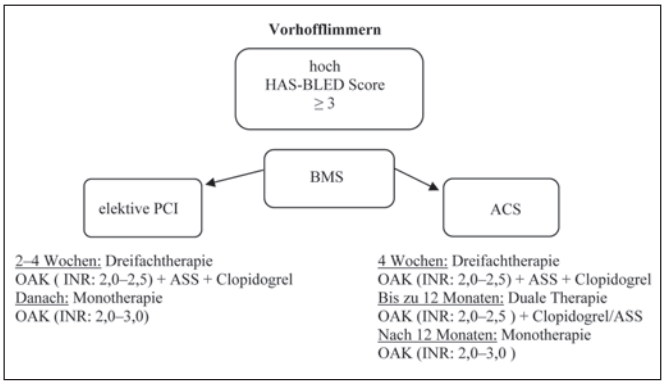


Abbildung 4: Antithrombotische Therapie bei VHF mit hohem Blutungsrisiko bei ACS oder elektiver PCI. Mod. nach [1].

In der ATLAS-ACS-2-Studie wurden 2 × 2,5 mg Rivaroxaban, 2 × 5 mg Rivaroxaban und Placebo neben einer Standardtherapie verglichen. Mit der niedrigen Rivaroxabandosis konnte der primäre Endpunkt (c. v. Tod, MI, Insult) signifikant (mITT: p = 0,02; ITT: p = 0,007) reduziert werden. Auch die Gesamtmortalität (2,9 % vs. 4,5 % ; mITT: p = 0,002; ITT: p = 0,004) sowie der c. v. Tod (2,7 % vs. 4,1 %; mITT: p = 0,002; ITT: p = 0,005) wurden signifikant gesenkt, das Gleiche gilt für das Auftreten von Stentthrombosen. Intrakranielle Blutungen betrugen für Placebo 0,2 %, für 2 × 2,5 mg Rivaroxaban 0,4 % und für 2 × 5 mg Rivaroxaban 0,7 % (alle signifikant vs. Placebo), allerdings waren fatale intrakranielle Blutungen innerhalb der Gruppen nicht unterschiedlich. Bezüglich sonstiger fataler Blutungen unterschieden sich 2 × 2,5 mg Rivaroxaban gegenüber Placebo nicht.

In der RUBY-1-Studie wurden verschiedene Dosierungen von Darexaban (2 × 5 mg, 1 × 10 mg, 2 × 15 mg, 1 × 30 mg, 2 × 30 mg, 1 × 60 mg) gegen Placebo zusätzlich zu einer DAPT bei ACS-Patienten getestet. Der direkte Faktor-Xa-Inhibitor wurde zwar gut vertragen, er führte aber zu keiner Reduktion der klinischen Ereignisse (numerische Zunahme im 30-mg- und 60-mg-Arm), jedoch waren die Blutungen in allen Armen signifikant höher (p = 0,022). Die Studie war bezüglich Effizienz „underpowered"! Beim Vergleich verschiedener Studien zeigte sich aber doch, dass im Vergleich zu keiner Therapie in der Sekundärprophylaxe von ASA über ASA + Clopidrogrel, ASA + Prasugrel zu ASA + Ticagrelor der Endpunkt cv. Tod, MI oder Insult nach 12 Monaten reduziert wurde (bei etwa 10 %), allerdings bei etwas höherer Blutungsrate. Mögliche Indikationen für eine Triple-Therapie als Sekundärprophylaxe beim ACS sind gering. Für Prasugrel und Ticagrelor ist die Studienlage dürftig (Kontraindikationen!). Vorsicht gilt insbesondere für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko.

In der WOEST-Studie wurden Patienten mit OAK + 75 mg Clopidogrel täglich gegen OAK+ 75 mg Clopidogrel + 80 mg Aspirin täglich über 1 Monat bei BMS und 12 Monate bei DES untersucht. Die Gesamtrate an Blutungen lag in der Triple-Therapie bei 44,9 % und in der DAPT bei 19,5 % (p < 0,001). Der sekundäre Endpunkt (Tod, MI, TVR, Insult, Stentthrombose) stieg auf 17,7 % (TTX) und 11,3 % (DAPT: p = 0,025).

Für die COMPASS-Studie werden Patienten mit koronarer oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit > 65 Jahre rekrutiert. Patienten < 65 Jahre sollten eine dokumentierte Atherosklerose in wenigstens 2 Gefäßgebieten haben oder 2 zusätzliche Risikofaktoren aufweisen. Eine Indikation für eine DAPT sollte nicht vorliegen (MI, PCI, CABG). Eine Gruppe erhält 2 × 5 mg Rivaroxaban, die andere 2 × 2,5 mg Rivaroxaban + 100 mg ASA täglich, die dritte Gruppe 1 × 100 mg ASA täglich. Alle 3 Gruppen werden noch jeweils in 2 Gruppen geteilt, die eine erhält Pantoprazol, die andere Placebo. Der primäre Endpunkt besteht aus cv. Tod, MI, ischämischer Insult sowie aus großen Blutungen (ISTH, „Modified International Society on Thrombosis and Haemostasis"). Die Studie soll 19.500 Patienten untersuchen, sie wurde im Februar 2013 gestartet und soll im Februar 2018 beendet sein.

Die PIONEER-AF-PCI-Studie untersucht Patienten mit Vorhofflimmern („persistierend, permanent, non-valvular AF") und Stentimplantation über 12 Monate. Eine Gruppe erhält 15 mg Rivaroxaban + 75 mg Clopidogrel täglich, eine weitere 2 × 2,5 mg Rivaroxaban + 75 mg Clopidogrel + 75–100 mg ASA, eine dritte Gruppe erhält OAK + DAPT. Der primäre Endpunkt ist die Kombination von großen Blutungen (TIMI-Score), kleinen Blutungen und Blutungen, die einer Intervention bedürfen. Start der Studie war der 13.03.2013, beendet ist sie wahrscheinlich im August 2015.

In der GLOBAL-LEADERS-Studie werden ACS-Patienten und stabile Patienten mit elektiver PCI rekrutiert. Alle Patienten erhalten BIOLIMUS-eluting Stents (BES, BioMatrix FLEX™), danach wird 1:1 randomisiert. Eine Gruppe erhält 1 Monat ASA + Ticagrelor, dann 23 Monate eine Ticagrelor-Monotherapie. In der anderen Gruppe erhalten ACS-Patienten über 12 Monate ASA + Ticagrelor, elektive Patienten ASA + Clopidogrel. Danach erfolgt eine 12-monatige Monotherapie mit ASA. Der primäre Endpunkt ist eine Kombination von Gesamtmortalität und neu aufgetretenem Q-Wave-MI. Die Studie soll 16.000 Patienten inkludieren, sie wurde im Mai 1013 begonnen und soll bis Juni 2016 laufen.

Diese Studien sollen mehr Licht in die Indikationen und Komplikationen einer DAPT und insbesondere einer Triple-Therapie von ACS-Patienten und Patienten mit elektiver PCI bringen.

Literatur:

1. Lip GY, Huber K, Andreotti F, et al; Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary – a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010; 31: 1311–8.

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

Neue Freiheit.



Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.[1]

Ranexa® verbessert die Relaxation des Myokards während der Diastole, erhöht damit den koronaren Blutfluss und reduziert pektanginöse Beschwerden.[2]

Ranexa®
Ranolazin

Fachkurzinformation siehe Seite 373

ID 04 DATE 03-2012 – 1) Sossalla S. et al.: Kardiologie 2008; 2:142-148. 2) Fachinformation 3) www.nice.org.uk/guidance/CG 126; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011

Kongressbericht: Edoxaban: Sichere Therapie der VTE

H. Leitner

In der rezent publizierten HOKUSAI-Studie konnte gezeigt werden, dass das neue orale Antikoagulans Edoxaban nicht nur ebenso effektiv ist wie die bisherige Standardtherapie mit Warfarin, sondern ein signifikant besseres Sicherheitsprofil aufweist. Diese Ergebnisse waren konsistent über ein breites Spektrum von Patienten, einschließlich solchen mit Lungenembolien oder eingeschränkter Nierenfunktion.

„Vitamin K-Antagonisten werden seit 40 Jahren eingesetzt und stellen bei guter Einstellung eine sichere und effektive Antikoagulation dar“, sagt **Univ.-Prof. Dr. Edelgard Lindhoff-Last**, Universitätsklinikum Frankfurt am Main, beim Satellitensymposium „Direkte orale Antikoagulanz“ im Rahmen von Angiologie 2013, 16. Dreiländertagung Graz.

Durch das Monitoring des INR ist eine systematische Überprüfung der Compliance gewährleistet, und aufgrund der langen Halbwertszeit kommt es bei Vergessen einer Tablette nicht zum sofortigen Wirkverlust. Nicht zuletzt lassen sich Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei akuter lebensbedrohlicher Blutung oder Überdosierung mittels Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB) antagonisieren. Diesen Vorteilen steht jedoch auch eine Reihe von Nachteilen – wie die geringe therapeutische Breite, die zahlreichen Nebenwirkungen und Wechselwirkungen und die im klinischen Alltag hohe Zahl an nicht-stabil eingestellten Patienten – gegenüber. Lindhoff-Last: *„Unter Studienbedingungen sind VKA wirksam und verhindern Thrombosen effektiv und sicher. Im Gegensatz hierzu sieht der klinische Alltag anders aus. VKA sind mit hohen Raten an gastrointestinalen und zerebralen Blutungen, häufige instabiler Einstellung und Krankenhauseinweisungen assoziiert. Die Zeit ist daher reif für einen Paradigmenwechsel.“*

Der Standardtherapie ebenbürtig

Mit der Zulassung der neuen oralen Antikoagulanzien (NOAKs) hat eine neue Ära in der Prävention venöser Thromboembolien (VTE) begonnen. Im Gegensatz zu VKAs handelt es sich bei den NOAKs um direkte Hemmer eines Gerinnungsfaktors. Derzeit sind 3 NOAKs auf dem Markt, wobei Dabigatran ein Faktor-IIa-Inhibitor ist und Rivaroxaban sowie Apixaban den Faktor Xa hemmen. Gemeinsam ist diesen Substanzen die fixe Dosierung, der rasche Wirkungseintritt, aber auch Wirkungsverlust sowie, dass keine Laborkontrollen nötig sind. Darüber hinaus steht für diese Präparate auch kein Antidot zur Verfügung.

Die Zulassung dieser Substanzen erfolgte auf Basis von groß angelegten Studienprogrammen, in denen die Nicht-Unterlegenheit der einzelnen Substanzen gegenüber der Standardtherapie mit niedermolekularem Heparin gefolgt von einem VKA hochsignifikant nachgewiesen werden konnte. Als Vorteile im Vergleich zur Standardtherapie kristallisierten sich im Rahmen dieser Studie größere Sicherheit, verbesserte Patientenakzeptanz und höhere Kosteneffizienz der NOAKs heraus.

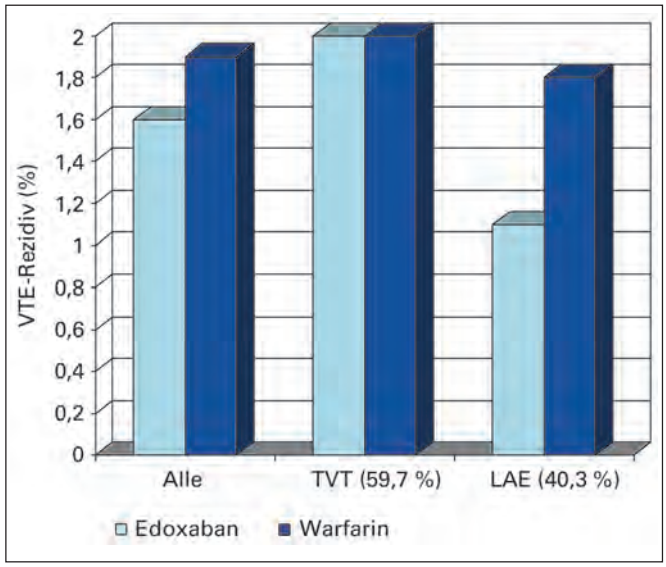


Abbildung 1: Primärer Wirksamkeitsendpunkt (Rezidiv-VTE). Mod. nach [2]. TVT: Tiefe Beinvenenthrombose; LAE: Lungenembolie; $p < 0{,}001$ für Nichtunterlegenheit

Die VTE ist eine chronische Erkrankung, die über die 6- bis 12-monatige Studiendauer hinaus geht, wobei das Rezidivrisiko nach Absetzten der Therapie deutlich ansteigt. So wurden an alle Studien Verlängerungsstudien zur Evaluierung der Langzeiteffekte angeschlossen. *„Dabei zeigte sich, dass sich mit den NOAKs Rezidive verhindern lassen. Allerdings waren diese Studien nicht auf schwere Blutungen gepowert und die Behandlungszeiträume relativ kurz, sodass sich noch keine abschließende Aussage treffen lässt, wer idealerweise mit welcher Substanz langzeitbehandelt werden soll“*, fasst **Univ.-Prof. Dr. Paul Kyrle**, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Wien, zusammen.

Die HOKUSAI-Studie

Edoxaban ist ein oraler, hochselektiver Hemmer des freien und gebundenen Faktors Xa. Seine orale Bioverfügbarkeit liegt bei rund 62 %, die Wirkung tritt rasch ein und es werden 50 % der absorbierten Substanz renal eliminiert, wobei die Eliminationshalbwertszeit 8–10 Stunden beträgt. Die Pharmakokinetik von Edoxaban ist unabhängig von der Nahrungseinnahme. Edoxaban wird kaum (4 %) über den CYP-Mechanismus metabolisiert. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass sich die Wirkung von Edoxaban mittels PPSB, aktiviertem Prothrombinkomplexkonzentrat (Feiba) und rekombinantem Factor VIIa reversieren lässt [1].

Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban wurden in der HOKUSAI-Studie [2], der bislang größten VTE-Studie, evaluiert. *„Ziel der HOKUSAI-Studie war, das komplette Spek-*

trum der VTE abzubilden", berichtet **Univ.-Prof. Dr. Rupert Bauersachs**, Medizinische Klinik IV, Darmstadt. So waren neben Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen auch Patienten mit Lungenembolien sowie mit rechtsventrikulärer Belastung eingeschlossen. In die Studie konnten auch Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (CrCl < 50 ml/min) inkludiert werden, wobei diese die halben Dosis von Edoxaban erhielten (30 mg/d). Die Therapiedauer war flexibel, sodass der behandelnde Arzt die Dauer nach 3 Monaten entsprechend den Kriterien Rezidivrisiko, Blutungsrisiko und Patientenpräferenz adaptieren konnte.

Hinsichtlich des Wirksamkeitsendpunkte Rezidiv eines VTE konnte gezeigt werden, dass Edoxaban der Standardtherapie mit Warfarin im Gesamtkollektiv sowie in den Subgruppen nicht unterlegen ist (Abb. 1). In Bezug auf den primären Sicherheitsendpunkt wurde gezeigt, dass es unter Edoxaban zu einer signifikanten Reduktion der Inzidenz schwerer und klinische bedeutsamer Blutungen kommt.

Autor: Mag. Harald Leitner

Quelle:

Satellitensymposium von Daiichi Sankyo im Rahmen der 16. Dreiländertagung der Österreichischen, Deutschen und Schweizerischen Gesellschaft für Angiologie, 18. 09. 2013, Graz

Literatur:

1. Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, et al. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. Thromb Haemost 2012; 107: 253–9.

2. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 1406–15.

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:
Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Erstversorgung
Wilhelminenspital der Stadt Wien
A-1171 Wien, Montleartstraße 37
Tel. 01/49150-2301, Fax DW -2309
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:
Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: **www.kup.at/kardiologie**

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH, Mag. G. Voss

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H. A-3002 Purkersdorf Wintergasse 52

Verlagsort: A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M

Erscheinungweise: 6× im Jahr

Abonnement: EUR 60,–/Jahr, im Ausland zuzüglich Porto- und Auslandsüberweisungsspesen

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.





Acute Cardiovascular Care: The STREAM Trial*

Frans Van de Werf, MD, PhD

University of Leuven, Belgium

Acute Cardiovascular Care Association ACCA
A Registered Branch of the ESC

Although prompt delivery of primary PCI is the preferred strategy to treat patients with acute STEMI, delays in performing PCI are common when patients present to emergency medical services or hospitals without a cath lab. The delay in reperfusion that results from long transfer to a hospital for primary PCI increases the rates of morbidity and mortality.

In STREAM, 1892 patients with STEMI (≥ 2 mm ST elevation in 2 contiguous leads) who presented within 3 hours of symptom onset and who could not undergo primary PCI within 1 hour of first medical contact were randomized to 1 of 2 strategies: 1) early fibrinolysis followed by coronary angiography in 6 to 24 hours or rescue PCI, if needed, or 2) standard primary PCI.

Patients from 99 sites in 15 countries were included in this trial. The primary endpoint was a composite of death from any cause, shock, congestive heart failure, or reinfarction at 30 days.

In the early fibrinolysis group (n = 944), patients received a weight-based bolus of tenecteplase along with aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in the ambulance or emergency room. Rescue intervention was performed if there was < 50% ST-segment resolution in the single lead of an electrocardiogram or clinical evidence of failed reperfusion within 90 minutes after bolus. In the primary PCI group (n = 948), patients received antiplatelet and antithrombin treatment according to local standards, and underwent standard primary PCI.

After 20% of the planned recruitment into the study, the bolus dose of tenecteplase was halved in patients aged ≥ 75 years to reduce the risk of intracranial bleeding.

The median time from symptom onset to the start of reperfusion therapy was 100 minutes in patients randomized to the early fibrinolysis group versus 178 minutes in the primary PCI group (Fig. 1).

The early fibrinolysis strategy circumvented an urgent procedure in 64% of the patients. The median time from randomization to angiography was longer in the pharmaco-invasive arm versus the primary PCI group. In the 36% of the patients who required rescue or urgent PCI the procedure was performed after a median delay of 2.2 hours following bolus tenecteplase In the remaining 64% a non-urgent angiography was performed after a median delay of 17 hours.

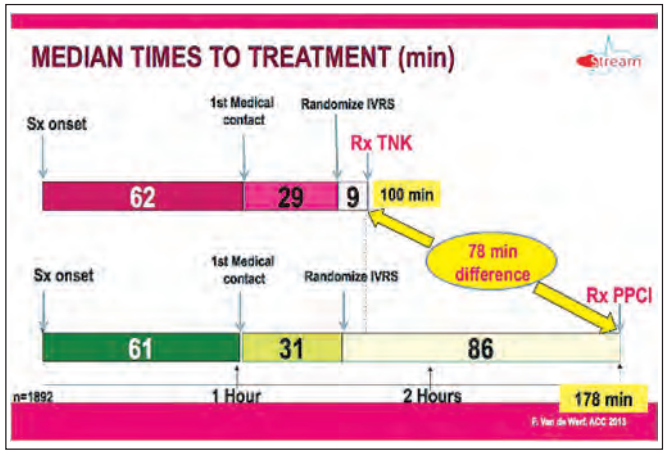


Figure 1: Median Time to Treatment: Early Fibrinolysis Versus Primary PCI. IVRS: interactive voice response system; PPCI: primary percutaneous coronary intervention; TNK: tenecteplase.

Patients assigned to early fibrinolysis were more likely to have TIMI-3 blood flow compared with the primary PCI group (58.5% vs 20.7%, respectively) and less likely to have complete occlusion of an artery (16.0% vs 59.3%, respectively). Coronary artery bypass graft surgery was performed about twice as often in the early fibrinolysis versus the primary PCI group (4.7% vs 2.1%, respectively; p = 0.002).

The primary composite endpoint occurred in 12.4% of patients in the early fibrinolysis versus 14.3% patients in the primary PCI group (RR, 0.86; 95% CI, 0.68 to 1.09; p = 0.24). This 95% CI excludes a relative excess of 9% in the early fibrinolysis group compared with the primary PCI group, which is within the generally accepted boundaries for non-inferiority. The primary endpoint result was consistent across all prespecified subgroups. There were no significant differences between groups in cardiac-specific mortality or cardiac rehospitalization.

The overall intracranial hemorrhage rate was significantly higher in the early fibrinolysis versus the primary PCI group

* Nachdruck aus http://esc.msgfocus.com/q/16vpiJd76fT/wv – 2. ACCA Newsletter der European Society of Cardiology, TOP STORY, mit freundlicher Genehmigung von E. Delaveau, ACCA Administrator der ESC.

(0.96% vs 0.21%, respectively; p = 0.04) but was not significantly different after the trial protocol was amended to reduce the dose of tenecteplase in patients aged ≥ 75 years (0.54% vs 0.26%, respectively; p = 0.45).After amendament 3 fatal strokes were observed in the pharmaco-invasive group vs 4 in the primary PCI group.

STREAM showed that a strategy involving early fibrinolysis with bonus tenecteplase and contemporary antithromboic therapy offers similar efficacy as primary PCI in patients with STEMI who present within 3 hours of symptom onset and who could not undergo primary PCI within 1 hour of first medical contact.. An important implication of STREAM is the key role of prehospital systems capable of early diagnosis, therapy and triage at the first point of care.

The study was published online in the NEJM, March 10, 2013.

Comment by Giuseppe Tarantini, MD, PhD, Padua, Italy & Bernard J. Gersh, MB, ChB, DPhil, FRCP, Minnesota, USA

In the 20 years since the GISSI-1 and the ISIS-2 trials of thrombolytic therapy were published, reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction (STEMI) has continuously evolved [1]. Several meta-analyses, including randomized trials, have demonstrated that primary percutaneous coronary angioplasty (PPCI) is superior to in-hospital fibrinolysis for the treatment of patients with STEMI, even among patients admitted to hospitals without interventional facilities, in which interhospital transfer is necessary [2, 3]. It is generally well accepted that PPCI is the preferred reperfusion therapy for all when it can be performed within 90 minutes of first medical contact by an experienced team. However, many hospitals lack PCI facilities and few provide around the clock staffing for these procedures. As compared to PPCI, fibrinolytic treatment is a therapy that is immediately available and requires much less technical effort and equipment although it does entail the risk of intracranial hemorrhage, lower rates of TIMI 3 flow and a high rate of re-occlusion.

The major remaining area of controversy relates to how much delay can be considered acceptable when transferring a patient for PPCI as opposed to the immediate administration of a fibrinolytic drug. Crucial to this decision is the overall risk of the patient and the duration of ischemia at the time of presentation since the window of opportunity [1, 4]. It is has been documented that the impact of treatment delays is greatest within the first 2–3 hours of symptoms as opposed to later on the "flat" part of the curve which relates time of reperfusion and duration of ischemia to the magnitude of the mortality reduction and salvage [5]. In this context, it is noteworthy that when a fibrinolytic agent is administered in pre-hospital setting, it extends the mortality benefit over that achieved with in-hospital administration [6]. This approach to fibrinolysis has proven feasible in various countries and is effective in increasing the proportion of patients treated earlier in their course with resultant improved outcomes [7, 8]. Furthermore, the combination of fibrinolysis with subsequent early (but not immediate) routine coronary angiography, the so-called pharmacoinvasive strategy [9], has been shown to be an effective strategy and superior to that of lytics alone combined with a "watchful waiting" approach [10–13], although the risk of intracranial hemorrhage remains.

In many parts of the world where access to PCI-capable centers 7 days a week and 24 hours a day is available, the preferred approach is for ambulances to bypass a non-PCI capable hospital and directly transport patients to a PPCI facility [14]. Nonetheless, "one size does not fit all" and the preferred reperfusion strategy will depend to a large extent on geographical and logistical constraints such as distance and weather and regional resources [15].

Two randomized studies, GRACIA-2 [10] and WEST [16], reported comparable efficacy and safety of the pharmacoinvasive strategy versus primary PCI, but these findings could not be considered as being conclusive since the total number of patients randomized in both studies was very low (n = 416) and as such these trials were underpowered for clinical endpoints.

The Strategic Reperfusion Early after Myocardial Infarction (STREAM) trial [17] is the first, large, prospective, randomized, multicenter, international study (15 countries) comparing pre-hospital fibrinolysis with PPCI in early presenting patients. A total of 1892 patients with STEMI who had an onset of symptoms within 3 hours before medical contact and who could not undergo PPCI within 1 hour were randomly assigned to receive either PPCI or fibrinolysis (emergency medical personnel or community hospital after amendment) and then transported to a PCI-capable hospital. There were no significant between-group difference in the primary endpoint of death from any cause, shock, congestive heart failure, or re-infarction up to 30 days although the trend favored the pharmacoinvasive group, particularly when the analysis was confined to the majority of patients who were enrolled after an amendment specifying a lower dose of fibrinolytic in patients over the age of 75 years.

The authors concluded that pre-hospital fibrinolysis followed by routine angiography within 6 to 24 hours in stable patients or immediate "rescue PCI" in the remainder is a reasonable alternative to PPCI when delayed by more than 1 hour. Although this study was carefully performed, several issues deserve clarification so that the reader can better put the results in perspective.

First, this is a moderate-sized study that has no primary hypothesis in the statistical assumption and thus should be considered exploratory and limited to STEMI patients receiving fibrinolytic therapy within 3 hours from symptom onset when expected PPCI -related delay was longer than 1 hour, which is, however, the subset of patients supposed to benefit more than any other from expedite fibrinolysis.

Secondly, more than one third of the patients were enrolled in France, where the system of primary care for emergencies is based the Système d'Aide Médicale d'Urgence (SAMU) that has been one of the first to promote the use of pre-hospital fibrinolysis through mobile intensive care units with a physician on board and systematic urgent PCI. This extensive experience in terms of patient triage in the setting of prolonged

chest pain may not be directly applicable to other systems delivering pre-hospital fibrinolysis [7].

Third, in the selected population of STREAM trial, the overall rate of intracranial hemorrhage in the fibrinolysis group was five times that in the primary PCI group (1.0% vs. 0.2%; p = 0.04). Notably, before thrombolytic dosage amendment 3 of 37 patients (8.1%) 75 years of age or older had intracranial hemorrhage, while in the same age group there were no cases of intracranial hemorrhage (0 of 97 patients, 0%) and differences in intracranial hemorrhage were not significant after dosage amendment (p = 0.45). However, the rate of major non-intracranial bleeding was not statistically different between groups. Moreover, the net adverse cardiovascular events rate (composite of primary end-point, ischemic stroke, intracranial and major non intracranial bleeding), was also similar between groups both before (20.5% fibrinolysis versus 19.6% PPCI, RR 1.04; 95% CI 0.87–1.24; p = 0.6) and after thrombolytic dosage was reduced by amendment in elderly (19.9% fibrinolysis versus 19.6% PPCI, RR 1.01; 95% CI 0.84–1.22; p = 0.8). The evidence from STREAM trial seems thus to confirm the feasibility of a guidelines-supported pharmacoinvasive strategy when timely PPCI cannot be timely albeit at the price of a non statistically significant increase in bleeding and non statistically significant reduction in non-bleeding adverse events.

Fourth, in the PPCI arm of STREAM trial the median delay from symptom onset to arrival to catheterization laboratory was considerably short (i. e. 170 min), and the study was not designed to address the issue whether a pharmacoinvasive approach would be preferable to PPCI in the case of longer door-to-balloon delays. Based on the above mentioned statistically non significant trend of the STREAM trial favoring a pharmacoinvasive approach in terms of the ischemic endpoint, further studies should address whether the pharmacoinvasive approach would be superior to PPCI in the substantial subset of patients whom in the community experience much longer PPCI-related delays. Nonetheless we need to be mindful of the caveats and such trials that are determined by specific time–related constrains are difficult to perform and may not see the light of the day. In this context STREAM does demonstrate the feasibility, efficacy and relative safety of the pharmacoinvasive strategy.

Fifth, the hypothetical impact of individual risk on preferred reperfusion strategy is a question that remains unanswered after STREAM trial. Actually, it has to be considered that patients enrolled in STREAM trial were at low risk with a 30-day mortality of 4.4%, for which risk an equivalent early mortality between PPCI of fibrinolysis has been observed by previous risk-benefit analyses [4]. On the contrary, a well-documented incremental survival benefit of PPCI over fibrinolysis has been observed in higher risk STEMI patients for PPCI related delay longer than 90 minutes [4, 18].

Sixth, 36.3% of patients in the thrombolysis arm required urgent coronary angiography. This observation a substantial rate of non-responders to fibrinolytic therapy strongly supports an approach of expedite transfer to a PCI-capable facility for every patient undergoing fibrinolysis after STEMI.

The latest ESC [19] and ACC/AHA guidelines [20] recommend an early routine coronary angiogram with a view to revascularization 3–24 h after successful thrombolysis with a level of recommendation I (Level of Evidence: A) and II (Level of Evidence: B) respectively. This quite demanding recommendation is now further supported also by the results of STREAM trial. The ongoing GRACIA-4 trial will provide further data comparing the clinical efficacy of primary PCI with immediate stent implantation and protective bivalirudin versus a combined strategy of immediate thrombolysis with tenecteplase, aspirin, clopidogrel, and enoxaparin followed by cardiac catheterization. Cardiac catheterization and PCI will be performed immediately if ST segment elevation has not resolved at 90 min or next morning if reperfusion is successful. While we await for additional data, the pivotal question relates to the application in a clinical setting the evidence currently available. The preferred approach remains that of timely PPCI in a PCI-capable center, but we also have a substantial body of evidence to support the pharmacoinvasive strategy as a valuable alternative in many regions of the world where limitations to timely PPCI due to geographical, weather-related and resource constraints persist despite the development of networks. However, it should be also emphasized that even within the confines of well-organized networks there remains considerable room for improvement [21, 22]. Accordingly, in Europe “The Stent for Life” Initiative is supporting implementation of local STEMI treatment guidelines, and helps identify specific barriers to implementation of guidelines and defines actions to make sure that majority of STEMI patients have access to the optimal reperfusion strategy i.e. PPCI. In regions with optimal STEMI networks, but with low density of PCI-capable hospitals, STREAM trial supports the guidelines-recommended option of a pharmacoinvasive approach for early presenters, with administration of thrombolytics followed by expedite interhospital transfer.

On the contrary, avoidance of thrombolysis and rapid transfer to a PCI facility remains advisable for patients presenting later [23].

References:

1. Tarantini G, Van de Werf F, Bilato C, Gersh B. Primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: Is it worth the wait? The risk-time relationship and the need to quantify the impact of delay. Am Heart J 2011; 161: 247–53.

2. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. Lancet 2003; 361: 13–20.

3. Dalby M, Bouzamondo A, Lechat P, Montalescot G. Transfer for primary angioplasty versus immediate thrombolysis in acute myocardial infarction: a meta-analysis. Circulation 2003; 108: 1809–14.

4. Tarantini G, Razzolini R, Napodano M, et al. Acceptable reperfusion delay to prefer primary angioplasty over fibrin-specific thrombolytic therapy is affected (mainly) by the patient's mortality risk: 1 h does not fit all. Eur Heart J 2010; 31: 676–83.

5. Gersh BJ, Stone GW, White HD, Holmes DR J. Pharmacological facilitation of primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: is the slope of the curve the shape of the future? JAMA. 2005; 293: 979–86.

6. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686–92.

7. Danchin N, Blanchard D, Steg PG, et al; USIC 2000 Investigators. Impact of prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction on 1-year outcome: results from the French Nationwide USIC 2000 Registry. Circulation 2004; 110: 1909–15.

8. Kalla K, Christ G, Karnik R, et al; Vienna STEMI Registry Group. Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). Circulation 2006; 113: 2398–405.

9. Dauerman HL, Sobel BE. Synergistic treatment of ST-segment elevation myocardial infarction with pharmacoinvasive recanalization. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 646–51.

10. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Peña G, et al; GRACIA-2 (Groupo de Análisis de Cardiopatía Isquémica Aguda) Investigators. Primary angioplasty vs. early routine post-fibrinolysis angioplasty for acute myocardial infarction

with ST-segment elevation: the GRACIA-2 non-inferiority, randomized, controlled trial. Eur Heart J 2007; 28: 949–60.

11. Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL AMI study). J Am Coll Cardiol 2005; 46: 417–24.

12. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, for the TRANSFER-AMI Investigators et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009; 360: 2705–18.

13. Ting HH, Rihal CS, Gersh BJ, et al. Regional systems of care to optimize timeliness of reperfusion therapy for ST-elevation myocardial infarction: the Mayo Clinic STEMI Protocol. Circulation 2007; 116: 729–36.

14. Fosbol EL, Granger CB, Jollis JG, et al. The impact of a statewide pre-hospital STEMI strategy to bypass hospitals without percutaneous coronary intervention capability on treatment times. Circulation 2013; 127: 604–12.

15. Nallamothu BK. A race for the base: ST-segment-elevation myocardial infarction systems of care in low- and middle-income countries. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013; 6: 5–6.

16. Armstrong PW; WEST Steering Committee. A comparison of pharmacologic therapy with/without timely coronary intervention vs. primary percutaneous intervention early after ST-elevation myocardial infarction: the WEST (Which Early ST-elevation myocardial infarction Therapy) study. Eur Heart J 2006; 27: 1530–8.

17. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, et al; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med 2013; 368: 1379–87.

18. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. Circulation 2006; 114: 2019–25.

19. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, et al. D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569–619.

20. American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013; 61: e78–140.

21. Wang TY, Nallamothu BK, Krumholz HM, et al. Association of door-in to door-out time with reperfusion delays and outcomes among patients transferred for primary percutaneous coronary intervention. JAMA 2011; 305: 2540–7.

22. Huber K, Goldstein P, Danchin N, et al. Enhancing the efficacy of delivering reperfusion therapy: A European and North American experience with ST-segment elevation myocardial infarction networks. Am Heart J 2013; 165: 123–32.

23. Jollis JG, Al-Khalidi HR, Monk L, et al; Regional Approach to Cardiovascular Emergencies (RACE) Investigators. Expansion of a regional ST-segment-elevation myocardial infarction system to an entire state. Circulation 2012; 126: 189–95.

Correspondence:
Frans Van de Werf, MD, PhD
Faculty of Medicine
University of Leuven
O&N II Herestraat 49
B-3000 Leuven, Belgium
e-mail: frans.vandewerf@med.kuleuven.be

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Xarelto 15 mg/20 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 15/20 mg Rivaroxaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 15 mg-Filmtablette enthält 24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Macrogol (3350), Titanoxid (E171), Eisen(III)oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Akute, klinisch relevante Blutungen. Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung, wie z.B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzien, z.B. unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzien (Warfarin, Apixaban, Dabigatran etc.), außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie auf oder von Rivaroxaban oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind. Schwangerschaft u. Stillzeit. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Die Anwendung von Rivaroxaban wird ***nicht empfohlen*** bei Patienten: mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min), – die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z. B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten, – mit einem erhöhten Blutungsrisiko und, da keine Daten vorliegen, bei Patienten: – unter 18 Jahren, – mit künstlichen Herzklappen, – mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen, – die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden. Die Anwendung sollte ***mit Vorsicht erfolgen*** bei Patienten: – mit erhöhtem Blutungsrisiko, – mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min), – mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen, – die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, – die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung sowie für Patienten mit einer TVT/LE, deren abgeschätztes Blutungsrisiko überwiegt gelten spezielle Dosisempfehlungen. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptyse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutungen, gastrointestinale u. abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutungen im Urogenitaltrakt, Nierenfunktionseinschränkung, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, postoperative Blutungen, Bluterguss, Wundsekretion. *Gelegentlich:* Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, Unwohlsein, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase im Blut, LDH, Lipase, Amylase, GGT. *Selten:* Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma (gelegentlich beobachtet bei der Präventionstherapie nach einem ACS nach perkutaner Intervention). *Häufigkeit nicht bekannt:* Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, 13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs- /Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Stand der Information:** Juni 2013

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 367

Ranexa® 375 mg Retardtabletten, Ranexa® 500 mg Retardtabletten, Ranexa® 750 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten: Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), mikrokristalline Zellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid. *Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 375 mg-Tablette:* Macrogol, Polysorbat 80, Blau Nr. 2/Indigotin-Aluminium-Farblack (E132). *Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 500 mg-Tablette:* Macrogol Polyvinylalkohol, teilweise hydrolisiert, Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. *Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette:* Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.); – Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen; – Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon); Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin) oder Klasse III (z.B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron; **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** April 2013

SERAPHIN: PAH-Landmark-Studie nun publiziert

N. Hasenöhrl

Einleitung

Auf dem Gebiet der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) sind in den vergangenen zwei Jahrzehnten große Leistungen vollbracht worden. Die Einführung einer Reihe neuer Medikamente machte es möglich, Lebenszeit und Lebensqualität der Betroffenen erheblich zu verbessern.

Die drei Substanzgruppen für die spezifische PAH-Therapie sind Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA), PDE5-Hemmer und Prostanoide.

Allerdings wurden bisher all diese Substanzen auf der Basis von kurz dauernden Phase-III-Studien zugelassen – die typische Studiendauer lag bei 12–16 Wochen. In diesen bisherigen Studien wurden zumeist Surrogatendpunkte wie z. B. die 6-Minuten-Gehstrecke („Six Minute Walking Distance" – 6MWD) verwendet.

Inzwischen hat jedoch in der PAH-Community ein Umdenken eingesetzt. Neuere Leitlinien – und auch Zulassungsbehörden wie die EMA – fordern seit einigen Jahren Phase-III-Studien mit harten Endpunkten, d. h. Morbidität und Mortalität. Daraus ergibt sich zwingend auch eine längere Studiendauer.

Die erste ihrer Art

Die erste Phase-III-Studie, die diese Forderungen erfüllt, ist die SERAPHIN-Studie mit dem neuen ERA Macitentan, deren Publikation bereits mit Spannung erwartet wurde und die im August 2013 im *„New England Journal of Medicine"* erschienen ist [1]. Erstmals liegt damit eine Phase-III-Studie zur PAH mit einer Dauer von bis zu 3,5 Jahren und einem Morbiditäts-/Mortalitätsendpunkt vor. Der primäre Endpunkt war definiert als Zeit bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, atriale Septostomie, Lungentransplantation, Beginn der Behandlung mit intravenösen oder subkutanen Prostanoiden oder Verschlechterung der PAH.

Was ist Macitentan?

Macitentan ist ein dualer ERA, wirkt also auf beide Typen von Endothelinrezeptoren. Tatsächlich stellt Macitentan eine chemische Weiterentwicklung von Bosentan dar, die sich durch eine verbesserte Wirksamkeit und Sicherheit auszeichnet. Im Vergleich zu Bosentan besitzt Macitentan eine deutlich längere Verweilzeit am Endothelinrezeptor und eine bessere Gewebspenetration.

Patientenauswahl und Studiendesign

SERAPHIN („**S**tudy with an **E**ndothelin **R**eceptor **A**ntagonist in **P**ulmonary Arterial **H**ypertension to **I**mprove Cli**n**ical Outcome") war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, ereignisgetriebene Phase-III-Studie, die vom Hersteller Actelion designt wurde. Actelion führte auch die statistischen Analysen durch. Das Studiendesign wurde jedoch von unabhängigen Statistikern begutachtet und von unabhängigen Ethikkommissionen befürwortet. Alle Studienereignisse wurden von einem verblindeten „Clinical-Event-Committee" auf ihre Zurechenbarkeit zum primären Endpunkt beurteilt. Alle Sicherheitsdaten wurden unverblindet von einem unabhängigen Monitoring-Board begutachtet. Alle Autoren hatten Zugang zu den Daten und nahmen am Verfassen des Manuskripts teil.

Die Teilnehmer mussten mindestens 12 Jahre alt sein und eine der folgenden Formen von PAH aufweisen: idiopathische oder hereditäre PAH, PAH auf Basis einer Bindegewebserkrankung, aufgrund eines operierten Links-Rechts-Shunts, aufgrund einer HIV-Infektion oder aufgrund von Medikamenten- oder Drogenexposition. Die PAH musste durch einen Rechtsherzkatheter (RHK) bestätigt sein. Die 6MWD musste ≥ 50 m betragen, die Patienten mussten sich in der WHO-Funktionsklasse II, III oder IV befinden. Eine Hintergrundtherapie mit PDE5-Hemmern, oralen oder inhalativen Prostanoiden, Kalziumantagonisten oder L-Arginin war erlaubt, vorausgesetzt, dass der Patient in den vergangenen 3 Monaten vor Randomisierung stabil eingestellt war. Subkutan oder intravenös verabreichte Prostanoide waren ein Ausschlussgrund (da der Beginn mit dieser Therapie Teil des primären Endpunkts war).

Innerhalb von 28 Tagen nach Screening wurden die Patienten im Verhältnis 1:1:1 in 3 Gruppen randomisiert, die Placbo (n = 250), bzw. 3 mg Macitentan (n = 250) oder 10 mg Macitentan (n = 242) *per os*, jeweils 1× tägl., erhielten. Wenn sich ein Patient klinisch verschlechterte, war es im Protokoll vorgesehen, dass er auf Macitentan 10 mg umsteigen oder auch andere Medikamente erhalten konnte.

Klinische Untersuchungen einschließlich 6MWD und Labortests wurden zu Studienbeginn, zu Monat 3 und 6 und danach alle 6 Monate bis zum Therapieende durchgeführt. Lebertransaminasen (ALT, AST) und Hämoglobin wurden monatlich bis 28 Tage nach Behandlungsende gemessen. Bei einer Subgruppe von Patienten (n = 145) wurde im Rahmen einer hämodynamischen Substudie 6 Monate nach Therapiebeginn ein neuerlicher RHK durchgeführt.

Der primäre Endpunkt wurde oben bereits beschrieben. Die darin enthaltene Verschlechterung der PAH war definiert durch 3 Kriterien, die alle erfüllt sein mussten:

1. Verkürzung der 6MWD um mindestens 15 %, bestätigt durch 2 Tests innerhalb von 2 Wochen
2. Verschlechterung der PAH-Symptomatik
3. Notwendigkeit zusätzlicher PAH-Therapien.

Die Symptomverschlechterung war definiert als: Übergang in eine schlechtere WHO-Funktionsklasse (oder keine Veränderung bei Patienten in FC IV) sowie Auftreten oder Verschlech-

terung von Symptomen des Rechtsherzversagens, die nicht auf orale Diuretika ansprachen.

Sekundäre Endpunkte waren die Veränderung der 6MWD zwischen Studienbeginn und Monat 6, der Prozentsatz der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse zu Monat 6, Tod durch PAH oder Hospitalisierung wegen PAH während der gesamten Studiendauer und Tod jeglicher Ursache während der gesamten Studiendauer.

Sicherheitsendpunkte waren sowohl klinische unerwünschte Ereignisse („Adverse Events" – AE) als auch veränderte Laborwerte.

76,5 % der Studienteilnehmer waren Frauen, das mittlere Alter lag bei 45,6 Jahren. Der Großteil litt an einer idiopathischen PAH (55 %) oder einer PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankung (30,5 %). Die meisten Patienten befanden sich in der WHO-Funktionsklasse II (52,4 %) oder III (45,6 %). Knapp 2/3 erhielten eine spezifische Hintergrundtherapie, davon der größte Teil mit einem PDE5-Hemmer.

Ergebnisse

94 Patienten (12,7 %) schieden aus der Studie aus, ohne den primären Endpunkt zu erreichen. 287 Patienten erreichten den primären Endpunkt, 116 (46,4 %) in der Placebogruppe, 95 (38,0 %) in der Macitentan-3-mg-Gruppe und 76 (31,4 %) in der Macitentan-10-mg-Gruppe.

Verschlechterung der PAH war der am häufigsten erreichte primäre Endpunkt. Im Vergleich zur Placebogruppe betrug die Hazard-Ratio (HR) für einen primären Endpunkt unter Macitentan 3 mg 0,70 ($p = 0,01$) und unter Macitentan 10 mg 0,55 ($p < 0,001$).

Den zusammengesetzten Endpunkt aus Hospitalisierung wegen PAH und Tod durch PAH erreichten 84 Patienten (33,6 %) in der Placebogruppe, 65 Patienten (26,0 %) in der Macitentan-3-mg-Gruppe und 50 Patienten (20,7 %) in der Macitentan-10-mg-Gruppe. Hier lag die HR für Macitentan 3 mg bei 0,67 ($p = 0,01$) und für Macitentan 10 mg bei 0,50 ($p < 0,001$).

Die 6MWD hatte nach 6 Monaten in der Placebogruppe um durchschnittlich 9,4 m abgenommen, während sie unter 3 mg Macitentan um 7,4 m (Therapieeffekt: 16,8 m; $p = 0,01$), unter 10 mg Macitentan um 12,5 m (Therapieeffekt; 21,9 m; $p = 0,008$) zugenommen hatte.

Die WHO-Funktionsklasse hatte sich nach 6 Monaten in der Placebogruppe bei 13 %, unter 3 mg Macitentan bei 20 % ($p = 0,04$) und unter 10 mg Macitentan bei 22 % der Patienten ($p = 0,006$) verbessert.

In der hämodynamischen Substudie zeigten sich im RHK nach 6 Monaten in beiden Macitentan-Gruppen gegenüber Placebo signifikante Abnahmen des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) und signifikante Zunahmen des Cardiac Index (CI).

Die Rate der Patienten, die wegen AE die Studie beendeten, lag unter Placebo bei 12,4 %, unter 3 mg Macitentan bei 13,6 % und unter 10 mg Macitentan bei 10,7 %. An AE, die unter 10 mg Macitentan häufiger auftraten als unter Placebo, sind Anämie, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und Bronchitis zu nennen. Periphere Ödeme traten unter Macitentan nicht öfter auf als unter Placebo. Erhöhungen der Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwerts sowie von Bilirubin auf mehr als das Doppelte des oberen Normalwerts waren unter Macitentan nicht häufiger als unter Placebo.

Diskussion

Der Behandlungseffekt von Macitentan war vor allem durch Veränderungen in der Verschlechterung der PAH getrieben. Weiters war auch im zusammengesetzten sekundären Endpunkt Hospitalisierung wegen PAH/Tod durch PAH ein signifikanter Effekt des ERA Macitentan zu sehen. Dieser wiederum war vor allem durch niedrige Hospitalisierungsraten zu erklären. Da es sich hier um eine ereignisgetriebene Studie handelt und dem Tod durch PAH üblicherweise eine klinische Verschlechterung vorausgeht, ist es nicht überraschend, dass Tod durch PAH zumeist nicht das aufgezeichnete Erstereignis war und sich folglich bei der Mortalität selbst kein signifikanter Unterschied zeigte, obwohl es numerische Trends in Richtung einer Mortalitätsreduktion durch Macitentan gab. Die Studie war dafür auch nicht gepowert.

Die Ergebnisse für die 6MWD entsprachen etwa den Ergebnissen, die aufgrund anderer Studien zu erwarten gewesen waren. Allerdings gibt es seit einiger Zeit Zweifel an der Validität des 6MWD als Surrogatparameter für den klinischen Zustand des Patienten.

Erfreulich und bemerkenswert ist die niedrige Rate von hepatischen Laborabnormitäten unter Macitentan – nämlich auf Placeboniveau, weil dies ein Problem mit anderen ERA darstellt. Klinisch auffällig sind die Fälle von Anämie unter Macitentan – die alle restlos aufgeklärt wurden, was jedoch nicht neu, sondern von anderen ERA bereits bekannt ist.

Die Autoren geben 2 Limitationen ihrer Studie an: 1.) dass jene Patienten, die ohne Endpunkt aus der Studie ausschieden, nicht bis zum Studienende weiterverfolgt wurden, und 2.) dass es keinen Head-to-head-Vergleich mit anderen PAH-Medikamenten gab.

Fazit

Macitentan reduzierte signifikant einen Endpunkt aus Morbidität und Mortalität bei PAH. Gleichzeitig erfüllte die SERAPHIN-Studie als erste PAH-Studie die Anforderungen eines modernen Studiendesigns hinsichtlich Dauer und Endpunkten.

Literatur:

1. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 809–18.

Korrespondenzadresse:
Dr. Norbert Hasenöhrl
E-Mail: info@medizinjournalist.at

Actelion 043/10 2013 – Entgeltliche Einschaltung

Pharma-News

Procoralan® (Ivabradin) – Der neue Therapiestandard in der chronischen Herzinsuffizienz

Gute Nachrichten für Österreichs Herzinsuffizienz-Patienten: Procoralan® wird aus der Gelben Box (RE 1) erstattet.

Procoralan® ist bereits seit 9. Februar 2012 für die Behandlung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch die Europäische Kommission zugelassen. Nationale Herzinsuffizienz-Experten der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz und internationale Guidelines (ESC 2012) haben Procoralan® bereits in ihre Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz aufgenommen [1, 2].

Herzinsuffiziente Patienten mit erhöhter Herzfrequenz von > 70 Schläge/Minute haben ein signifikant höheres Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko, eine Zielherzfrequenz von < 60 Schläge/Minute wird dabei als ideal angesehen [2]. Mit Procoralan® können darüber hinaus die 3 Therapieziele der Herzinsuffizienz-Behandlung [1], die Verbesserung der Lebenserwartung, die Verringerung von Spitalseinweisungen sowie die Verbesserung der Symptomatik (Atemnot, Belastungsfähigkeit) günstig beeinflusst werden [3–8]. Diesem Umstand tragen nun auch die österreichischen Behörden mit der Erstattung von Procoralan® Rechnung. Der Einsatz von Procoralan® ist für Patienten der NYHA-Klasse II–IV, mit normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 75 Schlägen/Minute möglich. Dies in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker in maximal verträglicher Dosierung oder bei Betablocker-Unverträglichkeit bzw. -Kontraindikation [9, 10].

Procoralan® ist das bisher einzige Arzneimittel zur selektiven Senkung der Herzfrequenz, ohne signifikant Einfluss auf den Blutdruck oder die Pumpfunktion des Herzmuskels zu nehmen [3, 11]. Bereits seit 2006 hat Procoralan® einen fixen Platz bei der Behandlung der stabilen Angina pectoris. Mit der nun erfolgten Erstattung in der Herzinsuffizienz wird die Position von Procoralan® in der Kardiologie weiter gefestigt.

Literatur:

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J (2012). doi: 10.1093/euheartj/ehs104.

2. Expertenstatement „Herzinsuffizienz-Risikoreduktion durch selektive Herzfrequenzsenkung: Stellenwert von Ivabradin“. Update Nr. 2, Februar 2011.

3. Böhm M, Borer JS, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol (2012). doi: 10,1007/s00392-012-0467-8.

4. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur Heart J (2012). doi: 10.1093/eurheartj/ehs259

5. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.

6. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J 2011; 32: 2395–404.

7. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial). Int J Cardiol 2011; 151: 218–24.

8. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, et al. Impact of ‘‘off-label’’ use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life, and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2010; 15: 349–55.

9. Erstattungskodex 1.11.2012

10. Fachinformation (Stand: 2012)

11. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering specific and selctive I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. Drugs 2004; 64: 1757–65.

Weitere Informationen:

SERVIER AUSTRIA GmbH
Mag. Michaela Markovic
A-1070 Wien, Mariahilfer Straße 20/5
E-Mail:
michaela.markovic@at.netgrs.com
www.servier.at

Richtige Antworten von Seite 345: 1e; 2c; 3c

Richtige Antworten von Seite 351: 1b; 2a, b; 3a, b, d; 4b, d

Procoralan®

Der erste selektive und spezifische I_f Hemmer*



* Fachinformation 10/2012 I **1.** ESC Guidelines für die Diagnose und die Behandlung von akuter und chronischer Herzinsuffizienz, 2012 EurHeart J. doi:10.1093/eurheartj/ehs104 I **2.** ESC Guidelines on the management of stable angina pectoris; European Heart Journal,doi:10.1093/eurheartj/ehl002 I **3.** Böhm M, et al. 2012 :SHIfT >75 bpm : Clin Res Cardiol 2012. DOI 10.1007/s00392-012-0467-8 I **4.** Fox, et al. 2009: Beautiful Angina; European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehp358 I **5.** Borer JS, et al., 2012: SHIfT Rehospitalisation: European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs259 I **6.** Swedberg K, et al. Lancet 2010;376:875-885 I **7.** Ekman et al., 2011 : „SHIfT-QoL" EHJ, DOI :10.1093/eurheartj/ehr343 I **8.** Volterrani et al., 2011: "Carviva Study" IJCA-13673, DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.06.098 I **9.** Sarullo FM et al., 2010 J Card Pharmacology and Therapeutics I **10.** Borer et al. 2003: Circulation2003;107:817 –823

SERVIER

Fachkurzinformation siehe Seite 387

Patientenbroschüre „Vorhofflimmern und Sedacoron®“

Vorhofflimmern zählt zu den häufigsten Arrhythmien in der Bevölkerung und die Prävalenz steigt deutlich mit zunehmendem Alter. So ist in der Bevölkerungsgruppe der > 80-Jährigen beinahe jeder 10. von dieser Herzrhythmusstörung betroffen. Obwohl diese Herzrhythmusstörung so häufig vorkommt, sind allgemeinverständliche Informationen über die Volkskrankheit Vorhofflimmern rar.

Ziel dieser neuen Broschüre, die unter der wissenschaftlichen Leitung von **Prim. Doz. Dr. Andrea Podczeck-Schweighofer** und **Prim. Univ.-Prof. Ing. Dr. Gerhard Stark** erstellt wurde, ist es, umfassend über diese Rhythmusstörung zu informieren – patientengerecht und auf dem neuesten Stand der Forschung.

Es wird erklärt, was Betroffene über Arrhythmien wie Vorhofflimmern wissen sollten: Wie wird Vorhofflimmern diagnostiziert? Welche Gefahren birgt es? Was kann man tun, um das Schlaganfallrisiko zu senken? Wie wird Vorhofflimmern normalerweise behandelt, und welche neuen Therapien gibt es? Es werden die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten erläutert – von Antiarrhythmika über die Katheterablation bis zur chirurgischen Behandlung.



Die Patienteninformation umfasst auf 20 Seiten die folgenden Kapitel:
- Herz und Reizleitungssystem
- Vorhofflimmern
- Epidemiologie
- Folgen des Vorhofflimmerns
- Therapie des Vorhofflimmerns
- Sedacoron®
- Lifestyle, Prävention

Die Patientenbroschüre „Sedacoron® Leben im Rhythmus“ können Sie kostenfrei – bitte unter Angabe der gewünschten Stückzahl – bestellen.

Weitere Informationen:

SIGNATIS® pharma

Signatis Pharma GmbH
A-1130 Wien
Lainzer Straße 121/9
Tel.: +43/(0)1/879 16 76-0
Fax: +43/(0)1/879 16 76-414
E-Mail: office@signatispharma.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Sedacoron® 150 mg-Konzentrat zur Infusionsbereitung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 3 ml enthält 150 mg Amiodaronhydrochlorid (= 50 mg/ml). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 60 mg Benzylalkohol/3 ml (entspricht 20 mg/ml). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. ATC-Code: C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabilen Tachykardien: höhergradige Komplexe ventrikulärer Extrasystolen, rezidivierende Kammertachykardie, rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und –flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwerer arterieller Hypotonie, drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock; Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikuläre und nodale Leitungsverzögerung; Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifaszikulären Blöcken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands); Torsade de pointes; schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen; Jodallergie; Hypokaliämie; vorbestehender QT-Verlängerung; Lungenfibrose; schweren Leberparenchymschäden; gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern; gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können; gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg; gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion; Aufgrund des Gehaltes von Benzylalkohol ist die intravenöse Anwendung von Amiodaron kontraindiziert bei Früh- und Neugeborenen und Kindern bis zu 3 Jahren; während der Stillzeit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polysorbat 80, Benzylalkohol (60 mg) und aqua ad injectionem. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Packungsgrößen:** 5 Glasampullen zu 3 ml. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** April 2012

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Sedacoron® 200 mg-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. ATC-Code: C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen (Last-Line Therapie) oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabilen Tachykardien: höhergradige komplexe ventrikuläre Extrasystolen, rezidivierende Kammertachykardie,rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und -flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwerer arterieller Hypotonie; drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock; Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikuläre und nodale Leitungsverzögerung; Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifaszikulären Blöcken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands); Torsade de Pointes; schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen; Jodallergie; Hypokaliämie; vorbestehender QT-Verlängerung; Lungenfibrose; schweren Leberparenchymschäden; gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern; gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können; gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg; gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion; in der Schwangerschaft, außer unbedingt notwendig; während der Stillzeit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Packungsgrößen:** Blisterpackung zu 20 und 50 Stück. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Juli 2013

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten, sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Sedacoron®



Leben im Rhythmus

das am besten dokumentierte Antiarrhythmikum bei Vorhofflimmern[1]

das am meisten verwendete Antiarrhythmikum[2,3]

die effektivste Substanz bei Vorhofflimmern[4]

bei allen Stadien der Herzinsuffizienz[5]

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

SIGNATIS® pharma
office@signatispharma.com www.signatispharma.com

1 PubMed-Recherche auf http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/ am 8.3.2010
2 IMS DPMÖ und DPMÖK 2009 Quartal 4;
3 Al-Khatib et al. Outpatient prescribing of antiarrhythmic drugs from 1995 to 2000. Am J Cardiol 2003;91:91-4
4 Goldschlager et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. Heart Rhythm 2007;4:1250-9
5 Deedwania et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). Circulation 1998;98:2574-9.

Entscheidend ist die Zielwerterreichung: Treffen Sie nun effektiver die Lipidziele Ihrer Patienten mit dem Markengenerikum!

Viele Risikopatienten nicht im LDL-Cholesterin-Zielbereich

Kardiovaskuläre Erkrankungen tragen wesentlich zur Morbidität und Mortalität in Europa bei. Aufgrund seiner hohen Assoziation mit der kardiovaskulären Mortalität gilt die Reduktion des „Low-Density Lipoprotein"-Cholesterins (LDL-C) als primäres Ziel der lipidsenkenden Therapie. In 20 österreichischen Abteilungen für Innere Medizin mit den Schwerpunkten Kardiologie oder Diabetes/Stoffwechselerkrankungen wurden zwischen Juli 2006 und Februar 2007 Lipidprofile und Therapiestatus von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko erfasst und in Bezug auf eine lipidsenkende Therapie nachbeobachtet. Von 9152 Patienten wiesen 6838 ein sehr hohes Risiko (Risikogruppe 1) mit einem LDL-C von 99 ± 38 mg/dl und 2314 ein hohes kardiovaskuläres Risiko (Risikogruppe 2) mit einem LDL-C von 108 ± 39 mg/dl auf. Von den 4886 Statin-behandelten Patienten erreichten 48 % nicht das Therapieziel für Risikogruppe 1 (LDL-C < 70 mg/dl) bzw. für Risikogruppe 2 (LDL-C < 100 mg/dl). Dennoch wurde bei 68 % dieser Patienten die Therapie nicht adaptiert. In der Gruppe der 4266 medikamentös nicht vorbehandelten Patienten verfehlten 62 % ihr LDL-C-Ziel, wobei 1555 dieser Patienten (58 %) trotz Betreuung in einem Zentrum weiterhin unbehandelt blieben. Angesichts einheitlicher nationaler und internationaler Leitlinien bestehen für die klinische Praxis in Österreich weiterhin große Möglichkeiten zur Intensivierung der LDL-C-Senkung zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Risikopatienten [1].



Unter Atorvastatin-Behandlung treffen 97 % der Risikopatienten in das Lipidziel (LDL < 100 mg/dl) [2]

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl von LDL-Teilchen. Atorvastatin bewirkt einen tiefgreifenden und langanhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptoraktivität, verbunden mit einer günstigen Veränderung in der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel.

In einer Dosis-Wirkungsstudie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer Erniedrigung der Konzentration von LDL-Cholesterin bis -61 % führt [3].

Neu seit 1. November 2012

Atorvalan®-Filmtabletten sind laktose- und zuckerfrei und können seit 1. November 2012 IND-befreit aus der Grünen Box verordnet werden. Die Teilbarkeit der Atorvalan®-Filmtabletten (erhältlich in den Stärken 20, 40 und 80 mg) ermöglicht erstmals eine besonders ökonomische Verfügbarkeit dieses hochpotenten Cholesterinsenkers.

Literatur:

1. Roden M, Huber K; HSP-Projektgruppe. [Lipid profiles and therapy status in the secondary prevention of high risk patients with cardiovascular disease and/or diabetes mellitus: the Austrian Hospital Screening Project (HSP)]. Wien Klin Wochenschr 2008; 120: 558–65.

2. Woisetschläger C. Kongreßbericht: Atorvastatin als Plaquestopper. J Kardiol 2004; 11: 49.

3. Atorvalan® Fachinformationen (Stand: April 2012).

Fachkurzinformation siehe Seite 352.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH
G. L. Pharma GmbH
Dr. Hugo Leodolter
A-1160 Wien
Arnethgasse 3
E-Mail: hugo.leodolter@gl-pharma.at

Neue ESC-Leitlinie zur stabilen KHK: Nitroglycerin mit höchster Empfehlungsklasse

Für die initiale Behandlung der Angina pectoris ist sublinguales Nitroglycerin die Standardtherapie und Therapie der ersten Wahl. Das bestätigte die European Society of Cardiology (ESC) auf ihrem Jahreskongress in Amsterdam/Niederlande. Die Autoren zeichneten die Substanz in ihrer neuen ESC-Leitlinie zum Management der stabilen koronaren Herzkrankheit, die vor Kurzem im European Heart Journal veröffentlicht wurde [1], mit der höchsten Empfehlungsklasse (Class 1) aus. Nitroglycerin als Spray (Nitrolingual® Pumpspray) wirkt dabei besonders schnell, so die Experten. Zudem weist die Leitlinie auf den prophylaktischen Einsatz von Nitroglycerin vor Situationen hin, die Angina pectoris auslösen können. Als typische Auslöser gelten schwere Mahlzeiten, emotionaler Stress, sexuelle Aktivitäten oder auch kaltes Wetter.

Die neue Leitlinie reiht sich damit in die Vielzahl nationaler und internationaler Leitlinienempfehlungen ein und zeigt, dass sublinguales Nitroglycerin unverzichtbar für die Therapie der koronaren Herzkrankheit (KHK) ist. Aus Nitraten wie Glyceroltrinitrat wird in der Gefäßmuskulatur Stickstoffmonoxid (NO) gebildet. Über eine NO-vermittelte Vasodilatation von Koronararterien verbessern sie das Sauerstoffangebot des Herzens und senken den myokardialen Sauerstoffverbrauch. Nitrate erhöhen die Ischämie- und die schmerzfreie Belastbarkeit und reduzieren die Anzahl der Angina-pectoris-Episoden, wie klinische Studien zeigen. Insbesondere der prophylaktische Einsatz des Nitroglycerins vor Belastung erwies sich als wirkungsvoll.

In einer kürzlich publizierten Arbeit wurden 51 Patienten mit KHK und oftmals vorangegangenem Myokardinfarkt sowie stabiler Angina pectoris in eine randomisierte, doppelt verblindete, placebokontrollierte Studie im Crossover-Design eingeschlossen. Einschlusskriterien waren unter anderem ein um mindestens 50 % reduziertes Lumen mindestens eines großen Koronargefäßes sowie das Auftreten pektanginöser Beschwerden unter Belastung auf dem Laufband. Die Patienten mussten zudem adäquat auf die Nitroglycerin-Gabe (0,4 mg) mit einer mindestens um eine Minute verlängerten Belastungszeit reagieren. Die Patienten wurden nun in jeweils eine von 5 Interventionsgruppen randomisiert: Sie erhielten 0,2 mg, 0,4 mg, 0,8 mg oder 1,6 mg Nitrolingual®- oder ein Placebo-Spray. Jeder Teilnehmer wurde im Verlauf mehrerer Wochen mit allen Dosierungen oder Placebo, verabreicht wenige Minuten vor dem Belastungstest, behandelt. Um Trainingseffekte auszuschließen, war jeweils ein Kontroll-Belastungstest ohne Nitroglycerin-Gabe vorangestellt worden [2].

Belastungsintervall wird unter Nitrolingual® größer

Im Vergleich zu Placebo war die Zeit, bis moderate pektanginöse Beschwerden auftraten, in allen Nitroglycerin-Gruppen signifikant verlängert. Dabei ergab sich eine lineare Dosisabhängigkeit des Effektes zwischen 0,4 und 1,6 mg Nitrolingual® mit der stärksten Wirkung unter 1,6 mg. Ähnlich sah es bei der Beobachtung der EKG-Veränderungen unter körperlicher Belastung aus: Die klinisch relevante ST-Strecken-Senkung von mindestens 1 mm trat bei allen Nitroglycerin-Dosierungen später auf als unter Placebo, mit der stärksten Vergrößerung des Zeitintervalls (ca. 1,6 min) unter der höchsten Nitrolingual®-Dosis.

Klinische relevante Effekte sichern ein Stück Lebensqualität

Diese Resultate bestätigen, dass sublingual verabreichtes Nitroglycerin-Spray rasch und effektiv die Belastungstoleranz von KHK-Patienten signifikant verbessern kann. Dabei ist mit Blick auf das Ausmaß des klinischen Effektes zu berücksichtigen, dass im Vergleich zu Alltagsbelastungen die Teilnehmer der Studie eine hohe körperliche Leistung abliefern mussten. Im Alltag ist somit zum Beispiel eine um ein Vielfaches verlängerte Angina-freie Gehzeit und Belastbarkeit zu erwarten [2]. Dies ist von erheblicher klinischer Relevanz, denn die prophylaktische Nitroclycerin-Applikation gibt damit den Patienten ein Stück weit Vertrauen in ihre körperlichen Fähigkeiten und die Kontrolle über ihren Körper zurück.

Literatur:

1. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.

2. Thadani U, Wittig T. A randomised, double blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging multicenter study to determine the effect of sublingual nitroglycerin spray on exercise capacity in patients with chronic stable angina. Clin Med Insights Cardiol 2012; 6: 87–95.

Weitere Informationen:

POHL BOSKAMP

G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG
Stefan Titzrath
D-25551 Hohenlockstedt
Kieler Straße 11
E-Mail: s.titzrath@pohl-boskamp.de

Ticagrelor

Mit Brilique™ die kardiovaskuläre Mortalität bei akutem Koronarsyndrom senken

Mit Brilique™, Wirkstoff Ticagrelor, steht der erste Vertreter einer neuen chemischen Klasse thrombozytenfunktionshemmender Substanzen, der Cyclo-Pentyl-Triazolo-Pyrimidine, für die Therapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit und ohne ST-Hebung und instabiler Angina pectoris zur Verfügung. Brilique™ hat, wie die direkte Vergleichsstudie PLATO [1] zeigt, gegenüber dem bisherigen Therapiestandard Clopidogrel mehrere klinisch relevante Vorteile:

- Rascherer Wirkeintritt: Bereits eine Stunde nach dem Loading hemmt Brilique™ die Plättchenaggregation zu 80 % und ist damit bereits zu diesem Zeitpunkt deutlich wirksamer als Clopidogrel in seiner Maximalwirkung (Studie mit KHK-Patienten [2].
- Weniger thrombotische Ereignisse: Unter Brilique™ traten gegenüber Clopidogrel um 16 % weniger thrombotische Ereignisse auf (ARR 1,9 %; $p < 0{,}001$) [1].
- Weniger kardiovaskuläre Todesfälle: Brilique™ senkt die kardiovaskuläre Mortalität um 21 % (ARR: 1,1 %; $p = 0{,}001$) [1].
- Weniger Stentthrombosen: Unter Brilique™ traten um 33 % weniger definitive Stentthrombosen auf als unter Clopidogrel (ARR 0,6 %; $p = 0{,}009$) [1].
- Keine Interaktion mit Protonenpumpenhemmern (PPI) [3].
- Zunehmende Risikoreduktion: Die Risikoreduktion nimmt unter Brilique™ im Vergleich zu Clopidogrel im ersten Jahr deutlich zu. Die relative Risikoreduktion beträgt nach einem Monat 12 % und nimmt über das Jahr stetig auf 16 % zu (nach 1 Monat ARR 1,0 %, $p < 0{,}05$, nach 1 Jahr ARR 1,9 %; $p < 0{,}001$).
- Vergleichbare Wirkung bei allen Patienten und in allen Subgruppen: Im Gegensatz zu Clopidogrel (ca. 30 % Low-Responder) [2] ist die thrombozytenfunktionshemmende Wirkung von Brilique™ bei allen Patienten vergleichbar. Eine genetische Testung ist nicht nötig [1]. Umfangreiche Subgruppenanalysen zeigen, dass Patienten von Brilique™ unabhängig von Alter, Geschlecht, Körpergewicht oder TIA/ischämischer Schlaganfall in der Anamnese profitieren. Der Benefit von Brilique™ ist auch unabhängig davon, ob ein invasives oder nicht-invasives Management geplant war. Diabetiker mit profitieren von Brilique™ im selben Maß wie Nicht-Diabetiker [3].
- Sicherheitsaspekte: Mit Brilique™ sind schwere Blutungen selten, schwächere Blutungen wie Hämatome oder Nasenbluten jedoch häufig. Wenn in der PLATO-Studie Atemnot auftrat, verschwand dies oft bei Fortdauer der Behandlung wieder; nur selten führte sie zum Absetzen von Brilique™.

Brilique™ ist zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse in Kombination mit ASS bei akutem Koronarsyndrom (STEMI, NSTEMI und instabile Angina) für 12 Monate zugelassen. Brilique™ ist bei ACS-Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wird, wie auch bei medikamentös behandelten ACS-Patienten empfohlen und erstattet.

In den ESC-Guidelines wird Ticagrelor für Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) [4] und auch bei Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI) [5] eindeutig der Therapie mit Clopidogrel vorangestellt und mit dem Evidenzgrad IB empfohlen. Brilique™ ist für alle ACS-Patienten empfohlen [1]. Eine Therapie von ACS-Patienten mit Clopidogrel soll nur noch erfolgen, falls Prasugrel oder Ticagrelor nicht verfügbar oder kontraindiziert sind [4, 5]. Brilique™ 90 mg ist mit der 14-Stk.- und 56-Stk.-Packung in der dunkelgelben Box (RE1). Die Monatspackung à 56 Stk. ist OP II erstattungsfähig. Es ist auch eine 3-Monats-Packung Brilique™ à 168 Stk. für die Dauertherapie verfügbar.

Literatur:

1. Wallentin L et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045–57.

2. Gurbel PA, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. Circulation 2009; 120: 2577–85.

3. Hamm C, Bertrand ME, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2011; 32: 2999–3054.

4. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569–619.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

AstraZeneca Österreich GmbH
Mag. Florentine Steininger
A-1037 Wien
Schwarzenbergplatz 7
E-Mail:
florentine.steininger@astrazeneca.com

ID-Nr. 38629, 07/2013

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 359

Brilique 90 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin. **ATC-Code:** B01AC24. **Qualitative und Quantitative zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 90 mg Ticagrelor. **Sonstige Bestandteile:** *Kern:* Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b), Poly(Ocarboxymethyl)stärke, Natriumsalz, Hyprolose (E463). *Überzug:* Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)hydroxidoxid × H_2O (E172), Macrogol 400, Hypromellose (E464). **ANWENDUNGSGEBIETE:** Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde. **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in sonstige Bestandteile genannten. – Aktive pathologische Blutung. – Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte. – Mäßige bis schwere Leberfunktionsstörungen. – Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann. **INHABER DER ZULASSUNG:** AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Schweden. **Verschreibungspflicht/apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen zu den Abschnitten „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.** **Stand:** 10/2012.

Überlegene Wirksamkeit und Sicherheit von Pradaxa® (Dabigatran) in zwei Risikokollektiven bestätigt

Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), die zusätzlich an Diabetes leiden und/oder bereits einen Schlaganfall erlitten haben, sind besonders gefährdet, einen Schlaganfall zu erleiden. Für beide Risikokollektive gibt es aktuelle Daten zu Dabigatran.



Im Rahmen der European Stroke Conference präsentierte eine Arbeitsgruppe von **Univ.-Prof. Dr. H. C. Diener,** Universitätsklinikum Essen, die konsistenten Langzeitbenefits für Pradaxa® in der sekundären Insultprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem VHF [1]. Die Ergebnisse beziehen sich auf eine retrospektive Analyse von RELY-ABLE [2], eine offene Extensionsstudie von RE-LY [3], die einen Zeitraum von über 4 Jahren überblickt. Die aktuelle Subgruppenanalyse zeigt, dass bei Patienten mit Z. n. Insult/TIA die Gabe von Dabigatran mit vergleichbar niedrigen Raten für Insult, schwere Blutungen und Mortalität assoziiert ist wie im Gesamtkollektiv der RE-LY-Studie.

Überzeugende Wirksamkeit auch bei Diabetes-Patienten

Ebenfalls von großer klinischer Bedeutung ist eine Subgruppenanalyse der diabetischen Patienten des RE-LY-Kollektivs. Die Ergebnisse wurden auf dem AHA-Kongress vorgestellt. Diabetes mellitus ist ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfall bei Patienten mit und ohne Vorhofflimmern [4] und als solcher Teil sowohl des $CHADS_2$- wie auch des CHA_2DS_2-VASc-Scores. Zusätzlich ist die Erkrankung Diabetes mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern assoziiert [5]. Die Subgruppenanalyse der Arbeitsgruppe von **Univ.-Prof. Dr. Harald Darius,** Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, gilt als wertvolle Untersuchung, da sie Aufschluss über die Komorbiditäten, das Outcome und die überzeugende Wirksamkeit von Pradaxa® auch in diesem schwierigen Kollektiv liefert (Abb. 1).

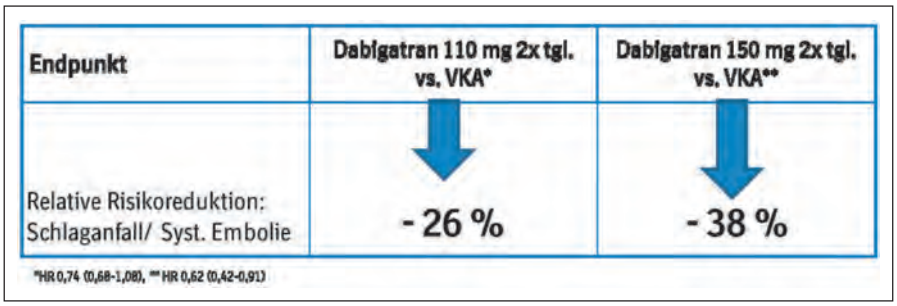


Abbildung 1: Überlegener Schutz vor Schlaganfällen für Diabetes-Patienten mit VHF. Mod. nach [6].

Die Ergebnisse bestätigen, dass Diabetiker öfter als Nichtdiabetiker zusätzliche kardiovaskuläre Risikofaktoren und ein höheres Risiko für Schlaganfall und schwere Blutungen, ausgenommen intrakranielle Hämorrhagien, aufwiesen [6]. In der Hochrisikopopulation der Diabetiker sind die Ergebnisse besonders bedeutungsvoll, da jeder vierte Patient mit VHF zusätzlich an Diabetes litt. Bezüglich der Endpunkte fand sich in der RE-LY-Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

Wen und wie antikoagulieren?

In den aktuellen ESC-Guidelines wird eine Antikoagulation bei allen Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen [7]. Ausnahmen stellen nur jene Patienten dar, die Kontraindikationen für eine Antikoagulation haben, sowie Patienten mit geringem Insultrisiko (CHA_2DS_2-VASc-Score = 0) und Frauen < 65 Jahre. Pradaxa® 150 mg 2× täglich wird sowohl in den aktuellen ESC- als auch in den ACCP-Guidelines 2012 bei klar definierten Patienten eindeutig der Vorzug gegenüber VKA gegeben [7, 8].

Überlegener Schutz durch Pradaxa®

Pradaxa® ist das einzige neue orale Antikoagulans, zu dem Daten über Langzeitwirksamkeit und -sicherheit über einen Zeitraum von mehr als 4 Jahren verfügbar sind. Außerdem ist Pradaxa 150 mg das einzige NOAK, für welches ein überlegener Schutz vor ischämischen Schlaganfällen um weitere 25 % vs. VKA nachgewiesen werden konnte [3, 9, 10]

Literatur:

1. Diener HC et al. Präsentiert auf der European Stroke Conference, Mai 2013, London, UK.

2. Connolly SJ et al. Präsentiert im Rahmen der Scientific Sessions der American Heart Association, November 2012, Los Angeles, USA.

3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51.

4. Wang TJ, Massaro JM, Levy D. et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. JAMA 2003; 290: 1049–56.

5. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. Am J Cardiol 2011; 108: 56-62

6. Darius H, et al. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: results from the RE-LY Trial. Circulation 2012; 126: A15937.

7. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.

8. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: e531S–e75S.

9. Connolly SJ, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010; 363: 1875–6.

10. Fachinformation Pradaxa® 150 mg

Weitere Informationen:

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Axel Staimmer, MBA
A-1120 Wien
Dr. Boehringer-Gasse 5–11
Tel.: +43/1/801 05-20 56
E-Mail: axel.staimmer@boehringer-ingelheim.com

PX 188/23.09.2013

Clopidogrel generisch ist Clopidogrel Genericon ▲

Clopidogrel Genericon … für mehr Compliance

Das kostengünstige Clopidogrel Genericon 75 mg hat 4 idente Anwendungsgebiete mit dem Originator. Clopidogrel Genericon 75 mg entspricht in diesen Anwendungsgebieten 1:1 Plavix®.

Clopidogrel ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse in 4 Anwendungsgebieten:

- Patienten mit akutem Koronarsyndrom:
  - Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)
  - Akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt
- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend)
- Patienten mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder
- Patienten mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK)

Clopidogrel Genericon 75 mg schafft bei Ihren Patienten Vertrauen und bietet zusätzlich bewährte Vorteile:

- ✓ Für die Sicherstellung der Compliance ist die 75-mg-Tablette von Clopidogrel Genericon nach wie vor die 1. und einzige generische Clopidogrel-Tablette Österreichs, die in bewährter Form, Größe, Farbe und mit der Prägung „75“ nahezu ident mit dem Originator ist.
- ✓ Für die Sicherstellung der Versorgungsqualität ist Clopidogrel Genericon 75 mg konstant kostengünstig. Der aktuelle Preisvorteil pro Packung von Clopidogrel Genericon 75 mg zum Originator beträgt bis über -19 % bei 30 Stück* und bis über 10,80 € pro 90-Stück-Packung**!

Auf Clopidogrel Genericon 75 mg!



Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:
Genericon Pharma Ges.m.b.H.
Dr. Thomas Michl – Produktmanager
A-8054 Graz, Hafnerstraße 211
E-Mail: michl@genericon.at
http://www.genericon.at

▲ Laut DPMÖ-Daten, 2. Quartal 2013.
* Clopidogrel Genericon zu 30 Stück vs. Plavix® zu 28 Stück umgerechnet auf 30 Stück, KKP 10/2013.
** Clopidogrel Genericon zu 90 Stück vs. Plavix® zu 84 Stück umgerechnet auf 90 Stück, KKP 10/2013.

Fachkurzinformation

Clopidogrel Genericon 75 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Clopidogrel-Besilat). Sonstige Bestandteile: Jede Filmtablette enthält 2,80 mg Lactose-Monohydrat. *Kern:* Vorverkleisterte Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose , Crospovidon Typ A, Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure Typ 50. *Überzug:* Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisenoxid rot (E172). Poliermittel: Carnaubawachs. **Anwendungsgebiete:** Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei: Erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Erwachsene Patienten mit akutem Koronarsyndrom: akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS); akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt. Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Leberfunktionsstörungen. Akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin. **ATC-Code:** B01AC-04. **Clopidogrel Genericon 75 mg Filmtabletten, OP zu 20, 30 und 90 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**
2013_09_Clopidogrel_PR_01

Niedermolekulare Heparine zur Überbrückung der Pause von Vitamin-K-Antagonisten während interventioneller Eingriffe – Ein neuer Expertenkonsensus [1]

Die Unterbrechung einer bestehenden Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist bei Patienten, die sich einem größeren operativen Eingriff unterziehen müssen, in den meisten Fällen notwendig.

Zehn österreichische Experten* haben unter Berücksichtigung der rezenten Leitlinien und anderer Publikationen einen Konsensus erarbeitet, der eine Entscheidungshilfe für eine individuelle Therapieplanung darstellt.

Um eine einwandfreie Antikoagulation während dieser Unterbrechung gewährleisten zu können, müssen zwei Faktoren beurteilt werden: das thromboembolische Risiko (abhängig von der Grunderkrankung des Patienten) und das Blutungsrisiko (abhängig von der Art der Operation).

Die bestehende Therapie mit VKA sollte in Abhängigkeit von der verwendeten Substanz 3–7 Tage vor der Intervention abgesetzt werden. Zur Überbrückung („Bridging“) bzw. Abdeckung der präoperativ langsam abklingenden und postoperativ nur langsam ansteigenden Wirkung der VKA werden fast ausschließlich niedermolekulare Heparine eingesetzt, für die auch Erfahrungswerte aus Registerstudien vorliegen. Die



beste Datenlage aller niedermolekularen Heparine hat hier Enoxaparin, mit 2244 von 4135 dokumentierten Patienten in Registern [2–4].

Für Patienten mit einem hohen Thromboembolie-Risiko sollte die therapeutische und bei Patienten mit einem mäßigen Thromboembolie-Risiko die halbtherapeutische Dosis zur Anwendung kommen. Patienten mit niedrigem Thromboembolie-Risiko erhalten kein „Bridging“.

Postoperativ sollten jene Patienten, die präoperativ eine therapeutische Dosis niedermolekulares Heparin erhalten haben, diese auch weiter bekommen. Im Falle größerer Eingriffe mit entsprechend erhöhtem Blutungsrisiko wird das niedermolekulare Heparin ab dem 3. postoperativen Tag verabreicht. Bei kleineren operativen Eingriffen, die kein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich bringen, kann schon am 1. Tag nach dem Eingriff mit der ersten Heparingabe begonnen werden.

Patienten, die präoperativ nur eine halbtherapeutische Dosis erhalten haben, erhalten dieselbe Dosis im Fall größerer Operationen ab dem 3. postoperativen Tag, im Fall kleinerer Eingriffe ab dem 1. postoperativen Tag. Die Therapie mit VKA sollte spätestens am 2. postoperativen Tag wieder begonnen werden [1].

SANOFI hat diese 4 Bridging-Schemata:
- mittleres Thromboembolierisiko – Eingriffe mit nicht erhöhtem Blutungsrisiko,
- mittleres Thromboembolierisiko – Eingriffe mit erhöhtem Blutungsrisiko,
- hohes Thromboembolierisiko – Eingriffe mit nicht erhöhtem Blutungsrisiko,
- hohes Thromboembolierisiko – Eingriffe mit erhöhtem Blutungsrisiko,

mit den sich daraus ergebenden Therapievorschlägen in 4 übersichtlichen Grafiken im Folder „Wissenschaftliche Information zum perioperativen Einsatz von niedermolekularen Heparinen bei oraler Antikoagulation“ dargestellt.

Literatur:

1. Watzke H, et al. [Periprocedual management of vitamin K antagonist's with low molecular weight heparins during invasive procedures – Consensus of experts]. Wien Klin Wochenschr 2013; 125: 412–20.
2. Hammerstingl C, et al. Niedermolekulare Heparine als Alternative beim Pausieren einer oralen Antikoagulation. Der Bayrische Internist 2006; 4: 211–6.
3. Omran H, et al. Periinterventionelles Gerinnungsmanagement: BORDER Register. Hämostaseologie 2011; 31: 143–4.
4. Eisele R, et al. Bridging with the Low molecular weight heparin certoparin in patients requiring temporary discontinuation of oral anticoagulation – the non-interventional, retrospective REMEMBER study. Thromb Res 2012; 130: 788–92.

Hinweis: Anwendung geht über die arzneimittelrechtliche Zulassung von Enoxaparin hinaus.

Weitere Informationen:

sanofi-aventis GmbH Österreich
Martina Horatschek
SATURN Tower
A-1220 Wien
Leonard-Bernstein-Straße 10
E-Mail:
martina.horatschek@sanofi.com

023509

* H. Watzke, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Wien; K. Huber, Medizinische Abteilung für Kardiologie, Wilhelminenspital Wien; H. Metzler, Univ.-Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz; A. Weltermann Abteilung für Interne Medizin I, Krankenhaus der Elisabethinen Linz; P. Marschang, Univ.-Klink für Interne Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck; M. Brodmann, Klinische Abt. für Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Med. Universität Graz; W. Lang, Abteilung für Neurologie, Neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, KH der Barmherzigen Brüder, Wien; I. P.-Fasching, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Wien; E. Mahla, Univ.-Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Wien/Medizinische Universität Graz; S. Kozek-Langenecker, Univ.-Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin, Wien/Evangelisches Krankenhaus Wien.

BIOTRONIK präsentiert den weltweit ersten MRT-fähigen 45 Joule ICD/CRT-D

Die weltweit ersten Implantationen des neuen Hochenergiegerätes „Idova 7“ fanden in Österreich statt.

Mit der neu eingeführten Idova 7 Serie erweitert BIOTRONIK sein einzigartiges Portfolio an MRT-fähigen ICDs und CRT-Ds um ein Hochenergiegerät, das bereits mit der ersten Therapieabgabe in der Lage ist, eine maximale Energieleistung von 45 Joule zu erbringen. So können lebensbedrohliche Arrhythmien bei Patienten mit erhöhter Defibrillationsschwelle (DFT) bereits mit dem ersten Schock beendet werden.

Die weltweit ersten Idova 7-Implantate wurden von **Prim. Dr. Clemens Steinwender** und **Oberarzt Dr. Alexander Kypta** im AKH Linz implantiert. *„Im Idealfall reagiert das Herz eines Patienten im Alltag genauso auf die ICD-Therapie wie bei der Testung während der Implantation. Leider ist dies aber nicht immer der Fall“*, gibt Prim. Steinwender zu bedenken. *„Durch die höhere Energieabgabe des Idova bereits mit der ersten Therapie können wir unseren Patienten größtmögliche Sicherheit bieten.“*

Darüber hinaus zeichnet sich Idova 7 durch kurze Ladezeiten von nur 10 Sekunden, eine geringe Größe von 34 Kubikzentimetern und eine außerordentlich lange Gerätelaufzeit von mehr als 11 Jahren aus.

Neben anderen Faktoren stehen vor allem die Herzinsuffizienz und die Größe des Patienten unter dem Verdacht, die DFT zu erhöhen. *„Um unnötige Schockabgaben zu verhindern, werden in Anlehnung an jüngste Studienergebnisse, häufig lange Detektionszeiten und mehrere ATP- Module bei ICDs und CRT-Ds programmiert“*, erklärt **DI Andreas Hammerschmid,** Produktmanager bei BIOTRONIK. *„Sind die ersten Therapiesequenzen nicht erfolgreich, kann es dadurch vergleichsweise lange dauern, bis ein Schock die Arrhythmie erfolgreich beendet. Umso wichtiger ist es daher heutzutage, dass der erste Schock mit der maximalen Energie abgegeben wird.“*



Abbildung 1: BIOTRONIK Idova 7 HF-T. © BIOTRONIK

Weitere Erstimplantationen von Idova 7 fanden in Italien statt. **Dr. Fabrizio Caravati,** Krankenhaus Fondazione Macchi, Varese, erklärt: *„Zahlreiche Einflüsse im Zusammenhang mit dem Gesundheitszustand und dem Lebensstil eines Patienten können die erforderliche Energiemenge erhöhen, ohne dass wir dies voraussehen können.“* Darüber hinaus wäre es auch wichtig, den Patienten jederzeit versichern zu können, dass sie im Bedarfsfall bestmöglich geschützt sind und auf eine maximale Energieabgabe bauen könnten, führt **Dr. Paolo Bonfanti,** Krankenhaus Fondazione Macchi, Varese, weiter aus.

„Neben Iforia erweitern wir mit Idova unsere zweite Generation MRT-fähiger Kardioverter-Defibrillatoren mit ProMRI® Technologie um eine 45 Joule Implantatserie“, erklärt **Christoph Böhmer,** Geschäftsführender Direktor, BIOTRONIK. *„Wie alle innovativen BIOTRONIK Implantate ist auch Idova 7 mit BIOTRONIK Home Monitoring® ausgestattet, was die Früherkennung von klinisch relevanten Ereignissen wie Arrhythmien ermöglicht, wodurch Schlaganfälle vermieden und Hospitalisierungen reduziert werden können. Im Zuge der IN-TIME Studie, deren Ergebnisse auf der diesjährigen ESC-Konferenz vorgestellt worden sind, wurde durch die Home-Monitoring-gestützte Nachsorge eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei Herzinsuffizienzpatienten belegt.“*

Über BIOTRONIK

Als einer der weltweit führenden Hersteller kardiovaskulärer Medizintechnik mit Hauptsitz in Berlin ist BIOTRONIK mit mehr als 5600 Mitarbeitern in über 100 Ländern präsent. Millionen implantierte BIOTRONIK Produkte tragen dazu bei, weltweit die Lebensqualität von Herzpatienten zu verbessern und Leben zu retten. Seit der Entwicklung des ersten deutschen Herzschrittmachers im Jahr 1963 hat BIOTRONIK zahlreiche Innovationen auf den Markt gebracht, darunter die telemedizinische Fernnachsorge mit BIOTRONIK Home Monitoring® im Jahr 2000 und im Jahr 2012 die weltweit ersten implantierbaren Defibrillatoren und Implantate zur Herzinsuffizienztherapie mit ProMRI® Technologie, die für MRT-Untersuchungen zugelassen sind. 2013 feiert BIOTRONIK sein 50-jähriges Firmenjubiläum.

Weitere Informationen:

BIOTRONIK
excellence for life

BIOTRONIK Vertriebs-GmbH
DI Andreas Hammerschmid
EURO PLAZA Gebäude G
1120 Wien
Am Euro Platz 2, Stiege 2
E-Mail:
andreas.hammerschmid@biotronik.com

Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 338

Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 117,3 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 109,3 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Candesartan Cilexetil oder Hydrochlorothiazid nicht ausreichend ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamidderivaten (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamidderivat). Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Nierenschädigung (Kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m^2 Körperoberfläche). Schwere Leberschädigung und/oder Cholestase. Refraktäre Hypokaliämie und Hyperkalziämie. Gicht. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA06. **Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig**. **Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apthekenpflichtig.**

Candesartan Genericon 8 mg/16 mg/32 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung 8 mg: Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 129,8 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung 16 mg:** Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 121,8 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung 32 mg:** Jede Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil. Sonstige Bestandteile: Jede Tablette enthält 243,6 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie. Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linker Ventrikelfunktion (linksventrikuläre Auswurf-Fraktion ≤ 40%) als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern oder wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Candesartan Cilexetil oder einen der sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6). Schwere Leberschädigung und/oder Cholestase. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, rein (Candesartan). **ATC-Code:** C09CA06. **Candesartan Genericon 8 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon 16 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon 32 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.
2013_09_Candesarcomp_Candesartan_I_JK_01

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 377

Procoralan 5 mg Filmtabletten / Procoralan 7,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Procoralan 5 mg: Filmtablette, auf beiden Seiten eingekerbt, enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid); Procoralan 7,5 mg Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 63,91 mg Lactose-Monohydrat. **Hilfsstoffe:** *Kern:* Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470 B), Maisstärke. Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). *Tablettenfilm:* Hypromellose (E 464), Titandioxid (E171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen(III)-hydroxid-oxid ´ H_2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der koronaren Herzkrankheit: Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit und normalem Sinusrhythmus. Ivabradin ist indiziert: – bei Erwachsenen mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder – in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind und deren Herzfrequenz > 60 Schläge pro Minute (bpm) ist. Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ³ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt. **Dosierung und Art der Anwendung:** Die Anfangsdosis zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit und der chronischen Herzinsuffizienz beträgt 5 mg zweimal täglich während der Mahlzeiten: morgens und abends. Abhängig vom Ansprechen auf die Therapie, kann die Dosis auf zweimal täglich 7,5 mg erhöht werden nach drei bis vier Wochen Behandlung der koronaren Herzkrankheit und nach 2-wöchiger Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, falls die Ruheherzfrequenz dauerhaft höher als 60 bpm bleibt. Liegt die Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zwischen 50 und 60 bpm, sollte die Dosis von 5 mg zweimal täglich beibehalten werden. Sollte während der Behandlung die Herzfrequenz dauerhaft unter 50 bpm in Ruhe sinken oder der Patient bradykarde Symptome zeigen wie Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie, muss die Dosis von 7,5 mg auf 5 mg oder von 5 mg auf 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden. Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn die Herzfrequenz dauerhaft unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie bestehen bleiben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten der sonstigen Bestandteile; Herzfrequenz im Ruhezustand unter 60 Schlägen pro Minute vor der Behandlung; kardiogener Schock; akuter Myokardinfarkt; schwere Hypotonie (< 90/50 mmHg); schwere Leberinsuffizienz; Sick-Sinus-Syndrom; SA Block; instabile oder akute Herzinsuffizienz; Herzschrittmacher-Abhängigkeit (Herzfrequenz wird ausschließlich durch den Schrittmacher erzeugt); instabile Angina pectoris; AV-Block 3. Grades; Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2); Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Warnhinweise:** Besondere Warnhinweise: Herzrhythmusstörungen: Ivabradin wird nicht empfohlen bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Herzrhythmusstörungen, die die Funktion des Sinusknotens störend beeinflussen. Es wird empfohlen, die mit Ivabradin behandelten Patienten regelmäßig hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern klinisch zu überprüfen. Es wird auch empfohlen, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und intraventrikulärer Erregungsleitungsstörung engmaschig zu überwachen; AV-Block zweiten Grades: nicht empfohlen; niedriger Herzfrequenz: darf nicht eingesetzt werden bei Patienten, die vor der Behandlung eine Herzfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute in Ruhe haben. Falls die Herzfrequenz während der Behandlung dauerhaft unter 50 Herzschläge pro Minute in Ruhe sinkt oder der Patient unter bradykarden Symptomen leidet muss die Dosis schrittweise reduziert werden. Die Behandlung muss abgebrochen werden, falls weiterhin die Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute beträgt oder die bradykarden Symptome anhalten; Kombination mit Calcium-Antagonisten (wie Verapamil, Diltiazem): nicht empfohlen; chronische Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV: mit Vorsicht anwenden; Schlaganfall: Die Anwendung von Ivabradin unmittelbar nach einem Schlaganfall wird nicht empfohlen; visuelle Funktion: bei Patienten mit Retinitis pigmentosa ist Vorsicht angebracht. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Patienten mit Hypotonie: sollte mit Vorsicht angewendet werden; Vorhofflimmern – Herzrhythmusstörungen: eine nicht dringende elektrische Kardioversion sollte erst 24 Std. nach der letzten Ivabradin Gabe in Betracht gezogen werden; Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder in Behandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln: die Anwendung sollte vermieden werden; hypertensive Patienten, die eine Änderung der Blutdruckbehandlung benötigen: der Blutdruck sollte in angemessenen Abständen kontrolliert werden; sonstige Bestandteile: die Filmtabletten enthalten Lactose. **Wechselwirkungen:** kontraindiziert: starke CYP3A4-Inhibitoren. Abgeraten: QT-verlängernde Arzneimittel, mäßig starke CYP3A4-Hemmer (Verapamil und Diltiazem). Besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich: Kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika), andere mäßig starke CYP3A4-Hemmer, Grapefruitsaft, CYP3A4-Induktoren. **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6.). **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:** Das mögliche Auftreten lichtbedingter Symptome sollte berücksichtigt werden. **Nebenwirkungen:** sehr häufig: lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene). Häufig: Kopfschmerz; Verschwommenes Sehen, Schwindel, Bradykardie, AV-Block ersten Grades (Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG), ventrikuläre Extrasystolen, unkontrollierter Blutdruck. Gelegentlich: Eosinophilie, Hyperurikämie, Synkope, Vertigo, Palpitationen, supraventrikuläre Extrasystolen, Hypotonie, Dyspnoe, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Angioödem, Ausschlag, Muskelkrämpfe, Asthenie, Erschöpfung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Selten: Erythem, Pruritus, Urtikaria, Unwohlsein. Sehr selten: Vorhofflimmern, AV-Block 2. Grades, AV-Block 3. Grades, Sick-Sinus-Syndrom. **Überdosierung:** (siehe Abschnitt 4.9). **Eigenschaften:** Ivabradin ist ein rein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des *If*-Stromes bewirkt, welcher als Schrittmacher im Herzen die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert und die Herzfrequenz reguliert. Ivabrandin senkt dosisabhängig die Herzfrequenz. **Packungsgrößen:** Packungen mit 56 Filmtabletten Procoralan 5 mg, Packungen mit 56 Filmtabletten Procoralan 7,5 mg. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB17. **Name oder Firma und Anschrift des Pharmazeutischen Unternehmers:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. www.servier.com. **Rezeptpflicht/apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Stand:** Oktober 2012

SPEZIELL AUCH FÜR ALLGEMEINMEDIZINER!

14. Consensus Meeting

DER AG FÜR HERZINSUFFIZIENZ



Diabetes und Herzinsuffizienz

Sa 25. Jänner 2014
9.00–13.00 Uhr

Hofstallung des MuseumsQuartiers Wien

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Richard Pacher, Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann

Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetes mellitus – Diabetes mellitus bei kardiovaskulären Erkrankungen: Zwei Seiten einer Medaille?
Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching

Kardiale Risikostratifizierung bei Patienten mit Diabetes mellitus
Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann

Prävention kardialer Erkrankungen bei Diabetes mellitus
Univ.-Prof. Dr. Richard Pacher

Eisenmangel bei chronischer Herzinsuffizienz - Diagnosekriterien und Therapieziele
Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.

med Congress

ANMELDUNG:
med**Congress,** Gabriele Rech
2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1
Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99
E-mail: office@medcongress.at
www.medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos.
Anmeldung per Mail an office@medcongress.at .

Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

ÖSTERREICHISCHER HERZFONDS

Wissenschaftspreis für Herz-Kreislaufforschung

Im Jahre 2013 wird von der Kulturabteilung der Stadt Wien und dem Österreichischen Herzfonds der Wissenschaftspreis für besondere klinische und experimentelle Arbeiten auf dem Gebiet der Kardiologie gestiftet. Die wesentlichen Anteile der Arbeiten müssen nachweislich in Österreich durchgeführt worden sein. Die Bewerber sollen ihren ordentlichen Wohnsitz in Österreich haben.

Der Preis ist mit € 8.000,-- dotiert und wird von der Kulturabteilung der Stadt Wien und dem Österreichischen Herzfonds finanziert.

Die Vergabe des Preises wird vom Österreichischen Herzfonds organisiert. Die Arbeiten sind bis zum 31. Dezember 2013 auf dem Postweg oder über E-Mail an das **Büro des Österreichischen Herzfonds**, A-1090 Wien, Türkenstraße 12/3; E-Mail: office@herzfonds.at einzusenden.

Die Arbeiten sind - bei Einsendung auf dem Postweg - in 2-facher Ausfertigung als druckreifes Manuskript mit Annahme-Nachweis oder als bereits publizierte Arbeit, die in den Jahren 2012 und 2013 erschienen ist, in deutscher oder in englischer Sprache vorzulegen. Die Bewerber müssen eine schriftliche Erklärung abgeben, dass sämtliche an der Arbeit beteiligten Mitarbeiter genannt sind und dass die Arbeit bei keiner anderen Ausschreibung prämiert oder zurzeit eingereicht ist.

Über die Vergabe des Preises entscheidet eine vom Österreichischen Herzfonds nominierte Jury.

Der Österreichische Herzfonds
Der Österreichische Herzfonds ist eine gemeinnützige Institution und hat sich bei seiner Gründung im Jahr 1971 neben der Förderung der Herzforschung und der Einrichtung von Herzüberwachungsstationen auch den Schwerpunkt „Vorsorge" im Bereich Herz-Kreislauf gesetzt. Unter dem Motto „Schach dem Herztod" werden laufend Aktionen gesetzt, um die österreichische Bevölkerung auf die Wichtigkeit der Vorsorge aufmerksam zu machen.

Präsidium:

Präsident:	Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger
Sekretär:	Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
Vizepräsident:	Dr. Hannes Androsch
Finanzbeauftragter:	GD Stv. Dr. Georg Kraft-Kinz
Ehrenpräsidenten:	Univ.-Prof. Dr. Fritz Kaindl
	Univ.-Prof. Dr. Konrad Steinbach

Kontakt:
Österreichischer Herzfonds
Türkenstraße 12/3, 1090 Wien
Tel: 01 / 405 91 55; Fax: 01 / 405 91 56
e-mail: office@herzfonds.at
www.herzfonds.at
Spendenkonto: 7.060.005, BLZ: 60000 (PSK)

Nitrolingual® – immer dabei!

Für mehr körperliche Bewegung und Aktivität













Angina pectoris-Therapie im Alltag doppelt unterstützen:

- **Präventiv vor Belastungen:** erhöht die Belastungsschwelle – nimmt die Angst.
- **Akut bei Beschwerden:** entlastet das Herz – gibt Sicherheit zurück.

POHL BOSKAMP

Bezeichnung des Arzneimittels: Nitrolingual® 0,4 mg-Pumpspray. Zusammensetzung: 1 Sprühstoß enthält 0,4 mg Glyceroltrinitrat. Weitere Bestandteile: Mittelkettige Triglyceride, Mittelkettige Partialglyceride, Ethanol, Pfefferminzöl. Anwendungsgebiete: Zur Behandlung des akuten Angina pectoris-Anfalles und koronarer Durchblutungsstörungen, zur vorbeugenden Einnahme unmittelbar vor körperlicher Belastung oder anderen Situationen, die erfahrungsgemäß Angina pectoris-Anfälle auslösen können, bei akuter Linksherzinsuffizienz, zur Notfallbehandlung bei akutem Lungenödem. Außerdem wird Nitrolingual® 0,4 mg Pumpspray empfohlen bei: Krampf des Mageneinganges, spastischen Zuständen bei Entzündungen der Bauchspeicheldrüse sowie bei spastischen Gallenwegskoliken. Gegenanzeigen: Glyceroltrinitrat darf nicht eingenommen werden bei: Überempfindlichkeit gegenüber Nitratverbindungen oder einem der sonstigen Bestandteile, akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps), bei kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist, bei ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg), Einnahme von Phosphodiesterasehemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie, da durch diese der blutdrucksenkende Effekt von Nitrolingual® 0,4 mg Pumpspray erheblich verstärkt werden kann. Beachten Sie bei Patienten mit koronarer Herzkankheit daher die Anwendungsbeschränkungen von solchen Arzneimitteln. Nitrolingual® 0,4 mg-Pumpspray darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Phosphodiesterasehemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingenommen haben, akute pectanginöse Beschwerden entwickeln. Glyceroltrinitrat darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei: Hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade, niedrigen Füllungsdrücken z. B. bei akutem Herzinfarkt, eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer (Linksherzinsuffizienz). Eine Blutdrucksenkung unter 90 mmHg systolisch sollte vermieden werden. Aorten und/oder Mitralstenose, Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen, Erkrankungen, die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck einhergehen (bisher wurde nur bei hochdosierter i.v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine Drucksteigerung beobachtet). Schwangerschaft und Stillperiode: In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Glyceroltrinitrat aus Gründen besonderer Vorsicht nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Wirkstoffgruppe: 30D01. Inhaber der Zulassung: G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Kieler Straße 11, 25551 Hohenlockstedt, Deutschland. Packungsgrößen: 11,2 g (entspr. 200 Sprühstößen). Abgabe: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.