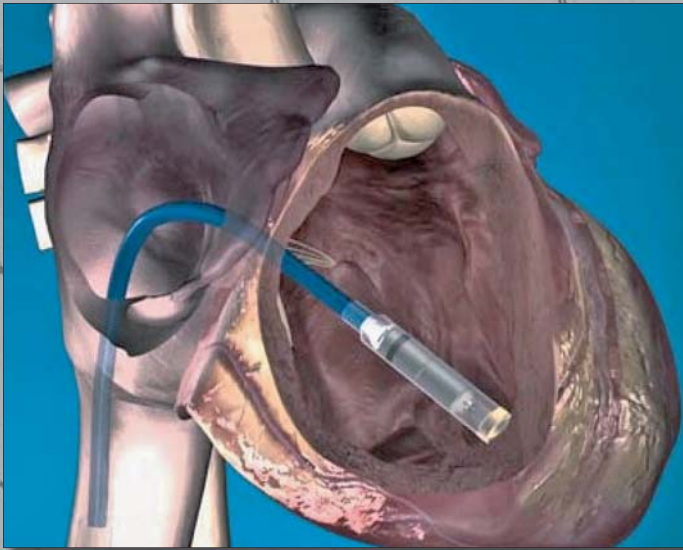


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2014 (mit Audit bis 2015)

V. Mühlberger, L. Kaltenbach, H. Ulmer

Zusammenhang zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und arterieller Gefäßsteifigkeit in Ruhe und während eines Cold Pressor Tests

F. Milatz, S. Ketelhut, R. G. Ketelhut



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the  ESC-Editor's Club

EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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



**Susanne
MANGELNDE
THERAPIETREUE**



**Joachim
KOMORBIDITÄT**



**Michael
HOHES ALTER**



**Günther
NIERENFUNKTIONS-
STÖRUNG**



**Tülay
UNTERGEWICHT**

PATIENTENGERECHTE ANTIKOAGULATION

STANDARD ODER ZUKUNFTSMUSIK?

Inhalt

Brief des Herausgebers	5
K. Huber	
Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2014 (mit Audit bis 2015)	7
V. Mühlberger, L. Kaltenbach, H. Ulmer	
Softlink A13270	
Zusammenhang zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und arterieller Gefäßsteifigkeit in Ruhe und während eines Cold Pressor Tests	14
F. Milatz, S. Ketelhut, R. G. Ketelhut	
RUBRIKEN	
Kongressberichte	
Jahrestagung der ESC Acute Cardiovascular Care Association 2015 – 17.–19.10.2015, Hofburg, Wien	20
K. A. Krychtiuk	
ESC 2015 – „Hot Topics“	26
J. Auer	
Clinical Shortcuts	
PCSK9-Hemmer	30
S. Steiner, R. Berent, K. Derfler, H. Sinzinger, J. Auer	
EPU-Corner	
Pulmonalvenen-Isolation revisited	36
M. Stühlinger	
Bilder der Herzchirurgie	
Trägerischer AV-Block	38
C. Tepeköylü, T. Schachner, J. Holfeld	
EKG	40
Aktuelles	41
Expertensymposium	52
Für Sie gelesen	54
Pharma-News	58
Impressum	66

Titelbild: Schematische Darstellung eines sondenlosen Einkammerschrittmachersystems (Micra®, Fa. Medtronic) des transvenös unter Verwendung eines steuerbaren Implantationskatheters im rechten Ventrikel positioniert wird. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von © Medtronic. Aus: J. Auer, S. 28, Abb. 3.

Hintergrundbild: Normfrequentes EKG mit negativen P-Wellen in allen Ableitungen, am deutlichsten in den Ableitungen II, III, aVF, keine Erregungsrückbildungsstörungen. Aus: Michalski T., J Kardiologie 2015; 22 (9–10): 224. Abb. 1, S. 224.

Die Redaktion bedankt sich herzlich bei den Reviewern 2015:

S. Graf, Wien

R. Hödl, St. Radegund

J. Mair, Innsbruck

J. Stein, Innsbruck

J. Strametz-Juranek, Bad Tatzmannsdorf

G. Titscher, Wien

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern²

SIGNIFIKANTE REDUKTION

von
**Schlaganfällen/
systemischen
Embolien**
vs. einem VKA*¹

SIGNIFIKANTE REDUKTION

von
**schweren
Blutungen**
vs. einem
VKA*^{1†}

Eliquis®
Apixaban

ELIQUIS® VERBINDET BEIDES

ELIQUIS® bietet eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien und schweren Blutungen vs. Warfarin.^{1†}



Bristol-Myers Squibb



ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem 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), angezeigt ist.²

* Warfarin

† Primärer Wirksamkeitseffekt in ARISTOTLE war Schlaganfall oder systemische Embolie; das Auftreten einer schweren Blutung war der primäre Sicherheitseffekt, und die Gesamt mortalität war ein wichtiger sekundärer Endpunkt der Studie. Diese Endpunkte wurden entsprechend einer vorab festgelegten hierarchischen Test-Strategie getestet, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten. Auch die Gesamt mortalität war in der Apixaban-Gruppe signifikant geringer als in der Warfarin-Gruppe (3,52%/Jahr vs. 3,94%/Jahr; HR 0,89; p=0,047).

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version.
Fachkurzinformation siehe S. 64

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

J. Auer, Braunau
G. Delle-Karth, Wien
T. Michalski, Salzburg
W. Weihs, Graz

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2016/2017:

H. Alber, Innsbruck	E. Mahla, Graz	F. Rauscha, Wien
H. Gabriel, Wien	B. Metzler, Innsbruck	R. Rosenhek, Wien
H. J. Gallowitsch, Klagenfurt	T. Michalski, Salzburg	J. Siller-Matula, Wien
F. Glaser, Krems	V. Mühlberger, Innsbruck	W. Speidl, Wien
W. Kaltenbrunner, Wien	K.-D. Mulac, Wr. Neustadt	M. Stühlinger, Innsbruck
E. Kunschitz, Wien	A. Niessner, Wien	W. Weihs, Graz
I. Lang, Wien	M. Nürnberg, Wien	
H. Mächler, Graz	H. Pürerfellner, Linz	

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2016/2017:

J. Auer, A	D. Gulba, D	O. Pachinger, A
R. Berger, A	G. Helmreich, A	B. Pieske, A
H. Baumgartner, D	U. Hoppe, A	A. Podczec-Schweighofer, A
W. Benzer, A	F. Hoppichler, A	B. Podesser, A
Ch. Bode, D	R. Koppensteiner, A	F. X. Roithinger, A
E. Braunwald, USA	A. N. Laggner, A	H. Schühlen, D
O. Dapunt, A	G. Laufer, A	P. W. Serruys, NL
H. Darius, D	P. Lechleitner, A	P. Siostrzonek, A
G. Delle-Karth, Wien	Th. F. Lüscher, CH	J. Sipötz, A
H. Drexler, A	D. Magometschnigg, A	C. Steinwender, A
B. Eber, A	G. Maurer, A	Th. Stefanelli, A
H. Frank, A	H. Mayr, A	F. W. Verheugt, NL
W.-M. Franz, A	B. Meier, CH	F. Weidinger, A
M. Grabenwöger, A	E. Minar, A	J. Wojta, A
G. Grimm, A	H.-J. Nesser, A	G. Zenker, A
M. Grimm, A	T. Neunteufl, 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!

In der vorliegenden Ausgabe des *Journals für Kardiologie* finden Sie die wichtigen Daten zu den Herzkathetereingriffen in Österreich (2014), die wir dankenswerter Weise und in bewährter Form von **Prof. Dr. Volker Mühlberger** aus Innsbruck zur Verfügung gestellt bekommen haben.

Dr. Florian Milatz und Mitarbeiter aus der Charité in Berlin berichten über das zukunftssträngige Thema des Verhältnisses zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und Gefäßsteifigkeit in Ruhe und nach „Cold Pressure Test“.

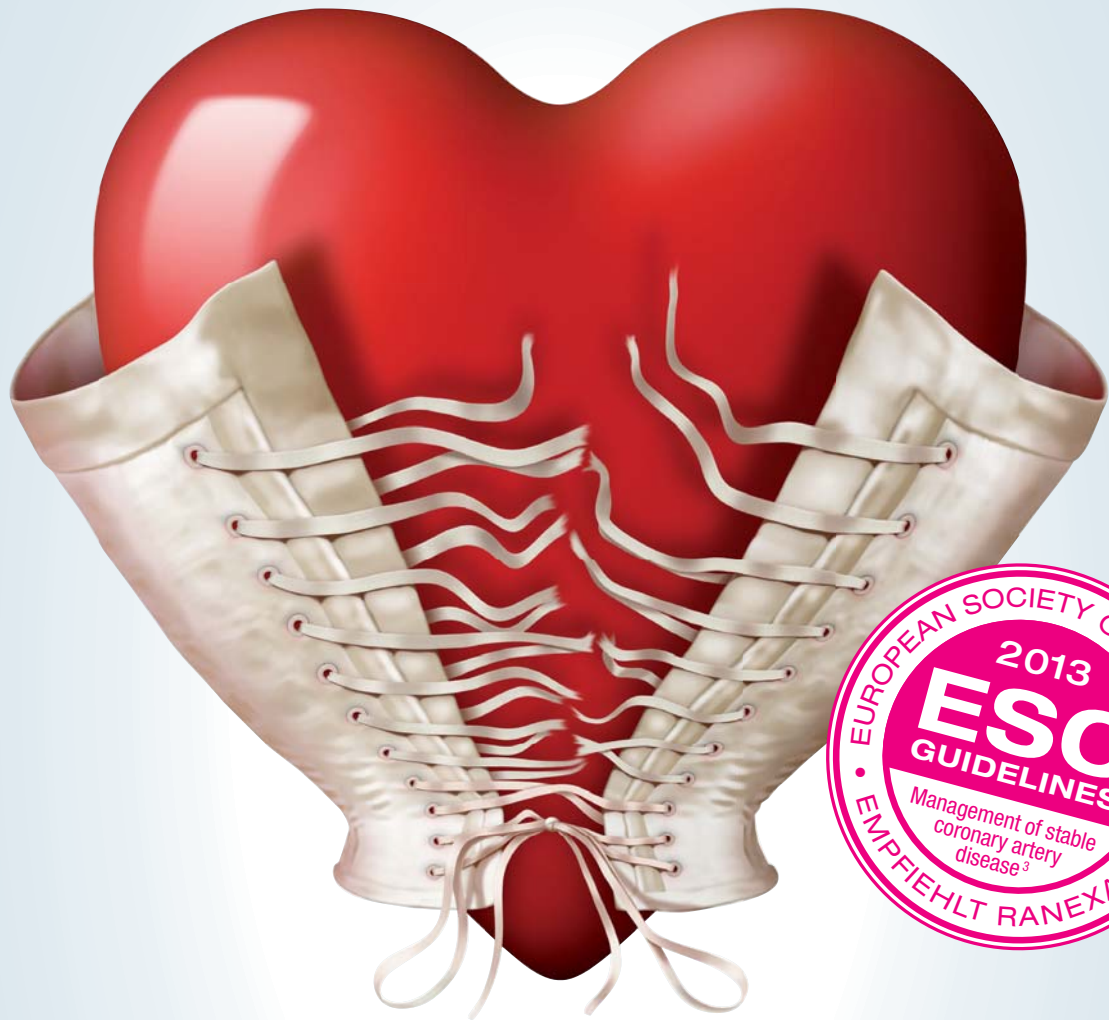
Herrn **Dr. Konstantin Krychtiuk** (AKH Wien) danken wir für seine exzellente Zusammenfassung der Jahrestagung der Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) der ESC, die im Oktober 2015 in Wien stattgefunden hat und äußerst erfolgreich verlief.

Ein ganz besonderer Dank gebührt **Prof. Dr. Johann Auer**, der nicht nur die wichtigsten Erkenntnisse aus der Jahrestagung der ESC (London 2015) zusammengefasst hat, sondern – und dafür unsere herzliche Gratulation – zum zweiten Mal binnen weniger Jahre zum erfolgreichsten Reviewer des *European Heart Journal* (EHJ) gekürt wurde – eine Auszeichnung, die in den vergangenen drei Jahren immer an Österreicher gegangen ist und den Stellenwert österreichischer Kardiologen im internationalen Vergleich eindrucksvoll aufzeigt.

Die allseits beliebten Rubriken (Clinical Shortcuts, EPU-Corner, Bilder der Herzchirurgie, EKG-Beispiel, Expertensymposium, Für Sie gelesen) und eine klinisch sehr wertvolle Übersicht zum „Disease Management bei Herzinsuffizienz“ (**M. Hülsmann** und **J. M. Preinreich**) ergänzen diese Ausgabe des JOURNALES, welche Ihnen hoffentlich viel Freude bereiten wird.

*Mit freundlichen Grüßen, Ihr**Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber*

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



Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2014 (mit Audit bis 2015)

V. Mühlberger¹, L. Kaltenbach², H. Ulmer²

im Auftrag der Datenverantwortlichen aller österreichischen Herzkatheterzentren (siehe Anhang)³

Kurzfassung: Im internationalen Vergleich für das Jahr 2014 liegt Österreich (A/AUT) mit 6534 diagnostischen Koronarangiographien (CA), 2686 perkutanen Koronarinterventionen (PCI), 379 elektrophysiologischen Ablationen und 70 transarteriellen Aortenklappenimplantationen (TAVI) bezogen auf eine Million Einwohner im europäischen Spitzenfeld. Alle Parameter zeigten eine Zunahme gegenüber dem Vorjahr.

Die erhöhte Mortalität von 31,2 % bei Patienten mit PCI wegen ST-Hebungsinfarkten (STEMI) und konsekutivem Schock ist hauptverantwortlich für die konstante Gesamtmortalität nach PCI von 1,05 %. Hauptstammdissektionen und Notfalloperationen post PCI wurden 2014 häufiger gemeldet als im Vorjahr.

Es kam 2014 wieder häufiger zu Innovationen im Katheterlabor (z. B. „leadless pacemaker“) bzw. einer Zunahme von „new devices“ der Vorjahre, wie beim bioStent von 4,7 % auf 7,3 % von 2013 auf 2014.

Eine anhaltende Steigerung verzeichneten alle PCI-Fälle, welche mittels nicht-femoraler (meist radialer) Punktion (31 % im Jahr 2013 vs. 40 % im Jahr 2014) begonnen wurden. Erstmals abgefragt wurde der Anteil von Fällen, welche danach einen Wechsel auf femoral erforderten (8,8 %). Der Rückgang der schweren Blutungskomplikationen bei Akut-PCI von (relativ) 34 % auf 17,5 % ist im Zeitraum 2010–2014 wohl der Zunahme der radialen Punktion zu verdanken.

Die Mehrgefäß-PCI in einer Sitzung nahm von 3094 Fällen (2013) auf 4309 (2014) zu, ebenso die Implantation Multipler Stents von 5668 Fällen (2013) auf 8021 (2014). Bei Auswertung nur der meldenden Zentren besteht ein Rückgang der Eingriffe wegen Restenosen von 6,6 % im Jahr 2003 auf 4,2 % im Jahr 2014, während der relative Anteil der Stentthrombosen konstant blieb (15,2 % im Jahr 2010 gegenüber 16,6 % im Jahr 2014).

Wohl als Folge anderer Möglichkeiten zur Linksventrikeldarstellung nahm diese als Teil der Herzkatheter-Untersuchung von 18.572 Fällen 2013 auf 11.834 Fälle im Jahr 2014 ab, den erwarteten starken Rückgang 2014 erlebte die renale Denervation.

Weiterhin besteht das Phänomen, dass wissenschaftliche Erkenntnisse, die ihrerseits als Klasse-I-Indikationen in den Richtlinien empfohlen werden, mehrere Jahre benötigen, um sich

flächendeckend zu etablieren. Dies betrifft z. B. das Gerinnungsmanagement oder die (zurückgestufte) Indikation zur Ballonpumpe im Katheterlabor.

Die Daten für 2014 dienten in Krems (27./28.11.2015) im Rahmen der Herbsttagung der Arbeitsgruppe „Interventionelle Kardiologie“ der „Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft“ (ÖKG) unter anderem als Diskussionsgrundlage. Die Präsentation 2014 ist unter <http://iik.i-med.ac.at> ersichtlich.

Schlüsselwörter: CA, Kardiologie, Koronarangiographie, PCI, Statistik, Österreich

Abstract: Austrian National CathLab Registry (ANCLAR): Cardiac Catheterization, Coronary Angiography (CA) and PCI in Austria during the Year 2014 (Registry Data with Audit including 2015). Our independent, purely academic activity is located in the area of health services research, and has also the option to generate benchmarks for individual centres. Participation in our surveys is voluntary. Since 1992, every year, without interruption 90–100 parameters are applicable. The questionnaire will be optimized and adapted to current conditions. This is done in cooperation with the participating centres. To provide comparability we make only minimal and absolutely most necessary modifications. The data are collected and summarized at the end of the year by each centre itself. During the year the centres are visited to perform audits and to keep personal contact to them.

Here are the results:

Concerning international comparison for the year 2014, Austria (A/AUT) is situated under the top nations in Europe with 6.534 Diagnostic Coronary Angiographies (CA), 2.686 Percutaneous Coronary Interventions (PCI), 379 Electrophysiologic Ablations, 70 Transarterial Aortic Valve Implantations (TAVI) per one million inhabitants. All numbers increased compared to 2013.

A higher mortality of 31.2% in PCI-patients due to pre-existing shock in ST-Segment-elevation-myocardial infarction (STEMI) is the main contributor to the constant all over mortality of PCI of 1.05% during 2014, left main dissections and emergency surgery being reported more frequently in 2014 than in 2013.

Innovations within the CathLab increased again in 2014, e.g. the leadless pacemaker, „new devices“ of the foregoing years staying successful as well. Biodegradable stents were implanted in 7.3% of stent-cases during 2014 compared to 4.7% in 2013.

The continuous increase in PCI-Cases using non-femoral (mostly radial) puncture techniques of the years before showed 31% in 2013 vs 40% during the year 2014 and for the first time in 8.8% a necessary switch to femoral techniques was documented. At the same time a reduction in severe bleeding complications from (relative) 34% to 17.5% occurred during 2010 to 2014, a possible benefit of the radial approach.

Multi-vessel PCI during the same session (n = 3.094 cases in 2013) increased to n = 4.309 cases in 2014, implantation of multiple stents from 5.668 to 8.021 cases as well. Reintervention (REDO) – due to restenosis – reporting centres observed a reduction during 2003–2014 from 6.6% to 4.2% in such cases. From 2010 (15.2%) to 2014 (16.6%) the relative percentage of stent thromboses stayed constant (could not be improved) in those REDO cases.

Left ventricular angiography during diagnostic catheterization decreased rapidly and for the first time from 2013 to 2014 (from n = 18.572 to n = 11.834 cases) apparently due to multiple other possibilities of left ventricular imaging. Percutaneous Renal Denervation suffered the expected downslope in 2014.

Interestingly, not only in Austria, it is still observed that scientific knowledge, recommended as Class I Indications in the guidelines, takes several years to establish itself nationwide. This is evident 2014 again concerning intra-arterial balloon pump or antithrombotic management in the CathLab.

The data for 2014 are presented in Krems (November 27th–28th, 2015) at the autumn meeting of the working group „Interventional Cardiology of the Austrian Society of Cardiology“ (ÖKG), as a basis for discussion. The presentation will also be placed under the website <http://iik.i-med.ac.at>. **J Kardiologie 2016; 23 (1–2 Online).**

Key words: Austrian National CathLabRegistry, ANCLAR, CA, cardiology, coronary angiography, PCI, statistics, Austria

■ Einleitung

Im Vergleich mit Beobachtungen in anderen Ländern – insbesondere der Schweiz [1–3] – analysieren wir den Entwicklungsstand der perkutanen koronaren Interventionen (PCI), der diag-

nostischen Koronarangiographien (CA) und weiterer Herzkathetereingriffe in Österreich seit dem Jahr 1992 [4–7]. Die European Society of Cardiology (ESC; www.escardio.org) registriert die österreichischen Daten unter dem Namen „Austrian National CathLab Registry (ANCLAR)“ [8]. Es handelt sich

Eingelangt und angenommen am 2. November 2015; Pre-Publishing-Online am 18. Dezember 2015

Aus der ¹Ordination Professor Mühlberger, dem ²Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie der Medizinischen Universität Innsbruck und der

³Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG)

Korrespondenzadresse: tit. ao. Univ.-Prof. Dr. med. Volker Mühlberger, Innrain 46, A-6020 Innsbruck; E-Mail: volker.muehlberger@i-med.ac.at

Tabelle 1: Herzkatheterstruktur in Österreich (2009–2014). Erweiterter Fragebogen der „Europäischen Gesellschaft für Kardiologie“ (ESC). **Die wesentlichen Unterschiede sind fett gedruckt.** Die Anzahl der aktiven Ärzte kann durch die optionale Mehrfachnennung unter- bzw. überrepräsentiert sein.

Jahre	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Zentren (Anzahl n = ...)	38	37	36	34	34	34
Tische (Anzahl n = ...)	51	50	49	50	50	52
Rufbereitschaft mit anderen Zentren gemeinsam	15	14	10	21	22	18
Team-Anwesenheit durchgehend im Zentrum	1	3	4	6	7	8
Ärzte für Diagnostik (CA) (Anzahl n = ...)	283	267	243	261	272	271
Ärzte für Intervention (PCI) (Anzahl n = ...)	264	214	214	222	226	238

Tabelle 2: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2014). Österreichischer Fragebogen, „Koronare Diagnostik“ (gepoolte Auswertung; **wesentliche Unterschiede sind fett gedruckt**; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Diagnostische Angiographien (CA)	52.149	55.138	53.808	53.064	54.566	56.062
– Todesfälle CA gesamt	47	67	58	76	61	59
CA ohne Schock im Infarkt	7409	7286	8199	7969	7769	9467
– Todesfälle CA ohne Schock	13	30	30	29	23	23
CA mit Schock im Infarkt	494	487	443	520	434	505
– Todesfälle CA mit Schock	27	24	23	27	25	28
Myokardinfarkte als Komplikation	12	32	26	31	28	25
– definiert durch Q-Zacke	1	3	7	9	9	3
– definiert durch TnI oder CK	11	30	19	24	23	6
Punktionen vom Arm ausgehend	–	–	9475	12.055	18.441	20.735
Reversible neurologische Komplikationen	29	25	33	33	41	37
Irreversible neurologische Komplikationen	2	5	12	3	13	9
Punktionsverschlussgeräte	25.845	32.316	29.871	28.811	–	–
Gefäßkomplikationen	305	339	282	277	309	264
– mit Operation oder Transfusion	63	83	47	56	41	49
– mit Thrombininjektion	64	90	68	77	115	105
Kontrastmittel-Reaktionen	121	100	103	70	70	86
Linksventrikel-Angiographien	21.888	20.886	19.194	18.163	18.572	11.834
Rechtsherz-Katheter	3838	3588	3668	3142	3288	3515

um eine unabhängige, rein akademische Aktivität von Ärzten im Bereich der Versorgungsforschung gemeinsam mit dem Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie der Medizinischen Universität Innsbruck. Die Teilnahme ist seit 1992 freiwillig, seit 2012 schreibt der „Österreichische Strukturplan Gesundheit“ (ÖSG 2012) die Teilnahme an einem Register vor.

■ Methode, Statistik, Struktur und Audit

Seit 1992 werden flächendeckend (kein Zentrum fehlt) jährlich bis zu 100 Parameter in Österreich erhoben. Details der Methode sind in Vorpublikationen ersichtlich [4–7], die Definitionen der Parameter entsprechen dem „CARDS“ (Cardiology Audit and Registration Data Standards [9, 10]).

Im Jahr 2014 wurden in Österreich Herzkatheter-Labore weder geschlossen noch neu eröffnet, es waren wie in den beiden Vorjahren n = 34 Zentren aktiv (Tab. 1). Die Deadline für Rückmeldungen betreffend das Jahr 2014 war der 5. September 2015.

Um Vergleichbarkeit mit anderen internationalen Registern zu gewährleisten, erfolgte einerseits die traditionelle Auswertungsmethode gemäß Richtlinien, also Summenbildung mit entsprechender Prozentangabe auch im Falle fehlender Einzeldaten. Im Falle inkompletter Rückmeldungen durch ein Zentrum (also mit „blank“) erfolgte zusätzlich eine separate Auswertung nur jener Zentren mit kompletter Meldung (also ohne die „blanks“) und mit der entsprechenden Legende. Statistische Signifikanz wurde traditionell mithilfe von Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Sind Parameter von allen Zentren rückgemeldet worden (keine blanks), so sind die Ergebnisse bei den beiden oben beschriebenen Methoden identisch. Die Bevölkerungsdaten sind in Deutschland rückläufig (80.767.463 Einwohner am 31.12.2013), in der Schweiz und in Österreich steigend (8.584.926 Einwohner am 01.01.2015).

In den Jahren 2004–2015 fanden mit dem Ziel, die Datenqualität zu sichern in derzeit 34 österreichischen Laboren insgesamt 44 Monitorvisiten statt (siehe Anhang). Im Jahr

Tabelle 3: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2014). Österreichischer Fragebogen: „Nicht-akute PCI“ (gepoolte Auswertung; **wesentliche Unterschiede sind fett gedruckt**; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nicht-akute PCI (PTCA)	13.073	13.828	13.349	13.517	14.550	15.235
– Todesfälle PCI nicht-akut gesamt	29	27	36	14	15	25
Myokardinfarkte als Komplikation	187	150	102	83	78	80
– definiert durch Q-Zacke	34	17	7	22	11	8
– definiert durch Troponin (TN) oder Kreatinkinase (CK)	146	125	56	58	66	55
Punktionen vom Arm ausgehend	n.a.	n.a.	2474	3084	4260	5834
Reversible neurologische Komplikationen	15	16	17	19	14	17
Irreversible neurologische Komplikationen	3	6	7	4	4	2
Punktionsverschlussgeräte	9118	10318	9350	8735	–	–
Periphere Gefäßkomplikationen	230	159	122	110	123	105
– mit Operation oder Transfusion	49	31	20	17	32	18
– mit Thrombininjektion	38	32	45	24	32	25
Kontrastmittel-Reaktionen	49	48	23	27	29	30

Tabelle 4: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2014). Österreichischer Fragebogen, „Akut-PCI im Myokardinfarkt“ (gepoolte Auswertung; **wesentliche Unterschiede sind fett gedruckt**; – = nicht abgefragt).

Akut-PCI im Myokardinfarkt	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Akut-PCI	6783	6466	6946	7026	7148	7791
– Todesfälle PCI akut gesamt	169	160	126	156	170	218
PCI im Infarkt ohne Schock	6380	6006	6539	6537	6754	7316
– Todesfälle	75	44	57	51	68	70
PCI im Infarkt mit Schock	403	460	407	489	394	475
– Todesfälle	94	116	69	96	102	148
Punktionen vom Arm ausgehend	–	–	1091	1319	1912	2389
Reversible neurologische Komplikationen	7	12	11	10	7	6
Irreversible neurologische Komplikationen	4	8	7	2	1	1
Punktionsverschlussgeräte	3741	3962	3661	3508	–	–
Periphere Gefäßkomplikationen	84	82	68	90	67	62
– mit Operation oder Transfusion	26	28	19	19	17	10
– mit Thrombininjektion	18	18	16	25	13	7

2015 wurden das Katheterlabor in Bad Schallerbach und in der Klinik Innsbruck visitiert (siehe im Anhang und <http://iik.i-med.ac.at>: „Audit 2015“; „aktueller Stand der Monitorvisiten“).

Die Daten werden jährlich im Rahmen der Herbsttagung der Arbeitsgruppe für Interventionelle Kardiologie der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG; diesmal in Krems am 27.11.2015) präsentiert und das Manuskript den Zentren zur Korrektur zur Verfügung gestellt.

■ Ergebnisse und Diskussion

Alle koronaren Eingriffe (Tab. 2–5; Abb. 1, 2)

Die Anzahl aller Eingriffe nahm 2014 gegenüber 2013 zu, auch nach Bezug auf die zunehmende Bevölkerungszahl. Im Jahr 2014 wurden in Österreich 56.062 diagnostische Koronarangiographien (CA) und 23.044 perkutane koronare Interventionen (PCI) durchgeführt (Tab. 2, 5).

Im direkten Vergleich mit unseren Nachbarn (Abb. 1, 2) lag die Schweiz 2013 bei 2771 PCI pro Million Einwohner gegenüber Österreich mit 2686 PCI pro Million Einwohner 2014, die Schweiz hielt 2013 das höhere Verhältnis PCI/CA von 47,6 % (Österreich: 41,1 % therapeutische Ausbeute 2014).

In allen Bundesländern Deutschlands [11, 12] bestanden 2010 höhere CA- und PCI-Leistungszahlen (Abb. 1, 2) als in Österreich. Seit dem Jahr 2011 liegen keine entsprechenden Zahlen aus Deutschland vor, jedoch Hochrechnungen [12]. Daraus geht mit $n = 10.960$ CA pro Million Einwohner im Jahr 2013 und bei Interventionen mit $n = 4240$ PCI pro Million Einwohner eine anhaltende Steigerung hervor und dementsprechend ein Verhältnis PCI/CA von 38,7 % [12]. In Deutschland nimmt die Bevölkerungszahl ab.

Wohl als Folge anderer Möglichkeiten zur Linksventrikeldarstellung nahm diese als Teil der Herzkatheteruntersuchung von 18.572 Fällen 2013 auf 11.834 Fälle (oder von 34 % auf

Tabelle 5: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2014). PCI-Originalfragebogen der „European Society of Cardiology“ (ESC) „Koronare Interventionen“ (gepoolte Auswertung; **wesentliche Unterschiede sind fett gedruckt**; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Gesamt-PCI	19.856	20.294	20.295	20.543	21.698	23.044
Bifurkations-PCI sehr großer Seitenäste	–	912	830	989	1081	1175
Mehrgefäß-PCI in einer Sitzung	3096	2825	2749	3231	3094	4309
PCI im Infarkt	6783	6466	6946	7026	7148	7791
– PCI im STEMI	3440	3354	3306	3476	3546	3959
PCI <i>Ad hoc</i> = einzeitig	16.826	15.788	15.681	17.559	16.085	18.596
PCI mit Punktion am Arm	2603	3434	3565	4727	6664	9104
Wechsel auf femoral vor/während der PCI	–	–	–	–	–	474
Punktionsverschlussgeräte	13.775	14.870	13.011	13.466	–	–
Myokardinfarkte nach PCI als Komplikation	187	150	104	82	78	80
Iatrogene Hauptstammdissektion	10	16	19	18	16	24
Notfall-OP	11	23	16	19	17	22
PCI-Mortalität	198	187	162	170	185	243
Notfall-OP-Mortalität	4	6	1	1	1	1
Stents	17.753	18.561	18.427	18.577	19.995	21.008
Drug-eluting Stent (DES)	12.221	13.847	14.166	15.778	17.010	19.451
– Drug-eluting Balloon (DEB)	253	370	757	723	847	782
– „bioresorbable vascular scaffold“ (BVS-) Stent	–	–	–	113	1019	1693
Hauptstammstents	348	398	374	402	452	473
Multiple Stents	5510	5522	4911	5360	5668	8021
PCI wegen Instent-Restenose	996	849	921	687	801	617
– PCI wegen chronischer Hyperplasie*	659	586	566	329	505	470
– PCI wegen Stentthrombose*	98	105	74	82	102	94

* bei Auswertung nur der meldenden Zentren = geringer Rückgang der Restenosen, Anteil der Stentthrombosen konstant

24 % bei Auswertung meldender Zentren) im Jahr 2014 in Österreich ab.

Akute koronare Eingriffe (Tab. 4, 5)

Die Anzahl der akuten PCI-Fälle in Österreich ist seit 2006 von 5009 auf 7791 Fälle im Jahr 2014 angestiegen (Tab. 4). Der darin enthaltene Anteil der STEMI-PCI im gleichen Zeitraum sank von 55,0 % der akuten PCI auf 50,8 % im Jahr 2014, das waren $n = 3959$ Fälle, davon erfolgten $n = 475$ PCI im ursächlich kardiogenen Schock.

Eingriffe mit intraaortaler Ballonpumpe sind in Österreich in den Jahren 2010–2014 von $n = 208$ auf $n = 82$ gesunken. Der Einsatz von mechanischen PCI-Gerinnselentfernern („catheter thrombectomy“ or „clot catcher“; Tab. 7 – siehe weiter unten) ist von $n = 1896$ Fällen im Jahr 2011 auf $n = 1606$ im Jahr 2014 gesunken, wohl aufgrund der internationalen Studienlage [13].

Komplikationen inklusive Mortalität (Tab. 2–5)

Die (gemeldete – inkl. „blanks“) Gesamt-PCI-Mortalität war 2009–2013 konstant und betrug 0,85 % im Jahr 2013 und stieg auf 1,05 % im Jahr 2014. Diese Gesamt-PCI-Mortalität 2014

von 1,05 % setzt sich zusammen aus Mortalität für nicht-akute PCIs von 0,16 % (25/15.253 – Tab. 3) und jener für Akut-PCIs von 2,8 % (218/7791), wobei nach Akut-PCI im Infarkt mit kardiogenem Schock ($148/475 = 31,2$ %) naturgemäß die wesentlich höhere Mortalität besteht als nach Akut-PCI im Infarkt ohne Schock ($70/7316 = 1,0$ %; Tab. 4).

Die (inkludierte) Mortalität infolge notfallmäßiger Operationen in Österreich nach PCI-Komplikation 2014 traf wiederum einen der akut operierten Patienten (Plausibilitätstests und Nachfragen ergaben, dass eines der Zentren eine falsche – zu hohe – Notfall-OP-Rate für 2014 gemeldet hatte). Sogenannte „iatrogene“ Hauptstammdissektionen werden seit 2008 abgefragt und es sind seither zwischen $n = 10$ –16 Fälle jährlich gemeldet worden. Im Jahr 2014 wurden $n = 24$ Fälle rückgemeldet.

In den Jahren 2010/2011/2012/2013/2014 verstarben in Österreich 67/58/76/61/59 Patienten (0,10–0,12 %) nach diagnostischer Koronarangiographie (Tab. 2; gepoolte Auswertung), inkludiert sind Akutfälle, die Rückmelderate war lückenhaft, aber verbessert sich.

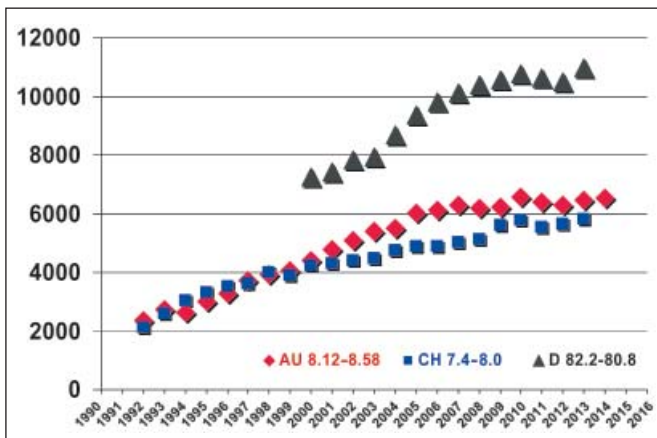


Abbildung 1: Anzahl der diagnostischen Angiographien (CA) pro Mill. Einwohner (EW) in Österreich (AU; 8,12 Mill. EW 2005 und 8,58 Mill. EW bis 2014), in der Schweiz (CH; 7,4–8,0 Mill. EW 1992–2013 und in Deutschland (D; 82,2–80,8 Mill. EW) 2000–2013.

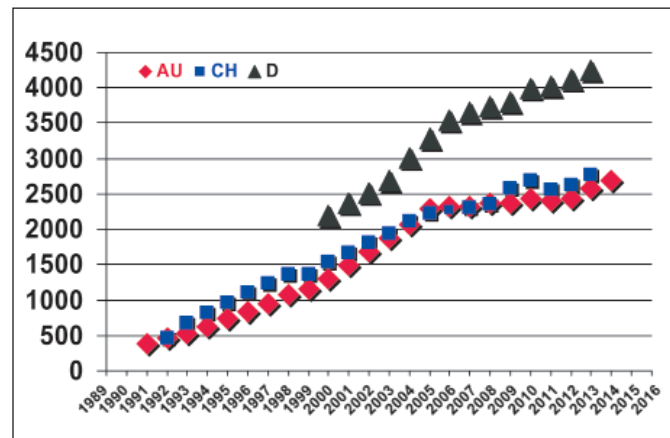


Abbildung 2: Anzahl der perkutanen koronaren Interventionen (PCI) pro Mill. Einwohner (EW) in Österreich (AU; 8,12 Mill. EW 2005 und 8,58 Mill. EW 1991–2014), in der Schweiz (CH; 7,4–8,0 Mill. EW 1992–2013 und in Deutschland (D; 82,2–80,8 Mill. EW) 2000–2013.

Erwähnenswert ist die Anzahl von gemeldeten irreversiblen neurologischen Komplikationen (in Relation zu den Vorjahren 2008–2012; Tab. 2–4) im Jahr 2014 in der Folge einer diagnostischen Koronarangiographie ($n = 9$; Vorjahre $n = 2$ –12), infolge einer nicht-akuten PCI ($n = 2$; Vorjahre $n = 2$ –7) oder infolge einer akuten PCI ($n = 1$; Vorjahre $n = 1$ –8).

Ein Problem bei der Auswertung der lokalen Blutungskomplikationen ist die Tatsache, dass es bei einzeitigen Eingriffen schwierig ist, die Ursache der Diagnostik oder der Intervention zuzuordnen; manche Zentren melden dem Rechnung tragend keine Aufschlüsselung, sondern nur die Gesamtzahl. Der Anteil von schweren (also mittels OP und/oder Transfusion behandlungsbedürftigen) Blutungen bezogen auf die Gesamtzahl gemeldeter Blutungen in den Jahren 2010–2011–2012–2013–2014 betrug bei diagnostischer Koronarangiographie 24,5 %–16,7 %–20,2 %–13,3 %–18,9 %, bei nicht-akuter PCI 19,5 %–16,4 %–15,5 %–26,0 %–18,8 %, respektive bei Akut-PCI 34,2 %–27,9 %–21,1 %–25,4 %–17,5 %. Dieser Rückgang der schweren Blutungskomplikationen bei Akut-PCI von 34,2 % auf 17,5 % von 2010–2014 ist wohl der Zunahme der radialen Punktion zu verdanken.

Die Balance zu halten zwischen Verhinderung einer Blutung und Verhinderung einer Thrombose ist eine der großen Zukunftsaufgaben der interventionellen Kardiologie. Ein Register der British Cardiovascular Intervention Society sah eine Zunahme ischämischer Schlaganfälle als Folge der PCI (von 2007–2012 bei $n = 426.046$ Registerfällen) von 0,07 auf 0,1 [14]).

Stents (Tab. 5)

Das Verhältnis Stent pro PCI ist über die Jahre 2005–2014 in Österreich wie in anderen Ländern sehr konstant geblieben, insgesamt wurden 2014 in Österreich bei 21.008 Fällen (91,2 % der PCI-Fälle) Stents implantiert. Über die Jahre zuvor divergierende Prozentsätze im Verhältnis unbeschichteter (BMS) zu beschichteten Stents (DES) (ausgedrückt als Anteil DES pro Stent) haben ein gemeinsames österreichisches und schweizerisches Plateau erreicht (Tab. 5).

„Drug-eluting Stents“ (DES) haben 2014 einen Anteil von 92,6 % aller Stentfälle (in der Schweiz jetzt 92,0 %) erreicht

[3]. Die deutschen Durchschnittswerte stiegen zuletzt von 35 % im Jahr 2008 auf 68 % im Jahr 2012 rapide an [12].

Die Mehrgefäß-PCI in einer Sitzung nahm von 3094 Fällen (2013) auf 4309 (2014) zu, ebenso die Implantation multipler Stents (Tab. 5) von 5668 Fällen (2013) auf 8021 (2014). Die Zunahme der Anzahl „biodegradierbarer Stents“ wird im Kapitel „Innovationen“ behandelt.

Re-Eingriffe (REDOs) wegen chronischer Hyperplasie oder wegen chronischer Stentthrombose (Tab. 5)

Insgesamt 617 Fälle wurden im Jahr 2014 wegen Stent-Restenose behandelt (REDO; Tab. 5). Bei Auswertung nur der meldenden Zentren besteht ein Rückgang der Eingriffe wegen Restenosen von 6,6 % im Jahr 2003 auf 4,2 % im Jahr 2014.

Falls wegen einer chronischen Restenose ein neuerlicher Eingriff (REDO) notwendig war, meldeten im Jahr 2014 $n = 24$ Zentren in $n = 94$ Fällen einen (oder keinen) Thrombus im Stent als Ursache (Tab. 5). Bei Auswertung nur der meldenden Zentren bleibt der relative Anteil der Stentthrombosen konstant (15,2 % im Jahr 2010 gegenüber 16,6 % im Jahr 2014).

Spezielle Techniken und Innovationen (Tab. 5, 6)

Es kam 2014 wieder häufiger zu Innovationen ($n = 118$ gemeldete Fälle) im Katheterlabor bzw. zu einer Zunahme neuer Devices der Vorjahre. Neu war zuletzt der Begriff „bioresorbable vascular scaffold (BVS)“. Es handelt sich z. B. um Everolimus-beschichtete Stents mit einem Gerüst aus Milchsäure-Kristallen (PLLA), die sich innerhalb von 2 Jahren in Wasser und CO_2 auflösen oder z. B. um Sirolimus-beschichtete Stents aus Magnesium-Oxid, die innerhalb von 6 Monaten abgebaut werden. Zwei solcher Devices sind in Europa zugelassen: das „Everolimus-eluting Absorb bioresorbable vascular scaffold system“ (Abbott Vascular) seit 2011 und das „Novolimus-eluting DESolve bioresorbable coronary scaffold system“ (Elixir Medical) seit 2013.

Wir haben alle Stents, die durch eine bioresorbierbare Matrix oder insgesamt biodegradierbar sind, als eigenen (gemeinsamen) Parameter ab dem Jahr 2012 neu in unseren Fragebogen aufgenommen; $n = 28/33/34$ Zentren meldeten im Jahr 2012/

Tabelle 6: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2014). Originalfragebogen der „European Society of Cardiology“ (ESC), „Spezielle Techniken“ (gepoolte Auswertung; **ABNAHME** oder **ZUNAHME** sind markiert; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Rotablator	292	265	336	312	369	418
Gerinnsel-Fänger-Entferner	1405	1596	1896	1848	1799	1606
„fractional flow reserve“ (FFR) mittels Druckmessung	1649	1732	1908	2182	2547	2524
PCI for chronic total occlusion (CTO)	–	–	–	637	589	559
Diagnostischer Ultraschall (IVUS)	1036	961	910	816	783	711
Intraaortale Ballonpumpe bei PCI	178	208	147	121	87	82
Andere neue Gerätschaften bei PCI	241	75	65	53	22	118
GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Antagonist	2830	2530	2223	2025	1775	1815
Direkter Thrombin-Inhibitor während PCI	486	672	1065	1110	1277	1406
„optical coherence tomography“ (OCT)	137	263	270	350	570	503
Septale Alkoholablation (PTSMA)	30	9	14	8	14	11

2013/2014 n = 113/1019/1693 Fälle, das sind 0,55/4,7/7,3 % aller PCI bei gepoolter Auswertung aller 34 Zentren (Tab. 5). Im Zeitraum 2012/2013 meldete die Schweiz n = 166/597 BVS, das sind 0,79/2,7 % aller PCI in der Schweiz [3]. Langzeitergebnisse für BVS liegen in beiden Ländern nicht vor.

Erstmals abgefragt seit 2012/2013/2014 haben wir die PCI bei chronischen totalen Verschlüssen (CTO-PCI): 637/589/559 Eingriffe entsprachen 3,1/2,7/2,4 % der PCI in Österreich (Tab. 6), in der Schweiz waren es 3,6/3,4 % in den Jahren 2012/2013 [3].

Diverse (ehemals innovative) koronare Eingriffe nahmen zum Teil deutlich zu (Tab. 2–7)

Die Registrierung von Punktionen am Arm bzw. von nicht-femorale Punktionen (synonym verwendete Begriffe) begann in Österreich im Jahr 1999. Eine anhaltende Steigerung verzeichneten alle PCI-Fälle, welche mittels nicht-femorale (meist radialer) Punktion (31 % im Jahr 2013 vs. 40 % im Jahr 2014) begonnen wurden. Die Zunahme nicht-femorale (meist radialer) Punktion betrifft alle Teilgebiete von Diagnostik bis Akut-PCI im STEMI.

Erstmals 2014 abgefragt wurde der Anteil von Fällen, welche nach Diagnostik einen Wechsel auf femoral erforderten (siehe unten). Bei gepoolter Auswertung inkl. der nicht-meldenden, also aller n = 9104 nicht-femorale Punktionen, ergeben sich 5,2 % für diesen „Switch“. Es meldeten n = 17 von n = 32 nicht-femorale Punktion meldenden Zentren in 474 Fällen von ihren eigenen 5333 nicht-femorale Punktionen, also in 8,8 % diesen „Switch“. Bei gepoolter Auswertung aller Zentren mit n = 9104 nicht-femorale Punktion ergeben sich 5,2 % für diesen „Switch“.

Der Rückgang der schweren Blutungskomplikationen bei Akut-PCI von (relativ) 34 % auf 17,5 % ist 2010–2014 wohl der Zunahme der radialen Punktion zu verdanken.

Die intrakoronare Druckmessung („fractional flow reserve“, FFR) wurde 2003 bei 1,6 % der PCIs angewandt (Tab. 6), im Jahr 2013/2014 waren es 11,7/10,4 % der PCI. Die Schweiz [3] meldete für 2012/2013 in 7,8/8,4 % der PCI-Fälle eine intrakoronare Druckmessung. Neu war 2013/2014 die Möglichkeit, die intrakoronare Druckmessung ohne Adenosin ledig-

lich in der Diastole „wave-free“ („instantaneous flow reserve“, iFR) zu messen, hier war die Rückmelderate gering (n = 5/19).

Die „Optical Coherence Tomography“ (OCT) erlaubt sehr gute Visualisierungen der Gefäßinnenstruktur. Die Schweiz [3] meldete 0,81/0,90 % OCT pro PCI in den Jahren 2012/2013 gegenüber Österreich 1,7/2,6/2,2 % in den Jahren 2012/2013/2014 (Tab. 6).

Seit 2005, dem ersten Jahr der Registrierung des Einsatzes direkter Thrombininhibitoren während PCI, stieg die Anwendungsrate jährlich beginnend mit 1,1 % im Jahr 2005 auf 6,1 % im Jahr 2014 (gepoolte Auswertung; Tab. 6). Gleichzeitig erfolgte eine Abnahme der Anwendungen von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorblockern (GP-Blockern) pro PCI von 18,1 % im Jahr 2008 auf 7,9 % im Jahr 2014 (gepoolte Auswertung; Tab. 6). Zuletzt meldete die Schweiz ebenfalls einen drastischen Rückgang der GP-Blocker pro PCI von 24 % im Jahr 2007 auf 17 % im Jahr 2009 [3]. Einzelne österreichische Zentren verzichteten seit 2009 gänzlich auf die Verwendung von GP-Blockern im Rahmen einer PCI, die erwartete Verdrängung der GP-Blocker durch den Einsatz von Thrombininhibitoren fand bis 2014 wesentlich langsamer statt, als – den Richtlinien entsprechend – zu erwarten war.

Andere (zuvor innovative) Anwendungen zeigten rückläufige Raten oder eine Plateaubildung

Die seit dem Jahr 1997 registrierte intrakoronare Ultraschall-diagnostik (IVUS; Tab. 6) zeigt seit dem Jahr 2008 einen kontinuierlichen Rückgang in den Anwendungszahlen auf 3,1 % der PCI im Jahr 2014 in Österreich. In der Schweiz war der entsprechende Prozentsatz 1,9/1,6 % in den Jahren 2012/2013 [3].

PCI-Gerinnsel-Entferner („catheter thrombectomy“ or „clot catcher“; Tab. 6) werden immer seltener angewendet. Von 2011 mit n = 1896 ist 2014 mit n = 1606 die Zahl rückläufig, passend zur internationalen Studienlage [13]. Ein genereller Vorteil für Patienten konnte nicht belegt werden, ein Vorteil für den Arzt wäre die bessere „radiologische Sicht“ nach Thrombektomie.

Erstmals abgefragt wurde 2009 der „Drug-eluting Ballon“ (DEB; das Medikament wird nur während der Ballonanwe-

Tabelle 7: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2014). Österreichischer Fragebogen, „Diagnostik und Elektrophysiologie“ (gepoolte Auswertung; **wesentliche Unterschiede sind fett gedruckt**; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Myokardbiopsien	420	244	265	180	226	292
Diagnostische Elektrophysiologie	2612	2821	2879	3087	3185	3417
Elektrophysiologische Ablationen	2206	2553	2787	3098	3019	3254
Ablation bei Vorhofflimmern (erstmalig abgefragt für das Jahr 2013)	–	–	–	–	142*	1162
Ablation bei ventrikulärer Rhythmusstörung (erstmalig abgefragt für das Jahr 2013)	–	–	–	–	4*	230
Device-Implantationen	1567	1889	1715	2109	2198	1932
Leadless Pacemaker	–	–	–	–	4**	32

* unvollständige Rückmeldung; ** Neustart

senheit innerhalb der Kranzgefäße freigesetzt) mit 253 Fällen und einer Steigerung auf 757 Fälle im Jahr 2011 (Tab. 5). Hier findet sich in den Jahren 2012/2013/2014 offensichtlich bereits eine Plateaubildung mit 723/847/782 Fällen pro Jahr in Österreich auf einem Niveau von 3,4 % DEB/PCI (keine Meldung aus der Schweiz).

Der Rotablator (Tab. 6) eignet sich zur Behandlung stark verkalkter Stenosen der Herzkranzgefäße und hat 2012/2013/2014 mit 312/369/418 Fällen offensichtlich ein ansteigendes Plateau erreicht. Zum Vergleich: in der Schweiz waren es 113/170 Fälle in den Jahren 2012/2013 [3].

Die intrakoronare, septale Alkoholablation bei hypertropher Kardiomyopathie (früher TASH, dann PTSMA genannt) ist eine Behandlung seltener Krankheitsfälle (Tab. 6). Überschüssiges Myokard wird durch einen „künstlichen Infarkt“ abgetragen. In den Jahren 2011/2012/2013/2014 wurden 14/08/14/11 Fälle gemeldet, das entspricht 0,05 % der PCI in Österreich im Jahr 2014. In der Schweiz waren es 0,14/0,15% der PCI in den Jahren 2012/2013 [3].

Die lokale Thrombininjektion bei Blutungskomplikationen (2004–2013 zwischen n = 77–160 Meldungen) mit n = 137 Anwendungen 2014 konnte sich (leider) flächendeckend nicht durchsetzen.

Wenn auch der Wert von Innovationsversuchen aus dem Jahr 2008 nicht erreicht wurde (n = 133), so wurden im Jahr 2014 (n = 118 Fälle) gegenüber 2013 (n = 22) deutlich mehr Fälle „anderer neuer Gerätschaften“ aus den Herzkatheterlabors gemeldet (Tab. 6).

Obsoletere Innovationen im Katheterlabor

Nicht mehr in Österreich angewandt und deswegen nicht mehr abgefragt wurden folgende Innovationen früherer Jahre (in Klammer: n = die Anzahl der Jahre seit dem Zeitpunkt der letzten gemeldeten Anwendung bis 2013): intrakoronarer Laser (n = 13), therapeutischer intrakoronarer Ultraschall (n = 12), therapeutische Rückenmarksstimulation (n = 12), transmyokardialer Laser (n = 10), Brachytherapie (n = 9), Atherektomie (n = 8) und Stammzelltherapie mittels Kathetertechnik (n = 6; Tab. 6). Die stereotaktische Drahtnavigation

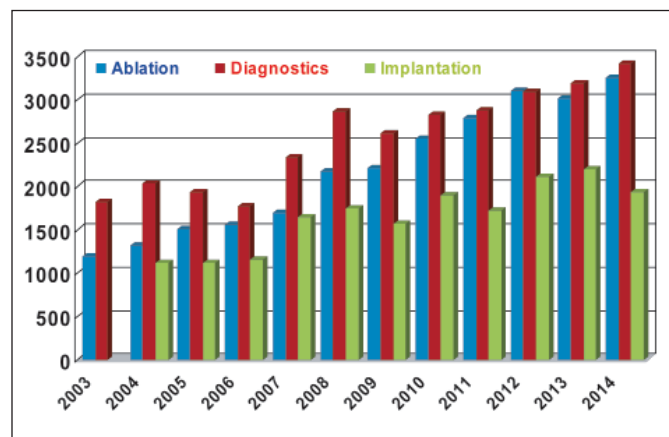


Abbildung 3: Anzahl elektrophysiologischer Ablationen (Ablation), elektrophysiologischer Diagnostiken (Diagnostics) und elektrophysiologischer Implantationen (Implantation) im Herzkatheterlabor in Österreich in den Jahren 2003–2014.

(Tab. 6) wurde 2011 erstmals nicht mehr abgefragt und in einem Labor in Wien damals noch zur Steuerung der Elektrophysiologie getestet.

Der Herzohrverschluss links (nicht ausgeführt seit 2005–2008) feierte 2013 ein „Comeback“ und wurde im Jahr 2013/2014 wieder in n = 11/24 Fällen in Österreich gemeldet. Auch die Schweiz meldete infolge Einführung eines neuen Devices wieder 114/179/278 Fälle in den Jahren 2011/2012/2013 [3].

Elektrophysiologische Daten (Tab. 7; Abb. 3)

Die Arbeitsgruppe (AG) Rhythmologie der ÖKG erhebt elektrophysiologische Leistungen in Österreich [15] gemeinsam mit öffentlichen Institutionen (BIQS/GÖG/ÖBIG): Im Jahr 2014 wurden laut einer Umfrage der AG Rhythmologie, welche unabhängig von ANCALAR initiiert wurde, n = 3028 elektrophysiologische Untersuchungen (+11% gegenüber 2013), n = 2622 Ablationen (+3 %), davon 878 (+14 %) wegen Vorhofflimmern (VHF) und n = 83 (–14 %) wegen ventrikulärer tachykarder Rhythmusstörungen (VT) erhoben. Die Rückmelderaten waren auch in dieser Umfrage anfänglich niedrig [15], nahmen aber bis 2014 zu und sind mit 17 von 18 Zentren bis auf die Meldung eines Zentrums 2015 vollständig [15].

Tabelle 8: Herzkathetereingriffe in Österreich (2009–2014). Österreichischer Fragebogen, „Nicht-koronare oder nicht-kardiale Interventionen“ (gepoolte Auswertung; **ABNAHME** oder **ZUNAHME** sind markiert; – = nicht abgefragt).

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Nieren-, Beinarterienintervention	522	398	637	559	475	551
Art. Karotisintervention	125	80	94	70	55	52
Mitralvalvuloplastie	10	6	43	42	–	–
MitraClip (EVALVE)	7	20	39	51	62	89
Aortenklappenimplantation interventionell	188	292	397	432	480	604
– nur Ballon	30	50	21	–	–	–
– Klappe transapikal (→ <i>Meldung inkomplett!</i>)	45	18	39	29	35	26
– Klappe transfemorale	133	224	356	403	445	578
– Edwards-Sapien	39	31	98	–	–	–
– CorValve	139	214	297	–	–	–
PFO/ASD/PDA-Katheterverschluss	316	274	236	193	191	218
Renale Denervation (PRD = RND)	0	35	104	151	144	58

Wir haben im ANCALAR die Tradition der Registratur und Publikation aus rein ärztlicher Sicht gemeinsam mit den anderen Herzkatheterdaten parallel dazu beibehalten (uns meldeten $n = 21$ Zentren im Jahr 2014 Ablationen). Unsere Daten stimmen großteils mit der Umfrage der AG Rhythmologie überein und zeigen einige interessante Trends: Das seit dem Jahr 2004 rapide ansteigende Verhältnis Ablationen/Elektrophysiologie („die therapeutische Ausbeute“) geht aus Abbildung 3 eindrucksvoll hervor. Mit $n = 3254$ Ablationen wurde außerdem ein neuer Höchststand bei $n = 3417$ diagnostischen Meldungen im Jahr 2014 erreicht (Tab. 7). Darüber hinaus werden seit 2013 in einer getrennten Abfrage (als Untergruppe) auch Ablationen für VHF und ventrikuläre tachykarde Rhythmusstörungen (VT) abgefragt. Die Rückmelderate war für das Jahr 2013 zu niedrig, daher sind die Zahlen für dieses Jahr nicht aussagekräftig (Tab. 7). Die Meldungen für die Untergruppen VHF ($n = 1162$) und VT ($n = 230$) stimmen 2014 mit der Umfrage der AG Rhythmologie weitgehend überein (Tab. 7). Dazu kamen $n = 2198/1932$ Schrittmacher- (SM und/oder Defibrillator-) Implantationen innerhalb der Katheterlabore Österreichs im Jahr 2013/2014 (Tab 7; Abb. 3). Die Erhebung des Anteils von Implantaten für Kardiale Resynchronisation (CRT) bei diesen Operationen ist Aufgabe der AG Rhythmologie.

Die Innovationen im Katheterlabor nahmen auch im Gebiet der Elektrophysiologie 2014 zu. Ein Beispiel dafür ist der „leadless Pacemaker“ – ein über einen femoralen Zugang implantierter Mini-Schrittmacher im rechten Ventrikel – mit einem Pionierzentrum in Österreich. Dort wurden im Jahr 2013 der weltweit erste [15] und insgesamt $n = 4$ und im Jahr 2014 $n = 32$ dieser sondenlosen Herzschrittmacher eingesetzt. Ab Mitte 2015 werden auch weitere österreichische Zentren mit diesen Implantationen beginnen können. International liegt die Rate ernsthafter Komplikationen bei 1:15 Implantationen [16].

■ Nicht-koronare Eingriffe und nicht-koronare Innovationen (Tab. 7, 8)

Die Anzahl der Defektverschlüsse mittels Kathetertechnik nahm bis 2009 in Österreich noch zu und bis 2013 wieder ab ($n = 191$; Tab. 8). Im Jahr 2014 kam es zu einer Zunahme auf $n = 218$ Fälle. In der Schweiz kam es in den Jahren 2012/2013

zu einer Plateaubildung mit $n = 802/737$ Fällen [3]. Es handelt sich hierbei um PFO (persistierendes Foramen ovale), ASD (atrialer Septumdefekt), PDA (persistierender Ductus arteriosus) und VSD (Ventrikel-Septum-Defekt). Einen wesentlichen Anteil bilden vor allem in der Schweiz die Verschlüsse eines PFO, die Indikation hierzu wird von Kardiologen und aus neurologischer Sicht unterschiedlich bewertet.

Dazu kamen in Österreich in den Jahren 2004–2012 jährlich zwischen $n = 6$ –43 Mitralvalvuloplastien am Kathetertisch (Tab. 8), die heute unbedeutend sind gegenüber der Zunahme der MitraClip- (zuvor EVALVE genannten) Implantationen in den Jahren 2009–2014 (Tab. 8), zuletzt $n = 7/20/39/51/62/89$. Es handelt sich um eine dem chirurgischen „Edge-to-edge-Repair“ bei Mitralklappen-Prolaps nachempfundene Intervention bei Patienten mit Kontraindikation zur chirurgischen Therapie. Die Schweiz meldete in den Jahren 2011/2012/2013 $n = 104/122/135$ Fälle solcher „transcatheter mitral valve repair“ (TMVR) [3].

Nicht-koronare Eingriffe, wie Myokardbiopsien (Tab. 7), sind stark beeinflusst durch „Meldung“ oder „Nicht-Meldung“ aus einem einzelnen Zentrum. Zuletzt nahmen die Meldungen aller Zentren zu mit 180/226/292 Fällen in 2012/2013/2014.

Neu war im Jahr 2010 innerhalb der Herzkatheterlabore die Nierenarterien-Ablation (perkutane renale Denervation, PRD = RND; Tab. 8) zur neuroregulatorischen Behandlung der arteriellen Hypertonie mit $n = 35/104/151/144$ Fällen in den Folgejahren 2010/2011/2012/2013 in Österreich. In der Schweiz wurden in den Jahren 2011/2012/2013 jeweils 20/116/116 Fälle gemeldet [3]. Die Methode ist in Österreich im Jahr 2014 mit $n = 58$ Fällen „abgestürzt“ und dürfte im Jahr 2015 durch Intervention der Industrie infolge enttäuschender Langzeitergebnisse weiter stark eingeschränkt bleiben.

Perkutane Aortenklappenersatztherapie TAVI (Tab. 8; Abb. 4).

Als Synonym für „transcatheter aortic valve implantation“ (TAVI) wird im US-Sprachraum die Bezeichnung „transcatheter aortic valve replacement“ (TAVR) verwendet. Wir haben seit dem Jahr der Ersteinführung in Österreich (2007) die Tradition der Registratur aus rein ärztlicher Sicht beibehalten (Tab. 8; Abb. 4). Es sind uns 2011/2012/2014 von sämtlichen

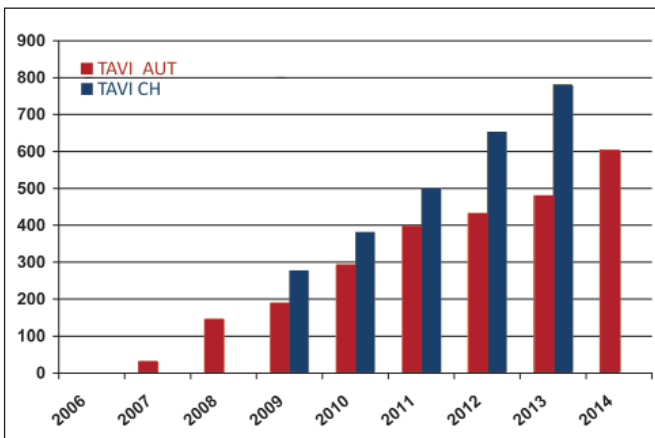


Abbildung 4: Anzahl perkutaner Transkatheter-Aortenklappenersatz-Eingriffe („Transcatheter aortic valve implantation“; TAVI) über einen transapikalen (unvollständige Meldung) oder transarteriellen Zugang in Österreich (AU) 2007–2014 und TAVI-Eingriffe in der Schweiz (CH) 2009–2013.

n = 12/11/11 Zentren perkutane Aortenklappenersatztherapien gemeldet worden. Im Jahr 2013 hatte ein Zentrum nicht gemeldet und wurde hochgerechnet.

Beginnend im Jahr 2007 (damals 30 gemeldete Fälle) mit deutlich steigenden Anwendungszahlen insgesamt (in den Jahren 2009/2010/2011/2012/2013/2014; n = 188/292/397/432/480/604 TAVI-Fälle), wurden uns in den Jahren 2009/2010/2011/2012/2013 n = 133/224/356/304/445/578 Fälle mit transarteriellem (tao TAVI) Zugang und n = 45/18/39/29/35/26 Fälle mit transapikalem (tap TAVI) Zugang in Österreich gemeldet (Abb. 4; Tab. 8). Es fehlen die „rein chirurgischen Meldungen“ vorwiegend transapikaler oder auch transaortaler Zugangsweise.

In der Schweiz (Abb. 4) wurden n = 18/127/277/382/501/650/781 TAVIs in den Jahren 2007/2008/2009/2010/2011/2012/2013 publiziert (Abb. 4; Tab 8), dort mit transarteriellem (tao) Zugang im Jahr 2013 n = 687 Fälle und mit transapikalem (tap) Zugang n = 78 gemeldete Fälle einer perkutanen Aortenklappenersatztherapie [3].

In Deutschland unterliegt TAVI seit dem Jahr 2008 (damals n = 528 Fälle) der Dokumentationspflicht, dort wurden im Register mit transarteriellem (tao) Zugang im Jahr 2011 n = 2694 Fälle und mit transapikalem (tap) Zugang n = 1181 Fälle, also n = 3875 Fälle einer perkutanen Aortenklappenersatztherapie [12] erfasst. Eine Gesamtzahl von n = 7231 im Jahr 2011 und von n = 9341 im Jahr 2012 wird im Deutschen Herzbericht genannt [12]. In einer Pressekonferenz in Berlin im Jänner 2014 wurden n = 12.000 TAVI im Jahr 2013 für Deutschland prognostiziert (Jochen Cremer), das wären 147 Eingriffe pro Million Bevölkerung in Deutschland (Österreich zum Vergleich: 70 Eingriffe pro Million Bevölkerung im Jahr 2014, Schweiz [3]: 98 Eingriffe pro Million Bevölkerung im Jahr 2013).

Inzwischen spricht man von > 150.000 TAVI-Eingriffen weltweit; gegenwärtig seien ca. 10 Systeme mit einem CE-Zeichen versehen [17].

Nachteile der TAVI sind mögliche Herzschrittmacherbedürftigkeit, Aortenklappeninsuffizienz, Schlaganfälle, Blutungen

und Todesfälle. Eine eigene Arbeitsgruppe innerhalb der österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) war damit beschäftigt, ein eigenes TAVI-Register aufzubauen. Ein jetzt von Internisten und Chirurgen gemeinsam ins Leben gerufenes Österreichisches Aortenklappen-Register (ÖAKlaR) soll am 1.1.2016 starten, von einer externen Firma professionell betrieben und durch bewährte Spezialisten auditiert. Die Rolle nationaler und internationaler Register ist durch die TAVI neu belebt. Die Aufgabe heißt: „Langzeitergebnisse verstehen lernen“ [18].

Literatur:

- Meier B. Evolution und Zukunftsperspektiven der perkutanen Koronarintervention (PCI). *J Kardiologie* 2010; 17: 273–8.
- Maeder TM, Kaiser CA, Pedrazzini G, Roffi M, Cook St, et al. Interventional cardiology in Switzerland during the year 2011. *Cardiovascular Medicine* 2013; http://ptca.ch/DOCS_PUBLIC/ptca_statistics_2012.pdf sowie persönliche Kommunikation mit M. Maeder, 2013.
- Fahmi G, on behalf of the Swiss Working Group of Interventional Cardiology and Acute Coronary Syndrome. *Interventional Cardiology in Switzerland. Annual Statistic Report 2013.* www.ptca.ch sowie persönliche Kommunikation mit CA. Kaiser, 2014.
- Mühlberger V. Entwicklungsstand der Interventionellen Kardiologie in Österreich. *Wien Med Wschr* 1992; 15/16: 324–30.
- Maier W, Windecker S, Lablanche JM, Mühlberger V, Wijns W, Meier B (on behalf of the working group Coronary Circulation of the European Society of Cardiology). The European Registry of Cardiac Catheter Interventions 1996. *Eur Heart J* 2001; 22: 373–7.
- Mühlberger V, Kobel C, Kaltenbach L, Pachinger O. Austrian National CathLab Registry (ANCLAR): Cardiac Catheterization, Coronary Angiography (CA) and PCI in Austria During the Year 2011 (Registry Data with AUDIT including 2012). *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 736–49.
- Mühlberger V, Kaltenbach L, Ulmer H, Pachinger O. Herzkathetereingriffe in Österreich im Jahr 2013 (mit Audit bis 2014). *J Kardiologie* 2015; 22: 22–6.
- Kristensen SD, Huber K, Widimsky P on behalf of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J* 2014; 35: 1957–70.
- Flynn MR, Barrett C, Cosio FG, Gitt AK, Wallentin L, et al. The Cardiology Audit and Registration Data Standards (CARDS). European data standards for clinical cardiology practice. *Eur Heart J* 2005; 6: 308–13.
- Frans Van de Werf. CARDS update. *Eur Heart J* 2013; 34: 1313.
- Brucknerberger E. Herzbericht 2010 mit Transplantationschirurgie. 23. Bericht. Sektorübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland sowie vergleichende Daten zur Kardiologie aus Österreich und der Schweiz. Eigenverlag, Hannover, 2011. <http://www.brucknerberger.de>
- Meinerz T, Hamm Ch, Vestweber M. Deutscher Herzbericht 2013. Deutsche Herzstiftung e.V. Frankfurt, 2013. www.herzstiftung.de/herzbericht
- Byrne RA, Kastrati A. Unmet Aspirations – Where To Now for Catheter Thrombectomy? *NEJM* 2013; 369: 1649–50.
- Kwok CS, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Stroke following PCI: type-specific incidence, outcomes and determinants seen by the British Cardiovascular Intervention Society 2007–12. *Eur Heart J* 2015; 36: 1618–28.
- Frey B, Stühlinger M, Podczek-Schweighofer A. Umfrage AG Rhythmologie 2014, <http://www.atcardio.at/de/arbeitsgruppen/rhythmologie> sowie persönliche Kommunikation April–Oktober 2015.
- Reddy VY, et al. Percutaneous implantation of an entirely intracardiac leadless pacemaker. *NEJM* 2015; 373: 1125–35.
- Figulla HR. Der perkutane Aortenklappenersatz (TAVI). *Wien Med Wochenschr* 2015; 12: 24.
- Jollis JG. The role of national registries. *Eur Heart J* 2015; 36: 1155–6.

■ Anhang: Österreichische Herzkatheter-Zentren 2014/2015 (* Jahr der Monitorvisiten bzw. des Audits und Name der Datenverantwortlichen)

- Klagenfurt, Landeskrankenhaus, Innere Medizin II
*Prim. Univ.-Prof. DDr. G. Grimm (*2004–2005)*
- Wien, Universitätsklinik, Kardiologie, Innere Medizin II
*Univ.-Prof. B. Frey, Univ.-Prof. Dr. G. Delle-Karth (bis 2014) (*2013)*
- Linz, Krankenhaus der Elisabethinen, Innere Medizin
*Prim. Mag. Dr. J. Aichinger (*2006)*
- Graz, Universitätsklinik, Kardiologie, Innere Medizin
*Leitende Assistentin: S. Knopper, Univ.-Prof. Dr. R. Gasser, o. Univ.-Prof. Dr. B. Pieske (*2004–2005, 2013)*

5. Salzburg, Invasive Kardiologie Dr. Heyer
*Dr. G. Heyer (*2004–2005)*
6. Wien, Krankenhaus Hietzing (Lainz), 4. Med. Abteilung mit Kardiologie
*Univ.-Doz. Dr. J. Pollak; ab 2014: Prim. Univ.-Prof. G. Delle-Karth; zuvor: Prim. PD Dr. M. Brunner (*2010)*
7. Bad Schallerbach, Sonderkrankenanstalt, Rehabilitationszentrum
*Prim. Dr. G. Helmreich (*2006, 2015)*
8. Graz, LKH Graz-West, Innere Medizin
*PD Dr. H. W. Schuchlenz (*2004–2005, 2009)*
9. Linz, AKH, Interne I – Kardiologie
*Prim. PD Dr. C. Steinwender; OA Dr. K. Kerschner (*2004–2005)*
10. Villach, Innere Medizin
*OÄ A. Rab (*2004–2005)*
11. Wien, Krankenhaus Rudolfstiftung, Innere Medizin
*Prim. Univ.-Prof. Dr. F. Weidinger (*2004–2005)*
12. Feldkirch, Landeskrankenhaus, Interventionelle Kardiologie
*Prim. Univ.-Doz. Dr. W. Benzer; ab 2015: Prim. PD Dr. M. Frick (*2004–2005)*
13. Wien, Hanusch-Krankenhaus, Innere Medizin
*OA Dr. M. Winkler; Prim. Dr. J. Sipötz (*2011)*
14. Wien, Privatklinik Josefstadt, Confraternität, ITC Herzkatheterlabor
*Frau Bohantsch c/o OA Dr. G. Bonner (*2012)*
15. Schwarzach/St. Veit, Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus, Interdisziplinäres Gefäßzentrum
*Dir. Dr. H. Wallner (*2004–2005, 2014)*
16. Salzburg, Landeskrankenhaus, Innere Medizin
*OA Dr. W. Wintersteller; Prim. Univ.-Prof. Dr. U. C. Hoppe (*2004–2005, 2006)*
17. Bruck an der Mur, LKH, Medizinische Abteilung
*Prim. Univ.-Doz. Dr. G. Zenker; OA Dr. K. Kaspar (*2008)*
18. Wien, Wilhelminenspital, Innere Medizin und Kardiologie
*Prim. Univ.-Prof. Dr. K. Huber; Univ.-Doz. Dr. A. Geppert (*2004–2005)*
19. Linz, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Innere Medizin und Kardiologie
*Prim. Univ.-Prof. Dr. P. Siostrzonek; OA Dr. E. Zeindlhofer (*2004–2005)*
20. Eisenstadt, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Innere Medizin
*Prim. PD Dr. R. M. Berger; OA Dr. M. Juhasz (*2004–2005)*
21. Wels, Klinikum Wels-Grieskirchen, Abteilung für Innere Medizin II mit Kardiologie und Intensivmedizin
*Prim. Univ.-Prof. Dr. B. Eber; OA Dr. E. Maurer (*2004–2005, 2012)*
22. Krems, Krankenhaus der Stadt Krems, Innere Medizin
*OA Dr. M. Rohla; Prim. Univ.-Prof. Dr. T. Neunteufl (*2008)*
23. St. Pölten, Landeskrankenhaus, Innere Medizin
*Prim. Univ.-Prof. Dr. H. Mayr; OA Dr. P. Vock (*2008)*
24. Innsbruck, Universitätsklinik, Innere Medizin, Kardiologie
*Univ.-Prof. Dr. W. M. Franz (*2009, *2015)*
25. Lienz, Bezirkskrankenhaus, Interne Abteilung
*Prim. Univ.-Prof. Dr. P. Lechleitner; OA Dr. P. Lukasser (*2009)*
26. Wien, SMZ-Ost, Donauspital, 1. Medizinische Abteilung
*Prim. Univ.-Prof. Dr. T. Stefenelli; OA Dr. G. Norman (*2008)*
27. Mistelbach, Krankenhaus, Innere Medizin
*Prim. Univ.-Doz. Dr. O. Traindl (*2008)*
28. Wiener Neustadt, AKH, II. Interne Abteilung
*OA Dr. C. Rott (*2010)*
29. Wien, Wiener Privatklinik
*Leitende Assistentin: K. Keiblinger; Univ.-Prof. Dr. M. Schillinger (*2013)*
30. Mödling, LKH, Innere Medizin mit Kardiologie
*Leitende Assistentin: R. Kofler; Prim. Univ.-Doz. Dr. F. X. Roithinger (*2008)*
31. Wien, Rudolfinerhaus, Institut für Invasive Kardiologie
*OA Dr. T. Brunner (*2008)*
32. Waidhofen/Ybbs, Landesklinikum, Innere Medizin
*Prim. Dr. M. Gattermeier; OA Dr. G. Bonner (*2008–2009)*
33. Wien, SMZ-Süd/KFJ-Spital, 5. Med. Abt.
*Prim. Univ.-Doz. Dr. A. Podczec-Schweighofer; Univ.-Prof. Dr. G. Christ (*2009)*
34. Klagenfurt, Maria Hilf, privates Katheterlabor
*Prim. Dr. J. Sykora
Neueröffnung 2012*

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite sowie zum Beitrag auf Seite 61

Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten, Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten, Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettentyp: Mikrokristalline Cellulose, Niedrig substituierte Hypromellose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid. **Filmüberzug:** Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa s), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa s), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Entresto darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden. – Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie (siehe Abschnitt 4.4). – Hereditäres oder idiopathisches Angioödem (siehe Abschnitt 4.4). – Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). – Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase (siehe Abschnitt 4.2). – Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester (siehe Abschnitt 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen. **ATC-Code:** C09DX04. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** Version: 11/2015



Entresto®
sacubitril/valsartan

NEU BEI HERZINSUFFIZIENZ

DER ERSTE ARNI*:
JETZT ZUGELASSEN!



DER ENTSCHEIDENDE
DURCHBRUCH BEI

HERZINSUFFIZIENZ

ENTRESTO®: Klar überlegene Risikoreduktion von Mortalität und Hospitalisierung gegenüber Enalapril.¹

20%

RELATIVE RISIKOREDUKTION
DER KARDIOVASKULÄREN
MORTALITÄT¹

21%

RELATIVE RISIKOREDUKTION
DER ERSTEN HI-BEDINGTEN
HOSPITALISIERUNG¹

* Die PARADIGM-HF Studie wurde aufgrund deutlicher Überlegenheit der Daten von ENTRESTO® nach der dritten Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen.¹ Die FDA gewährte ENTRESTO® ein „priority review“ Verfahren², die EMA ein „accelerated assessment“ Verfahren.³
* Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor

¹ McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. for PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004. ² Pressemitteilung der FDA vom 7. Juli 2015; <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm>. ³ European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 17-20 November 2014; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2014/11/WC500177877.pdf, zuletzt aufgerufen am 3.11.2015.
Datum der Erstellung: 11/2015, AT1511403486

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Zusammenhang zwischen maximaler Sauerstoffaufnahme und arterieller Gefäßsteifigkeit in Ruhe und während eines Cold Pressor Tests

F. Milatz^{1,2}, S. Ketelhut³, W. Heise¹, R. G. Ketelhut^{1,4}

Kurzfassung: *Einleitung:* Ausdauertraining besitzt bekanntermaßen günstige Effekte auf die arterielle Gefäßsteifigkeit (AS). Evidenzen aus der kardiovaskulären Forschung sprechen jedoch dafür, dass das kardiovaskuläre Risiko insbesondere durch die Gefäßcompliance während körperlicher und psychischer Belastungen charakterisiert ist. Ziel der vorliegenden Studie war zu untersuchen, ob für die AS, quantifiziert durch die aortale Pulswellengeschwindigkeit (aPWV) und den Augmentationsindex (AIx), insbesondere unter stresstestbezogenen Bedingungen ein Zusammenhang zur maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) besteht.

Methoden: 32 Freizeitsportler absolvierten zur Erfassung der VO_{2max} eine Spiroergometrie. aPWV und AIx wurden vor sowie während eines 2-minütigen Cold Pressor Tests (CPT) nicht-invasiv mittels Mobil-O-Graph® registriert. Neben der Durchführung von partiellen Korrelationen, erfolgte ein nach Alter, BMI und Körpergröße adjustierter Gruppenvergleich (Terzile der VO_{2max}) zur Prüfung auf Unterschiede in aPWV und AIx.

Ergebnisse: Für das Gesamtkollektiv zeigte sich nach Adjustierung für Alter, BMI und Körpergröße unter Ruhebedingungen eine negative Korrelation zwischen VO_{2max} und AIx ($r = -0,49$, $p = 0,006$), nicht jedoch zwischen VO_{2max} und aPWV ($r = -0,29$, $p = 0,10$). Stresstestbezogen zeigte sowohl AIx ($r = -0,51$, $p = 0,005$) als auch aPWV ($r = -0,55$, $p = 0,001$) eine inverse Assoziation zur VO_{2max} . Beim Gruppenvergleich ließen sich für Probanden des oberen VO_{2max} -Terzils un-

ter Ruhebedingungen für AIx (1,1 % vs. 10,2 %, $p = 0,012$) sowie stresstestbezogen für AIx (3,3 % vs. 13,9 %, $p = 0,015$) und aPWV (6,0 m/s vs. 6,9 m/s, $p = 0,006$) signifikant niedrigere Gefäßparameter registrieren als für Probanden des unteren VO_{2max} -Terzils.

Diskussion: Die Studie liefert Hinweise dafür, dass insbesondere die stresstestbezogene AS in inverser Beziehung zur VO_{2max} steht. Eine höhere VO_{2max} ist auch unabhängig von bekannten Einflussfaktoren (Alter, BMI, Körpergröße) mit einer günstigeren Gefäßreaktion während eines standardisierten Stresstests assoziiert.

Schlüsselwörter: Arterielle Gefäßsteifigkeit, maximale Sauerstoffaufnahme, Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsindex, Cold Pressor Test

Abstract. Relationship between Maximal Oxygen Consumption and Arterial Stiffness at Rest and during Cold Pressor Stress Testing. *Introduction:* The favorable influence of endurance exercise on arterial stiffness (AS) is widely known. It is also well accepted that stress contributes the development of arterial stiffness and predict the risk of cardiovascular events. The aim of this study was to investigate the relationship between maximal oxygen consumption (VO_{2max}) and arterial stiffness (AS),

quantified by aortic pulse wave velocity (aPWV) and augmentation index (AIx), at rest, but in particular during stress testing.

Methods: 32 recreationally active men completed a cardiopulmonary exercise testing. aPWV and AIx were measured non-invasively at rest and during a 2 minute cold pressor test (CPT) using Mobil-O-Graph®. After applying partial correlation analysis, the cohort was divided into tertiles of VO_{2max} . Thereafter, ANCOVAs adjusted for age, body mass index and height were performed.

Results: In the total cohort VO_{2max} showed negative correlations with AIx ($r = -0,49$, $p = 0,006$) at rest and with AIx ($r = -0,51$, $p = 0,005$) as well as aPWV ($r = -0,55$, $p = 0,001$) stress test-related. Subjects in the highest tertile of VO_{2max} showed significantly lower stiffness parameters than subjects in the lowest tertile. This was true for AIx (1,1 % vs 10,2 %, $p = 0,012$) at rest and for AIx (3,3 % vs 13,9 %, $p = 0,015$) as well as aPWV (6,0 m/s vs. 6,9 m/s, $p = 0,006$) during CPT, respectively.

Discussion: The study provides evidence for an inverse relationship between VO_{2max} and stress test-related AS. Furthermore higher VO_{2max} values seem to be associated with more favorable effects on arterial compliance during stress testing irrespective of known factors influencing AS. **J Kardiol 2016; 23 (1–2): 14–9.**

Key words: arterial stiffness, maximal oxygen consumption, pulse wave velocity, augmentation index, cold pressor test

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen zu den führenden Ursachen von Morbidität und Mortalität in den westlichen Ländern und stehen in enger Beziehung zu funktionellen und strukturellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand [1, 2]. Diese wird als Teil der Pathophysiologie von kardiovaskulären Ereignissen durch den natürlichen Alterungsprozess, genetische Dispositionen sowie kardiovaskuläre Erkrankungen (Myokardinfarkt, KHK, Schlaganfall) beeinflusst [3]. Eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit („arterial stiffness“, AS) beeinflusst ihrerseits die Herz-Kreislauffunktion negativ. So begünstigt sie eine isolierte systolische Hypertonie (ISH) sowie

eine linksventrikuläre Hypertrophie und steigert das Risiko eines Schlaganfalls [4].

Als direkter Marker der AS hat sich die aortale Pulswellengeschwindigkeit (aPWV) etabliert, deren Erhöhung um 1 m/s mit einer Steigerung der kardiovaskulären Ereignisrate und Sterblichkeit um ca. 15 % verbunden ist [5]. Studienergebnissen zufolge erwies sich die PWV-basierte Risikoschätzung gegenüber einer Risikoabschätzung anhand „bekannter“ Risikofaktoren sogar als überlegen [6]. Neben der aPWV besitzt der Augmentationsindex (AIx) als indirekter Parameter der AS ebenfalls prognostische Relevanz. Dieser beschreibt das Ausmaß der Pulswellenreflexion und korreliert gut mit mehreren kardiovaskulären Risikoscores [7].

Bezüglich der klassischen kausalen Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchen, Diabetes) besitzt die Beeinflussung durch nicht-medikamentöse, lebensstilbasierte Maßnahmen eine hohe ökonomische Relevanz. Hierbei konnten Studien den positiven Nutzen eines akut oder regelmäßig durchgeführten Ausdauertrainings belegen, das mit einer günstigen Beeinflussung der aPWV sowie des AIx

Eingelangt am 3. Juni 2015; angenommen nach Revision am 22. Juli 2015; Pre-Publishing Online am 19. Oktober 2015

Aus der ¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, der ²Fakultät für Humanwissenschaften der Medical School Hamburg, dem ³Department Sportwissenschaft der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und dem ⁴Medical Center Berlin (MCB), Deutschland

Korrespondenzadresse: Florian Milatz, Charité – Universitätsmedizin Berlin, D-10117 Berlin, Charitéplatz 1; E-Mail: milatzfl@gmail.com

und damit einer verbesserten arteriellen Compliance assoziiert ist [8, 9]. Ob dabei ein direkter Zusammenhang zur Ausdauerleistungsfähigkeit besteht, ist ungleich weniger dokumentiert. Weiterhin liefern bisherige Untersuchungen zur Wirkung von Ausdauertraining ausschließlich Hinweise für die unter Ruhebedingungen gemessene AS. Evidenzen aus der kardiovaskulären Forschung sprechen jedoch dafür, dass das kardiovaskuläre Risiko insbesondere durch die Gefäßcompliance während körperlicher und psychischer Belastungen charakterisiert ist [10, 11]. Somit scheinen sowohl Gesunde als auch Risikogruppen keinesfalls ausschließlich durch erhöhte Gefäßparameter in Ruhe gefährdet. Diese Annahme wird zudem durch Studienergebnisse aus der Blutdruckforschung gestützt, die dem Belastungsdruck eine engere Beziehung zum Endorganschaden zuschreiben als dem Ruhedruck [12].

Im Rahmen standardisierter Stresstests gilt der Cold Pressor Test (CPT) als etabliertes Verfahren, das eine globale sympathische Aktivierung mit arterieller Vasokonstriktion bedingt und somit temporär zu einem Anstieg der AS führt [13].

In der vorliegenden Studie sollte nicht nur untersucht werden, ob ein direkter Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}), als Kriterium der Ausdauerleistungsfähigkeit und der in Ruhe gemessenen zentralen AS besteht, sondern insbesondere, ob sich dies für die stresstestbezogene AS zeigt.

■ Methode

Studienpopulation

32 männliche Freizeitsportler (35 ± 8 Jahre, BMI $24,4 \pm 2,4$ kg/m²) wurden in die Studie eingeschlossen. Durch ausgiebige Eingangsuntersuchungen konnten bei den Probanden chronische oder akute Erkrankungen ausgeschlossen werden. Keiner nahm herzkreislaufwirksame Medikamente ein oder wurde zuvor antihypertensiv therapiert. Zudem galt regelmäßiger Nikotinkonsum als zentrales Ausschlusskriterium. Vor den Untersuchungen fand eine ausführliche mündliche sowie schriftliche Aufklärung statt, bei der alle Details zum Untersuchungsverlauf geklärt wurden. Alle Probanden waren der deutschen Sprache mächtig und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung. Diese hielt die Teilnehmer an, ab 24 Stunden vor den Untersuchungen körperlich anstrengende Arbeiten zu vermeiden und ab 12 Stunden vor den Untersuchungen auf koffein-/alkoholhaltige Nahrungsmittel zu verzichten.

Studienprotokoll

Die Untersuchungen wurden bei kontrollierter Raumtemperatur ($24 \pm 1^\circ\text{C}$) in einer ruhigen Umgebung durchgeführt. Dies geschah unter Berücksichtigung ergometrischer Standards [14] und in Anlehnung an internationale Empfehlungen zur Erfassung anthropometrischer Daten [15]. Diese wurden demnach jeweils von dem gleichen Untersucher erhoben. Dazu zählten Körpergröße und -gewicht, woraus der Body-mass-Index (BMI, kg/m²) errechnet wurde.

Zur Objektivierung der individuellen aeroben Leistungsfähigkeit und Erfassung der relativen VO_{2max} (ml/min/kg) absolvierte jeder Teilnehmer eine spiroergometrische Untersuchung (MetaLyzer 3B-R2 Cortex) auf einem Fahrradergo-

meter (Custo Med EC3000). Diese wurde als Rampentest durchgeführt (Start bei 50 W; kontinuierlicher Anstieg um durchschnittlich 50 W/3 min). Belastungsbegleitend wurde die Herzfrequenz über ein 12-Kanal-EKG registriert (Custo Cardio 200, Custo Med, München, Deutschland). Der Test galt als beendet, wenn drei der folgenden fünf Kriterien erfüllt waren: (1) eine Bewertung der wahrgenommenen Anstrengung von ≥ 17 auf der Borg-Skala (Skala 6–20), (2) ein respiratorischer Quotient von $> 1,1$, (3) kein Anstieg der Herzfrequenz trotz steigender Last, (4) ein „Plateau“ der Sauerstoffaufnahme, (5) volitionale Erschöpfung, definiert als Unfähigkeit eine Trittfrequenz von $\geq 50/\text{min}$ zu halten.

Apparaturen und Verfahren

Unter Verwendung einer dem Oberarmumfang angepassten Blutdruckmanschette wurden die aPWV und der AIx oszillometrisch mittels Mobil-O-Graph® (24 h PWA Monitor, I.E.M.) registriert. Als nicht-invasive Methode ist sie klinisch validiert und gewährt eine gute Ergebnisreproduzierbarkeit [16]. Nach einer Ruhezeit von zehn Minuten erfolgten zwei Messungen im Abstand von drei Minuten in sitzender Position. Der Mittelwert ging in die statistische Auswertung ein. Eine anschließende dritte Messung erfolgte am Ende eines 2-minütigen CPT. Während des Stresstests waren die Teilnehmer angehalten, die Hand des manschettenfreien Arms in 6°C kaltes Wasser zu tauchen.

Statistik

Die statistische Berechnung des Datenmaterials wurde mit der Statistik-Software SPSS für Windows, Version 20.0, durchgeführt. In der Auswertung sind die Variablen als Mittelwerte ± 1 Standardabweichung (95%-CI) dargestellt. Da die aPWV bekanntermaßen insbesondere durch das Alter beeinflusst wird [17] und der AIx neben dem Alter zusätzlich durch den BMI und die Körpergröße [18, 19], wurden für die Zusammenhangsanalysen zwischen der VO_{2max} und den Gefäßparametern (aPWV, AIx) partielle Korrelationen berechnet.

Die Gesamtstichprobe wurde in Terzile der VO_{2max} eingeteilt und mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) auf Unterschiede in Anthropometrie, aPWV und AIx geprüft. Bei signifikanten Unterschieden folgte der *Post-hoc*-Test nach Scheffé. In zusätzlichen Kovarianzanalysen (ANCOVAs) sollten relevante Unterschiede zwischen den Terzilen auch unabhängig vom Alter (aPWV) bzw. Alter, BMI und Körpergröße (AIx) geprüft werden (Bonferroni-Korrektur). Für den Nachweis einzelner Variablen auf signifikante Zusammenhänge bzw. Unterschiede wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ ($p \leq 0,05$) angenommen.

■ Ergebnisse

In Tabelle 1 sind die anthropometrischen Messdaten, die maximale Sauerstoffaufnahme sowie die Ruhe- und stresstestbezogenen Gefäßparameter des untersuchten Kollektivs dargestellt. Unterschiede zwischen den VO_{2max} -Terzilen bezüglich anthropometrischer Parameter ließen sich für den BMI ($p < 0,05$) ermitteln. Für die aus 32 Probanden bestehende Untersuchungsgruppe zeigte sich für die BMI-, körpergrößen- und altersadjustierte Korrelationsanalyse eine inverse Beziehung zwischen der VO_{2max} und dem AIx. Diese Assoziation

Tabelle 1: Anthropometrische Daten, maximale Sauerstoffaufnahme und Gefäßparameter im Gesamtkollektiv sowie in den VO_{2max}-Terzilen

	Gesamt (n = 32)	Unteres Terzil (n = 11)	Mittleres Terzil (n = 11)	Oberes Terzil (n = 10)
Alter, Jahre	34,7 ± 8,2 (31,76–37,67)	38,0 ± 9,3 (31,74–44,26)	33,8 ± 7,2 (29,00–38,63)	32,1 ± 7,5 (26,71–37,49)
Körpergröße, cm	181,4 ± 7,7 (1,79–1,84)	177,6 ± 9,0 (1,72–1,84)	181,3 ± 5,5 (1,78–1,85)	185,6 ± 6,5 (1,81–1,90)
Körpergewicht, kg	80,5 ± 10,5 (76,67–84,24)	83,7 ± 15,2 (73,57–93,96)	78,6 ± 7,1 (73,83–83,41)	78,8 ± 6,9 (73,91–83,77)
BMI, kg/m ²	24,4 ± 2,4 (23,54–25,32)	26,3 ± 2,4 (24,70–27,97)	23,9 ± 2,1*† (22,55–25,31)	22,9 ± 1,5**† (21,81–23,99)
VO _{2max} , ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	47,1 ± 9,3 (43,72–50,40)	37,5 ± 5,8 (33,65–41,44)	47,7 ± 1,4**† (46,77–48,68)	56,8 ± 6,3**¥† (52,32–61,28)
aPWVRuhe, m/s	6,0 ± 0,7 (5,78–6,31)	6,4 ± 0,7 (5,92–6,88)	6,1 ± 0,8 (5,54–6,59)	5,6 ± 0,5*† (5,26–5,98)
aPWVStress, m/s	6,4 ± 0,8 (6,16–6,71)	6,9 ± 0,9 (6,34–7,50)	6,3 ± 0,7 (5,84–6,79)	6,0 ± 0,4*† (5,78–6,28)
AlxRuhe, %	6,5 ± 8,4 (3,47–9,49)	10,2 ± 7,3 (5,30–15,15)	7,7 ± 8,1 (2,25–13,12)	1,1 ± 7,5*† (-4,32–6,42)
AlxStress, %	9,3 ± 9,8 (5,77–12,86)	13,9 ± 8,9 (7,92–19,89)	10,2 ± 9,3 (3,93–16,44)	3,3 ± 9,0*† (-3,15–9,75)

Mittelwerte ± Standardabweichung (95%-CI); BMI: Body-mass-Index; VO_{2max}: maximale Sauerstoffaufnahme; aPWVRuhe: aortale Pulswellengeschwindigkeit unter Ruhebedingungen; aPWVStress: aortale Pulswellengeschwindigkeit während Stresstest; AlxRuhe: Augmentationsindex unter Ruhebedingungen; AlxStress: Augmentationsindex während Stresstest. * p < 0,05; ** p < 0,01: signifikante Unterschiede zwischen Terzilen (ANOVA, *Post-hoc*-Test nach Scheffé); †: Unterschied zwischen unterem/mittlerem Terzil; ¥: Unterschied zwischen mittlerem/oberem Terzil; ‡: Unterschied zwischen unterem/oberem Terzil

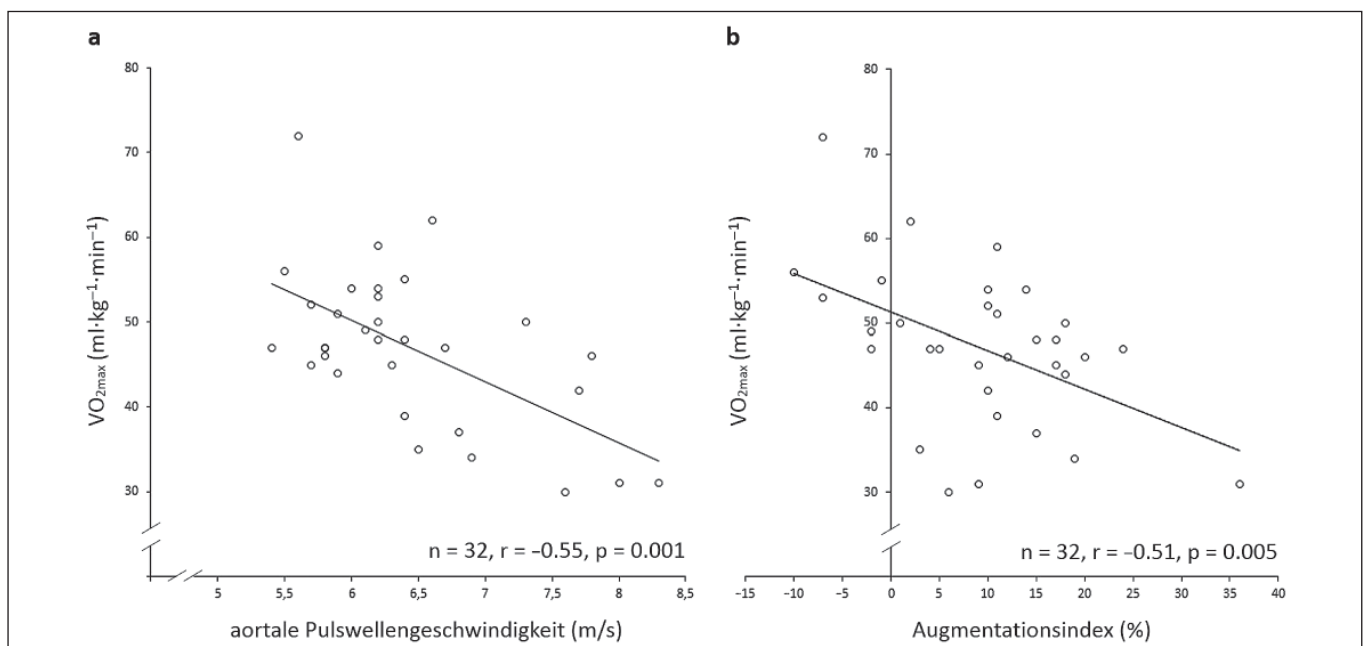
wurde nicht nur unter Ruhebedingungen ($r = -0,49$, $p = 0,006$) ermittelt, sondern zeigte sich, wie in Abbildung 1 dargestellt, auch stresstestbezogen ($r = -0,51$, $p = 0,005$).

Bezüglich der altersadjustierten Korrelationsanalyse zwischen der VO_{2max} und der aPWV wurde unter stresstestbezogenen Bedingungen ebenso eine negative Beziehung registriert ($r = -0,55$, $p = 0,001$), nicht jedoch unter Ruhebedingungen ($r = -0,29$, $p = 0,10$).

Für die in Abhängigkeit von der VO_{2max} gebildeten Terzile zeigten sich beim varianzanalytischen Vergleich für die ge-

messenen Gefäßparameter sowohl unter Ruhebedingungen (aPWV, $F [2,29] = 3,43$, $p = 0,046$; Alx, $F [2,29] = 3,97$, $p = 0,030$) als auch während des Stresstests (aPWV, $F [2,29] = 4,62$, $p = 0,018$; Alx, $F [2,29] = 3,65$, $p = 0,039$) signifikante Unterschiede.

Die *Post-hoc*-Tests verdeutlichten, dass diese Unterschiede unter Ruhebedingungen (aPWV, $p = 0,046$; Alx, $p = 0,035$) sowie stresstestbezogen (aPWV, $p = 0,022$; Alx, $p = 0,041$) ausschließlich zwischen dem oberen und unteren Terzil zu trafen. Dabei wies das obere Terzil (Probanden mit höchsten VO_{2max}-Werten) signifikant niedrigere aPWV- und Alx-Wer-


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen (a) maximaler Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) und aortaler Pulswellengeschwindigkeit (altersadjustiert) und (b) maximaler Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) und Augmentationsindex (alters-, BMI- und körpergrößenadjustiert), jeweils während eines Cold Pressor Tests.

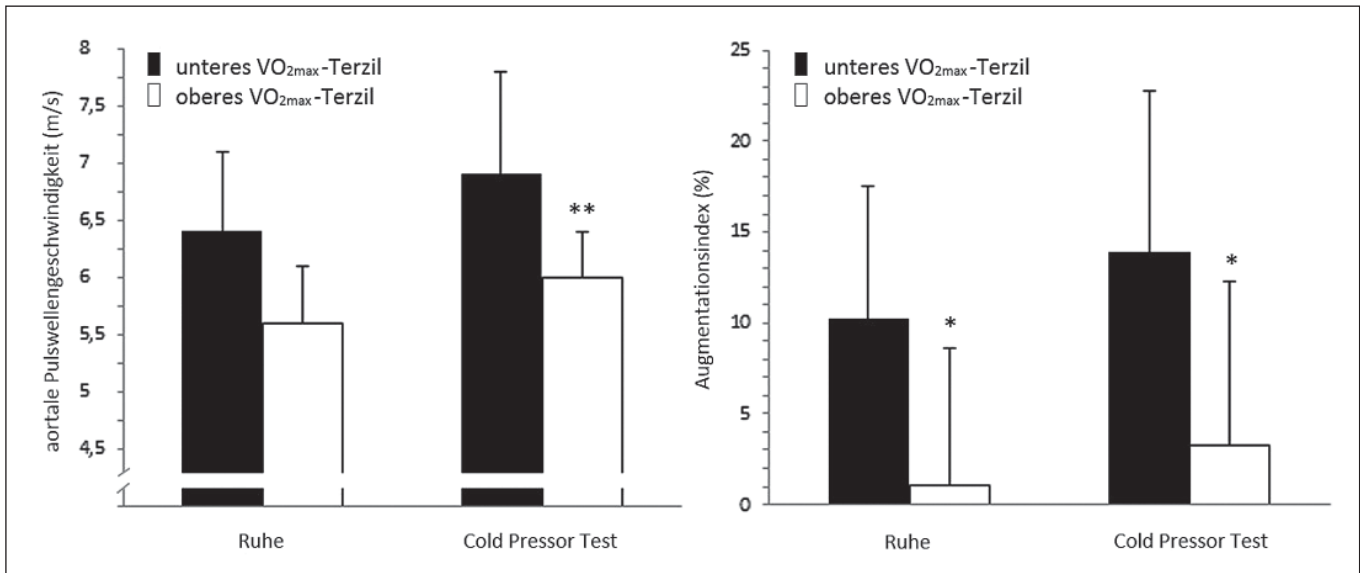


Abbildung 2: Aortale Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex in Ruhe und während des Cold Pressor Tests. Dargestellt sind Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung adjustiert für Alter (aPWV) bzw. Alter, BMI, Körpergröße (AIx) (ANCOVA); unteres VO_{2max}-Terzil (n = 11), Probanden mit niedrigsten VO_{2max}-Werten; oberes VO_{2max}-Terzil (n = 10), Probanden mit höchsten VO_{2max}-Werten; * p < 0,05, ** p < 0,01 für signifikante Gruppenunterschiede.

te auf (Tab. 1). Wie in Abbildung 2 dargestellt, hatten diese signifikanten Gruppenunterschiede auch nach Adjustierung für Alter (aPWV) bzw. Alter, BMI und Körpergröße (AIx) für die stresstestbezogenen Gefäßparameter (aPWV, 6,0 m/s vs. 6,9 m/s, 95%-CI: 0,20–1,57, p = 0,006; AIx, 3,3 % vs. 13,9 %, 95%-CI: 1,56–19,66, p = 0,015) Bestand, während sich dies unter Ruhebedingungen nur für den AIx (1,1 % vs. 10,2 %, 95%-CI: 1,56–16,79, p = 0,012) zeigte.

Diskussion

Körperliche Inaktivität und geringe Fitness gelten als bedeutende Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse [20] und wirken sich u. a. ungünstig auf das arterielle Gefäßsystem in Form einer Erhöhung der Intima-Media-Dicke (IMT) mit zunehmender AS aus [21]. Da die AS ein stärkerer Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse als der Blutdruck selbst ist [22], gewannen Gefäßsteifigkeitsmessungen in den vergangenen Jahren massiv an Bedeutung und werden ausdrücklich von der „European Society of Hypertension (ESH)“ und „European Society of Cardiology (ESC)“ zur Risikostratifizierung empfohlen [23].

Ziel der vorliegenden Studie war zu untersuchen, ob die Ausdauerleistungsfähigkeit, quantifiziert durch die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}), im direkten Zusammenhang zur zentralen AS steht und sich dies insbesondere für die während eines standardisierten Stresstests registrierten Gefäßparameter zeigt. Die präsentierten Ergebnisse legen dabei nahe, dass die aPWV sowie der AIx, als wesentliche Marker der Gefäßsteifigkeit unter stresstestbezogenen Bedingungen und unabhängig von bekannten Einflussvariablen (Alter, BMI, Körpergröße), signifikant mit der Ausdauerleistungsfähigkeit assoziiert sind. Gestützt werden diese Ergebnisse durch den kovarianzanalytischen Gruppenvergleich. Hierbei besitzen Probanden des oberen VO_{2max}-Terzils gegenüber Probanden mit den niedrigsten VO_{2max}-Werten (unteres Terzil) signifikant niedrigere stresstestbezogene Gefäßparameter. Die inverse Beziehung zur VO_{2max} zeigte sich für den AIx zudem auch unter Ruhebedingungen.

Studienergebnisse zufolge ist eine fortgeschrittene AS, gemessen anhand einer erhöhten aPWV, mit einer hohen Mortalität verbunden. Ein ähnlich unabhängiger prädiktiver Wert kommt breit angelegten Bevölkerungsstudien zufolge dem AIx zu, wobei dies nicht nur bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko zu beobachten ist, sondern vor allem bei Menschen mit „normal“-niedrigem Risiko. Sehr gut belegt ist weiterhin, dass die altersbedingte Progression der AS durch langfristig durchgeführtes Ausdauertraining gebremst und das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduziert werden kann [24]. Ungleich weniger dokumentiert ist hingegen ein direkter Zusammenhang zwischen der Ausdauerleistungsfähigkeit und zentralen Gefäßsteifigkeitsparametern. Keine uns bekannte Studie liefert überdies Aussagen zur Beziehung zwischen der VO_{2max} und stresstestbezogenen Markern der AS, obwohl Stressbelastungen zumeist Alltagsbestandteil sind und Studienergebnisse dem Belastungsdruck einen besseren prädiktiven Wert für das kardiovaskuläre Risiko und den Myokardinfarkt zuschreiben als dem ausschließlich in Ruhe gemessenen Blutdruck [25]. Unserem Wissen nach ist dies somit die erste Studie zum Zusammenhang zwischen der VO_{2max} und der zentralen AS während eines standardisierten Stresstests, womit die präsentierten Ergebnisse über die Erkenntnisse bisheriger Untersuchungen hinausgehen.

Für die aPWV zeigte sich unter Ruhebedingungen eine negative Assoziation zur VO_{2max} und bestätigt somit die bereits von anderen Untersuchungsgruppen beobachteten Resultate [26]. Nach Ausschluss der bekannten Einflussvariable „Alter“ hatte diese inverse Beziehung nicht mehr Bestand, was die bekannte Altersabhängigkeit der Pulswellengeschwindigkeit unterstreicht [27]. Bezüglich des unter Ruhebedingungen registrierten AIx ist der in unserer Studie ermittelte Zusammenhang zur VO_{2max} mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen vergleichbar [19, 28].

Unter stresstestbezogenen Bedingungen zeigte sich sowohl für die aPWV als auch für den AIx eine negative Korrelation zur VO_{2max}. Diese hatte im Unterschied zu den Ruhemessun-

gen nicht nur für den AIx unabhängig von den bekannten Einflussgrößen Bestand, sondern auch für die aPWV. Der durchgeführte Gruppenvergleich bekräftigt die Ergebnisse einer inversen Assoziation zwischen der VO_{2max} und stresstestbezogenen Markern der AS, wobei sich signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Steifigkeitsparameter ebenfalls unabhängig von bekannten Einflussgrößen beobachten ließen. Es ist zu vermuten, dass größere Leistungsunterschiede bei heterogener Stichprobenauswahl zu noch stärkeren statistischen Kennzahlen geführt hätten.

Die inverse Beziehung zwischen der VO_{2max} und den stresstestbezogenen aPWV- und AIx-Werten liefert Hinweise dafür, dass bei Personen mit einer besseren Ausdauerleistungsfähigkeit die Gefäßreaktion während Stress günstiger beeinflusst wird als bei Personen mit geringerer Fitness. Zudem deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass männliche, gesunde Probanden auch unabhängig von Alter, BMI und Körpergröße, welche als Prädiktoren von aPWV und AIx bekannt sind, von einer höheren maximalen Sauerstoffaufnahmeleistung profitieren könnten.

Umso mehr Bedeutung erlangt dies bei Berücksichtigung aktueller Untersuchungsergebnisse, wonach die Gefäßfunktion während eines Cold-Pressor-Tests womöglich zusätzliche prognostische Informationen für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen liefert [29]. Zudem sprechen Hinweise aus der Blutdruckforschung dafür, dass das Risiko kardialer Ereignisse keinesfalls primär mit höheren arteriellen Ruhedrücken assoziiert ist, sondern vielmehr mit größeren Blutdruckanstiegen in Belastungssituationen [30, 31]. Ob der stressbedingte Anstieg von aPWV bzw. AIx ebenfalls als Indikator für die Gefäßsteifigkeit verwertbar ist, bleibt zu prüfen.

Als Limitation der präsentierten Studie kann die kleine Stichprobengröße angeführt werden. Weiterhin lässt die Querschnittsuntersuchung nur einen Messzeitpunkt zu und damit keine kausalen Aussagen. Längsschnittstudien, die die Beziehung zwischen der Ausdauerleistungsfähigkeit und der AS untersuchen und dabei andere Altersgruppen sowie weitere Stressarten miteinbeziehen, könnten demnach im Fokus zukünftiger Arbeiten stehen. Hierbei sollte zudem der Einbezug von Risikogruppen Berücksichtigung finden.

Als Schlussfolgerung kann für die präsentierte Studie zusammengefasst werden, dass die VO_{2max} in inverser Beziehung zu wesentlichen Markern der arteriellen Gefäßcompliance steht. Diese Assoziation trifft unabhängig von bekannten Einflussgrößen nicht nur unter Ruhebedingungen für den AIx zu, sondern zeigt sich überdies für die aPWV und den AIx während eines standardisierten Stresstests. Ein besserer Fitnesszustand ist gegenüber einer geringeren Ausdauerleistungsfähigkeit mit einer günstigeren stresstestbezogenen Gefäßreaktion assoziiert. Interventionen zur Verbesserung der aeroben Kapazität gewinnen demnach nochmals an Bedeutung und könnten dazu beitragen, die altersbedingte zunehmende Versteifung des arteriellen Systems zu verzögern und somit das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse im Altersgang zu reduzieren. Interventionsstudien zum Zusammenhang von Trainierbarkeit, Gefäßsteifigkeit und kardiovaskulärem Risiko müssen zukünftig zeigen, ob sich das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse in alltäglichen Stresssituationen nachweislich reduzieren lässt.

Fragen zum Text

- Konnte in der beschriebenen Studienpopulation ein Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) und stresstestbezogenen Markern der arteriellen Gefäßsteifigkeit beobachtet werden?
a) ja b) nein
- Als direkter Marker der AS hat sich die aortale Pulswellengeschwindigkeit (aPWV) etabliert, die Studienergebnissen zufolge auch unabhängig von klassischen Risikofaktoren einen starken prädiktiven Wert besitzt.
a) richtig b) falsch
- Konnten zwischen den in der präsentierten Studie gebildeten VO_{2max} -Terzilen unabhängig von bekannten Einflussvariablen (Alter, BMI, Körpergröße) signifikante Unterschiede bezüglich der stresstestbezogenen Gefäßparameter registriert werden?
a) ja b) nein

Lösung siehe Seite 50

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass in Bezug auf die im Artikel dargestellten Inhalte kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Asmar R, Benetos A, London G, et al. Aortic distensibility in normotensive, untreated and treated hypertensive patients. *Blood Pressure* 1995; 4: 48–54.
- Schmermund A, Erbel R. New concepts of primary prevention require rethinking. *Med Klin* 2001; 96: 261–9.
- Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, et al. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881–6.
- McVeigh GE. Pulse waveform analysis and arterial wall properties. *Hypertension* 2003; 41: 1010–1.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–27.
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10–5.
- Nürnberg J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2407–14.
- Hayashi K, Sugawara J, Komine H, et al. Effects of aerobic exercise training on the stiffness of central and peripheral arteries in middle-aged sedentary men. *Jpn J Physiol* 2005; 55: 235–9.
- Sung J, Yang JH, Cho SJ, et al. The effects of short-duration exercise on arterial stiffness in patients with stable coronary artery disease. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 795–9.
- Vlachopoulos C, Kosmopoulos F, Alexopoulos N, et al. Acute mental stress has a prolonged unfavorable effect on arterial stiffness and wave reflections. *Psychosom Med* 2006; 68: 231–7.
- Nomura K, Nakao M, Karita K, et al. Association between work-related psychological stress and arterial stiffness measured by brachial-ankle pulse-wave velocity in young Japanese males from an information service company. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31: 352–9.
- Ketelhut RG, Franz IW. Belastungsblutdruck und linksventrikuläre Hypertrophie. In: Franz IW (Hrsg). *Belastungsblutdruck bei Hochdruckkranken*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Paris-Tokio-Hong Kong-Barcelona-Budapest, 1992; 151–8.
- Lafleche AB, Pannier BM, Laloux B, et al. Arterial response during cold pressor test in borderline hypertension. *Am J Physiol* 1998; 275: H409–H415.
- Agreement of the research committee of the ICSPE for the international standardization. In: Mellerowicz H, Hansen G (Hrsg). *International seminar of ergometry*. Ergon-Verlag, Berlin, 1986; 314–21.
- Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children. *CMAJ* 2007; 176: S1–S13.
- Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit* 2010; 15: 229–31.
- McEniery CM, Yasmin, Hell IR, et al. Normal vascular aging: Differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: The Anglo-Cardiff-Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 1: 1753–60.
- Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, et al. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the Sphygmocor device. *Am J Hypertens* 2010; 23: 180–5.
- Binder J, Bailey KR, Seward JB, et al. Aortic augmentation index is inversely associated with cardiorespiratory fitness in men without known coronary heart disease. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1019–24.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388–98.

21. Lakka TA, Laukkanen JA, Rauramaa R, et al. Cardiorespiratory fitness and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Ann Intern Med* 2001; 134: 12–20.

22. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664–70.

23. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension – The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and

the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462–536.

24. Beck DT, Martin JS, Casey DP, et al. Exercise training reduces peripheral arterial stiffness and myocardial oxygen demand in young prehypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2013; 26: 1093–102.

25. Mundal R, Kiildsen SE, Sandvik L, et al. Exercise blood pressure predicts mortality from myocardial infarction. *Hypertension* 1996; 27: 324–9.

26. Endes S, Halle M, Schmidt-Trucksäss A. Arterielle Gefäßsteifigkeit und Ausdauerleistungsfähigkeit bei 20- bis 70-Jährigen. *Dtsch Z Sportmed* 2013; 64: 222.

27. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88: 1456–62.

28. Hanssen H, Honegger U, Meier D, et al. Leistungsfähigkeit und arterielle Gefäßsteifigkeit bei Ausdauer- und Kraftathleten. *Dtsch Z Sportmed* 2012; 63: 202.

29. Zhao Q, Gu D, Lu F, et al. Blood Pressure Reactivity to the Cold Pressor Test Predicts

Hypertension Among Chinese Adults: The GenSalt Study. *Am J Hypertens* 2015; 28: 1347–54.

30. Franz IW, Hrsg. Ergometry in hypertensive patients – implications for diagnosis and treatment. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokio, 1986.

31. Littler WA, Honour AJ, Pugsley DJ, et al. Continuous recording of direct arterial pressure in unrestricted patients – its role in the diagnosis and management of high blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1975; 2: 159–62.

Pantip®

Pantoprazol

Referenzprodukte: Pantoloc®/Zurcal®

Amlodilan®

Amlodipin

Referenzprodukt: Norvasc®

90% von Österreichs befragten Ärzten bewerten 3-Monatspackungen als „sehr positiv“.¹

€ 2,20 Rezeptgebührensparnis für Ihre Patienten²

Keine Belastung des Kassenbudgets³



Servus Österreich!

GEROT LANNACH

¹ Umfrage Allgemeinmedizinkongress Graz 11/2015 durch G.L. Pharma GmbH, N=113.

² Preisvergleich Pantip® 20 mg und 40 mg, 90 Stk. (AVP € 14,90) zu Pantip® 20 mg und 40 mg, 3 x 30 Stk. zum Preis der Rezeptgebühr, WVZ 02/2016. Preisvergleich Amlodilan® 5 mg und 10 mg, 90 Stk. (AVP € 14,90) zu Amlodilan® 5 mg und 10 mg, 3 x 30 Stk. zum Preis der Rezeptgebühr, WVZ 02/2016.

³ Bei Verschreibung aus der No-Box. Die Fachinformationen und weitere Informationen finden Sie unter www.gl-pharma.at

Fachkurzinformation siehe Seite 29

*Amlodilan® bzw. Pantip®, 90 Stk., WVZ 02/2016

Kongressbericht: Jahrestagung der ESC Acute Cardiovascular Care Association 2015

17.–19.10.2015, Hofburg, Wien

K. A. Krychtiuk

Der diesjährige Jahreskongress der Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) der European Society of Cardiology (ESC) fand vom 17.–19. Oktober in der Wiener Hofburg unter dem Leitbild „**Innovating to Improve Acute Cardiovascular Care**“ statt. Die ACCA hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Behandlungsqualität und die klinischen Ergebnisse von Patienten mit akuten kardiovaskulären Erkrankungen zu verbessern. Der Schwerpunkt wird auf Patienten gelegt, welche vom akuten kardialen Ereignis bis zur intra-hospitalen Stabilisierung und Therapie von einem multidisziplinären Team begleitet werden sollen. Die ACCA richtet sich daher nicht nur an Kardiologen, sondern auch an Spezialisten aus verschiedenen anderen Fachrichtungen wie z. B. Notfallmedizin, Intensivmedizin, Chirurgie, Rettungsdienst etc. So stand auch die vierte Jahrestagung unter der Schirmherrschaft des **CPC (congress program committee) „Chair“** und **lokalen Organisator Prof. Dr. Kurt Huber** im Lichte der Interdisziplinarität, was insbesondere durch insgesamt 10 sogenannte „Joint Sessions“ mit nationalen und internationalen medizinischen Arbeitsgruppen und Gesellschaften sichtbar wurde.

■ Highlights aus dem Programm

Der diesjährige Jahreskongress der ACCA bot über zweieinhalb Tage ein vielfältiges Angebot aus klassischen Symposien, „Meet the Experts“-Sessions, Pro-und-Contra-Debatten und „How-To“-Sessions. Die Themen waren vielfältig und spiegelten die multidisziplinäre Ausrichtung der Association wieder. Besonders hervorzuheben sind einige der Pro- und Contra-Sitzungen, welche sowohl Fürsprecher als auch ablehnende Kliniker zu wichtigen Themen zu Wort kommen ließen. Heftig diskutiert wurde unter anderem der Einsatz der therapeutischen Hypothermie nach kardiopulmonaler Reanimation, die durch die Publikation der TTM- (Targeted Temperature Management-) Studie, welche keinen Benefit der Hypothermie auf 33°C im Vergleich zur reinen Fieberkontrolle auf 36°C zeigen konnte, von einigen Experten in Frage gestellt wurde. Diskussionspunkte waren neben den jeweiligen Studiendesigns unter anderem auch die Auswirkungen der Hypothermie auf die Pharmakokinetik wichtiger peroral gegebener Medikamente. Ein weiterer Diskussionspunkt waren mögliche verbliebene Indikationen zur Verwendung der intra-aortalen Ballonpumpe (IABP) nach der negativen IABP-SHOCK-II-Studie, in welcher kein zusätzlicher Vorteil der IABP auf Basis einer Standardtherapie im infarktbedingten kardiogenen Schock im Vergleich zur Standardtherapie alleine gesehen werden konnte. Der Entscheidung zwischen „culprit-only“ PCI (perkutane Katheterintervention) im Gegensatz zur Revaskularisation aller betroffenen Gefäße bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurde im Lichte aktueller Publikationen inklusive dem CvLPRIT- und dem

PRAMI-Trial, welche beide einen Vorteil der „multivessel“-PCI in derselben Sitzung bzw. im Laufe des stationären Aufenthaltes zeigten, mehrere Diskussionen gewidmet. Mit Spannung werden in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse der aktuell laufenden CULPRIT-SHOCK-Studie erwartet, die diese Frage bei der Behandlung schockierter Patienten beantworten soll. Den Ergebnissen und der Interpretation der TOTAL-Studie, welche keinen Vorteil der routinemäßigen ThrombusAspiration bei STEMI-Patienten zeigen konnte, wurde ebenfalls Aufmerksamkeit gewidmet.

Ein großer Diskussionspunkt bleibt die Frage, ob einige der im Krankenhaus angebotenen, potenziell lebensrettenden Maßnahmen bereits präklinisch durch den Rettungsdienst erfolgen sollen. Hierzu wurde die Datenlage zum präklinischen Einbau einer extrakorporalen Membran Oxygenation (ECMO), zur präklinischen Initiierung einer Kühlung nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR), sowie die Gabe von Plättchenhemmern und anderer antithrombotischer Medikation bei Infarktpatienten diskutiert. Ein von der Industrie teilgesponsertes Symposium beschäftigte sich mit ultra-hochsensitivem kardialen Troponin (hs-Tn). Hierbei war die neu in den ESC-Guidelines verankerte 0/1-Stunden-Infarkterkennung („rule-in“) bzw. der Infarkt-Ausschluss („rule-out“) ein besonders diskutiertes Thema, da damit eine Verkürzung der Wartezeiten von Patienten mit Brustschmerz bis zur Spitalsaufnahme oder -entlassung in hochfrequentierten Notaufnahmen zu erwarten ist. Weiters wurde die Bedeutung einer Zweimarkerstrategie (Troponin und Copeptin) für das „rule-in“ bzw. „rule-out“ diskutiert. Zur Verifizierung dieser interessanten Diagnosestrategie läuft derzeit auch in Österreich die BIC-19-Studie.

Ein weiteres Satelliten-Symposium beschäftigte sich mit den täglichen klinischen Herausforderungen bei Patienten, die mit direkten oralen Antikoagulantien behandelt werden. **G. Lip** aus Birmingham, UK, präsentierte Daten zu Nutzen und Risiko einer NOAK-Therapie einerseits aus den klinischen Zulassungsstudien, andererseits auch aus der klinischen Praxis inklusive etablierter Register. Ein weiterer Vortrag beschäftigte sich mit einem hochkomplexen, aber zunehmendem Patientenkollektiv, nämlich Patienten mit Vorhofflimmern unter oraler Antikoagulation, welche sich mit einem ACS präsentieren. Die derzeitige Datenlage wurde diskutiert und die aktuellen Richtlinien beleuchtet (Kurt Huber, Wilhelminenspital, Wien). Der rezenten Publikation der neuen European Resuscitation-Council- (ERC-) Richtlinien zur kardiopulmonalen Reanimation waren ebenfalls einige Sitzungen gewidmet, mehrere CPR-Kurse rundeten das Angebot ab.

Eine eigene grundlagenwissenschaftliche bzw. translationelle Sitzung zum Thema angeborene Abwehrmechanismen in

der Atherothrombose in Zusammenarbeit mit der österreichischen Ludwig-Boltzmann-Gesellschaft zeigt das Interesse von ACCA in diesem Gebiet. Zwei „State of the Art“-Vorträge zu den Themen angeborene Abwehr im Reperfusionsschaden sowie die Rolle von Monozyten-Subsets in der Plaqueruptur wurden durch drei passende Abstracts abgerundet.

Den Höhepunkt innerhalb der Eröffnungssitzung stellte die „Keynote Lecture“ von **Prof. F. Van de Werf** (Leuven, Belgien) mit dem Titel „The history of the fight against coronary thrombosis“ dar. Frans Van de Werf, einer der weltweit führenden Thrombose- und Fibrinolyseforscher, wurde anschließend auch mit einem Preis für sein Lebenswerk in der klinischen Thromboseforschung ausgezeichnet (Magda-Heras-Award) (Abb. 1).

■ Highlights aus dem Abstract-basierten Programm

Neben den Originalarbeiten, welche im Rahmen der „ACCA Research Prize“-Sitzung sowie der „Young Investigator Award“-Sitzung präsentiert wurden, gab es für (überwiegend) junge Forscher noch eine Reihe anderer Möglichkeiten, ihre Daten zu präsentieren und sich auszutauschen. So wurden insgesamt neun Abstracts in einer Best-Abstract-Session präsentiert, 22 Wissenschaftler durften ihre Ergebnisse im Rahmen von moderierten Postersitzungen präsentieren. Die wissenschaftliche Aktivität der „ACCA Community“ wurde weiters durch die Rekordanzahl von 570 Posterpräsentationen in insgesamt fünf Postersitzungen unterstrichen. Einige der Highlights aus dem Abstract-basierten Programm sollen hier in Kurzform zusammengefasst werden:

Aus dem Bereich **Herzinsuffizienz und Arrhythmien** war unter anderem der von **O. Miro** et al. (Barcelona, Spanien) aus einer Datenbank von über 9000 Patienten entwickelte 3D-EAHFE-Score hervorzuheben, welcher mit sieben routinemäßig erhobenen klinischen Parametern eine verlässliche Dreitages-Prognose und somit Risikostratifizierung von Patienten mit kardiogenem Schock bereits in der Notaufnahme ermöglicht.

K. Distelmaier et al. (AKH Wien) konnten zeigen, dass die Harnmenge ein wichtiger Mortalitätsprädiktor für ECMO-Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen ist. Eine kleinere Untersuchung an 64 Patienten zeigte, dass die perkutane atriale Ballon-Septostomie bei ECMO-Patienten zu einer verlässlichen Dekompression des linken Vorhofs mit einer konsekutiven Verbesserung der Linksventrikelfunktion führt [**Baruteau A.** et al., New York, USA]. Der CHARLSTON-Co-Morbidity-Index ist ein verlässlicher Mortalitätsprädiktor, unabhängig der Wahl der Zieltemperatur in therapeutischer Hypothermie bei Patienten nach präklinischem Kreislaufstillstand [**M. Winther-Jensen** et al., Kopenhagen, Dänemark].

V. Kataja et al. (Helsinki, Finnland) zeigten, dass Verwirrtheit in den ersten sechs Stunden nach Aufnahme einen starken Mortalitätsprädiktor bei mehr als 200 Patienten mit kardiogenem Schock darstellte.

Aus dem Themenbereich **Myokardinfarkt und koronare Intervention** konnten u. a. **K. Fengler** et al. (Leipzig,



Abbildung 1: Prof. Van de Werf (Mitte) gemeinsam mit M. Lettino (ACCA President-Elect, links) sowie H. Bueno (ACCA President, rechts) nach Auszeichnung für sein Lebenswerk mit dem Magda-Heras-Award. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der ESC. © European Society of Cardiology.

Deutschland) in einer Subanalyse aus der großen, randomisierten IABP-SHOCK-II-Studie zeigen, dass die Lokalisation der „culprit lesion“ keinen Einfluss auf das Outcome der Patienten hat. Eine elegante Studie aus Basel, Schweiz, von **H. Singeisen** et al. an 2600 Patienten, welche mit ACS-Symptomatik vorstellig wurden, konnte zeigen, dass hoch-sensitives Troponin I, im Vergleich zu hoch-sensitivem Troponin T, keine zirkadiane Rhythmik aufweist und somit der Zeitpunkt der Vorstellung an der Notfallaufnahme keinen Einfluss auf die Diagnosegenauigkeit für Myokardinfarkt darstellt. **C. Sinning** et al., Mainz, Deutschland, zeigten, dass das natriuretische Peptid MR-proANP und das kardiovaskuläre „Stress-Peptid“ MR-proADM im Vergleich zu den klassischen natriuretischen Peptiden die besseren Outcome-prädiktoren für ACS-Patienten darstellen. **J. Boeddinghaus** et al. (Basel, Schweiz) präsentierten einen sicheren Zwei-Stunden-Algorithmus zum Rule-In/Rule-Out von Patienten mit NSTEMI-ACS, basierend auf hoch-sensitivem Troponin I. Wie bereits erwähnt, klassifizieren die aktuellen NSTEMI-ACS-Guidelines der ESC mit dem neuen 0h/1h-Protokoll, basierend auf hoch-sensitiven Troponin-Assays, Patienten mit gesichertem Infarkt („rule-in“), ohne („rule-out“) und in solche, die weiter beobachtet werden müssen. Laut einer Untersuchung an > 4000 Patienten, präsentiert von **T. Nestelberger** et al. (Basel, Schweiz), weist letztere Kohorte zur Hälfte eine vorbestehende KHK und eine kardiale Ursache der Thoraxschmerzen auf. Überraschend war die hohe Mortalität der „Beobachtungs“-Gruppe, dieser war vergleichbar mit der Rule-in-Gruppe.

Daten aus dem portugiesischen ACS-Register (**P. Magalhaes** et al., Vila Real, Portugal) zeigten, dass die Inzidenz eines neu aufgetretenen Vorhofflimmerns bei Patienten mit ACS einerseits 6 % beträgt und dass diese Patienten deutlich mehr Komorbiditäten aufweisen und das Auftreten von Vorhofflimmern im ACS mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. Eine kleine Studie aus Litauen (**R. Serpytis** et al., Vilnius, Litauen) zeigte weiters, dass Patienten mit Vorhofflimmern im Gegensatz zu „gematchten“ Probanden signifikant häufiger an Angstzuständen leiden und eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität sowie reduzierte kognitive Funktionen aufweisen.

K. Czerwinska et al. (Warschau, Polen) – die Erstautorin ist Mitglied des YOUNG-ACCA-Komitee – präsentierten Daten zum Zusammenhang der Blutverdünnungsstrategie prä- und post TAVI im polnischen TAVI-Register (n = 827). Die Autoren konnten zeigen, dass Patienten mit ASS-Monotherapie die signifikant niedrigste Rate an vaskulären Blutungskomplikationen aufweisen, bei gleichen Schlaganfallraten im Vergleich zu dualer Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel.

■ ACCA-School

Eines der „Highlights“ für Ärzte in Ausbildung und ein komplettes Novum am ACCA-Kongress stellte heuer die „ACCA-School“ dar. In diesem von der YOUNG-ACCA-Gruppe (ein eigenes ACCA-Komitee, bestehend aus und gewidmet jungen Kardiologen in Ausbildung und < 35 Jahren) konstruierten, zweiteiligen Workshop konnten die Teilnehmer ihre praktischen Fertigkeiten zu wichtigen Themen verfeinern. Die ACCA-School startete bereits Samstag früh mit einer Einheit zum Thema **Nierenersatztherapie** unter der Leitung von **Ass.-Prof. Dr. C. Sitzwohl** von der Universitätsklinik für Anästhesie, allgemeine Intensivmedizin und Schmerztherapie am AKH Wien. Trotz frühmorgendlichem Termin am Eröffnungstag des Kongresses fanden sich mehr als 50 interessierte Personen für eine theoretische Einführung und Zusammenfassung, sowie eine praktische Übungseinheit zu den Themen Indikationsstellung, Wahl des Verfahrens, Erläuterung der Funktionsweisen sowie typische Probleme und Alarime im intensivmedizinischen Alltag, ein. An Übungsgeräten konnten praktische Skills in den unterschiedlichen Nierenersatzverfahren Ultrafiltration, Hämofiltration, Hämodiafiltration sowie Dialyse erprobt oder sogar verfeinert werden.

Die zweite Einheit der ACCA-School widmete sich einem zentralen Thema sowohl im akuten als auch intensivmedizinischen kardiovaskulären Bereich, nämlich der Beatmung. **Dr. M. White**, Royal Brompton & Harefield Hospital, London (UK), erläuterte hierzu die wichtigsten Verfahren und Arten der invasiven sowie nicht-invasiven Beatmung. Im praktischen Teil konnten die verschiedenen Beatmungsformen an State-of-the-Art-Geräten geübt werden. Ein kurzer Abriss über das Beatmungs-„Weaning“ rundete die ebenfalls voll ausgelastete Sitzung ab. Der hohe Andrang in beiden Trainingseinheiten unterstreicht das Interesse und den Bedarf solcher Angebote. Eine Wiederholung der „ACCA-School“ für eine größere Audienz im kommenden Jahr beim ACCA-Kongress 2016 in Lissabon ist sinnvoll und wird seitens des CPC-Komitee der ACCA angedacht.

■ Educational Track

Zusätzlich zur ACCA-School wurde ebenfalls unter der Schirmherrschaft des Young-ACCA-Komitees ein „Educational Track“ angeboten, der sich über die gesamte Kongressdauer von zweieinhalb Tagen erstreckte. Dieser bot in sechs Sitzungen einen groben Überblick der wichtigsten Krankheitsbilder, mit welchen man in der Akutversorgung kardiovaskulärer Patienten konfrontiert wird.

Ein zentrales Thema war hierbei naturgemäß die Behandlung des akuten Myokardinfarkts. In zwei Sessions zu den Themen

NSTEMI und STEMI wurden die wichtigsten Neuigkeiten aus Wissenschaft und Richtlinien diskutiert, aber auch praxisbezogene Anleitungen vermittelt. Ein Fokus in der STEMI-Sitzung war die kontroversiell diskutierte prähospitalen Vorbehandlung durch den Rettungsdienst mit Plättchenhemmern sowie antithrombotischen Substanzen. Die aktuellen Richtlinien in Bezug auf „timelines“, vom ersten medizinischen Kontakt bis zur Aufdehnung der Stenose oder der Verabreichung einer systemischen Lyse wurden von **P. Goldstein** (Lille, Frankreich) ebenso besprochen wie die aktuelle Rolle der systemischen Lyse im Hintergrund der Ergebnisse der STREAM-Studie. Diese konnte eine effektive Reperfusion durch prähospitalen Lyse bei STEMI-Patienten, welche nicht innerhalb einer Stunde nach erstem medizinischem Kontakt einer PCI zugeführt werden konnten, zeigen, allerdings mit dem Nachteil einer erhöhten Rate intrakranieller Blutungen. **G. Delle-Karth**, Vorstand der 4. Medizinischen Abteilung am Krankenhaus Hietzing in Wien, fasste die neuesten Erkenntnisse und Entwicklungen in der interventionellen Revaskularisation zusammen. Hauptthemen waren die Überlegenheit von Drug-eluting Stents über Bare-metal Stents, die zurückgedrängte Rolle der routinemäßigen Thrombusaspiration, die neuesten Daten zur Überlegenheit des radialen Zuganges sowie die Entscheidung zwischen „culprit-only“ und kompletter Revaskularisation im Rahmen des Akutgeschehens. Zum Abschluss der Sitzung referierte **H. Thiele** (Lübeck, Deutschland) über mechanische Komplikationen sowie das Management des infarktbedingten, kardiogenen Schocks.

Die Sitzung zum Thema NSTEMI-ACS stand ganz im Zeichen der Ende August 2015 publizierten neuen ESC-Guidelines. Ein Hauptthema waren die neuen, auf hoch-sensitiven Troponin-Assays aufbauenden Diagnosekriterien, welche bereits nach einer Stunde bei der Mehrzahl der Patienten mit NSTEMI-ACS ein „rule-in“ oder „rule-out“ ermöglichen (**C. Müller**, Basel, Schweiz). Ein weiteres Thema waren Hilfsmittel zur Prognoseabschätzung und damit einhergehender Risikostratifizierung zu konservativem Vorgehen oder invasiver Abklärung unmittelbar, früh innerhalb der ersten 24 Stunden oder innerhalb der ersten 72 Stunden (**U. Zeymer**, Ludwigshafen, Deutschland). Den Abschlussvortrag hielt **K. Huber**, Wilhelminenspital Wien, zum Thema „Plättchenhemmer und antithrombotisches Management“.

Eine eigene Update-Sitzung widmete sich dem Thema CPR, welche unter dem Eindruck der erst Mitte Oktober 2015 veröffentlichten, aktualisierten Richtlinien des European Resuscitation Councils zur Behandlung des Herzkreislaufstillstandes standen. Die oft diskutierte, da nicht auf harter Evidenz basierende Therapie mit Adrenalin (**T. Graf**, Lübeck, Deutschland) war ebenso Thema wie die Wichtigkeit und Art der Post-Reanimations-Versorgung mit einem Fokus auf diagnostischer Koronarangiographie in allen Post-CPR-Patienten (**G. Fürnau**, Lübeck, Deutschland). Im Anschluss an den Vortrag zum Thema „Therapeutischer Hypothermie“ (**G. Olivecrona**, Lund, Schweden) kam es zu einer hitzigen Debatte über die Ergebnisse der TTM-Studie (Targeted Temperature-Management), in welcher kein Vorteil einer tieferen Hypothermie (auf 33°C) im Vergleich zur Temperaturkontrolle auf 36°C zu sehen war. **W. Speidl** von der Abteilung für Kardiologie an der Medizinischen Universität Wien

schloss die Sitzung mit einem Übersichtsvortrag zur Rolle der extrakorporealen Membran-Oxygenierung während der CPR ab.

Die Update-Sitzung zum Thema „Kardiogener Schock“ wurde mit einem Übersichtsvortrag von **I. M. Lang** (Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien) über die Pathophysiologie und Rolle der Mikrozirkulation, mit einem Fokus auf entzündliche Prozesse, eingeleitet. **I. van der Horst** (Gröningen, Niederlande) beleuchtete anschließend die Empfehlungen und die oftmals bescheidene Evidenz zu einzelnen Vasopressoren und Inotropika im Setting des kardiogenen Schocks. Falls nötig, sollte Noradrenalin zur Aufrechterhaltung der Gewebepfusion, sowie Dobutamin im Falle eines deutlich eingeschränkten Auswurfs in der niedrig-möglichen Dosis eingesetzt werden, Inodilatoren wie Levosimendan sollten als Second-Line-Medikamente verwendet werden, so das Fazit des Vortrags. **S. Price** (London, UK) stellte in einem brillanten Vortrag Indikationen sowie Ziele, die möglichen Optionen, aber auch Limitationen und Komplikationen, sowie Evidenz zum Einsatz der zahlenmäßig immer größer werdenden Gruppe der sogenannten „Assist Devices“ vor. Zum Abschluss fasste **H. Thiele** (Lübeck, Deutschland) die limitierte Evidenz zur Frage, ob Patienten mit MCI und kardiogenem Schock von einer Multivessel-PCI im Gegensatz zur sogenannten „culprit-only“-PCI profitieren, zusammen und präsentierte das Studiendesign der CULPRIT-SHOCK-Studie, die ebendiese Frage in einer multinationalen randomisierten kontrollierten Studie beantworten soll.

In einer sogenannten „Joint Session“ der beiden Nachwuchsgruppen „Young ACCA“ sowie der „Young Emergency Medicine Doctors“ der European Society of Emergency Medicine wurden die wichtigsten Rhythmusstörungen fallbasiert diskutiert.

Den Abschluss bildete eine Sitzung zum Thema „Bildgebung“. Fallbasiert wurden einige spannende und dramatische Krankheitsbilder wie Perikardtamponade, akute Klappenerkrankungen, infektiöse Endokarditis sowie akute Aortenerkrankungen durchgenommen. Die Sitzung war aufgrund ihrer Interaktivität sowie der vielen Bilder sehr beliebt.

Der „Educational Track“ wurde vom Publikum sehr gut angenommen und war während des dreitägigen Kongresses durchgehend bis auf den letzten Platz gefüllt. Eine Neuauflage im kommenden Jahr mit etwas anderem Themenfokus wird seitens des Kongress-Programm-Komitees angedacht.

■ ACCA Research Prize

Bereits zum zweiten Mal wurde heuer in Wien der prestigeträchtige ACCA Research Prize vergeben. Kliniker und Wissenschaftler waren eingeladen, ihre bisher unpublizierten Ergebnisse im Forschungsbereich „Akute kardiovaskuläre Medizin“ (mit einem Schwerpunkt auf Behandlungsqualität, klinische Endpunktstudien sowie translationelle Medizin) zur Begutachtung einzureichen. Auf Basis der Abstract-Qualität, aber auch dem Lebenslauf, sowie der Publikationsliste der Teilnehmer wurden aus mehr als 50 eingereichten Arbeiten insgesamt vier für die Präsentation am ACCA-Kongress ausgewählt:



Abbildung 2: Im Bild die vier ACCA Research Prize-Finalisten mit dem Gewinner D. Wolf (3.v.r.) sowie der Jury bestehend aus H. Bueno (Mitte), F. Vazquez (2.v.r.) sowie I. Ahrens (rechts). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der ESC. © European Society of Cardiology.

- **J. Thomsen** (Kopenhagen, Dänemark) zeigte bei > 800 Patienten aus dem TTM-Trial, dass Bradykardie (HF < 50) einen positiven Prädiktor für das 180-Tage-Überleben und ein gutes neurologisches Outcome darstellt, insbesondere bei Patienten, welche auf 33 °C gekühlt wurden, aber auch bei jenen, die auf 36°C temperaturkontrolliert wurden.
- **A. Shah** (Edinburgh, UK) präsentierte eine elegante Studie, in der ein Infarktausschluss mittels eines einzigen Wertes hoch-sensitiven Troponins I evaluiert wurde. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die > 2 Stunden nach Schmerzbeginn die Notaufnahme aufsuchten und einen Troponin-I-Wert von < 5 ng/L aufwiesen, sicher nach Hause entlassen werden können.
- **T. Hu** (Mayo Clinic, Rochester, USA) zeigte, dass bereits geringe Abweichungen in routinemäßig gemessenen Elektrolyten (Kalium, Kalzium und Magnesium) bei Patienten, welche auf eine CCU aufgenommen werden, ein deutlich erhöhtes Risiko für QT-Verlängerungen darstellen.
- Aus den vier herausragenden Präsentationen wurde **D. Wolf** (Freiburg, Deutschland; derzeit San Diego, USA) mit seiner Arbeit „**Acute exposure to air pollution aggravates acute myocardial infarction and subsequent ischemic heart failure in mice**“ mit dem **ACCA Research Prize 2015** ausgezeichnet (Abb. 2). Er durfte sich über eine Gratis-Registrierung im kommenden Jahr sowie über EUR 3000,- Preisgeld freuen. Die exzellente Qualität der eingereichten Arbeiten unterstreicht auch die Tatsache, dass zwei der vier präsentierten Arbeiten bereits in hochkarätigen Journalen, nämlich „*The Lancet*“ und „*Critical Care Medicine*“, publiziert wurden.

■ Young Investigator's Award

Ein weiterer Fixpunkt für die junge wissenschaftliche Community stellt seit 2012 die „Young Investigator's Award“- (YIA-) Sitzung dar. Die sechs bestbewerteten Abstract-Einsendungen junger Wissenschaftler < 35 Jahren werden für diese prestigeträchtige Sitzung ausgewählt. Als besondere Aufmerksamkeit wird seit 2013 jeweils der Vorjahressieger eingeladen, einen der beiden Vorträge in dieser Sitzung zu übernehmen. 2015 durfte der letztjährige Gewinner, J. Holfeld, Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, diese Aufgabe übernehmen. Eine bunte Mischung herausragender Abstracts aus unterschiedlichen Kategorien wurde von einer fünfköpfigen internationalen Jury beurteilt.



Abbildung 3: Die fünf FinalistInnen des ACCA YIA 2015. Siegerin: D. Lobenwein (Universitätsklinik für Herzchirurgie, MedUni Innsbruck; 2.v.l.). Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der ESC. © European Society of Cardiology.

Bei der Bewertung wurde neben der wissenschaftlichen Qualität besonderes Augenmerk auf die Präsentation der Ergebnisse, sowie der Qualität der Diskussion gelegt.

Themen waren unter anderem die Schockwellentherapie in einem grundlagenwissenschaftlichen Projekt, zwei Abstracts widmeten sich Biomarkern zur Risikostratifizierung und „rule-out“ koronarer Ereignisse. Weitere Themen waren das Gerinnungsmanagement nach TAVI-Implantation sowie die zeitliche, geographische und klimaabhängige Inzidenz an „Electrical storm“-Episoden. Aus diesen fünf hervorragenden Präsentationen wurde **D. Lobenwein** (Universitätsklinik für Herzchirurgie an der Medizinischen Universität Innsbruck) für ihr Abstract mit dem Titel „**Shock wave treatment reduces neuronal degeneration upon spinal cord ischemia via a Toll-like receptor 3 dependent mechanism**“ mit dem **ACCA Young Investigator's Award 2015** ausgezeichnet (Abb. 3). Die Universitätsklinik für Herzchirurgie an der Medizinischen Universität Innsbruck hat den Young Investigator's Award daher an zwei aufeinander folgenden Jahren gewonnen. Besonders erfreulich ist, dass mit Frau Dr. Lobenwein der Award bereits zum dritten Mal im seinem erst vierjährigen Bestehen nach Österreich geholt werden konnte, was die hohe Qualität der kardiovaskulären Forschung in Österreich widerspiegelt.

brück) für ihr Abstract mit dem Titel „**Shock wave treatment reduces neuronal degeneration upon spinal cord ischemia via a Toll-like receptor 3 dependent mechanism**“ mit dem **ACCA Young Investigator's Award 2015** ausgezeichnet (Abb. 3). Die Universitätsklinik für Herzchirurgie an der Medizinischen Universität Innsbruck hat den Young Investigator's Award daher an zwei aufeinander folgenden Jahren gewonnen. Besonders erfreulich ist, dass mit Frau Dr. Lobenwein der Award bereits zum dritten Mal im seinem erst vierjährigen Bestehen nach Österreich geholt werden konnte, was die hohe Qualität der kardiovaskulären Forschung in Österreich widerspiegelt.

■ Zum Nachlesen

Als Teilnehmer des Kongresses können Sie alle Abstracts, Slides, Poster sowie Videoaufnahmen der einzelnen Präsentationen unter www.escardio.org/acute nachlesen.

■ ESC Acute Cardiovascular Care Association

Weitere Informationen über Aktivitäten, Fortbildungen, Publikationen sowie Mitgliedschaft unter: www.escardio.org/ACCA.

Korrespondenzadresse:

Dr. Konstantin Krychtiuk
Co-Chair Young Committee, ACCA
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: Konstantin.krychtiuk@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inset auf der gegenüberliegenden Seite

Efient 5 (10) mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10) mg Prasugrel (als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 2,7 (2,1) mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d.h. instabiler Angina pectoris, NichtST(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 × H₂O (E172), Talkum. **Filmüberzug 10 mg:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (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:** November 2013

DIE ERSTE RUNDE WAR SCHON SCHWIERIG GENUG.
**ICH WÜRD EINE ZWEITE
RUNDE GERNE VERMEIDEN.**



ATEF00020/Oktobar 2013



 **Efient**[®]
prasugrel

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Kongressbericht: ESC 2015 – „Hot Topics“

J. Auer

Aus der 1. Internen Abteilung mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin, Krankenhaus „St. Josef“ Braunau

Vom **29.8.–2.9.2015** fand der **ESC-Kongress 2015 in London** statt. Im Folgenden werden die „Hot Topics“ des Kongresses zusammengefasst.

■ Therapieresistente Hypertonie – Indikation für Spironolacton?

Die Pathway-II-Studie untersuchte die Wirksamkeit unterschiedlicher Therapiestrategien bei Patienten mit therapieresistanter Hypertonie, die definitionsgemäß unter einer medikamentösen Dreifachkombination nicht ausreichend einstellbar waren (Klinik-Blutdruck > 140 mmHg systolisch bei Nicht-Diabetikern bzw. bei 135 mmHg bei Diabetikern und Heim-Selbstmessung > 130 mmHg systolisch). Die Patienten erhielten randomisiert über einen Zeitraum von 12 Wochen sequentiell eine Therapie mit Spironolacton in einer Dosierung von 25–50 mg, Bisoprolol in einer Dosis von 5–10 mg und Doxazosin in einer Dosis von 4–8 mg, sowie Placebo (Abb. 1).

Es konnte gezeigt werden, dass unter Spironolacton im Vergleich zu den anderen Therapiestrategien eine bessere Blutdrucksenkung erzielt werden konnte.

Bei fast 2/3 der Patienten konnte unter Spironolacton eine optimale Blutdruckeinstellung erreicht werden. Damit liegen nun erstmals Daten aus einer prospektiven randomisierten Studie vor, die dieses, bereits in einzelnen Guidelines erwähnte, Therapiekonzept unterstreichen. Für die Praxis kann schlussgefolgert werden, dass Spironolacton als bevorzugte Behandlungsstrategie bei therapieresistenten Hypertonikern eingesetzt werden kann.

■ Adaptive Servoventilation bei zentraler Schlafapnoe bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz – besseres Befinden, aber höhere Mortalität?

Überraschende Ergebnisse lieferte die SERVE-HF-Studie, bei der 1325 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und ein-

geschränkter LV-Pumpfunktion und gleichzeitig vorliegendem zentralem Schlafapnoe-Syndrom, randomisiert entweder einer alleinigen medikamentösen Therapie oder zusätzlicher adaptiver Servoventilation unterzogen wurden.

Die Behandlung wurde für mindestens fünf Stunden pro Nacht über sieben Tage in der Woche durchgeführt. Bei der adaptiven Servoventilation handelt es sich um eine modifizierte CPAP-Therapie mit Anpassung des Beatmungsdrucks in Abhängigkeit vom Atemfluss.

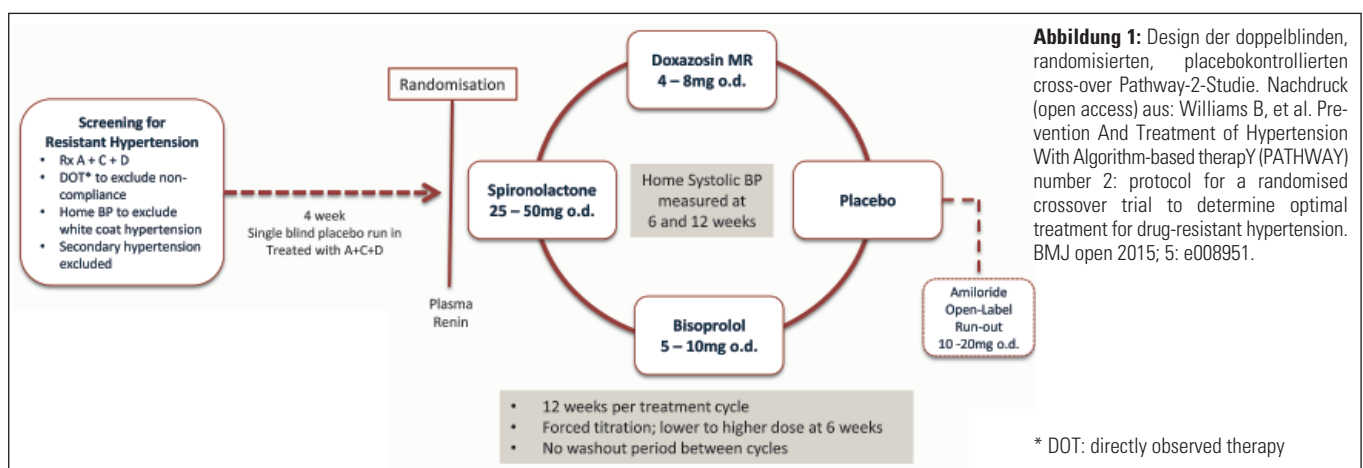
Die überraschenden Ergebnisse zeigten, dass nach einem Beobachtungszeitraum von 31 Monaten, trotz Effektivität hinsichtlich der zentralen Apnoe, der primäre Endpunkt (Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder lebenserhaltende CV-Interventionen) in beiden Gruppen nicht unterschiedlich war.

Es konnte kein Benefit der adaptiven Servoventilation hinsichtlich Lebensqualität, 6-Minuten-Gehtest und klinischer Symptomatik dokumentiert werden. Bemerkenswert ist, dass in der Behandlungsgruppe mit adaptiver Servoventilation die Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher war. Aufgrund dieser Daten ist eine Anwendung dieses Behandlungskonzeptes bei Herzinsuffizienz-Patienten mit zentraler Schlafapnoe nicht indiziert.

Festzuhalten ist allerdings, dass die Ergebnisse dieser Studie nicht *a priori* auf Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom übertragen werden können.

■ Eine NSAR-Therapie ist sicher bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen

In den vergangenen Jahren wurde eine Steigerung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen unter einer NSAR-Therapie intensiv diskutiert.



In der am ESC in London vorgestellten ASCOT-Studie wurde das kardiovaskuläre und gastrointestinale Risiko von NSAR im Vergleich zum selektiven Cox-2-Hemmer Celecoxib bei Patienten mit Arthrose oder rheumatoider Arthritis ohne bekannte kardiovaskuläre Grunderkrankung analysiert. Es wurden insgesamt 7297 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten hatten eine Vorbehandlung mit NSAR und wurden in weiterer Folge zu einer Behandlung mit Celecoxib oder einem beliebigen NSAR randomisiert. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug insgesamt im Mittel 3,2 Jahre. Die Häufigkeit des primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod oder Hospitalisierung wegen Myokardinfarkt oder Schlaganfall) war nicht unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Gastrointestinale Komplikationen (Krankenhaus-Einweisungen oder Todesfälle wegen gastrointestinaler Blutungen) traten in beiden Studienarmen selten und nicht statistisch signifikant unterschiedlich auf.

Man kann zusammenfassen, dass trotz des erhöhten kardiovaskulären Risikos unter NSAR-Therapie bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen für eine NSAR-Behandlung bei kardiovaskulär gesunden Patienten offenbar keine Sicherheitsbedenken bestehen.

■ Stenting beim STEMI: Absorb oder doch besser DE-Metallstent?

In der TROFI-II-Studie wurden 191 Patienten mit ST-Streckenhebungsinfarkt für eine Behandlung mit einem bioresorbierbaren Stentstruts (Absorb) oder einem Everolimus-eluierenden Metallstent (Xience) eingeschlossen. Patienten im kardiogenen Schock oder mit stark angulierten bzw. kalzifizierten Gefäßen wurden ausgeschlossen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war ein „Healing-Score“, wobei unterschiedliche Parameter einschl. Malapposition und inkomplette Endothelialisierung beinhaltet waren.

Bemerkenswert ist, dass in der Absorb-Gruppe der Stent-Diameter signifikant größer war als in der Metall-Stent-Gruppe und in der Absorb-Gruppe im Vergleich zum Metallstent signifikant häufiger eine Nachdehnung durchgeführt wurde. Im Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten waren die Ergebnisse hinsichtlich der „Gefäßheilung“ nicht unterschiedlich zwischen dem Absorb-BVS und dem Metallstent. Bei den mit Metallstent behandelten Patienten fand sich ein etwas geringerer „late lumen loss“. Im Gegensatz dazu war die Häufigkeit von Malapposition und inkomplett endothelialisiertem Stentsdraht in der Absorb-Gruppe etwas geringer. Die klinische Nachbeobachtung zeigte eine Device-Thrombose mit Myokardinfarkt (in der Absorb-Gruppe).

Festzuhalten ist, dass für den Einschluss von 191 Patienten in diese Studie > 2000 Patienten gescreent wurden. Es handelt sich also um eine erheblich selektierte Patientengruppe, sodass die Daten dieser Studie schwer in einen klinischen Alltag übertragen werden können.

Bis zum Vorliegen größerer randomisierter Studien mit harten Endpunkten ist weiterhin die Anwendung von Drug eluting-

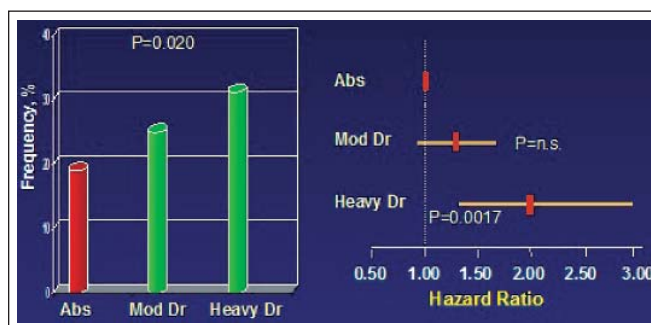


Abbildung 2: Häufigkeit und Hazard-Ratio der Inzidenz von Prädiabetes abhängig von der konsumierten Menge Kaffee. Aus: Mos L, et al. Long term cardiovascular and metabolic effects of coffee consumption in young hypertensive subjects: results from HARVEST study. ESC Congress 2015, 29.8–2.9.2015, London, UK; Abstract P899. Mit freundlicher Genehmigung von © Dr. L. Mos.

Metallstents bei Patienten mit STEMI als Standardtherapie anzusehen.

■ Ist Kaffee kardioprotektiv?

In einer prospektiven Analyse (HARVEST-Studie) wurde bei > 1200 Personen im Alter zwischen 18 und 45 Jahren die Rolle von Kaffeegeuss für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht. Die eingeschlossenen Patienten hatten einen nicht-behandelten Bluthochdruck Grad 1 (Abb. 2).

Es konnte gezeigt werden, dass die Rate an neu diagnostiziertem Prädiabetes in der Gruppe von Personen, die täglich vier oder mehr Tassen Kaffee tranken, etwa doppelt so hoch war wie bei „Nicht-Kaffeetrinkern“. Nach einem Beobachtungszeitraum von 12 Jahren zeigte sich bei Personen, die täglich vier oder mehr Tassen Kaffee getrunken hatten, im Vergleich zu jenen Personen mit Kaffeekonsum von drei Tassen oder weniger täglich, ein drei- bis vierfach höheres Risiko für die Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen.

■ Telemonitoring des Volume Status – Ready for prime time?

In der OptiLink-HF-Studie wurde bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und implantierten Resynchronisationsgeräten oder mit einem Kardioverter-Defibrillator (AICD) die Bedeutung des Telemonitorings des Volumes-Status durch intrathorakale Impedanzmessung im Hinblick auf das Outcome untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass unter einer Managementstrategie mit Einschluss von Telemonitoring des Volumenstatus weder die Sterberate noch die Häufigkeit kardiovaskulärer Hospitalisierungen reduziert werden kann.

Bevor dieses Monitoring bzw. Managementkonzept in der klinischen Routine Anwendung finden kann, sind weitere Analysen hinsichtlich der Implementierung in die Gesamtstrategie ambulanter Managementkonzepte für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erforderlich.

■ Sondenloser Schrittmacher – eine Standortbestimmung

Es wurde die LEADLESS-II-Studie, eine prospektive nicht-randomisierte Untersuchung an 526 Patienten mit permanenter Versorgung mit einem ventrikulären Einkammerschrittmacher

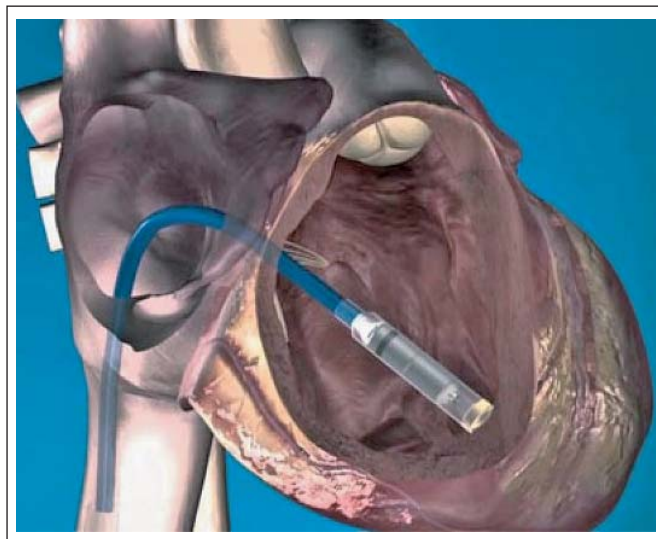


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines sondenlosen Einkammerschrittmachersystems (Micra®, Fa. Medtronic) des transvenösen unter Verwendung eines steuerbaren Implantationskatheters im rechten Ventrikel positioniert wird. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von © Medtronic.



Abbildung 4: ESC-Pocket-Guidelines 2015. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der ESC. © European Society of Cardiology.

chersystem, vorgestellt. Dieser direkt in den rechten Ventrikel implantierte frequenzadaptive Schrittmacher, der transvenös unter Verwendung eines steuerbaren Implantationskatheters positioniert wird, wurde im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit evaluiert. Während einer sechsmonatigen Beobachtungszeit konnte ein gutes Effektivitäts- und Sicherheitsprofil gezeigt werden.

Diese ersten Ergebnisse sind vielversprechend und ein wichtiger Schritt in der Entwicklung einer Alternative zu konventionellen Schrittmachersonden, die eine Limitation im heutigen Therapiekonzept des kardialen Rhythmusmanagements darstellen (Abb. 3).

■ ESC-Kongress 2015 – Der Kongress der neuen Leitlinien?

Insgesamt wurden auf diesem Kongress fünf neue Leitlinien zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen vorgestellt (Abb. 4):

- Ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod
- Nicht ST-Streckenhebungsinfarkt
- Perikardiale Erkrankungen
- Endokarditisbehandlung
- Pulmonale Hypertonie

Im Folgenden sind selektierte bemerkenswerte Innovationen aus den fünf neuen Leitlinien kurz zusammengefasst.

Ventrikuläre Arrhythmien und plötzlicher Herztod

Erstmals ist in den aktuellen Guidelines die Empfehlung enthalten, bei jungen Patienten, die an einen plötzlichen Herztod verstorben sind, post mortem eine DNA-Analyse im Hinblick auf mögliche genetische Ursachen für den plötzlichen Herztod durchzuführen, um eine Prävention bei potenziell gefährdeten Familienmitgliedern planen zu können.

Klargestellt wird in den neuen Leitlinien eine Re-Evaluierung der LV-Pumpfunktion, etwa 6–12 Wochen nach einem akuten Myokardinfarkt, um über die Indikation einer primärprophylaktischen AICD-Implantation entscheiden zu können.

NSTEMI

In den neuen Richtlinien ist eine klare Empfehlung für die Favourisierung des transradialen Zugangs gegenüber dem transfemorale Zugangs formuliert.

Bemerkenswert ist ein abgekürzter Algorithmus für die Primärdiagnose des NSTEMI.

Eine Analyse des hs-Troponins zum Präsentationszeitpunkt und nach einer Stunde liefert, verglichen zu einem früher empfohlenen Diagnoseregime über drei Stunden, vergleichbare Ergebnisse und kann damit die Diagnostik und Einleitung der Behandlung bzw. die Entlassung des Patienten aus der stationären Beobachtung beschleunigen.

Für die Dauer der dualen Antiplättchentherapie bleibt als allgemeine Empfehlung der Zeitraum von 12 Monaten. In der neuen Fassung der Richtlinien wird aber eine verkürzte Behandlungsdauer auf 3–6 Monate für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, bzw. einer Verlängerung der Behandlungsdauer bis 30 Monate bei Patienten mit erhöhtem ischämischen Risiko ermöglicht.

Die aktuellen Richtlinien geben in Bezug auf den Zeitpunkt einer Vorbehandlung mit einem P2Y₁₂-Inhibitor vor Durchführung einer invasiven Diagnostik bei Patienten mit NSTEMI (entgegen den vorausgehenden Richtlinien) nunmehr für alle Substanzen keine Empfehlung ab. Positive Daten, die eine entsprechende (auch prähospitale) Vorbehandlung unterstützen würden fehlen. Für die Praxis kann schlussgefolgert werden, dass für die weitaus überwiegende Anzahl der NSTEMI-Patienten eine Therapie mit einem P2Y₁₂-Hemmer zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung ausreicht und eine Vorbehandlung nicht erforderlich ist.

Perikarderkrankungen

Im Zentrum der neuen Guidelines zu Perikarderkrankungen steht zweifelsfrei das in den vergangenen Jahren intensiv klinisch untersuchte Colchicin. Diese Medikation findet in Kombination mit ASS oder NSAR nunmehr einen festen Platz in der Erstlinientherapie bei akuter Perikarditis.

Endokarditisguidelines

Eine wesentliche Änderung, im Vergleich zu den vorausgehenden Richtlinien, ist eine Erweiterung der Empfehlungen hinsichtlich der bildgebenden Verfahren (über die Echokardiographie hinausgehend). In selektierten Fällen kann der Einsatz

multimodaler bildgebender Methoden die Diagnostik und das Management verbessern. In den neuen Diagnosealgorithmus wurde das PET-CT aufgenommen.

Für das Management von Patienten mit Endokarditis wird eine interdisziplinäre Betreuung im Sinne eines Heart-Teams bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Infektiologen gefordert.

Die neuen Guidelines unterstreichen die Bedeutung der frühzeitigen Diagnose und einer unmittelbaren nach Diagnosestellung eingeleiteten antibiotischen Therapie und weisen auf eine mögliche Verbesserung des frühzeitigen Einsatzes einer chirurgischen Therapie bei selektierten Patienten hin.

Pulmonale Hypertonie

Es wird ein neuer Behandlungsalgorithmus vorgestellt, bei dem die Therapiestrategien wesentlich vom Risikoprofil des individuellen Patienten abhängig sind. Neben sequenziell Einsatz der verfügbaren Therapeutika wird auch der initiale Einsatz einer Kombinationstherapie mit PH-spezifischen Medikamenten empfohlen und erstmalig auch der sehr frühzeiti-

ge Einsatz einer Lungentransplantation zur Behandlung selektierter Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Betracht gezogen.

Die Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung ist für die Diagnosebestätigung einer pulmonalerteriellen Hypertonie obligat.

Für die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie wird ein aktualisierter Therapiealgorithmus mit Einschluss einer chirurgischen, interventionellen und medikamentösen Behandlungsstrategie vorgestellt.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, FESC, FACC

Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie und Interne Intensivmedizin

A-5208 Braunau, Ringstraße 60

E-Mail: johann.auer@khbr.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 19

Amlodilan 5 mg-Tabletten, Amlodilan 10 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 6,395 mg Amlodipin mesilat entsprechend 5 mg Amlodipin. 1 Tablette enthält 12,79 mg Amlodipin mesilat entsprechend 10 mg Amlodipin. **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** – Hypertonie; – Chronisch stabile Angina pectoris; – Vasospastische (Prinzmetal-) Angina. Amlodilan wird angewendet bei Erwachsenen und hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Dihydropyridine oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwere Hypotonie; – Schock (einschließlich kardiogenem Schock); – Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (z.B. hochgradige Aortenstenose); – Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker, selektive Calciumkanalblocker, überwiegend vasoaktiv. ATC-Code: C08CA01. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30, 90 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** Update: 09.2015

Pantip 20 mg-magensaftresistente Tabletten, Pantip 40 mg-magensaftresistente Tabletten. Zusammensetzung: 20 mg: Eine magensaftresistente Tablette enthält Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechend 20 mg Pantoprazol. 40 mg: Eine magensaftresistente Tablette enthält Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechend 40 mg Pantoprazol. **Sonstige Bestandteile:** 20 mg: 38,425 mg Maltitol (E 965) und 0,345 mg Sojalecithin (E 322). 40 mg: 76,85 mg Maltitol (E 965) und 0,69 mg Sojalecithin (E 322). **Tablettenkern:** Maltitol (E 965), Crospovidon, Carmellose Natrium, wasserfreies Natriumcarbonat, Calciumstearat. **Tablettenüberzug:** Sojalecithin (E 322), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Eisenoxid gelb (E 172), wasserfreies Natriumcarbonat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Triethylcitrat. **Anwendungsgebiete:** 20 mg: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit; Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe bei Refluxösophagitis. Erwachsene: Prävention der durch nicht-selektive, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) induzierten gastroduodenalen Ulzera bei Risikopatienten, die einer kontinuierlichen Behandlung mit diesen Arzneimitteln bedürfen. 40 mg: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: Refluxösophagitis. Erwachsene: Zur Kombinationstherapie für die Eradikation von *Helicobacter pylori* mit zwei geeigneten Antibiotika bei Patienten mit peptischem Ulkus; Magengeschwür und Zwölffingerdarmgeschwür; Zollinger-Ellison Syndrom und andere Erkrankungen, die mit einer pathologischen Hypersekretion von Magensäure einhergehen. **Gegenanzeigen:** 20 mg: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile. 40 mg: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile oder den Kombinationspartner. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer. ATC-Code: A02BC02. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 14, 30 und 90 Tabletten. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** Update: 08/2015

Clinical Shortcuts: PCSK9-Hemmer

S. Steiner¹, R. Berent², K. Derfler³, H. Sinzinger⁴, J. Auer⁵

Aus der ¹Abteilung für Interventionelle Angiologie, Universitätsklinik Leipzig, Deutschland, der ²HerzReha Bad Ischl, Zentrum für kardiovaskuläre Rehabilitation, der ³Abteilung Innere Medizin III, Nephrologie, Medizinische Universität Wien, dem ⁴Institut Athos, Wien und der ⁵Abteilung für Innere Medizin 1, Kardiologie und Intensivmedizin, Krankenhaus St. Josef Braunau/Inn, Österreich

■ Propeptidase Subtilisin/Kexin Typ 9- (PCSK9-) Inhibitoren

Wirkmechanismus (Abb. 1–3)

- Das Enzym PCSK9 bindet Low-density-Lipoprotein- (LDL-) Rezeptoren.
- Es beschleunigt den irreversiblen Abbau der LDL-Rezeptoren.
- Dadurch gelangen weniger LDL-Rezeptoren wieder an die Zelloberfläche von Hepatozyten (Recycling).

Hemmung von PCSK9

- begünstigt Recycling von LDL-Rezeptoren
- vermehrt zirkulierendes LDL-Cholesterin (LDL-C) wird gebunden
- Verminderung des LDL-C

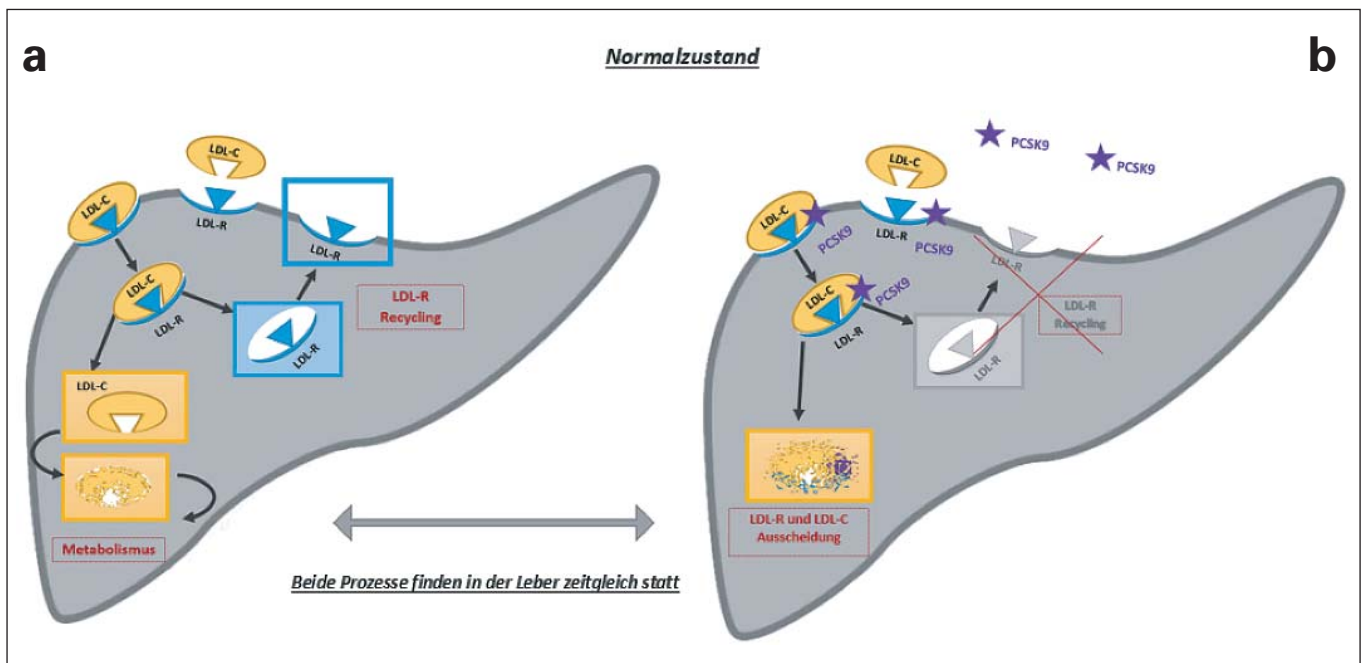


Abbildung 1: (a): Im Blut zirkulierendes LDL-Cholesterin (LDL-C) wird nach Bindung an den LDL-Rezeptor (LDL-R) nach intrazellulär transportiert und metabolisiert. Durch Recycling des LDL-R wird dieser einer Wiederverwendung zugeführt und zurück an die Zelloberfläche transportiert. **(b):** Durch Bindung des PCSK9 an den LDL-R/LDL-C-Komplex ist ein Recycling des LDL-R nicht mehr möglich. Dieser wird gemeinsam mit dem LDL-C metabolisiert und ausgeschieden. © R. Berent.

[illegible]

Abbildung 3: PCSK9-Hemmer verhindern durch Bindung des PCSK9 die Bindung an den LDL-R. Das LDL-R-Recycling wird dadurch intrazellulär gewährleistet, wodurch vermehrt LDL-R an der Zelloberfläche zu finden sind (++) . © R. Berent.

31

Tabelle 1: Klinische Phase-III-Studien zu Alirocumab (SAR236553 [REGN727], Regeneron/Sanofi, November 2015) © R. Berent

	Study description/Population	Purpose	Statin	Ezetimibe	Pats. (n)	Dose (mg)	Main results					
							LDL-C	HDL-C	Non-HDL-C	Lp(a)	FU (w)	Status
Lipid lowering	ODYSSSEY Mono [1]	Efficacy and safety vs. ezetimibe in patients with HC	No	Yes	103	75 mg Q2W	-47%	+6%	-40.6%	-16.7%	24	Completed
	Oodyssey Alternative [2]	Efficacy and safety with HC and moderate, high, or very high cardiovascular risk, who are intolerant to S	No	Yes	314	75 mg Q2W up-titrated to 150 mg Q2W	-45%	+7.7%	-21.7%	-21.7%	24	Active, not recruiting, has results
	ODYSSSEY OPTIONS I [3, 9]	HC (heterozygous FH or non-FH) not adequately controlled with atorvastatin ± ezetimibe and high CVD risk	Nonintensive	Yes	354	75 mg Q2W up-titrated to 150 mg Q2W	-44.1% to -54%	+4.1% to +8.5%	-40.6% to -42.3%	-24% to -27.9%	24	Completed, has results
	ODYSSSEY OPTIONS II [4, 9]	HC not adequately controlled (rosuvastatin ± ezetimibe), and high CVD risk	Intensive	Yes	305	75 mg Q2W up-titrated to 150 mg Q2W	-36.3% to -50.6%	+7.2% to +9.1%	-31.4% to -42.7%	-22.7% to -27.9%	24	Completed, has results
	ODYSSSEY Combo I [5]	HC not adequately controlled (with maximum dose of a S ± ezetimibe), and high CVD risk	Intensive	No	316	75 mg Q2W up-titrated to 150 mg Q2W	-50.9% to -41.4%	+1.4% to +5.6%	-42.6% to -35.6%	-24.4% to -16.6%	52	Completed, has results
	ODYSSSEY Combo II [6]	Efficacy and safety vs. ezetimibe on top of S in high cardiovascular risk patients with HC	Intensive	Yes	720	75 mg Q2W up-titrated to 150 mg Q2W	-50.6% ± 1.4%	+8.6% ± 0.8%	-42.1% ± 1.2%	-27.8% ± 1.4%	52	Completed, has results
	ODYSSSEY CHOICE I [7]	HC	Nonintensive		803	75 mg Q2W or 150 mg Q4W					56	Completed
	ODYSSSEY CHOICE II [8, 9]	HC not adequately controlled with their non S-lipid modifying therapy or diet	No	Yes	233	75 mg Q2W or 150 mg Q4W					24	Active, not recruiting
	ODYSSSEY FH I [10, 11]	Efficacy and safety vs. P on top of lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial HC not adequately controlled with their lipid-modifying therapy	Intensive	No	486	75 mg Q2W up-titrated to 150 mg Q2W	-48.8 ± 1.6%	+8.8% ± 0.9%	-42.8% ± 1.4%	-25.2% ± 1.4%	78	Completed, has results
	ODYSSSEY FH II [10, 11]	Efficacy and safety vs. P on top of lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial HC not adequately controlled with their lipid-modifying therapy	Intensive	No	249	75 mg Q2W up-titrated to 150 mg Q2W	-48.7% ± 1.9%	+6.0% ± 1.2%	-42.6% ± 1.8%	-30.3% ± 1.8%	78	Completed, has results
Safety	ODYSSSEY High FH [10, 12, 13]	Efficacy and safety vs. P on top of lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial HC (LDL > 160 mg/dl)	Nonintensive and intensive	No	105	150 mg Q2W	-45.7% ± 3.5%				78	Completed
	NCT02107898 [14]	Japanese patients with heterozygous familial HC or high cardiovascular risk patients with HC on lipid modifying therapy	Nonintensive and intensive	Yes	217						24	Completed
	ODYSSSEY ESCAPE [15]	Patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) undergoing low-density lipoprotein (LDL) apheresis treatments	Nonintensive and intensive	Yes	63	150 mg Q2W					12	Recruiting
	ODYSSSEY OLE [16]	Open label study of long term safety evaluation of A	nonintensive and intensive	No	1000						120	Active, not recruiting
MACE	ODYSSSEY Long Term [17]	HC not adequately controlled with current lipid-modifying therapy, and high CVD risk	Intensive	No	2341	150 mg Q2W	-52.4% ± 0.9%	+4.0% ± 0.4%	-51.6% ± 0.6%	-29.3% ± 0.7%	78	Completed, has results
	ODYSSSEY Outcomes [18]	1–12 mo after an index hospitalization for acute myocardial infarction or unstable angina	Nonintensive and intensive	Yes	18000	75–150 mg Q2W					64	Recruiting

intensive statin therapy: rosuvastatin 20/40 mg, atorvastatin 40/80 mg, or simvastatin 80 mg. A: alicoramab; AB: antibody; E: evolocumab; FH: familial hypercholesterolemia; FU: follow-up; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; Non-HDL-C: non-high density lipoprotein cholesterol; IVUS: intravascular ultrasound; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; Lp: lipoprotein; MI: myocardial infarction; mo: month; nr: not reported; P: placebo; rda: no data available; RE: risk factor; w: week; y: year.

Tabelle 2: Klinische Phase-III-Studien zu Evolocumab (AMG 145, Amgen, November 2015) © R. Berent

Main results												
	Study description/Population	Purpose	Statin	Ezetemibe	Pats. (n)	Dose (mg)	LDL-C	HDL-C	Non-HDL-C	Lp(a)	FU (w)	Status
Lipid lowering	To reduce elevated LDL-C in subjects currently not receiving drug therapy; Framingham Risk Score ≤ 10% and LDL-C ≥ 100 mg/dl	Safety and efficacy vs. ezetimibe and vs. P	No	Yes	614	140 Q2w or 420 Q4w	-56.9% to -58.8%	+3.8% to +3.9%	-50.2% to -52.0%	-18.4% to -19.2%	12	Completed, has results
	S-intolerant subjects	Evaluate safety and efficacy vs. ezetimibe	Nonintensive	Yes	160	140 Q2w or 420 Q4w	-53.0% to -56.0%	+5.5% to +7.2%		-23.7% to -26.2%	12	Completed
	S-intolerant subjects	Safety and efficacy compared with ezetimibe	No	Yes	519	420 Q4w					24 and 104	Active, not recruiting
	Compared with P study; LDL-C ≥ 75 mg/dl and either at ATP III target with background lipid therapy or taking maximum background lipid therapy (E added to diet alone or to diet + atorvastatin or to diet + atorvastatin plus ezetimibe)	Evaluate efficacy, safety and tolerability every 4 wk vs. P, when added to assigned background lipid-lowering therapy	Nonintensive and intensive	Yes	901	420 Q4w	-48.5% to -61.6%	+3.9% to +11.3%	-41.2% to +54.5%	-9.7% to -29.3%	52	Completed, has results
	HC or mixed dyslipidemia, taking S-therapy ± ezetimibe	Safety, tolerability, and efficacy every 2 or 4 wk + a S vs. a S + ezetimibe	Nonintensive and intensive	Yes	1899	140 Q2w or 420 Q4w	-63.0% to -75.0%	+5.0% to +10.0%	-52.0% to -59.0%	+24.0% to +39.0%	12	Completed, has results
Safety	Reduction of LDL-C in heterozygous FH and LDL-C level ≥ 100 mg/dl with S-therapy	Safety, tolerability, and efficacy of E vs. P	Intensive	Yes	331 420 Q4w	140 Q2w or -89.2%	-55.7% to +8.1%	+5.4% to -56.2%	-49.7% to -22.9%	-21.6% to	12	Completed, has results
	HC, S-treated, high cardiovascular risk Japanese adults	Evaluate efficacy, safety and tolerability of E every 2 or 4 wk + low-dose or high-dose S versus P + low-dose or high-dose S	Nonintensive and intensive	No	409	140 Q2w or 420 Q4w					12	Completed
	Effects of treatment ± atorvastatin on Lp-kinetics	% change from baseline in LDL apoB-100 fractional catabolic rate	Nonintensive and intensive	No	89	140 Q2w					10	Completed
	Homozygous FH and LDL-C level > 130 mg/dl with stable lipid therapy	To determine safety, tolerability, and efficacy	Intensive	Yes	49	420 Q4w	-23.1%	+4.0%	NR	-12.7%	12	Completed, has results
	Effect on cognitive function in patients with clinically evident CVD and receiving S-background lipid lowering therapy: a study for subjects enrolled in the FOURIER (Study 20110118) Trial	Change over time in neurocognitive testing in subjects receiving S-therapy + E, compared with subjects receiving S-therapy in combination with P	Nonintensive and intensive	No	1972	140 Q2w or 420 Q4w					208	Active, not recruiting
Imaging	Homozygous FH or PCSK9 mutations; LDL-C level above ATP III target or receiving apheresis; and completion of previous E study	Long-term safety and efficacy on LDL-C level in patients with severe FH	Nonintensive and intensive	Yes	300	140 Q2w or 420 Q4w					260	Active, not recruiting
	HC or mixed dyslipidaemia; completion of previous E study	Long-term safety, tolerability and efficacy of E vs. usual care	Nonintensive and intensive	Yes	3681	140 Q2w or 420 Q4w					104	Active, not recruiting
	Assessment of plaque regression with a PCSK9 AB as measured by IVUS; CHD; clinical indication for coronary catheterization; and LDL-C ≥ 80 mg/dl LDL-C ≥ 60 to < 80 mg/dl in the presence of one major or three minor risk factors	To determine the effects on atherosclerotic disease burden (% atheroma volume measured by IVUS), at 78 wk	Nonintensive and intensive	Yes	970	420 Q4w					78	Active, not recruiting
MACE	Subjects with clinical CVD, high risk of recurrent CVD event, and LDL-C ≥ 70 mg/dl or non-HDL-C ≥ 100 mg/dl (no specification regarding S-therapy)	To assess effect of E every 2 or 4 wk + a S vs. P + a S on major CVD events (CVD death, nonfatal myocardial infarction, unstable angina requiring hospitalization, stroke, or coronary revascularization), at 5 y	Nonintensive and intensive	No	27564	140 Q2w or 420 Q4w					260	Active, not recruiting
Intensive statin therapy: rosuvastatin 20/40 mg, atorvastatin 40/80 mg, or simvastatin 80 mg; AB: antibody; CHD: coronary heart disease; CVD: cardiovascular disease; E: evolocumab; FH: familial hypercholesterolemia; FU: follow-up; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; IVUS: intravascular ultrasound; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; Lp: lipoprotein; n: number; nr: not reported; S: statin; P: placebo; n/a: no data available; RF: risk factor; w: week; y: year.												

Intensive statin therapy: rosuvastatin 20/40 mg, atorvastatin 40/80 mg, or simvastatin 80 mg; AB: antibody; CHD: coronary heart disease; CVD: cardiovascular disease; E: evolocumab; FH: familial hypercholesterolemia; FU: follow-up; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; Non-HDL-C: non high density lipoprotein cholesterol; IVUS: intravascular ultrasound; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; Lp: lipoprotein; n: number; n.r: not reported; S: statin; P: placebo; n.d.a: no data available; RF: risk factor; w: week; y: year.

■ Indikation für PCSK9-Hemmer: Welche Patienten?

Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (FH) trotz maximaler lipidsenkender Kombinationstherapie

- LDL-C > 100 mg/dl oder
- non-HDL-C¹ > 130 mg/dl oder
- non-HDL-Lp² > 160 mg/dl

Nach kardiovaskulärem Ereignis trotz maximaler medikamentöser lipidsenkender Kombinationstherapie (und Lp[a] < 100 mg/dl [< 250 nmol/l]):

- LDL-C > 70 mg/dl oder
- non-HDL-C¹ > 100 mg/dl oder
- non-HDL-Lp² > 130 mg/dl

Dokumentierte Unverträglichkeit sämtlicher in Österreich verfügbarer Statine

- Erhöhung der Leberenzyme $\geq 3\times$ über dem oberen Normwert
- Muskel: CK $\geq 5\times$ über dem oberen Normwert; $\geq 2\times$ bestimmt, ohne starke körperliche Aktivität in den letzten 72 Stunden und/oder
- Muskel- und/oder Sehnen- und/oder Gelenkschmerzen (nachweislich und reproduzierbar durch Statine induziert)

Art der Anwendung

- Subkutane Injektion im 14-tägigen Intervall
- Verabreichung der PCSK9-Hemmer bevorzugt durch Arzt
- Selbstapplikation durch Patienten, wenn Compliance sichergestellt ist

¹non-HDL-C = Gesamtcholesterin – HDL-C; ²non-HDL-Lp = non-HDL-C + Lp(a)

Literatur:

- Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, Kastelein JJ, Colhoun HM, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014;176: 55–61.
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709513> (zuletzt gesehen: 2.12.2015)
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730040> (zuletzt gesehen: 2.12.2015)
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01730053> (zuletzt gesehen: 2.12.2015)
- Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015; 169: 906–15.
- Cannon CP, Cariou B, Blom DJ, McKenney JM, Lorenzato C, et al. ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 1186–94.
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01926782> (zuletzt gesehen: 2.12.2015)
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02023879> (zuletzt gesehen: 2.12.2015)
- Stroes ESG, Guyton J, Farnier M, Lepor N, Civeira F, et al. Efficacy and safety of different dosing regimens of alirocumab (starting doses of 75 mg every two weeks and 150 mg every four weeks) versus placebo in patients with hypercholesterolemia not treated using

- statins: The ODYSSEY II study. Paper presented at: American College of Cardiology 64th Annual Scientific Sessions and Expo 2015. March 14, 2015; San Diego, CA, USA.
- Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Langslet G, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28: 281–9.
- Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015; pii: ehv370.
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01617655> (zuletzt gesehen: 2.12.2015)
- AHA Scientific Sessions 2014. CS.05 - Results of ODYSSEY. October 15–19, 2014; Chicago, ILL, USA. I
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02107898> (zuletzt gesehen: 2.12.2015)
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02326220> (zuletzt gesehen: 2.12.2015)
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01954394> (zuletzt gesehen: 2.12.2015)
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
- Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014; 168: 682–9.

- Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, et al. MENDEL-2 Investigators. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia – the MENDEL-2 randomized, controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 17: 2531–40.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, et al. GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2541–8.
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01984424> (zuletzt gesehen: 2.12.2015).
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, et al. DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 1809–19.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, et al. LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870–82.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, et al. RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–40.
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01953328> (zuletzt gesehen: 2.12.2015).
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02189837> (zuletzt gesehen: 2.12.2015).
- Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, et al. TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–50.
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207634?term=EBBINGHAUS&rank=1> (zuletzt gesehen: 2.12.2015).
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624142> (zuletzt gesehen: 2.12.2015).
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9.
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854918> (zuletzt gesehen: 2.12.2015).
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01813422> (zuletzt gesehen: 2.12.2015).
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633> (zuletzt gesehen: 2.12.2015).

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner

Abteilung für Interventionelle Angiologie

Universitätsklinikum Leipzig

D-04103 Leipzig, Liebigstraße 18

E-Mail: sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de

...zusätzliche LDL-C-Senkung,
wenn die lipidsenkende Standard-
therapie allein nicht ausreicht

**PRALUENT
75 mg**

**PRALUENT
150 mg**

**Praluent® –
starke zusätzliche
WIRKSAMKEIT ...**

**... und noch mehr
WIRKSAMKEIT,
wenn erforderlich**

Der einzige PCSK9-Inhibitor mit 2 Dosierungsoptionen

Sanofi und Regeneron arbeiten gemeinsam an einem globalen Produktentwicklungsprogramm und an der Vermarktung von Praluent®.

Fachkurzinformation siehe Seite 64



EPU-Corner: Pulmonalvenen-Isolation revisited

M. Stühlinger

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin III, Innsbruck

■ Fallbericht

Ein 50 Jahre alter Patient wurde zur dringlichen Durchführung einer Pulmonalvenen-Isolation (PVI) vorgestellt, nachdem schon acht Jahre zuvor eine linksatriale Katheterablation durchgeführt worden war. Nach einem Jahr ohne Beschwerden war wiederum paroxysmales Vorhofflimmern (VHF) aufgetreten, danach konnte die Rhythmusstörung mit Bedarfsmedikation über mehrere Jahre gut kontrolliert werden. Zuletzt häuften sich die Arrhythmien allerdings wieder und wurden auch durch Dauertherapie mit Propafenon und Amiodaron nicht unterdrückt. Der Patient war wegen der Tachykardien mehrmals hospitalisiert worden und durch die Rhythmusstörung in seiner Lebensqualität deutlich eingeschränkt (EHRA III).

Nach einem ambulanten Vorgespräch wurde die elektrophysiologische Untersuchung wie geplant durchgeführt. Nach problemloser transseptaler Punktion erfolgte zunächst ein elektroanatomisches Mapping des linken Atriums. Hier waren in Übereinstimmung mit den Signalen im zirkulären Lasso-Katheter die beiden rechten Pulmonalvenen (PV) rekonnettiert und die beiden linken PV nur sehr tief in der Vene isoliert (Abb. 1, 2). Die neuerliche PVI erfolgte diesmal mit weiten zirkulären Läsionen (wide area circumferential ablation;

WACA), womit alle vier PV eindeutig isoliert werden konnten (Abb. 2).

Abgesehen von vereinzelten supraventrikulären Extrasystolen an der Telemetrie nach der Ablation traten post-interventionell keine Arrhythmien auf. Beim 6-Monats-Follow-up war der Patient ohne medikamentöse Therapie beschwerdefrei und im 7-Tage-Holter EKG konnten keine anhaltenden oder nicht-anhaltenden Rhythmusstörungen dokumentiert werden.

■ Diskussion

Der geschilderte Fall zeigt neue Erkenntnisse auf, die wir in den vergangenen Jahren über die Pulmonalvenen-Isolation bei paroxysmalem VHF gewonnen haben:

- Der prozedurale Endpunkt einer links-atrialen Katheterablation ist eine PVI – als bisherigen Goldstandard nachgewiesen im zirkulären Lasso-Katheter. Durch die PVI wird die Ausbreitung von Ektopien aus den PV verhindert und paroxysmales VHF in vielen Fällen kontrolliert.
- Der Nachweis einer PVI ist abhängig von der Position des Lasso-Katheters (Abb. 1). Mit dem elektroanatomischen Voltage-Mapping kann die Position der PVI in Bezug auf das linke Atrium und auf das Antrum der jeweiligen PV ge-

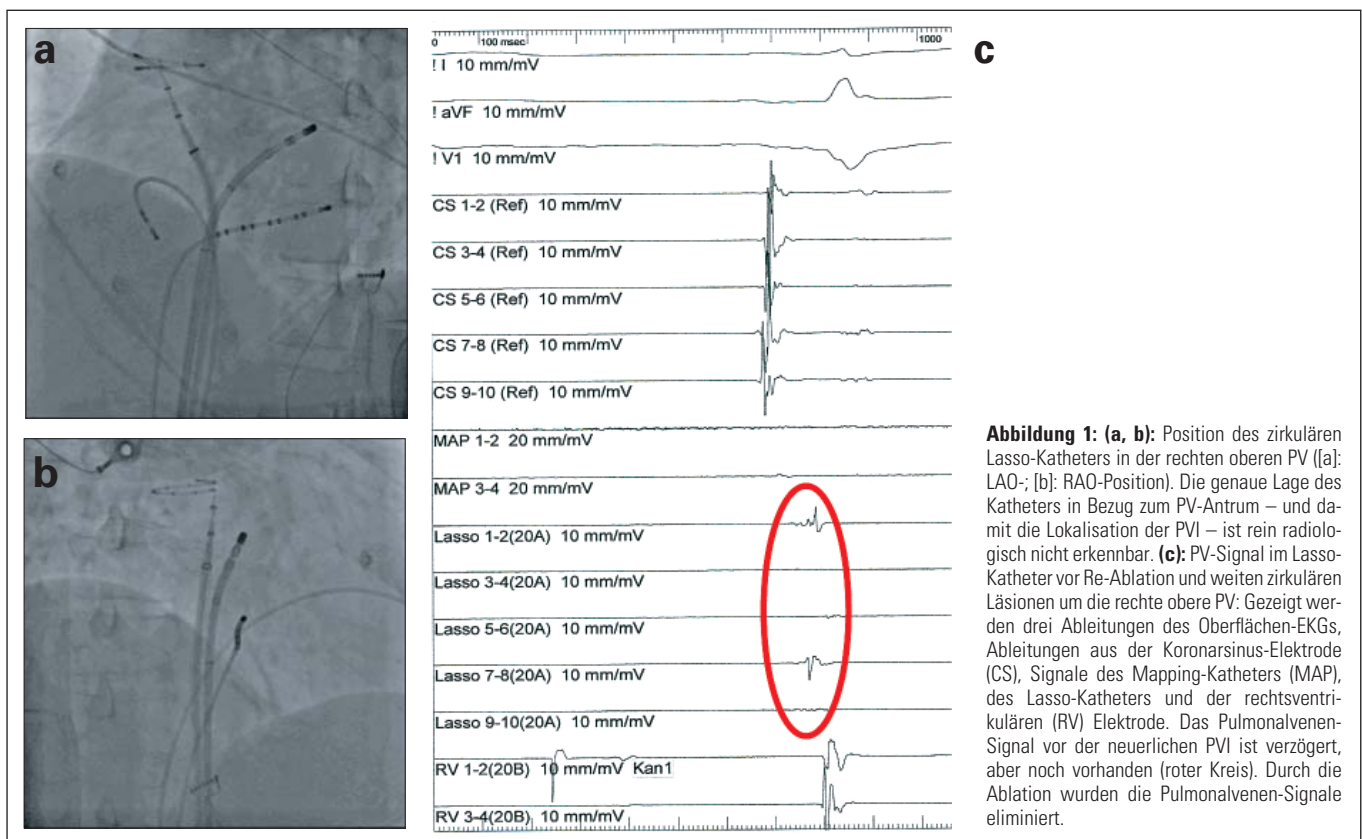


Abbildung 1: (a, b): Position des zirkulären Lasso-Katheters in der rechten oberen PV ([a]: LAO-; [b]: RAO-Position). Die genaue Lage des Katheters in Bezug zum PV-Antrum – und damit die Lokalisation der PVI – ist rein radiologisch nicht erkennbar. (c): PV-Signal im Lasso-Katheter vor Re-Ablation und weiten zirkulären Läsionen um die rechte obere PV: Gezeigt werden drei Ableitungen des Oberflächen-EKGs, Ableitungen aus der Koronarsinus-Elektrode (CS), Signale des Mapping-Katheters (MAP), des Lasso-Katheters und der rechtsventrikulären (RV) Elektrode. Das Pulmonalvenen-Signal vor der neuerlichen PVI ist verzögert, aber noch vorhanden (roter Kreis). Durch die Ablation wurden die Pulmonalvenen-Signale eliminiert.

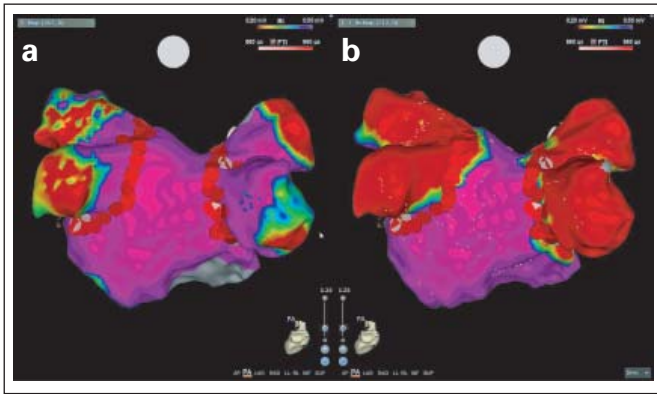


Abbildung 2: PA-Ansicht des linken Atriums vor (a) und nach (b) der 2. Pulmonalvenenisolation: Durch die farbliche Kodierung wird im elektroanatomischen Voltage-Mapping (CARTO®; Biosense Webster Inc., USA) die Grenze der PVI visualisiert. „Gesundes“ atriales Myokard (hohe Amplituden) wird lila gekennzeichnet, die rote Farbe signalisiert isolierte Abschnitte des linken Vorhofs. Die roten Punkte markieren die Ablationspunkte im Rahmen der Re-Ablation. Der Unterschied zwischen einer antralen (WACA; Abb. 2b) und einer segmental ostialen (SOCA; Abb. 2a) PVI wird offensichtlich.

nauer festgestellt (Abb. 2) und auch segmentale Isolationslücken identifiziert werden.

- Weite zirkuläre Läsionen (i. e. eine WACA) um das Antrum der PV können VH-Flimmern wirksamer verhindern als eine reine ostiale PVI. Daher wird eine WACA (wie bei der zweiten Prozedur) statt einer Ablation innerhalb des PV-Ostiums (wie bei der ersten Ablation) in einem rezenten Konsensus-Dokument zur Vorhofflimmer-Ablation empfohlen, um mehr atriale Myokardzellen rund um die PV zu eliminieren, die VHF initiieren und aufrecht erhalten können [1].
- Trotz primär guten klinischen Erfolgs nach PVI können manchmal Spätrezidive von VHF auftreten. Diese entstehen in erster Linie durch eine Rekonnektion der PV, sind aber auch durch eine Progression der atrialen Fibrose erklärbar. Diese scheint wie in dem beschriebenen Fall von den PV auszugehen und sich dann auf den linken Vorhof auszubreiten. Dementsprechend konnten die von den PV ausgehenden atrialen Ektopien bei dem geschilderten Patienten vorübergehend durch die erste ostiale Ablation, aber erst acht Jahre später durch eine antrale PVI kontrolliert werden.

Literatur:

1. Calkins H, et al. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm 2012; 9: 632–96.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Markus Stühlinger

Tirol-Kliniken

Universitätsklinik für Innere Medizin III

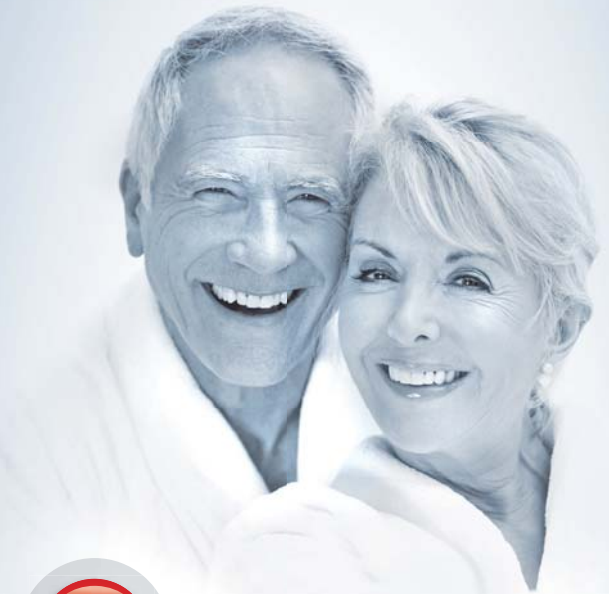
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

E-Mail: markus.stuehlinger@tirol-kliniken.at

VASTAREL® 35mg

1-0-1¹

Für Ihre Angina pectoris Patienten!



mehr Energie für das Herz²



weniger Angina Attacken³



verbesserte Belastungsfähigkeit⁴

- ✓ Langjährige Erfahrung: 3,5 Millionen Patienten werden aktuell mit Vastarel therapiert
- ✓ Hämodynamisch neutral¹
- ✓ Gute Kombinierbarkeit – keine Wechselwirkungen bekannt¹



Grüne Box
kassenfrei



DOSIERUNG
1-0-1¹

Bilder der Herzchirurgie: Trägerischer AV-Block

C. Tepeköylü, T. Schachner, J. Holfeld

Aus der Universitätsklinik für Herzchirurgie, Innsbruck

■ Fallbericht

Eine 61-jährige Patientin verspürt morgens beim Duschen plötzlich Übelkeit und verliert das Bewusstsein. Sie wird von ihrem Ehemann röchelnd und nicht ansprechbar aufgefunden. Außenanamnestisch wird kein Krampfen beobachtet, der Notarzt wird sofort verständigt. Die Patientin kommt spontan wieder zu sich und ist orientiert. Im Notarztwagen klagt die Patientin über Übelkeit und erbricht zweimal, in der Notfallaufnahme ein weiteres Mal. Die Patientin berichtet weiters über epigastrische Beschwerden und Diarrhoe. Als kardiale Risikofaktoren lassen sich ein langjähriger Nikotinabusus und arterielle Hypertonie erheben. Ansonsten finden sich keine relevanten Vorerkrankungen.

■ Verlauf

Im Aufnahmelaor zeigen sich bis auf erhöhte Harnsäure (6,9 mg/dl) und Cholesterinwerte (Chol 331 mg/dl, LDL-Chol 225 mg/dl) sowie eine milde Leukozytose (12,2 G/l) keine Auffälligkeiten. Im EKG ist ein intermittierender, hochgradiger AV-Block III° mit Pausen bis zu 8 Sekunden sichtbar (Abb.1). Die gastrointestinalen Symptome werden einer Gastroenteritis zugeschrieben. Nach Anlage eines interimistischen Schrittmachers wird die Patientin auf die Herzchirurgie transferiert, wo ihr in Lokalanästhesie ein permanenter DDD-R-Schrittmacher implantiert wird. Der Eingriff verläuft komplikationslos, ein postoperatives Thorax-Kontrollröntgen ist unauffällig (Abb. 2).

Zwei Tage später klagt die Patientin erneut über Übelkeit und Erbrechen. Die Symptomatik bessert sich deutlich nach Gabe von Antiemetika. Am Folgetag kommen diffuse Oberbauchbeschwerden und ein leichter Thoraxschmerz hinzu. Eine klinische Untersuchung zeigt ein weiches Abdomen ohne Abwehrspannung oder Druckschmerz, die Nierenlager sind frei. Die Patientin wird am selben Tag der Allgemeinchirurgischen Ambulanz vorgestellt. Ein Ultraschall des Abdomens ergibt keine Hinweise auf Cholezystitis oder Gastritis. Nebenfundlich finden sich beidseits Pleuraergüsse mit Begleitelektasen. Ein Abdomen-leer-Röntgen zeigt keinen pathologischen Befund, im Labor finden sich nun ein erhöhtes CRP von 18,58 mg/dl, eine Leukozytose (12,7 G/l) und ein hochsensitives Troponin T von 391,3. Diese Befunde werden dem zuvor implantierten Schrittmacher zugeschrieben. Im

EKG sind ST-Streckenhebungen in den Ableitungen V₄–V₆, II und aVF sichtbar (Abb. 3). In Zusammenschau mit der relativ geringen Troponinauslenkung wird daher ein akutes Infarktgeschehen ausgeschlossen.

Am selben Abend erleidet die Patientin einen beobachteten Herz-Kreislaufstillstand. Unter CPR wird ein TEE vorgenommen, in dem eine Perikardtamponade sichtbar wird. Die Patientin wird unter laufender Reanimation (LUCAS) in den Herz-OP gebracht und dort notfallmäßig sternotomiert. Es zeigt sich nun eine dissezierte Aorta ascendens mit freier Ruptur. Leider verstirbt die Patientin aufgrund des massiven Blutverlustes innerhalb kürzester Zeit am OP-Tisch.

In der Obduktion imponiert ein Hämatom, das von der Rupturstelle bis etwa 1 cm unterhalb der Abgänge der Arteriae renales reicht. Es findet sich kein Hinweis für eine Verlegung der rechten Herzkranzarterie. Der Zusammenhang zwischen AV-Block und Typ-A-Dissektion bleibt zunächst unklar.

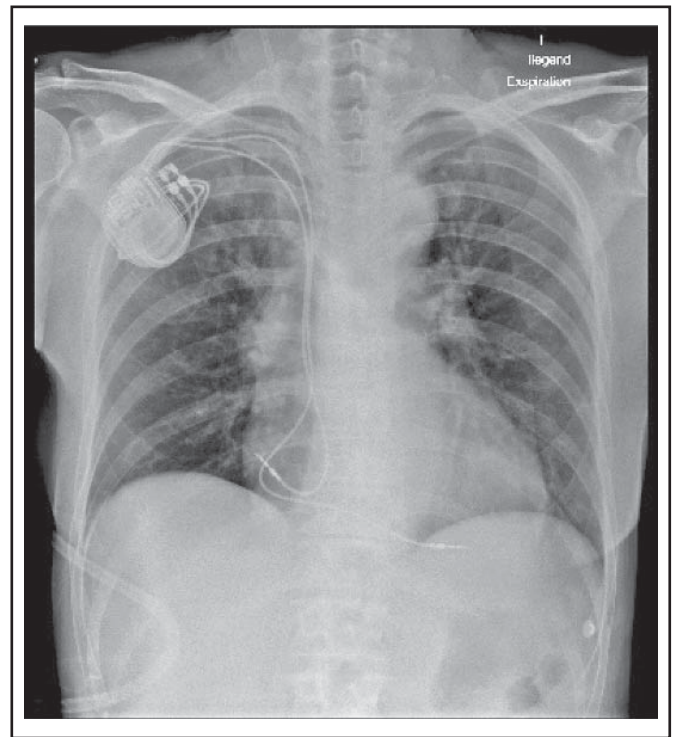


Abbildung 2: Thoraxröntgen. Am selben Tag wird der Patientin ein DDD-R-Schrittmacher implantiert. Die Operation verläuft ohne Komplikationen.

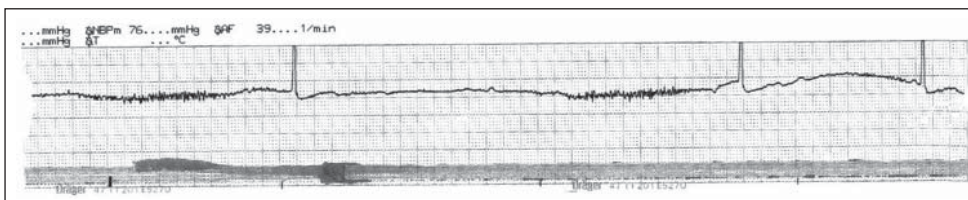


Abbildung 1: EKG. Im Aufnahme-EKG zeigt sich ein intermittierender hochgradiger AV-Block III° mit Pausen bis zu 8 Sekunden.

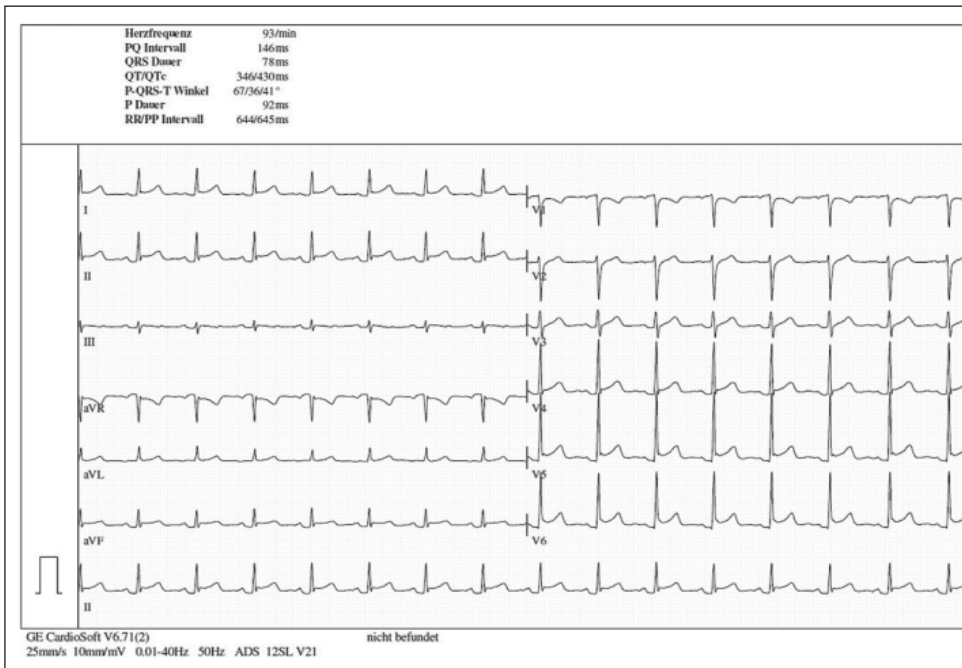


Abbildung 3: EKG. Zwei Tage nach der Schrittmacher-Implantation klagt die Patientin über Übelkeit, epigastrische Schmerzen und leichten Thoraxschmerz. Im EKG finden sich ST-Streckenhebungen in den Ableitungen V₄–V₆, II und aVF.

■ Diskussion

Wir berichten von einem Fall, in dem eine Patientin vordergründig mit einer Synkope und gastrointestinalen Beschwerden vorstellig wurde. Aufgrund der Befundkonstellation und klinischen Symptomatik wurden primär ein AV-Block III° und eine Gastroenteritis diagnostiziert und therapiert. Leider wurde die zugrunde liegende Typ-A-Dissektion erst erkannt, als es für die Patientin zu spät war.

Das klassische Leitsymptom der akuten Aortendissektion ist der plötzlich einsetzende Thoraxschmerz. In extrem seltenen Fällen kann sie sich jedoch wie in dem berichteten Fall auch als AV-Block III° präsentieren. Dieses Erscheinungsbild ist allerdings rar und untypisch.

Es wird vermutet, dass für dieses Phänomen ein Hämatom, das sich über die Dissektion in den aorto-atrialen Zwischenraum ausbreitet, verantwortlich ist. Von dort aus kann es sich durch das interstitielle Gewebe des rechten Vorhofs in das interatriale Septum fortwühlen und somit den AV-Knoten komprimieren. Bei weiterer Progression des Hämatoms kann es zur (a) Ruptur der Vorhofswand (mit resultierendem Perikarderguss), (b) Einblutung in das interventrikuläre Septum (mit resultierender Trikuspidalinsuffizienz) und/oder (c) Ruptur in den rechten Ventrikel kommen [1, 2] (vgl. Fig. 1 in: <http://circ.ahajournals.org/content/46/3/537.long>).

In seltenen Fällen ist nicht ein dissezierendes Hämatom die Ursache für einen AV-Block bei einer Aortendissektion, sondern eine Verlegung der rechten Koronararterie [2].

Wir nehmen an, dass beim präsentierten Fall ein dissezierendes Hämatom zur Arrhythmie geführt hat, da zum Zeitpunkt der Aufnahme keinerlei andere Hinweise auf einen Verschluss

der rechten Koronararterie vorlagen. Dies konnte bei der Obduktion bestätigt werden.

Patienten mit AV-Block bei vorhandener Typ-A-Dissektion bedürfen umgehend einer chirurgischen Therapie. Einzelne Hinweise in der Literatur empfehlen dabei zusätzlich zur Sanierung der Dissektion einen Aortenklappenersatz, da nur dadurch die Eintrittsstelle des Hämatoms in der Aortenwurzel verschlossen und eine anschließende Ruptur verhindert werden kann. Da solche Fälle jedoch sehr selten sind, gibt es für das Vorgehen bei Patienten mit Aortendissektion und AV-Block III° keine evidenzbasierten Empfehlungen [2].

Die Erstbeschreibung vom gemeinsamen Auftreten von Typ-A-Dissektionen und AV-Block III° erfolgte 1972 durch Yacoub et al. [1]. Aufgrund ihres seltenen klinischen Auftretens wird bei Patienten, die mit höhergradigem AV-Block vorstellig werden, aber keinen Thoraxschmerz angeben, selten an eine Aortendissektion gedacht – manchmal, wie berichtet, mit fatalen Folgen.

Literatur:

1. Yacoub MH, Schottenfeld M, Kittle CF. Hematoma of the interatrial septum with heart block secondary to dissecting aneurysm of the aorta. A clinicopathologic entity. *Circulation* 1972; 46: 537–45.
2. Jessen ME, Horn VP, Weaver DE, Boehr JD, Ring WS. Successful surgical repair of aortic dissection presenting with complete heart block. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1202–3.

Korrespondenzadresse:

Dr. Johannes Holfeld
Universitätsklinik für Herzchirurgie
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: johannes.holfeld@i-med.ac.at

EKG-Beispiel: Demaskierung von Vorhofflattern durch Valsalva-Manöver

T. Michalski¹, G. Schuler², W. Seiringer², F. Krempler²

Aus der ¹Orthomedplus und dem ²Dialyse-Ambulatorium Maxglan, Salzburg

Während einer Hämodialysebehandlung trat bei einem 63-jährigen Patienten eine rhythmische Tachykardie auf. Der Patient war asymptomatisch und hämodynamisch stabil. Das EKG zeigte eine rhythmische Schmalkomplextachykardie. Der unter EKG-Monitoring durchgeführte Valsalva-Pressdruckversuch machte die Ursache offensichtlich. Ein Vorhofflattern mit einer 2:1-Überleitung führte zur rhythmischen Tachykardie. Besonders in Ableitung V₁ erkennt man die Vorhoffrequenz von ungefähr 300 Aktionen pro Minute.

Terminiert wurde die Tachykardie durch das die Barorezeptoren beeinflussende Valsalva-Manöver letztendlich nicht. Erst

nach Dialyseabschluss und der oralen Gabe eines Betablockers war der Patient wieder im Sinusrhythmus. Das Kalium war sicher proarrhythmogen und betrug zu diesem Zeitpunkt 3,3 mmol/l.

Korrespondenzadresse:

Dr. Thomas Michalski

Orthomedplus – Zentrum für Orthopädie und Medizin

A-5020 Salzburg, Rainerstraße 9

E-Mail: t.michalski@orthomedplus.at

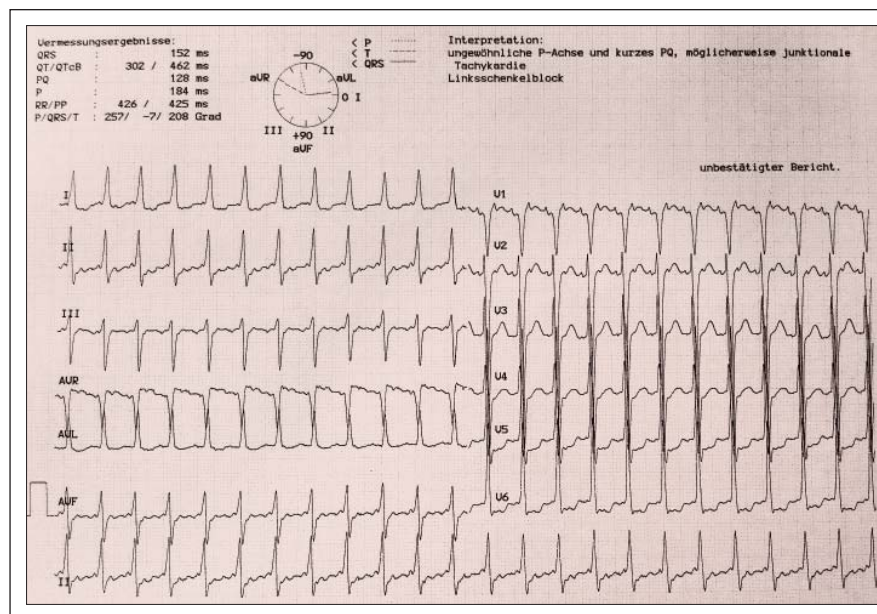


Abbildung 1: Rhythmische Schmalkomplextachykardie von > 140 Schlägen pro Minute. In Ableitung V₁ erkennt man schon die dazwischen liegenden Vorhoffaktionen.

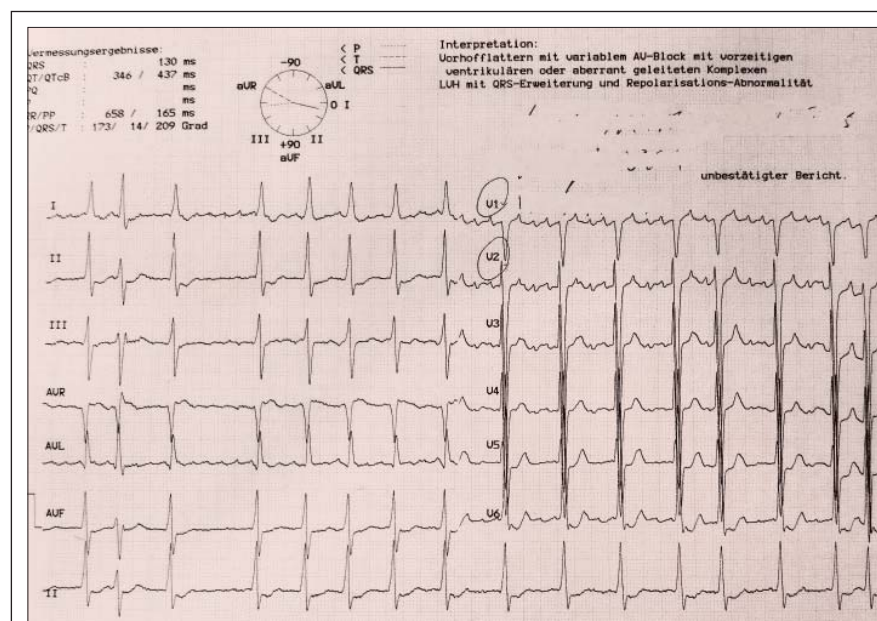


Abbildung 2: Absolut arrhythmisches EKG bei Vorhofflattern unter Valsalva-Manöver.

Aktuelles: Erstes NOAK-spezifisches Antidot*

H. Leitner

Praxbind® (Idarucizumab) gewährleistet im Falle eines Akuteingriffs oder einer nicht beherrschbaren Blutung unter Pradaxa®- (Dabigatran-) Therapie die sofortige Aufhebung des gerinnungshemmenden Effektes des oralen Antikoagulans.

Die Europäische Kommission hat in einem beschleunigten Prüfverfahren Idarucizumab, ein Medikament zur raschen und spezifischen Aufhebung der Dabigatran-induzierten Gerinnungshemmung, zugelassen. Das spezifische Antidot kommt bei Patienten zum Einsatz, die unter der Therapie mit Dabigatran eine Notoperation oder einen Akuteingriff benötigen oder eine lebensbedrohliche oder nicht beherrschbare Blutung erleiden. Idarucizumab ist damit das erste und einzige spezifische Antidot zu einem Nicht-VKA (Vitamin-K-Antagonisten) oralen Antikoagulans (NOAK), das in der Europäischen Union zugelassen ist [1].

■ Reduziertes Schlaganfall- und Blutungsrisiko

Dabigatran war der erste auf dem Markt befindliche Vertreter der direkten oralen Antikoagulanzen zur Prävention und Behandlung akuter und chronischer thromboembolischer Erkrankungen. In Europa ist es zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, Akutbehandlung und Sekundärprävention tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien sowie zur Primärprävention thromboembolischer Ereignisse nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz zugelassen [2].

In der RE-LY-Studie wurde das positive Nutzen-Risiko-Profil von Dabigatran nachgewiesen [3–5]. „Es konnte gezeigt werden, dass mit Dabigatran 150 mg 2× tägl. das Risiko für ischämische und

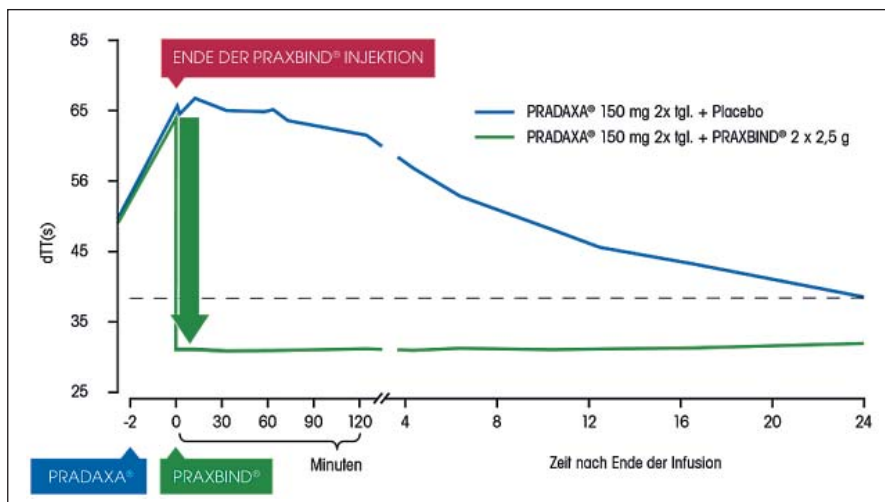


Abbildung 1: Sofortige, vollständige und anhaltende Reversierung von Dabigatran durch Idarucizumab. Mod. nach [16]. © Boehringer Ingelheim

hämorrhagische Schlaganfälle gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten signifikant reduziert werden konnten“, berichtet **Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber**, Vorstand der 3. Med. Abteilung mit Schwerpunkt Kardiologie, Wilhelminenspital, Wien. Für Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko empfiehlt Prof. Huber die Gabe von Dabigatran 110 mg 2× tägl. Mit dieser Dosierung konnte in RE-LY im Vergleich zum VKA eine signifikante Reduktion von hämorrhagischen Schlaganfällen und schweren Blutungen erzielt werden.

Daten von > 200.000 Patienten bestätigen Sicherheit und Wirksamkeit von Pradaxa® eindrucksvoll im klinischen Alltag [6–10]. Dabigatran war unter Alltagsbedingungen bei neu eingestellten Patienten im Vergleich zu VKA mit einem niedrigeren Risiko für ischämische Insulte und intrazerebrale Blutungen assoziiert und verringerte darüber hinaus die Gesamtmortalität.

■ Sicherheit in der Antikoagulation

Akutsituationen wie nicht beherrschbare Blutungen bzw. Akuteingriffe sind unter einer oralen Antikoagulation nie ganz auszuschließen. Im Falle einer Blutung unter Dabigatran liegen klinische Leitfäden vor [11, 12]. Wie Daten aus einer Meta-Analyse zeigen,

reichen in den meisten Fällen die empfohlenen Maßnahmen im Akutmanagement aus [13]. Um die bestehenden Optionen zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Dabigatran in seltenen kritischen Notfallsituationen zu erweitern, wurde das Antidot Idarucizumab entwickelt. „Damit können wir etwa beim Polytrauma-Patienten oder beim akut schwer blutenden Patienten unmittelbar den Pathomechanismus der Dabigatran-induzierten Blutung stoppen“, so **Univ.-Prof. Dr. Sibylle Kozek-Langenecker**, Primaria der Abt. für Anästhesie im Evangelischen Krankenhaus, Wien.

Die Zulassung von Idarucizumab basiert sowohl auf Phase-I-Daten von freiwilligen Probanden sowie auf Interimsergebnissen der klinischen Studie RE-VERSE AD [14–17]. In diesen Analysen konnte Idarucizumab in einer Dosierung von 5 g die Dabigatran-induzierte Gerinnungshemmung innerhalb von Minuten aufheben (Abb. 1). Bei fast allen Patienten erfolgte die Aufhebung vollständig und hielt mindestens 12 Stunden lang an. In der zulassungsrelevanten Studie zeigten sich keine sicherheitsrelevanten Bedenken oder Anzeichen prothrombotischer Ereignisse – weder bei den bereits ausgewerteten 123 Patienten der RE-VERSE-AD-Studie noch bei den > 200 Probanden in der präklinischen Phase.

* **Quelle:** Pressegespräch von Boehringer Ingelheim, 1.12.2015, Wien.

Literatur:

1. Boehringer Ingelheim, data on file.
2. Pradaxa® European Summary of Product Characteristics, 2015
3. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
4. Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–6.
5. Connolly SJ, et al. Additional events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2014; 371: 1464–5.
6. Graham DJ et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–64.
7. Seeger JD, et al. Safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in routine care of patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2015; 114: 1277–89.
8. Villines TC, et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large healthcare system. *Thromb Haemost* 2015; 114: 1290–8.
9. Larsen TB, et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med* 2014; 127: 329–36.
10. Larsen TB, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014; 127: 650–6.
11. Fries D, et al. Management of dabigatran-induced bleeding: expert statement. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 721–9.
12. Heidbuchel H, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–507.
13. Majeed A, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013; 128: 2325–32.
14. Glund S, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015; 386: 680–90.

15. Glund S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 113: 943–51.
16. Glund S, et al. Idarucizumab, a specific antidote to dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. 56th ASH 2014; 6–9.12.2014, San Francisco, USA, Abstract 344.
17. Pollack CV, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–20.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag sowie zum Beitrag auf Seite 60 und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Pradaxa 75 mg Hartkapseln, Pradaxa 110 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Pradaxa 75 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 75 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 2 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 3 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrinogenbundes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselfüllung: Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hypromellose. Kapselhülle: Carrageenan, Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin (E 132), Gelborange S (E 110), Hypromellose. Schwarze Druckfarbe: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Pradaxa 75 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. – Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min). – Akute, klinisch relevante Blutung. – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann 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 beinhalten. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen- oder arteriellen Katheters zu erhalten. – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt. – Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron. – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **Inhaber der Zulassung:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml. Idarucizumab wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 50 ml Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat, Essigsäure, Sorbitol, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist: – bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen, – bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. **Gegenanzeigen:** Keine. **Inhaber der Zulassung:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Fachkurzinformation:** November 2015

**JETZT: NUR PRADAXA® MIT
EINEM SPEZIFISCHEN ANTIDOT¹**



BEWÄHRTER SCHUTZ²
PRADAXA®

OPTIMAL STEUERBAR¹
PRAXBIND®

Sofortige Reversierung innerhalb weniger Minuten.¹

1) Fachinformation Praxbind® 2) Fachinformation Pradaxa®
PX 373/10.11.2015

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Aktuelles: Disease Management bei Herzinsuffizienz

Forderung und Herausforderung

Zusammenfassung des Expertentreffens vom 8. Oktober 2015, Wien*

M. Hülsmann, J. M. Preinreich

Vorsitz: Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, MUW

Teilnehmer: Priv.-Doz. Dr. Christopher Adlbrecht, MBA, Krankenhaus Hietzing, Wien; Prim. Dr. Hans Altenberger, SKA-RZ Großgmain; Prof. Dr. C. E. Angermann, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Würzburg; OA Dr. Armin Böhrer, MSc, LKH Krems; OA Wilhelm Grander, Landeskrankenhaus Hall in Tirol; OA Dr. Wolfgang Cozzarini, Intern. Gruppenpraxis, Stockerau; OA Dr. Gabriele Jakl, Wilhelminen-Spital Wien; OA Priv. Doz. Dr. Deddo Mörtl, Landeskrankenhaus St. Pölten; OA Dr. Susanne Reiter-Malmqvist, SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; Dr. Steffen Mark Sonntag, Gesellschaft für Patientenhilfe DGP mbH, München

Die Betreuung von Patienten mit Herzschwäche ist eine tägliche Herausforderung, denn schätzungsweise jeder 30. Österreicher leidet an einer Herzinsuffizienz unterschiedlichen Ausmaßes und dieser Anteil wird sich mit weiter steigender Lebenserwartung erhöhen, da mehr als 80 % der Herzinsuffizienz-Patienten in Europa über 65 Jahre alt sind. Zurzeit liegt die Prävalenz in Österreich bei ca. 300.000 und in Deutschland bei etwa 1,8 Millionen Personen, Tendenz weiter steigend. Die 5-Jahres-Mortalität nach Diagnosestellung beträgt 50–80 %, damit ist die Herzinsuffizienz maligner als viele Krebsformen.

Die Hospitalisierungsrate liegt bei 3,1/1000 Einwohnern und der Kostenanteil bei 2 % der Gesundheitsausgaben. Bezogen auf die Einzelperson liegt das Risiko einer 40-Jährigen, irgendwann in ihrem Leben an Herzinsuffizienz zu erkranken, bei 20 %, bei einer 55-Jährigen liegt es bereits bei 30 %. Bei Personen > 65 Jahren ist Herzinsuffizienz die häufigste Ursache für eine stationäre Aufnahme.

Die 2012 erschienenen ESC-Richtlinien zur Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz ließen die Hoffnung aufkommen, dass bei richtiger und konsequenter Anwendung bewährter und neuer Therapien eine substanzielle Verminderung des Mortalitätsrisikos und eine Verbesserung der

Lebensqualität der betroffenen Patienten möglich ist. Adäquate Guideline-konforme Therapie kann die Lebenserwartung von Patienten mit Herzinsuffizienz verdoppeln [1].

■ Die Therapielücke bei Herzinsuffizienz

Obwohl zahlreiche Medikamente und sehr gute Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen, hat dies jedoch nichts an der Tatsache geändert, dass die in klinischen Prüfungen erzielten positiven Behandlungsergebnisse bei Herzinsuffizienz in der Praxis bei Weitem nicht umgesetzt werden konnten. Das gilt auch für Österreich: Analysen aus dem Österreichischen Herzinsuffizienzregister zeigen, dass 64 % der Patienten nicht einmal die Hälfte der in den Leitlinien vorgesehenen Medikamenten-Dosierung erhalten, also deutlich untertherapiert sind. Angesichts einer zunehmenden Zahl von Herzinsuffizienz-Patienten und der Option, bei adäquater Therapie die Zahl der Komplikationen, Spitalsaufnahmen und Todesfälle beeindruckend zu reduzieren, fordern Experten Versorgungsstrukturen, die sicher stellen, dass diese Studienergebnisse auch in die Praxis erreicht werden.

Die „Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz“ der österreichischen kardiologischen Gesellschaft weist darauf hin, dass die dokumentierten Therapielücken weder mit Unwillen noch Unwissenheit der Behandler, sondern vielmehr mit strukturellen Problemen zu tun haben: Derzeit ist die für diese komplexe Erkrankung

benötigte engmaschige Betreuung der Betroffenen nicht gegeben. Wie diese zukünftig erreicht werden kann, wird ein in Finalisierung befindliches Positionspapier der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz aufzeigen.

■ Diskrepanz zwischen Studien und Praxis

Die vorgegebene Problematik liegt auf der Hand: In der Indikation Herzinsuffizienz stehen den Daten aus klinischen Prüfungen, die eine beeindruckende Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität gezeigt haben, Daten aus der Praxis gegenüber, bei denen nicht annähernd so gute Behandlungsergebnisse erzielt wurden. Dass die heute machbaren Therapieerfolge in der Praxis nur schwer umsetzbar sind, hat sich bereits in den klinischen Prüfungen abgezeichnet. Analysen aus dem ESC-HF Long-Term Register zum Beispiel belegen, dass, wenn eine individuell abgestimmte Dosistitration vorgesehen war, die optimale Dosierung der jeweils untersuchten Substanzen auch im Studien-Setting selten erreicht wurde, in vielen Fällen wurde nicht einmal die maximal verträgliche Dosis erreicht. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass die Umsetzbarkeit eines Richtlinien-adhärenenten Vorgehens in der klinischen Praxis bei der Erstellung von Guidelines immer in Betracht gezogen werden sollte [2].

Auch jüngst publizierte Daten aus Österreich bestätigen die enge Verknüpfung von Versorgung und Krankheitsverlauf: Leitlinienkonforme medikamen-

* Nachdruck aus dem Positionspapier „Disease Management bei Herzinsuffizienz“, mit freundlicher Genehmigung der Evolantis IT-Solutions GmbH.

Tabelle 1: Therapieschema – Empfehlungen zur Pharmakotherapie und zum holistischen Management bei Herzinsuffizienz. Erstellt nach Daten aus [1].

Empfehlung	Zielgruppe und Rationale	Klasse	Level
Regelmäßiges aerobes Training	Bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz (HF-REF und HF-PEF) zur Verbesserung der funktionellen Kapazität und Symptomatik	I ^a	A ^b
Multidisziplinäres Managementprogramm	Bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz (HF-REF und HF-PEF) zur Verminderung der Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	I	A

^a Klasse I: Es besteht Evidenz und/oder allgemeiner Konsens, dass die empfohlene Behandlung/Vorgehensweise vorteilhaft, nützlich und wirksam ist.

^b Level A: Die empfohlene Behandlung/Vorgehensweise resultiert aus Daten von mehreren randomisierten klinischen Prüfungen oder Meta-Analysen

Tabelle 2: Wichtige Charakteristika und Komponenten eines DMP (Disease-Management-Programm) für Patienten mit Herzinsuffizienz. Erstellt nach Daten aus [1].

Das DMP soll	– multidisziplinär angelegt sein – auf symptomatische Hochrisikopatienten abzielen – von kompetentem professionell ausgebildetem Personal betrieben werden
Das DMP ermöglicht	– optimiertes medizinisches und apparatives Management – adäquate Patientenschulung speziell ausgerichtet auf Adhärenz und Self-Care – Einbeziehung der Patienten in das Monitoring der Symptome und die Anpassung des Diuretikagebrauchs – Follow-up nach Spitalsentlassung (Ambulanztermine und/oder Hausbesuche, telefonisch oder durch Remote-Monitoring) – grundsätzlich vermehrter Zugang zur Gesundheitsversorgung (z. B. Telefonkontakt) – erleichterter Zugang zur Gesundheitsversorgung während Dekompensationsepisoden – Evaluation und angemessene Intervention insbesondere bei Veränderungen des Körpergewichtes (Gewichtszunahme), des Ernährungsstatus, des funktionellen Status, der Lebensqualität und der relevanten Laborparameter – Zugang zu erweiterten Behandlungsoptionen – Angebot des psychosozialen Supports an Patienten, Familie und Pflegepersonen

töse Therapie und intensivere ärztliche Versorgung korrelierten mit einem verbesserten Überleben. Zu diesem Ergebnis kam eine an 36.829 wegen Herzinsuffizienz hospitalisierten Patienten durchgeführte Studie. Adhärenz zur Medikation (analysiert aus Verschreibungsdaten von 13 Sozialversicherungsträgern) und vermehrte Inanspruchnahme nicht-medikamentöser medizinischer Versorgung („non-drug-medical-care“, NDMC) gingen mit einer geringeren Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate einher, wenngleich sich auch in dieser Studie zeigte, dass die Adhärenz zu den drei Hauptsubstanzgruppen gering war: Sie betrug 49,3 % für ACE-Hemmer + Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, 40,4 % für Betablocker und 16,1 % für Aldosteronrezeptorantagonisten [3].

Analysen aus dem österreichischen Herzinsuffizienzregister zeigen ebenfalls den positiven Zusammenhang zwischen Therapietreue und Rehospitalisierungs-freiem Überleben.

Holistisches Patientenmanagement

In den aktuellen Europäischen Guidelines wird auf die Problematik der Dis-

krepanz zwischen den in Studien mit enger Patientenführung erzielbaren Erfolgen und dem ungünstigen Outcome im klinischen Alltag eingegangen und ein „Holistisches Patientenmanagement“ gefordert, das Belastungstraining, multidisziplinäres Management, Monitoring und Palliativmaßnahmen für Patienten mit Herzinsuffizienz subsumiert.

Zentrale Bedeutung kommt unter dem Aspekt der optimierten Patientenbetreuung den multidisziplinären Disease-Management-Programmen (DMPs) zu, diese sind allerdings auch am schwierigsten umzusetzen.

In den ESC-Guidelines stellt der Einschluss von Patienten mit Herzinsuffizienz in ein DMP eine Klasse-1A-Indikation dar (Tab. 1). Die Charakteristika und Komponenten eines solchen Programms fasst Tabelle 2 zusammen [1].

■ Vorgestellte Disease-Management-Programme

Am 8. Oktober 2015 präsentierten Experten aus Österreich und Deutschland auf Einladung der Firma Merck bereits

laufende Programme aus diesen Ländern. Diskutiert und formuliert wurden auch Schlüsselanforderungen an funktionierende DMPs bei Herzinsuffizienz.

Zugang für alle Patienten

Als Leiter der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) formulierte **OA Priv. Doz. Dr. Deddo Mörtl** die Grundsatzanforderungen der ÖKG:

In Österreich sollen die Möglichkeiten für ein gemeinsames DMP geschaffen werden, in das die Schlüsselkriterien Support, Access und Evidence einfließen sollen. Support ist unter anderem durch die Europäischen Guidelines gegeben, die die Kriterien vorgeben. Besonders wichtig ist, dass alle Patienten mit Herzinsuffizienz gleichermaßen Zugang (Access) zu dem DMP haben. Außerdem soll das DMP evidenzbasiert sein, das heißt, seine Elemente sollen überprüfbar einen Nutzen gezeigt haben. Nach einer Analyse der Cochrane Collaboration waren insbesondere DMPs mit sogenannten „Case management Interventionen“ mit einem besseren Outcome verknüpft [4]. Ein DMP zur Verfügung zu haben, ist daher eine unbe-

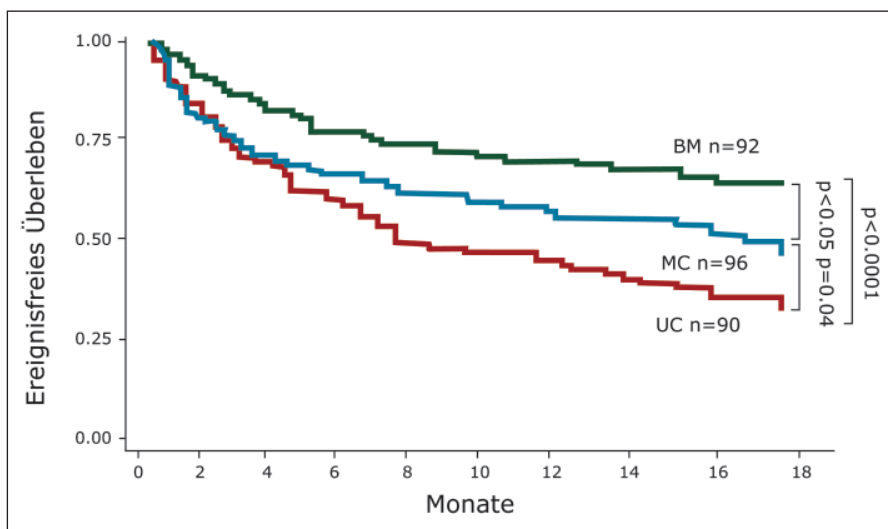


Abbildung 1: Verlauf des kombinierten Endpunktes Zeit bis Tod jeder Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz über 18 Monate in 3 verschiedenen Nachsorgeprogrammen. Aus [6], mit Genehmigung der Cambridge University Press. UC: usual care; MC: multidisziplinäres Disease-Management-Programm; BM: intensives Patientenmanagement mit frühzeitiger leitlinienkonformer Auftitration der Medikation „on top“ des multidisziplinären Disease-Management-Programmes.

dingte Anforderung für die Betreuung von Herzinsuffizienz-Patienten.

In Österreich und Deutschland stehen zurzeit regionale DMPs zur Verfügung. Die Evidenz ihres Nutzens ist generell nachgewiesen. Dabei wurde nach zwei Ansätzen vorgegangen: Es wurden klinische Prüfungen zu einem DMP durchgeführt oder es wurde ein installiertes DMP einer (vergleichenden) Bewertung unterzogen.

In einer österreichischen prospektiv randomisierten Pilotstudie [5] wurden Herzinsuffizienzpatienten nach Hospitalisierung einem intensiven Patientenmanagement mit Auftitration der Medikation, einem multidisziplinären Disease Management Programm oder der Normalbetreuung zugeführt. Die drei Gruppen unterschieden sich signifikant in der Erreichung der Zieldosis der Tripletherapie (Betablocker, ACE-Hemmer und Mineralokortikoidrezeptorantagonist) sowie in der Zeitdauer zur Rehospitalisierung und im kombinierten Endpunkt (Mortalität und Rehospitalisierung). Außerdem verursachte das intensive Patientenmanagement deutlich weniger Kosten [6] als die beiden anderen Betreuungsschemata (Abb. 1).

Frühes Hinschauen macht sich bezahlt

Prof. Dr. med. Christiane Angermann stellte das deutsche – seit 10 Jahren laufende – HeartNetCare-HF®-Programm vor, in dem ein interdisziplinäres Netz-

werk von Monitoring, Schulung und Auftitration der Herzinsuffizienz-Medikamente zentrales Element des DMP ist. Das Telefon-Monitoring im HeartNetCare-HF®-Programm erfolgt durch speziell geschultes Pflegepersonal, die den Patienten auf der Station erstmals kennen lernen und schulen.

Es zeigte sich, dass zunächst (nach 6 Monaten) zwar die Rate der Rehospitalisierungen in der Gruppe mit Disease Management Programm etwas höher (34 vs. 31 %) war, das Risiko für die „all-cause-mortality“ aber um 39 % vermindert war. Frühes Hinschauen, das eventuell auch Grund der vermehrten Rehospitalisierung in der Anfangsphase war, machte sich jedoch bezahlt: Nach der 6-monatigen umfassenden Disease-Management-Phase erfolgte eine 12-monatige Follow-up-Phase. Hier zeigte sich, dass der Bonus der intensiven frühzeitigen Disease-Management-Phase in der nachfolgenden Selbst-Management-Phase erhalten blieb: Die relative Risikoreduktion für Mortalität und Hospitalisierung betrug beachtliche 39 % [7].

Aus diesen Erfahrungen heraus überlegt man in Deutschland eine Versorgung aller Herzinsuffizienzfälle (akute und chronische Herzinsuffizienz) in Heart-Failure-Units, in denen die Patienten eine individualisierte und integrierte sektorenübergreifende Betreuung erfahren sollen. Eine Problematik ist allerdings die Erstattung der Kosten für die

Pflegepersonen durch die Kostenträger (Abb. 2).

Der Nachweis der Leistbarkeit eines DMP ist obligat

Von **Dr. Steffen Mark Sonntag** wurde das telebasierte deutsche CORDIVA-Programm vorgestellt, das von Krankenkassen finanziert wird: Die Patienten werden hauptsächlich vom Versicherer nach vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien in das Programm eingeschleust. Nach einem klinischen und psychosozialen Assessment werden die Patienten mittels Telekommunikation und Patientenbroschüren individualisiert nach Sprache, Geschlecht und Begleiterkrankungen geschult und beraten. Die Patienten werden von einem zentralen Servicecenter durch Pflegepersonen betreut. Über Telefon werden die im Remotemonitoring meist täglich durch die Patienten erhobenen Daten (Körpergewicht und selbst erhobene und beschriebene Symptome der Herzinsuffizienz) an das System weitergeleitet. Anhand von Entscheidungskriterien wird computergestützt ein Alarmsystem in Gang gesetzt, wenn die Daten eine Verschlechterung zeigen.

Dieses Programm zeigte ebenfalls eine deutliche Erhöhung der Lebenserwartung und über einen längeren Zeitraum betrachtet auch eine Ersparnis bei den Therapiekosten. Dieser erwartbare Effekt auf die Kosten sollte stets ins Treffen geführt werden, insbesondere weil die Leistbarkeit einer Leitlinien-konformen Therapie durch die Kostenträger immer wieder in Frage gestellt wird.

Das von **OA Dr. Armin Böhmer** betreute Kremser Modell fußt ebenfalls auf einer Widmung der Gesundheitsausgaben seitens der öffentlichen Hand: Es wurde zunächst vom niederösterreichischen Reformpoolprojekt „Kardiologische Versorgung“ getragen und ist seit 2009 regelfinanziert, um Telemonitoring zu evaluieren. Im Wesentlichen handelt es sich um ein „Telenursing“ in Verbindung mit der Betreuung in der Herzinsuffizienzambulanz. Hauptsächlich werden ambulante und stationäre Patienten aus dem Krankenhaus Krems eingeschlossen. Nach einer Patientenschulung erfolgen 1-monatlich einfache klinische Kontrollen (zur Aufnahme nach 3 und 6 Monaten ausführliche Kontrollen), dazwischen gesetzt ist das

„Telenursing“, das bis zum 9. Monat fortgesetzt wird. Die Leitlinien-konforme Therapie (ACE-Hemmer und Beta-blocker) konnte in der betreuten Gruppe (von 62 auf 88 % bzw. von 50 % auf 85 %) gesteigert werden, das NYHA-Stadium und die Mortalität (im Vergleich zur unbetreuten Gruppe) verringerten sich. Auch in diesem Modell blieben die Werte nach Betreuungsende stabil, was die Nachhaltigkeit der frühen intensiven Maßnahmen verdeutlicht. Die verminderte Hospitalisierungsrate führte zu einer deutlichen Kosteneinsparung von etwa 1400 Euro pro Patient. Außerdem wurden 2/3 der Devices (ICD, CRT) eingespart [8].

Hausbesuch oder Telefonat – die Pflegeperson ist von zentraler Bedeutung

In **Salzburg** ist seit Jahren eine landesweite Betreuung durch das „Kardiomobil“ etabliert. Hier erfolgt die Anweisung der Patienten durch die Krankenhäuser an ein „Home-based-Nursing“. Telemonitoring und telefonbasiertes Nursing unterstützen diese Versorgung. Die gebirgige geographische Lage des Landes Salzburg bedingt eine dezentrale Stationierung der Pflegepersonen. Das Pflegepersonal nimmt eine zentrale Rolle als Mittler zwischen Patienten, Hausärzten und Kardiologen ein. Sie überwachen nicht nur die Implementierung der Herzinsuffizienz-Therapie, sondern koordinieren und schulen die Patienten und organisieren das gesamte medizinische und soziale Umfeld der Patienten, wie Zahnarztbesuche, psychologische Betreuung oder Essen auf Rädern. Zur Datenerfassung wird das iPad verwendet, das eine Telekommunikation ermöglicht, wenn die Pflegeperson sich wieder im Fernmelde-Sendebereich befindet. Bei einer Patientenzahl von 200 sind etwa 500 Hausbesuche pro Jahr erforderlich. Bei einer Evaluation zeigte auch dieses Programm in der betreuten Gruppe eine geringere Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate.

Beim HerzMobil-Projekt in **Tirol** selektiert der KH-Arzt die geeigneten Patienten und weist sie der speziell ausgebildeten „Heartfailure-Pflegeperson“ zu, die noch am Zentrum die erste Einschulung des Patienten durchführt. Die Patienten werden mit einer Telemonitoring-Einheit bestehend aus Waage, Blutdruckmessgerät und Smartphone mit NFC

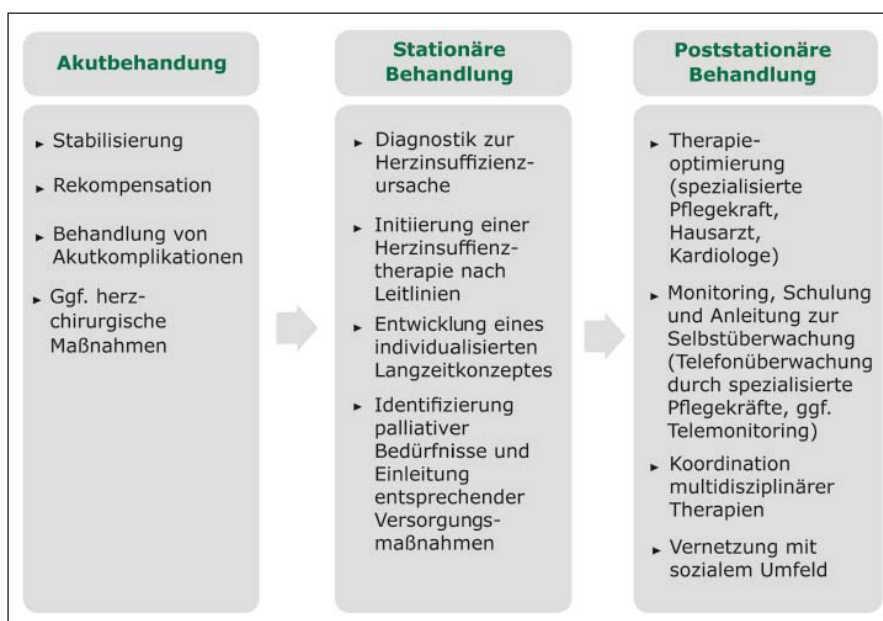


Abbildung 2: Individualisierte und integrierte sektorenübergreifende Betreuung für Patienten mit Herzinsuffizienz. Konzept eines ganzheitlichen Versorgungskontinuums von der Akutbehandlung bis zur poststationären Langzeittherapie bei Herzinsuffizienz. Nachdruck aus [Feldmann C, Angermann C. E. et al., Ganzheitliche Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Der Internist 2014; 676–86] mit Genehmigung von Springer.

(„near field communication“) ausgestattet. Täglich werden Gewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Medikamenteneinnahme erfasst und mittels Bluetooth an einen zentralen Server übertragen. Kommt es zu Abweichungen, wird ab einem bestimmten Grenzwert der regional festgelegte Netzwerkarzt mittels SMS oder E-Mail informiert. Dieser kann über einen gesicherten Zugriff die Messwerte in einem Web-Portal einsehen und unmittelbar über die HerzMobil-App oder über die Vermittlung durch die Herzinsuffizienz-Pflegeperson mit einer Therapieanpassung reagieren. Die Netzwerkärzte sind speziell auf Herzinsuffizienz geschulte, niedergelassene Internisten oder Allgemeinmediziner. Sie betreuen den Patienten nur in Bezug auf die Herzinsuffizienz-Thematik, die andere medizinische Versorgung verbleibt beim Hausarzt. Die Patienten werden daheim von der Herzinsuffizienz-Pflegeperson besucht, die z. B. das Selbstmonitoring überprüft oder eine notwendige Medikamentenauf titration überwacht. Die Betreuung erfolgt also vorrangig durch Netzwerkarzt und Pflegepersonal.

Auch in **Wien** wurde ein Projekt zur integrierten Versorgung bei Herzinsuffizienz gestartet. Es wird von der Wiener Gebietskrankenkasse und der Stadt Wien gemeinsam getragen und ermöglicht neben der routinemäßigen ärztlichen Versorgung eine professionelle

Betreuung und Beratung der Patienten zu Hause. Mobile Schwestern der Hauskrankenpflege betreuen nach Herzinsuffizienzschulung die Patienten vor Ort und sind das Bindeglied zwischen Arzt und Patient.

■ Kernpunkte eines Disease-Management-Programms

Die Expertenrunde betonte, dass eine Bewusstseinsbildung über die hohe Malignität, Häufigkeit und Kostspieligkeit der Herzinsuffizienz notwendig ist – ist doch die Mortalität bei Herzinsuffizienz im ersten Monat nach der letzten Hospitalisierung etwa 7-fach erhöht und fällt im 2.–3. Monat auf das 5-fache Risiko ab. Nach einem Jahr besteht ein etwa 2-faches Risiko an Herzinsuffizienz zu versterben. Aufgrund dieses Verlaufes hat ein Disease-Management-Programm dann den größten Nutzen, wenn frühzeitig nach Entlassung aus dem Krankenhaus Maßnahmen gesetzt werden (Abb. 3) [9].

Mit vielen Komorbiditäten steigt die Rate der Mortalität und der Rehospitalisierungen. Anhand der Komorbiditäten ist der weitere Krankheitsverlauf daher gut triagierbar.

Viele Begleiterkrankungen und auslösende nicht-kardiale Ursachen der Herzinsuffizienz machen den Kardiologen zum Hausarzt des Patienten, ein umfas-

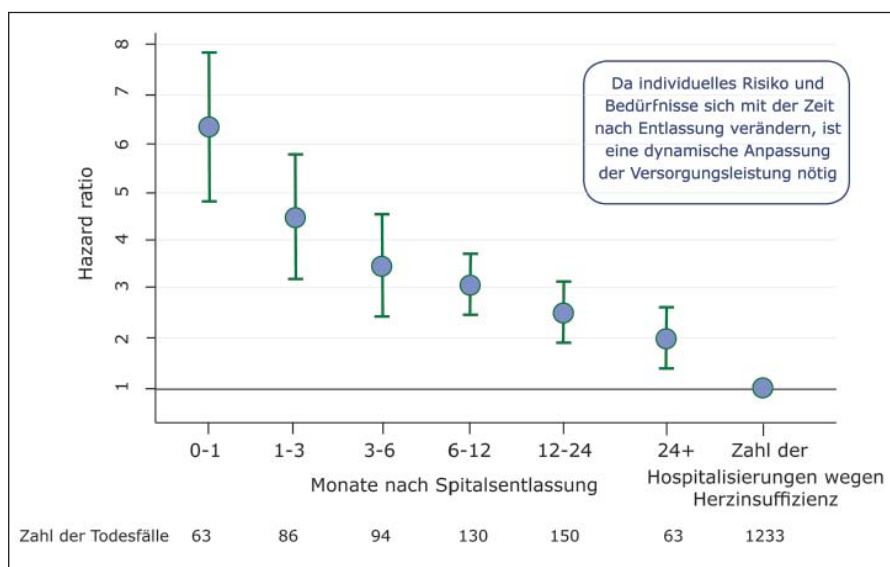


Abbildung 3: Risikoraten (mit 95%-CI) für Gesamt mortalität in der Zeit nach Spitalsentlassung (Spitalsaufenthalt mit Aufnahme diagnose Herzinsuffizienz) in der CHARM-Studie. Mod. nach [9], mit Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.

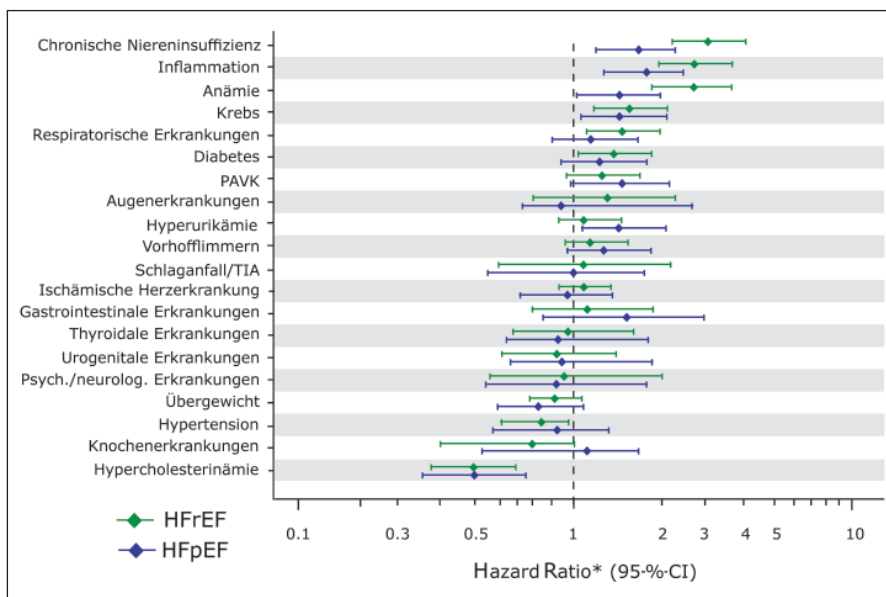


Abbildung 4: Register des Interdisziplinären Netzwerkes Herzinsuffizienz (n = 1054). Einfluss von Komorbiditäten und Komplikationen auf das Überleben bei erhaltener und bei reduzierter Herzinsuffizienz. Nachdruck aus [Feldmann C, Angermann C. E. et al., Ganzheitliche Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Der Internist 2014; 676–86] mit Genehmigung von Springer.

*Adjustiert für Alter und Geschlecht; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ventrikelfunktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ventrikelfunktion

sendes vernetztes Disease-Management ist daher geboten (Abb. 4).

Ziele eines DMP

Primäres Ziel eines Disease-Management-Programms ist es, Hospitalisierung und Mortalität zu vermindern. Die Verminderung der Hospitalisierungsrate wirkt sich sowohl auf die Lebensqualität des Patienten als auch auf die Gesundheitskosten positiv aus.

Zweites Ziel ist es, die Lebensqualität zu verbessern. Dies geschieht nicht nur über eine verminderte Hospitalisie-

rungsrate, sondern auch über eine verbesserte Mobilität des Patienten, die Möglichkeit, soziale Kontakte aufrecht zu erhalten oder sogar über das Programm erst solche Kontakte zu knüpfen.

Welcher Patient ist geeignet?

Primär stellt sich die Frage, welche Patienten in ein Disease-Management-Programm eingeschlossen werden sollen. Unter dem Aspekt, dass Mortalität und Hospitalisierung wichtige Endpunkte der Erkrankung sind, sind primär Herzinsuffizienz-Patienten nach Hospitalisierung, also Hochrisikopatienten,

in das DMP einzuschließen. Der noch nicht therapieoptimierte Patient und auch das BNP/NT-BNP könnten als Aufnahmekriterium herangezogen werden. Die Meinungen, wer der „richtige“ Patient für ein DMP ist, gehen auseinander: Einig ist man sich, dass Herzinsuffizienzpatienten nach Hospitalisierung und nachfolgender Entlassung am meisten von einem solchen Programm profitieren können. Neben den eindrücklichen Therapieerfolgen bei Start unmittelbar nach Spitalsentlassung sprechen auch die hohen Kosteneinsparungen dafür, diese Patienten als erste in ein DMP einzuschließen. Je nach Leistbarkeit kann in einem weiteren Schritt der Einschluss von Patientengruppen mit einem geringeren Risiko angedacht werden.

Tools eines erfolgreichen DMP

Drei Bestandteile sind unverzichtbar für ein erfolgreiches DMP: ein Herzinsuffizienz-kundiger Arzt, der die Therapiepläne erstellt, eine Pflegeperson, die den Patienten schult und mittels Telemonitoring oder bei einem direkten Besuch monitorisiert und eine begleitende Qualitätssicherung.

Von besonders positiver Wirkung auf die Compliance ist dabei der persönliche Kontakt des Arztes und der Pflegeperson zum Patienten. Die Pflegeperson ist der wesentliche koordinierende Teil in einem DMP. Sie hat einen relativ großen Handlungsspielraum, darf jedoch keinen Eingriff in die Therapievorschriftung machen, wobei auch hier unter bestimmten Voraussetzungen die Möglichkeit bestehen sollte, dem Patienten bei vom Arzt vorgeschriebenen Therapieoptimierungen zu helfen. Ein Qualitätssicherungsprogramm dient der Kontrolle der medizinischen Aspekte und der Kosten. Eckparameter der medizinischen Qualitätskontrolle sollte das Monitoring jedes einzelnen Patienten auf Lebensqualität und Leistungsfähigkeit (etwa mittels Fragebögen) sein.

Darüber hinaus sollte die Qualitätskontrolle Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten erfassen, dokumentieren, welche Medikamente in welcher Dosis verordnet werden, sowie die Notwendigkeit von Devices und das Monitoring des Handlungsablaufes (operationelles Vorgehen) erfassen. Liegen hier schlechte Ergebnisse vor, muss man gezielt in

die Tiefe gehen, um Schwachpunkte zu identifizieren.

Dauer und Kosten eines DMP

Nach heutigen Erkenntnissen sollte aufgrund des Krankheitsverlaufes zuerst eine intensive Betreuung im DMP erfolgen, dann kann bei Besserung des Status die Betreuung reduziert werden, sollte aber nicht komplett abgesetzt werden. Es sollte auf alle Fälle punktuell, eventuell telemedizinisch, nachbetreut werden.

Die Kosten für ein DMP werden von der Expertenrunde sehr unterschiedlich beziffert: Pro Patient und Jahr sind € 300 bis € 1000 zu veranschlagen. Diese sehr großen Unterschiede sind durch die unterschiedlichen Leistungsintensitäten erklärbar.

■ Zusammenfassung

Mit einer 5-Jahres-Mortalität von 50–80 % nach Diagnosestellung ist Herzinsuffizienz maligner als viele Krebsformen.

Einer zunehmenden Fülle von in klinischen Prüfungen hochwirksamen medikamentösen Therapien stehen mäßige Behandlungserfolge in der Praxis gegenüber.

Dieser Misserfolg liegt in der nicht richtlinienkonformen Therapie und mangelnden Auftitration der Medikamente.

Dies ist keineswegs durch Incompliance der Patienten oder ärztliche Unzulänglichkeiten erklärbar. Vielmehr muss das derzeitige Behandlungssystem bei diesen oft multimorbiden Patienten verbessert werden.

Disease-Management-Programme (DMP) bei Herzinsuffizienz führen nachweislich zu einer substantiellen Verbesserung der Eckparameter Morbidität, Hospitalisierung und Mortalität und haben deshalb in den Europäischen Guidelines eine Klasse-IA-Empfehlung.

In Österreich soll allen Herzinsuffizienz-Patienten die Möglichkeit geboten werden, an einem DMP teilzunehmen.

Der Einschluss sollte möglichst frühzeitig nach Spitalsentlassung erfolgen und der Patient in einem sicheren Netzwerk von Ärzten und Pflegepersonen, unterstützt von telemedizinischen Einrichtungen, betreut und in Self-Care geschult werden.

Dass DMPs bei Herzinsuffizienz nicht nur Morbidität und Mortalität senken, sondern auch kostensparend sind, zeigen regional zum Teil seit Jahren bewährte Programme.

Literatur:

1. McMurray JJ, et al. 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; 33: 1787–847.

2. Maggioni AP, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2013; 15: 1173–84.

3. Marzluft BA, et al. Influence of drug adherence and medical care on heart failure outcome in the primary care setting in Austria. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015; 24: 722–30.

4. Takeda A, et al. Clinical service organisation for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2012; 9: CD002752.

5. Berger R, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 645–53.

6. Moertl D, et al. Cost-utility analysis of nt-probnp-guided multidisciplinary care in chronic heart failure. Int J Technol Assess Health Care 2013; 29: 3–11.

7. Angermann CE, et al. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. Circ Heart Fail 2012; 5: 25–35.

8. Böhmer A, et al. Das "Kremser Modell": Erfolgreiches Disease-Management zur Betreuung von Patienten mit Herzinsuffizienz. J Kardiologie 2011; 18: 299–306.

9. Solomon SD, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. Circulation 2007; 116: 1482–7.

Korrespondenzadressen:

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann
Universitätsklinik für Innere Medizin II/
Abteilung für Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: martin.huelsmann@meduniwien.ac.at

Dr. Jasmina M. Preinreich
Med.-wiss. Konsultantin
A-3400 Klosterneuburg, Seitweg 32
E-Mail: jasmina.preinreich@aon.at

■ Kommentare der Experten

„Im Zeitraum von 4 Wochen nach Hospitalisierung ist die Zahl der Rehospitalisierungen und Ereignisse am höchsten, also gehört der Patient hier abgeholt und in ein effektives Programm aufgenommen.“

– Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Universitätsklinik Innere Medizin II AKH Wien

„In unserem Salzburger Kardiomobilitätsprojekt betreuen wir seit mehr als 10 Jahren im gesamten Bundesland High-Risk-Patienten. Trotz der geographisch schwierigen Lage ist es uns möglich, eine direkte Betreuung der

Patienten durch unsere ‚Heart Failure Nurses‘ zu gewährleisten, wobei wir diese Betreuung durch Telemonitoring optimieren.“

– Prim. Univ.-Doz. Dr. Hans Altenberger, Rehabilitationszentrum Großmain, Salzburg

„Wir haben die Erfahrung gemacht, dass viele Ebenen der Versorgung kalte Füße bekommen, weil die Herzinsuffizienz so häufig, so maligne und so kostspielig ist. Bei einem Disease-Management-Programm zur Herzinsuffizienz sind nicht nur die chronische Herzinsuffizienz sondern

unbedingt Komorbiditäten, Palliativmedizin und die akute Herzinsuffizienz mitzubedenken.“

– Prof. Dr. med. Christiane E. Angermann, Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Universitätsklinikum Würzburg, Bayern

„In unserem Kremser Modell (Österreich), das seit 10 Jahren läuft, haben wir ein ‚Telenursing‘ installiert und legen besonderen Wert auf eine intensive Patientenschulung. Dies war mit einer deutlichen – leitlinienkonformen – Intensivierung der Medikamentenversorgung verbunden: 88 % (vs. 62 %)

der betreuten Patienten nahmen einen ACE-Hemmer, fast 85 % (vs. 50 %) einen Betablocker. Durch die verminderte Hospitalisierungsrate und -dauer wurde insgesamt eine Nettoeinsparung von knapp € 1400 pro Patient erzielt.“

– OA Dr. Armin Böhmer, MSc, Innere Medizin I Universitätsklinikum Krems, Niederösterreich

„Wir müssen beachten, dass wir es bei Herzinsuffizienz meist mit multimorbiden Patienten zu tun haben, unsere Herausforderung ist daher der koordinierte multidisziplinäre Zugang. Analog zum umfassenden Management des Patienten mit Diabetes muss der Patient mit Herzinsuffizienz in ein sicheres Netz von Ärzten, Krankenpflegern und Software eingebettet sein.“

– OA Dr. Wilhelm Grander, Innere Medizin, Landeskrankenhaus Hall/Tirol

„Ganz wichtig ist es, dem Patienten immer die Chance zu geben, ins Disease-Management-Programm zurückzukehren. Daher sollte bei jedem Patientenkontakt dieser Sachverhalt überdacht werden.“

– OA Dr. Wolfgang Cozzarini, Internistische Gruppenpraxis Stockerau, Niederösterreich

„Ziel der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der Österreichischen Kardiologi-

schen Gesellschaft ist es, allen in Frage kommenden Herzinsuffizienz-Patienten in Österreich die Möglichkeit der Einbindung in ein Disease-Management-Programm zu geben. Damit wird eine Klasse-IA-Empfehlung der Europäischen Guidelines erfüllt.“

– OA Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl, Innere Medizin 3, Universitätsklinikum St. Pölten, Niederösterreich; Leiter der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der ÖKG

„Wichtig ist die persönliche Zuwendung zum Patienten. Für unsere Patienten ist es ein besonderes Erlebnis und ein starker Ansporn, die empfohlenen Therapiemaßnahmen einzuhalten, wenn ‚der Doktor‘ persönlich bei ihnen anruft, sich nach ihrem Befinden erkundigt, für Fragen zur Verfügung steht und Tipps zum besseren Umgang mit der Erkrankung gibt.“

– OA Dr. Susanne Reiter-Malmqvist, Medizinische Abteilung 5, Sozialmedizinisches Zentrum Süd/KFJ, Wien

„Die enge Zusammenarbeit von Hausarzt, Facharzt, Krankenhaus und Patientenhilfe ist zur Zielerreichung unabdingbar notwendig. Unsere Beobachtungen über die Jahre zeigen allerdings, dass ein wichtiges Element der optimierten Patientenversorgung, nämlich die medikamentöse Therapie, in unserem Kollektiv und in Vergleichskollektiven denkbar schlecht

ist: Nur etwa 64 % der Patienten erhalten einen Betablocker, nur etwa 64 % einen ACE-Hemmer oder ARB, etwa 67 % bekommen ein Diuretikum verordnet.“

– Dr. Steffen Mark Sonntag, Gesellschaft für Patientenhilfe, DGPMbH, München

„In Österreich herrscht großer Aufholbedarf in Bezug auf Herzinsuffizienz Disease-Management-Programme um der Klasse-IA-Empfehlung der Europäischen Gesellschaft (ESC) gerecht zu werden.“

– Priv.-Doz. Dr. Christopher Adlbrecht, MBA, FHFA, Medizinische Abteilung 4, Krankenhaus Hietzing, Wien

„Die Wichtigkeit von Disease-Management-Programmen für Herzinsuffizienz-Patienten ist seit Jahren bestens belegt. Nun wird auch in Wien im Rahmen eines KAV-Projektes in Zusammenarbeit mit dem Fond Soziales Wien die Umsetzbarkeit der ambulanten Patientenbetreuung mit speziell geschulten Schwestern geprüft. Natürlich kann das nur in einem multidisziplinären Setting insbesondere unter Einbeziehung der Hausärzte erfolgen.“

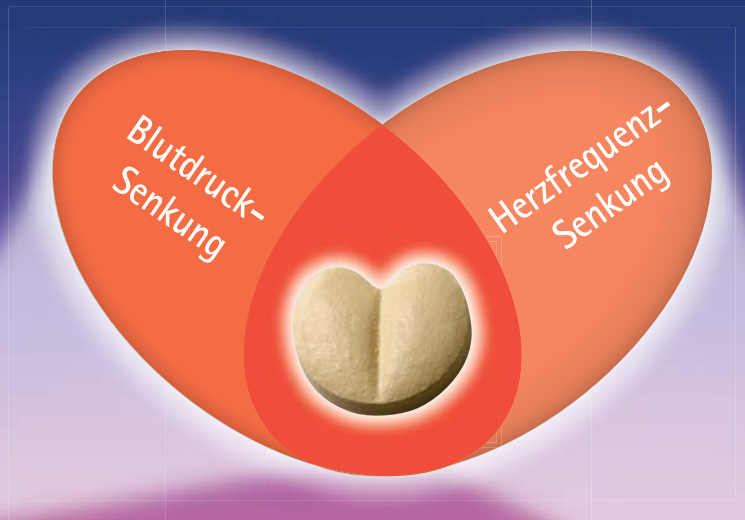
– OA Dr. Gabriele Jakl, Medizinische Abteilung 3, Wilhelminenspital, Wien

Auflösung der Fragen:

Richtige Antworten von Seite 18: 1a; 2a; 3a



Das Herz im Fokus



KURZFASSUNG DER FACHINFORMATION: Bezeichnung des Arzneimittels: Concor Cor 1,25 mg Filmtabletten, Concor Cor 2,5 mg Filmtabletten, Concor Cor 3,75 mg Filmtabletten, Concor Cor 5 mg Filmtabletten, Concor Cor 7,5 mg Filmtabletten, Concor Cor 10 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1,25/2,5/3,75/5/7,5/10 mg Bisoprolol Fumarat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optional zu Herzglykosiden. **Gegenanzeigen:** Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit: • akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert. • kardiogenem Schock • AV-Block II. oder III. Grades • Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) • sinuatrialem Block • symptomatischer Bradykardie • symptomatischer Hypotonie • schwerem Asthma bronchiale • schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndrom • unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4.) • metabolischer Azidose • Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, ATC Code: C07AB07. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Concor Cor 1,25 mg:** Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, vorverkleisterte Maisstärke, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Dimeticon, Talkum, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor Cor 2,5 mg:** Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor Cor 3,75 mg:** Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor Cor 5 mg:** Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor Cor 7,5 mg:** Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Concor Cor 10 mg:** Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. Tablettenüberzug: Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbabagasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** September 2015

Expertensymposium: Apixaban (Eliquis®): Sicherheitsprofil in der oralen Antikoagulation*

H. Leitner

Die Angst vor schweren Blutungsereignissen ist häufig ein Hindernis, bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern eine Schlaganfall-Prävention mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) durchzuführen. Das direkt wirksame, orale Antikoagulans Apixaban hat sich als effektiv in der Prävention von Schlaganfällen bei – im Vergleich zu VKA – geringerem Blutungsrisiko erwiesen.

Rund ein Fünftel aller Schlaganfälle ist mit Vorhofflimmern assoziiert [1]. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit für einen fatalen Ausgang bei durch Vorhofflimmern verursachten Schlaganfällen doppelt so hoch wie bei Schlaganfällen anderer Ursachen [2]. Orale Antikoagulation ist in der Lage, das jährliche Schlaganfallrisiko bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern dramatisch um mehr als 60 % zu senken [3, 4]. Trotzdem werden vor allem ältere Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern nicht adäquat mit oralen Antikoagulantien versorgt [5].

Grund für diese Unterversorgung sind vor allem Bedenken hinsichtlich des Blutungsrisikos unter einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA). So beträgt die jährliche Rate an intrakraniellen Blutungen unter VKA ca. 0,7 % [6]. Neue orale Antikoagulantien (NOAKs) weisen in der Schlaganfall-Prävention eine mit VKA-vergleichbare Effektivität, jedoch entsprechend Meta-Analysen ein um etwa 50 % geringeres Risiko für intrakranielle Blutungen auf [4]. Damit haben NOAKs auch in den internationalen Guidelines mittlerweile einen fixen Stellenwert in der

Schlaganfall-Prävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern [7]. „Seit die diesbezüglichen Guidelines publiziert sind, beobachten wir einen Trend, wonach mehr Patienten mit Vorhofflimmern eine orale Antikoagulation erhalten“, berichtet **Prof. Paulus Kirchhof**, University of Birmingham Center for Cardiovascular Sciences, Birmingham, (UK). Während in GARFIELD (Global Anticoagulant Registry in the FIELD – Atrial Fibrillation) in den Jahren 2009–2011 nur rund 65 % der Patienten mit einer Indikation für orale Antikoagulation diese auch erhielten [8], waren es in PREFER in AF (PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation) im Zeitraum Jänner 2012 bis Jänner 2013 bereits über 85 % [9].

■ Reduktion des Blutungsrisikos

„Ziel einer optimalen Antikoagulation ist es, das Gleichgewicht zwischen zu wenig Antikoagulation, was mit einer Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist, und zu viel, einhergehend mit einer Erhöhung des Blutungsrisikos, zu finden“, sagt **Prof. Stefan Hohnloser**, Universitätsklinikum Frankfurt (D). Das zu erwartende Blutungsrisiko unter VKA-Therapie ist ein wesentlicher Grund dafür, dass viele Patienten keine adäquate Schlaganfallprophylaxe erhalten [10]. Real-World-Daten von mehr als 125.000 Patienten mit Vorhofflimmern und Warfarin-Therapie haben gezeigt, dass innerhalb von fünf Jahren 8,7 % wegen einer schweren Blutung hospitalisiert werden mussten [11].

Eine Meta-Analyse der Studiendaten zu den derzeit verfügbaren NOAK hat gezeigt, dass NOAK – als Gruppe betrachtet – gegenüber Warfarin ein deutlich besseres Nutzen-Risiko-Profil mit weniger Schlaganfällen, weniger intrakraniellen Blutungen und geringerer Mortalität haben [4]. Die einzelnen Substanzen haben jedoch gegenüber Warfa-

rin durchaus unterschiedliche Profile gezeigt.

So konnte etwa in der ARISTOTLE-Studie für Apixaban eine signifikante Überlegenheit gegenüber Warfarin hinsichtlich der Schlaganfallprävention, sowie eine signifikante 31%ige relative Reduktion der Inzidenzrate einer schweren Blutung gezeigt werden [12]. Die Reduktion des Blutungsrisikos machte sich insbesondere auch in der geringeren Inzidenz intrakranieller Blutungen bemerkbar: Die relative Risikoreduktion lag hier bei 58 % ($p < 0,001$). „Die Patientenpopulation in ARISTOTLE umfasste sowohl Patienten mit hohem als auch solche mit niedrigerem Schlaganfallrisiko, wodurch die Daten gut auf den klinischen Alltag anwendbar sind“, so Prof. Hohnloser.

In der ARISTOTLE-Studie wurde Apixaban mit dem VKA Warfarin verglichen. Apixaban zeigte eine signifikante Reduktion schwerer Blutungen um 31 % (2,13 % vs. 3,09 % pro Jahr; $p < 0,001$).

Diese Resultate bestätigen, dass Apixaban bei hoher Wirksamkeit gleichzeitig auch ein gutes Sicherheitsprofil für die Patienten bietet.

Eine Analyse wurde unter Verwendung der US-Datenbank Truven MarketScan® Commercial and Medicare durchgeführt und betrachtete 29.338 NVAf-Patienten (Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern), bei denen zwischen dem 1. Jänner 2013 und dem 31. Dezember 2013 mit einer Therapie mit Antikoagulantien neu begonnen wurde. Insgesamt erhielten 2402 (8,19 %) Patienten Eliquis®, 4173 (14,22 %) Dabigatran, 10.050 (34,26 %) Rivaroxaban und 12.713 (43,33 %) Warfarin.

Diese retrospektive Auswertung von Daten aus dem klinischen Therapiealltag aus den USA zeigte für nvVHF-Patienten, bei denen eine Therapie mit Apixaban neu begonnen wurde, eine

* **Quelle:** „Exploring the universe of oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation: continuing the journey“ und „Navigating the universe of anticoagulation in stroke prevention and venous thromboembolism“. Satellitensymposien von Pfizer/BMS im Rahmen des ESC-Kongresses, 30. 8. und 31. 8. 2015, London, UK.

signifikante Reduktion des Risikos für schwere Blutungen versus Patienten, die neu auf Warfarin eingestellt wurden [13].

Diese Ergebnisse ergänzen somit die guten Sicherheitsdaten aus der ARISTOTLE-Studie [13].

■ Vorteile auch bei Risikogruppen

Zwei Patientengruppen mit Vorhofflimmern – Hochbetagte sowie Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion – verdienen aufgrund ihres generell erhöhten Blutungsrisikos besondere Beachtung. Eine Subanalyse aus ARISTOTLE hat gezeigt, dass auch bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren (31 % der Schlaganfallpopulation) sowohl das gesamte Blutungsrisiko als auch das Risiko für eine schwere sowie für eine intrakranielle Blutung unter Apixaban geringer war als unter Warfarin, auch wenn diese Patientengruppe insgesamt ein höheres Blutungsrisiko hatte als jüngere Patienten [14].

Die Auswertung der Daten von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in ARISTOTLE hat ergeben, dass die überlegene Sicherheit von Apixaban gegenüber Warfarin, gemessen an der Inzidenz schwerer Blutungen, von der Nierenfunktion unabhängig war. Wiederum hatten jedoch Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion insgesamt ein höheres Blutungsrisiko also solche mit normaler GFR [15].

Schwere Blutungen sind häufig mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. „Es hat sich gezeigt, dass bei einer schweren Blutung unter Apixaban das Mortalitätsrisiko keineswegs höher war als bei Patienten, bei denen die schwere Blutung unter Warfarin auftrat“, berichtet Prof. Hohnloser. Durch die insgesamt geringere Inzidenzrate schwerer Blutungen traten in ARISTOTLE unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin damit auch nur halb so viele schwere Blutungen mit Todesfolge (innert 30 Tagen) auf wie unter Warfarin [16].

■ Die Patientenperspektive

Wie das GARFIELD-Register gezeigt hat, wurde die Entscheidung gegen eine Antikoagulation bei nicht-valvulärem

VHF in knapp 50 % der Fälle vom behandelnden Arzt unter anderem wegen Befürchtungen hinsichtlich des Blutungsrisikos, des Sturzrisikos des Patienten oder fraglicher Compliance getroffen [8]. Eine Befragung von Patienten mit Vorhofflimmern hat einerseits gezeigt, dass 12 % der Patienten jegliche Antikoagulation ablehnten. Gleichzeitig waren sie im Durchschnitt bereit, 4,4 schwere Blutungsereignisse zu akzeptieren, wenn durch die Antikoagulation ein Schlaganfall verhindert werden kann [17]. „Die Berücksichtigung der Patientenperspektive ist wichtig, um die Adhärenz zur Therapie zu verbessern. Oft gehen die Wahrnehmungen der Versreiber und der Patienten in Hinblick auf eine Therapieentscheidung jedoch auseinander“, so Prof. John Camm, St. George's University Hospitals, London (UK).

Der Frage, ob sich durch ein intensives Informations- und Aufklärungsprogramm die Therapietreue zu einer Apixaban-Behandlung steigern lässt, ist die AEGEAN-Studie nachgegangen [18]. Dabei erhielten Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern entweder die übliche Information über eine Apixaban-Therapie oder wurden zusätzlich in ein Programm zur Verbesserung der Therapietreue aufgenommen. Dazu gehörten Broschüren mit Informationen über Vorhofflimmern, Antikoagulation und Schlaganfall-Prävention, darüber hinaus standen Erinnerungs-Tools wie SMS-Erinnerungen, eine Smartphone-App sowie ein Schlüsselring mit Alarmfunktion zur Verfügung. Weiters hatten die Patienten im Zusatzprogramm Zugang zu einer virtuellen Klinik, in der sie mit Betreuungspersonal Kontakt halten konnten. Primärer Endpunkt war die Adhärenz nach 24 Wochen, gemessen mit einer „elektronischen“ Packung. Das Ergebnis: Mit 88–89 % hat die Datenauswertung eine sehr hohe Adhärenz für die Apixaban-Therapie ergeben, wobei zwischen „Standard of Care“ und intensiver Therapiebegleitung kein Unterschied gezeigt wurde.

Literatur:

1. Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005; 36: 1115–9.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the

Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.

3. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
5. Lip GYH, Laroche C, Dan GA, et al. „Real-world“ antithrombotic treatment in atrial fibrillation: The EORP-AF pilot survey. *Am J Med* 2014; 127: 519–29.
6. Mant J, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 493–503.
7. Kirchhof P, Curtis AB, Skanes AC, et al. Atrial fibrillation guidelines across the Atlantic: a comparison of the current recommendations of the European Society of Cardiology/ European Heart Rhythm Association/ European Association of Cardiothoracic Surgeons, the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society, and the Canadian Cardiovascular Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 1471–4.
8. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. GARFIELD Registry Investigators. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. *PLoS One* 2013; 8: e63479.
9. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events–European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16: 6–14.
10. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, et al. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006; 37: 1075–80.
11. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Helliings C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ* 2013; 185: E121–7.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
13. Lip GYH, et al. Real world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients newly initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or warfarin. Poster-präsentation P6217, ESC Congress 2015, London, UK.
14. Halvorsen S, Atar D, Yang H. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1864–72.
15. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821–30.
16. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2141–7.
17. Lahaye S, Reggala S, Lacombe S, et al. Evaluation of patients' attitudes towards stroke prevention and bleeding risk in atrial fibrillation. *Thromb Haemostasis* 2014; 111: 465–73.
18. Montalescot G, et al. Assessment of an education and guidance program for apixaban adherence in non-valvular atrial fibrillation: the randomized AEGEAN study. Presented at ESC Congress 2015, London, UK.

Korrespondenzadresse:
Mag. Harald Leitner
E-Mail: hl@teamword.at

432AT15PR11903-01 (11/2015)
ELI-101-15/19.10.2015

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes

Zinman B et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.

Einleitung

Diabetes mellitus Typ 2 ist einer der wesentlichsten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, diese sind bei Diabetespatienten die führende Todesursache. Dementsprechend ist die Kontrolle des kardiovaskulären Risikos ein zentrales Ziel im Management von Diabetes. Bislang konnte jedoch keine überzeugende Evidenz dafür erbracht werden, dass die Blutzuckersenkung zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Tod führt. In der EMPA-REG OUTCOME-Studie wurden die Effekte des SGLT2-Hemmers Empagliflozin (Jardiance®) auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität mit jenen einer Standardtherapie verglichen.

Empagliflozin senkt sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie den HbA_{1c}-Wert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, einschließlich jener Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz der Stadien 2 und 3a. Darüber hinaus ist die Therapie mit dem SGLT2-Hemmer mit einer Reduktion des Körpergewichts und des Blutdrucks assoziiert, ohne dass die Herzfrequenz erhöht wird. Empagliflozin wirkt sich auch günstig auf Marker der arteriellen Steifigkeit und des vaskulären Widerstandes sowie auf viszerale Adipositas, auf Albuminurie und die Harnsäure aus.

Studiendesign

Bei EMPA-REG OUTCOME handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der Patienten mit Typ-2-Diabetes 1× tägl. Empagliflozin 10 mg oder 25 mg bzw. Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie erhielten. Der zusammengesetzte primäre Endpunkt bestand aus Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlichem Myokard-

infarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall. Insgesamt 7020 Teilnehmer wurden im Rahmen dieser Studie behandelt und deren Daten in die primäre Analyse aufgenommen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 2,6 und die Beobachtungszeit 3,1 Jahre.

Ergebnisse

Der primäre Endpunkt trat in den beiden gepoolten Empagliflozin-Gruppen signifikant seltener auf als im Placeboarm (10,5 % vs. 12,1 %; $p < 0,001$). Das bedeutet eine Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos von 14 % unter Empagliflozin. Dieses Ergebnis ist vor allem auf die relative Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 38 % zurückzuführen ($p < 0,001$). Hinsichtlich der beiden anderen Komponenten des zusammengesetzten primären Endpunktes nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Neben dem Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität verringerte Empagliflozin auch die Gesamtmortalität um 32 % sowie das Risiko für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz um 35 %.

Nach 12 Wochen, während derer die Glukose-senkende Therapie unverändert verabreicht worden war, zeigte sich bei den Patienten unter Empagliflozin 10 mg ein um 0,54 % und unter Empagliflozin 25 mg um 0,6 % niedrigerer HbA_{1c}-Wert als bei Patienten unter Standardtherapie. Nach 206 Wochen betrug die Differenz immer noch 0,24 % respektive 0,36 % zugunsten Empagliflozin.

Konklusion

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko durch die Behandlung mit Empagliflozin zusätzlich zu einer Standardtherapie im Vergleich zu Placebo einem geringeren Risiko, den zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen, ausgesetzt sind und eine signifikant reduzierte Mortalität aufweisen.

Fachkurzinformation siehe Seite 65.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Kommentare der Experten

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Vorstand der 3. Med. Abt. mit Kardiologie im Wilhelminenspital, Wien:

Zum ersten Mal ist es durch den Einsatz eines oralen Antidiabetikums in einem adäquaten Studiendesigns (EMPA-REG OUTCOME-Studie) gelungen, die kardiovaskuläre Mortalität signifikant zu senken. Dieses erfolgreiche Wirkprinzip (Empagliflozin) sollte Anlass sein, die therapeutischen Überlegungen bei Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko entsprechend anzupassen. Eine Bestätigung der Studienergebnisse durch „real-world“ Daten ist wünschenswert.

Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher, Leitung Fachbereich Diabetes der WGKK Hanuschkrankenhaus,

1. Med. Abteilung:

EMPA REG OUTCOME ist aus diabetologischer Sicht definitiv eine Landmark-Studie, die sich in einer Veränderung der Behandlungsleitlinien niederschlagen wird. Erstmals hat ein antidiabetisches Therapieprinzip, offenbar unabhängig vom blutzuckersenkenden Effekt, eine klare und deutliche Senkung nicht nur kardiovaskulärer Endpunkte, sondern auch der Gesamtmortalität bewirkt. Damit hat Empagliflozin meines Erachtens ein klares Alleinstellungsmerkmal unter den verfügbaren antidiabetischen Therapien und sollte zumindest für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Standardtherapie nach Metformin gesehen werden.

Neu ab 1.2. bei
Typ-2-Diabetes

Der einzige SGLT-2-Hemmer in der hellgelben Box (RE2)

Frei kombinierbar mit allen
oralen Antidiabetika inklusive
DPP4-Hemmer, sowie Insulin.



Jardiance®
(Empagliflozin)



Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)



EMPA-REG
OUTCOME®

Fachkurzinformation siehe Seite 65

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence

Dezsi CA. *Am J Ther* 2014; [Epub ahead of print].

Einleitung

Trimetazidin ist ein antiischämisches Agens, welches in der Behandlung koronarer Herzerkrankungen verbreitet angewendet wird. Es verbessert den mitochondrialen Metabolismus durch Hemmung der Beta-Oxidation von Fettsäuren und Stimulierung der Glukoseoxidation. Im Unterschied zu den meisten konventionellen Medikamenten übt Trimetazidin keinen Einfluss auf den koronaren Blutfluss, die Kontraktilität, den Blutdruck oder die Herzfrequenz aus. Trimetazidin hat weder in Ruhe noch unter Belastung signifikante negative inotrope oder vasodilatatorische Eigenschaften, weshalb es sich bei konventioneller Pharmakotherapie der koronaren Herzerkrankung auszeichnet zur Kombination – sowohl als Add-on-Therapie als auch als Substitutionstherapie – eignet, wenn herkömmliche Medikamente nicht toleriert werden (Klasse IIb, Level B) [1, 2].

Pharmakokinetische Eigenschaften

In Österreich sind 35-mg-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (2×1 tgl.) mit dem Ziel einer nachhaltigen therapeutischen Plasmakonzentration und einer verbesserten Patientencompliance verfügbar. Nach der oralen Aufnahme wird Trimetazidin rasch aus dem Verdauungstrakt ohne signifikante Effekte von Nahrung auf die Bioverfügbarkeit absorbiert [3].

Pharmakodynamische Eigenschaften im Vergleich zu konventioneller Therapie

Der kardioprotektive Effekt von Trimetazidin wird auf direkte zytoprotektive Aktivitäten zurückgeführt, welche eine Reduktion der myokardialen Zellazidose und der Kalziumüberladung, eine Erhaltung der intrazellulären ATP-Level, einen Anstieg der antioxidativen

Kapazität und einen Schutz vor durch freie Sauerstoffradikale induzierter Toxizität verursachen [1, 4, 5]. Dagegen fokussiert die konventionelle pharmakologische Therapie ischämischer Herzerkrankungen auf eine Reduktion der Herzfrequenz, der Vorlast und der Nachlast mit hämodynamisch wirksamen Agenzien.

Trimetazidin bei stabiler Angina pectoris

Angina pectoris ist ein klinisches Syndrom von präkordialem Unbehagen, Druck oder Schmerz aufgrund einer vorübergehenden myokardialen Ischämie. Verschiedene klinische Studien und Meta-Analysen haben die Rolle von Trimetazidin bei der Behandlung der stabilen Angina pectoris evaluiert. Trimetazidin kontrolliert die myokardiale Ischämie durch Veränderungen im intrazellulären Metabolismus und seine Wirkung wurde dabei, als Monotherapie bzw. in Kombination mit anderen antianginösen Agenzien, im Vergleich zu Placebo bewiesen.

Trimetazidin kann aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften und dem Fehlen von Wechselwirkungen leicht mit konventionellen antianginösen Wirkstoffen kombiniert werden. Da es sich bei Trimetazidin um ein metabolisches Agens handelt, ist es frei von hämodynamischen Wirkungen und hat auch keine negativ inotropen oder vasodilatatorischen Eigenschaften. Es hat seinen Benefit als komplementäre Therapie bei der Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris in zahlreichen Studien bewiesen [1, 2, 6].

Trimetazidin bei koronaren Interventionen

Patienten mit einer symptomatischen koronaren Erkrankung und einer signifikanten Stenose sind potenzielle Kandidaten für revaskularisierende Eingriffe, um das Überleben zu verbessern [7]. Revaskularisierende Eingriffe wie perkutane Koronarinterventionen (PCI) oder Bypass-Operationen können eine transiente Ischämie des Myokards verursachen, was zu metabolischen Verän-

derungen führen kann, welche ihrerseits Störungen in der elektrischen Aktivität und Kontraktilität von Myokardzellen in Verbindung mit hämodynamischen Störungen induzieren können. Trimetazidin zeigte sich in mehreren kleineren Studien vorteilhaft bei der Verbesserung der myokardialen Protektion bei Eingriffen, die Reperfusionsschäden mit sich bringen [8, 9]. Bei PCI zeigte sich bei präoperativer akuter oraler Verabreichung von Trimetazidin eine reduzierte PCI-induzierte myokardiale Verletzung [10]. Die Veränderungen der ST-Strecke und der T-Welle waren während der Ballondilatation in der PCI in der Trimetazidin-Gruppe weniger ausgeprägt, während die Auswurfraction vier Wochen nach der PCI in dieser Gruppe höher als in der Kontrollgruppe war [11]. Die Wirkung von Trimetazidin als postinterventionelles Agens (Beginn 24 h nach der PCI) ist belegt und zeigt u. a. eine signifikante Verbesserung der systolischen linksventrikulären Performance [12].

Trimetazidin bei Linksventrikeldysfunktion und Diabetes mellitus

Nach Xu et al. [13] zeigten Patienten mit Diabetes mellitus unter Trimetazidin zwei Jahre nach einer Stentimplantation signifikante Verbesserungen in Inzidenz und Schwere von Angina pectoris sowie im Angina-pectoris-freien Überleben gegenüber einer Kontrollgruppe. Linksventrikelfunktion und -struktur waren im Gegensatz zur Kontrollgruppe relativ stabil.

Eine Linksventrikelinsuffizienz entwickelt sich typischerweise bei ischämischen Herzerkrankungen. Unter Bedingungen von hohem oxidativen Stress, wie bei Diabetes mellitus oder chronischer Herzinsuffizienz, ist die Produktion freier Radikale erhöht und trägt so zur endothelialen Dysfunktion bei. Die metabolische Wirkung von Trimetazidin kann die Folgen des oxidativen Stresses unterdrücken und die myokardiale Funktion in Situationen verbessern, in denen die Linksventrikelfunktion beeinträchtigt ist. Bei Herzinsuffizienz kann Trimetazidin die Kontraktilität, die Ven-

trikelfunktion und die funktionale Kapazität verbessern [14].

Weitere Studien mit Daten von insgesamt 955 Patienten zeigten auch, dass eine Trimetazidin-Therapie mit einer signifikanten Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion sowohl bei Patienten mit ischämischer als auch mit nicht-ischämischer Herzinsuffizienz verbunden war [15].

Die diabetische Substudie der TRIMPOL-I-Studie untersuchte die anti-ischämische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trimetazidin bei Diabetes-Patienten mit stabiler Angina pectoris. Nach vier Wochen zeigte sich unter Trimetazidin eine signifikante Verbesserung der Belastungstoleranz, in der Zeit zur 1-mm ST-Streckensenkung und der Zeit bis zum Auftreten anginöser Schmerzen. Darüber hinaus wurde eine Abnahme in der Häufigkeit anginöser Episoden und im mittleren Nitratverbrauch erzielt [16].

Nebenwirkungen und Verträglichkeit

Die auftretenden Nebenwirkungen waren üblicherweise leicht und verschwanden nach dem Absetzen des Medikaments. Generell waren die Anzahl der unerwünschten Ereignisse und die Dropout-Raten sehr niedrig. In placebo-kontrollierten Studien gab es keine Unterschiede zwischen den Studienarmen hinsichtlich dem Auftreten von Nebenwirkungen und Dropout, in Studien mit einem aktiven Vergleichsmedikament war die Dropout-Zahl unter Trimetazidin geringer im Vergleich zu anderen antianginösen Medikamenten [17].

Aufgrund dessen empfiehlt die neueste ESC-Guideline Trimetazidin als Second-

Line-Therapie in Kombination mit anderen Agenzien zur erfolgreichen Behandlung von Angina pectoris [3].

Diskussion

Trimetazidin ist ein metabolischer Wirkstoff, der das Herz vor ischämischem Schaden und oxidativem Stress schützt [1, 4, 5]. Trimetazidin hat einen bestätigten klinischen Benefit bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung durch einen prophylaktischen Effekt bei Angina-pectoris-Anfällen und kann aufgrund der fehlenden hämodynamischen Wirkung hervorragend mit anderen antianginösen Agenzien kombiniert werden. Es führt zu einer Verbesserung der Gesamtbelastungsdauer und der Zeit zur 1-mm ST-Streckensenkung, es verzögert die Zeit bis zum Auftreten von Angina pectoris, reduziert die Anzahl der Angina-pectoris-Anfälle, die Notwendigkeit der Nitratanwendung und die Schwere anginöser Schmerzen [7, 17]. Patienten mit häufig auftretenden Komorbiditäten wie Linksventrikeldysfunktion oder Diabetes mellitus zeigen ähnliche Resultate bei der Verbesserung der klinischen Symptome von Angina pectoris. Bei Patienten mit einer stabilen Angina pectoris, welche sich einem revascularisierenden Eingriff unterziehen müssen, kann die Gabe von Trimetazidin das Myokard vor möglichen Reperfusionsschäden schützen. Und auch bei Angina-Patienten mit einer koexistenten Diabetes mellitus-Erkrankung zeigt sich ein guter klinischer Response.

Literatur:

1. Iskesen I, et al. Trimetazidine reduces oxidative stress in cardiac surgery. *Circ J* 2006; 70: 1169–1173.
2. Vlodaver Z, et al. Coronary Heart Disease: Clinical, Pathological, Imaging, and Molecular Profiles. Springer Science+Business Media LLC, New York, USA; 2012.

3. Task Force Members, Montalescot G, 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.
4. Lionetti V, et al. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. *Cardiovasc Res* 2011; 90: 202–9.
5. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 661–72.
6. Barsness GW. Coronary Artery Disease: New Approaches Without Traditional Revascularization. Springer-Verlag, London, UK; 2012.
7. Borbola J. Cardioprotective effects of trimetazidine in patients with coronary artery disease. *Card Hung.* 2013; 43: 249–252.
8. Kuralay F, et al. Suppression of angioplasty related inflammation by pre-procedural treatment with trimetazidine. *Tohoku J Exp Med* 2006; 208: 203–12.
9. Polonski L, et al. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischaemia during percutaneous coronary angioplasty. *Curr Med Res Opin* 2002; 18: 389–96.
10. Bonello L, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007; 93: 703–7.
11. Chen JD, et al. Evaluation of the myocardial protection of trimetazidine during percutaneous coronary intervention: a multi-center randomized and controlled clinical study. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2010; 49: 473–866.
12. Birand A, et al. Effects of trimetazidine on heart rate variability and left ventricular systolic performance in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal angioplasty. *Angiology* 1997; 48: 413–22.
13. Xu X, et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 251–8.
14. Ronaszéki A. Trimetazidine therapy. To whom? When? *Card Hung* 2013; 43: 90–3.
15. Gao D, et al. Trimetazidine: a metaanalysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–86.
16. Szwed H, et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 217–22.
17. Ciapponi A, et al. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 19: CD003614.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baming

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Effektive Lipidsenkung bei Versagen der Standardtherapie

Evolocumab (Repatha®)*

Der PCSK9-Hemmer Evolocumab erreicht eine hochsignifikante Reduktion des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) bei Hypercholesterinämie. Das relative kardiovaskuläre Risiko ist nach einem Jahr um mehr als die Hälfte reduziert.

Bei der Behandlung von Hypercholesterinämien gibt es beträchtlichen Nachholbedarf. So verfehlen in Österreich 48–78 % der kardiovaskulären Hoch- und Höchstisikopatienten das Therapieziel laut ESC/EAS-Guidelines [1–3]. Die Senkung überhöhter Blutfettwerte stellt nachgewiesenermaßen eine wirksame Prävention kardiovaskulärer Ereignisse dar, wobei aktuelle Studien den Grundsatz „the lower, the better“ untermauern [4]. Bei Patienten jedoch, die ihre Zielwerte aufgrund einer Statinunverträglichkeit oder anderer Umstände nicht erreichen, sowie bei Patienten mit schweren genetisch bedingten Hypercholesterinämien ist ein optimales Lipidmanagement mit Standardtherapien de facto nicht möglich. Der weltweit erste zugelassene PCSK9-Hemmer Evolocumab bietet eine Alternative. In Österreich ist er in der Roten Box verschreibbar.

Wirksamkeit: durchgehend hoch

Die Wirksamkeit von Evolocumab wurde bei Personen mit mäßig erhöhten LDL-C-Werten und niedrigem kardiovaskulärem Risiko [5], bei Hochrisikopatienten mit Statintoleranz [6], als Kombinationstherapie mit Statinen [7], bei Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und nicht ausreichend wirksamer Therapie mit Statinen und Ezetimib [8] sowie bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie untersucht [9].

Insgesamt resultierte die Behandlung mit Evolocumab in einer Reduktion des LDL-C von 55–75 % im Vergleich zu Placebo. Evolocumab erwies sich als überlegen gegenüber anderen lipidsenkenden Therapien. Die maximale Wirkung wird nach 14–21 Tagen erreicht, der LDL-C-senkende Effekt ist bei regelmäßiger Verabreichung anhaltend und in allen Subgruppen gleichermaßen gegeben. Abgesehen von der Reduktion des LDL-C kommt es zu einer positiven Modulation des gesamten Lipidprofils mit u. a. signifikanten Verringerungen von Apolipoprotein B und Lipoprotein a.

Evolocumab 140 mg alle zwei Wochen in Kombination mit einem Statin senkte im Vergleich zu Placebo das LDL-C bis zu 75 % mehr als ein Statin allein [7]. Die zusätzliche LDL-C-Reduktion ist unabhängig von Typ oder Dosis des Statins, d. h. bei mäßig- und hochpotenten Statinen vergleichbar. Zwischen 88 und 94 % der Patienten erreichten mit der Therapie Evolocumab plus Statin einen LDL-Zielwert von < 70 mg/dl und damit den Zielwert bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko.

Kardiovaskuläres Risiko: reduziert

Langzeiteffekte wurden und werden unter anderem in zwei offenen Verlängerungsstudien erfasst. Eine präspezifizierte, explorative Analyse nach einem Jahr hat ergeben, dass die mit Evolocumab erzielte 61%ige Verringerung des LDL-C mit einer relativen Reduktion des kardiovaskulären Risikos von 53 % einhergeht [10].

Anwendung: einfach und gut verträglich

Die empfohlene Dosis von Evolocumab beträgt 140 mg alle zwei Wochen. Für die subkutane Verabreichung stehen Einmal-Fertigpens zur Selbstinjektion zur Verfügung. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen inklusive Injektionsreaktionen waren in den Studien vergleichbar mit Placebo [7, 11]. Als häufigste Nebenwirkungen unter Therapie mit Evolocumab treten Nasopharyngitis,

Infektionen der oberen Atemwege, Rücken- und Gliederschmerzen, Influenza und Übelkeit auf. Die verfügbaren Daten zeigen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Sicherheitsprofilen bei Patienten mit LDL-C-Spiegeln < 25 mg/dl und jenen mit höherem LDL-C.

Fachkurzinformation siehe Inserat auf der gegenüberliegenden Seite.

Literatur:

1. Roden M, et al. 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. Föger B, et al. [LDL-cholesterol in secondary prevention: goal-attainment in patients on lipid-lowering drugs in private practice and in hospitals in Austria (ZIEL)]. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 21–7.
3. Brath H, et al. [Screening for hyperlipidemia in cardiovascular high-risk patients in austrian diabetes ambulances]. *MMW Fortschr Med* 2012; 154 (Suppl 2): 41–7.
4. Cannon CP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
5. Koren MJ, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2531–40.
6. Stroes E, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2541–8.
7. Robinson JG, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870–82.
8. Raal FJ, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–40.
9. Raal FJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–50.
10. Sabatine MS, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9.
11. EPAR-Fachbericht Evolocumab, 2015.

Weitere Informationen:

Amgen GmbH

Dr. Claudia Turecek

A-1040 Wien

Prinz-Eugen-Straße 8–10

E-Mail: cturecek@amgen.com

* Nachdruck mit freundlicher Genehmigung der Medizin Medien Austria aus: CLINICUM 12/2015.



Der erste PCSK9-Inhibitor
in Österreich



Stark wirksam & einfach¹



Verträglichkeit auf
Placebo-Niveau¹

NEU SEIT 1. SEPTEMBER 2015

1. Robinson JG, et al. *JAMA*. 2014; 311:1870-882

LDL-C = LDL-Cholesterin (LDL: Low Density Lipoprotein)

PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

▼ 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.

Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/

Repatha® 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie: Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: • in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder • allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie:** Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, **Vertreter in Österreich:** Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2015. **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Praxbind® (Idarucizumab) zur Aufhebung der Pradaxa®-induzierten Gerinnungshemmung in der EU zugelassen

Praxbind® ist das erste und einzige NOAK-spezifische Antidot, das in der EU zugelassen ist [1]. Praxbind® zeigte eine sofortige Aufhebung der Pradaxa®-induzierten Gerinnungshemmung [2–4].

Die Europäische Kommission hat im November 2015 Praxbind® (Idarucizumab), ein Medikament zur raschen und spezifischen Aufhebung der Pradaxa®- (Dabigatran-) induzierten Gerinnungshemmung, in einem beschleunigten Prüfverfahren zugelassen. Das spezifische Antidot kommt bei Patienten zum Einsatz, die unter der Therapie mit Pradaxa® eine Notoperation oder einen Akuteingriff benötigen oder eine lebensbedrohliche oder nicht beherrschbare Blutung erleiden [1]. Praxbind® ist damit das erste und einzige spezifische Antidot zu einem Nicht-VKA-oralen Antikoagulans (NOAK), das in der EU zugelassen ist [1]. Es wird Ärzten und Patienten mit einem deutlichen zeitlichen Vorsprung von etwa zwei Jahren vor allen anderen NOAK-spezifischen Antidota bereitgestellt [5].

„Antikoagulanzen bieten einen wesentlichen Nutzen für Patienten mit thrombotischem Risiko. Dennoch kann in seltenen Situationen eine Aufhebung der Antikoagulation aus medizinischer Sicht erforderlich sein“, erläuterte Professor Dr. Harald Darius, Leiter der klinischen Studie RE-VERSE AD™ in Deutschland und Direktor der Abteilung Kardiologie, Angiologie, Nephrologie und Intensivmedizin am Vivantes Klinikum in Berlin-Neukölln. „Die Zulassung von Praxbind® eröffnet meinen Kollegen und mir eine wichtige Option im Management von Pradaxa®-Patienten in Notfallsituationen, in denen die Geschwindigkeit der Aufhebung der Gerinnungshemmung eine Rolle spielt“, so Professor Darius.

„Die Verfügbarkeit von Praxbind® als einziges NOAK-spezifisches Antidot markiert für Patienten und Ärzte in Europa einen weiteren Meilenstein in puncto Sicherheit“, äußerte sich Professor Dr. Jörg Kreuzer, Leiter des medizinischen Bereichs Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Boehringer Ingelheim. „Mit dieser Zulassung beweist Boehringer Ingelheim erneut seine führende Rolle in der Weiterentwicklung der anti-koagulatorischen Therapie – wie schon mit der Einführung von Pradaxa®. Auch wenn Praxbind® im klinischen Alltag voraussichtlich nur selten zum Einsatz kommen wird, ist dessen Verfügbarkeit für Ärzte und Patienten eine weitere wichtige therapeutische Option und ein zusätzlicher Sicherheitsaspekt für eine Therapie mit Pradaxa®.“

Die Zulassung von Praxbind® durch die Europäische Kommission folgt der Empfehlung, die der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der europäischen Zulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) im September 2015 ausgesprochen hatte [6]. Praxbind® wurde bereits im Oktober 2015 durch die US-amerikanische FDA zugelassen und ist dort auf dem Markt verfügbar [7].

Die Zulassung basiert sowohl auf Phase-I-Daten von freiwilligen Probanden sowie auf Interimsergebnissen der klinischen Studie RE-VERSE AD™ [2–4, 8]. In diesen Analysen konnte Praxbind® in einer Dosierung von 5 g die Pradaxa®-induzierte Gerinnungshemmung innerhalb von Minuten aufheben [2–4]. Bei fast allen Patienten erfolgte die Aufhebung vollständig und hielt mindestens 12 Stunden lang an [2–4]. In der zulassungsrelevanten Studie zeigten sich keine sicherheitsrelevanten Bedenken oder Anzeichen prothrombotischer Ereignisse – weder bei den bereits ausgewerteten 123 Patienten der RE-VERSE-AD™-Studie noch bei den > 200 Probanden in der präklinischen Phase [1–4, 8].

Boehringer Ingelheim engagiert sich für eine breite Verfügbarkeit von Praxbind®. Die Auslieferung von Praxbind® an Kliniken in Österreich erfolgt seit Mitte Dezember 2015. Außerdem ist geplant, Praxbind® in allen EU-Ländern auf den Markt zu bringen, in denen auch Pradaxa® zugelassen ist.

Fachkurzinformation siehe Seite 42.

Literatur:

1. Fachinformation Praxbind, Stand: November 2015.
2. Pollack CV, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *NEJM* 2015; 373: 511–20.
3. Glund S, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015; 386: 680–90.
4. Glund S, et al. Idarucizumab, a specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in elderly and renally impaired subjects. Oral presentation on 8 December 2014 at the 56th American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition, San Francisco, USA. *Blood* 2014; 124: Abstract 344.
5. Portola Pharmaceuticals Press Release – 16. Oktober 2014. Portola Pharmaceuticals announces commercial supply agreement for andexanet alfa with lonza. <http://investors.portola.com/phoenix.zhtml?c=198136&p=irol-newsroomArticle&ID=1978716> (zuletzt gesehen: 3.12.2015).
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Minutes from 21–24 September 2015 meeting. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003986/WC500194147.pdf (zuletzt gesehen: 3.12.2015).
7. FDA News Release – FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa. 16 Oktober 2015. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm> (zuletzt gesehen: 3.12.2015).
8. Glund S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 113: 943–51.

Weitere Informationen:

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Communications
Mag. Matthias Sturm, MAS
A-1121 Wien
Dr. Boehringer-Gasse 5–11
Tel.: +43-1-80105-2742
Fax: +43-1-80105-2624
E-Mail: oeffentlichkeitsarbeit@boehringer-ingelheim.at

Novartis-Medikament gegen Herzinsuffizienz, Entresto®, wurde von der EMA zugelassen

Die Entscheidung lässt Millionen Europäer mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion auf ein längeres und besseres Leben mit weniger Krankenhausaufenthalten hoffen. Entresto® ist die erste und einzige Behandlung, die einen signifikanten Sterblichkeitsvorteil in einer Kopf-an-Kopf-Studie gegen ACE-Hemmer Enalapril zeigte [1]. Herzinsuffizienz ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, an der fast 15 Millionen Europäer leiden [2]; etwa die Hälfte davon haben Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion [3].

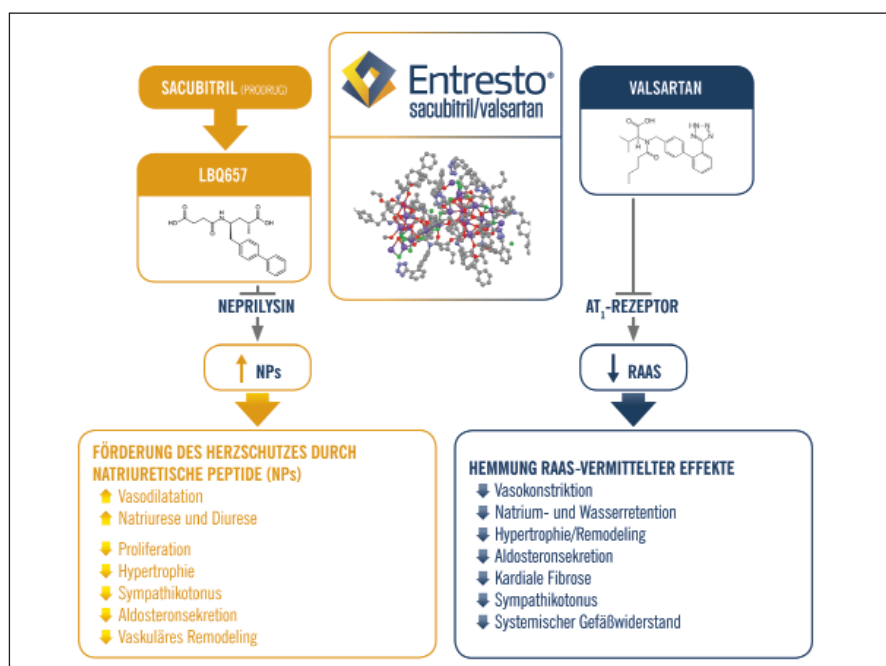


Abbildung 1: Entresto® bietet einen innovativen 2-fachen Wirkansatz. © Novartis Pharma GmbH. NPs: Natriuretische Peptide; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Die EMA (European Medicines Agency) hat Entresto® (Sacubitril/Valsartan) im November 2015 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) zugelassen. Entresto® wird in Form einer Tablette 2× tägl. eingenommen und hat eine einzigartige Wirkungsweise, die die Belastung auf das versagende Herz reduziert (Abb. 1). Entresto® zeigt den Wirkungsmechanismus eines Angiotensin-Rezeptor-Nepilysin-Inhibitors (ARNI), der die Belastung auf das versagende Herz reduziert. Als Tablette, die 2× tägl. eingenommen wird, verbessert es die neurohormonalen Schutzsysteme des Herzens (NP-System) bei gleichzeitiger Unterdrückung des schädlichen Systems (dem RAAS) [4].

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der 8442 Patienten umfassenden PARADIGM-HF-Studie bei Patienten mit HFrEF, die vorzeitig abgebrochen wurde, als gezeigt werden konnte, dass Entresto® im Vergleich zu Enalapril, dem bisherigen Standard bei Herzinsuffizienz,

- das Todesrisiko aufgrund von kardiovaskulären Ursachen um 20 % senkt;
- Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz um 21 % senkt;
- das Risiko der Gesamtmortalität um 16 % senkt.

Insgesamt gab es eine Risikoreduktion von 20 % auf den primären Endpunkt,

zusammengesetzt aus kardiovaskulär bedingten Todesfällen und dem Zeitpunkt bis zum ersten Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz [1]. Die Analyse der Sicherheitsdaten ergab, dass Entresto® ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil wie Enalapril hat: Im Vergleich zu Enalapril-Patienten brachen weniger Entresto®-Patienten die Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Die Entresto®-Gruppe verzeichnete mehr Blutdruckabfall, aber weniger Nierenfunktionsstörungen, Hyperkaliämie und Husten als die Enalapril-Gruppe [1].

„Wir wissen, dass Menschen mit Herzinsuffizienz einem hohen Sterberisiko ausgesetzt sind und eine schlechtere Lebensqualität haben, als jene mit irgendeiner anderen chronischen Krankheit. Daher ist es sehr bedeutsam für HFrEF-Patienten in Europa, dass wir ihnen eine neue Behandlungsmöglichkeit bieten können, die die erste ihrer Klasse darstellt“, sagte **David Epstein**, Head von Novartis Pharmaceuticals.

Herzinsuffizienz ist eine äußerst kräftezehrende, lebensbedrohliche Krankheit, bei der das Herz nicht ausreichend Blut in den Kreislauf pumpen kann, weil die Herzmuskeln zu schwach oder zu steif geworden sind, um richtig zu arbeiten [5]. In der Folge sind die Patienten einem hohen Todesrisiko, wiederholten Krankenhausaufenthalten und Sympto-

men wie Atemnot, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention ausgesetzt, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen.

Jeden Tag wird bei 10.000 Europäern Herzinsuffizienz diagnostiziert und schätzungsweise 15 Millionen leben mit der Krankheit. Trotz der weiten Verbreitung erkennen die meisten Menschen die Symptome nicht, was wiederum bedeutet, dass viele fehldiagnostiziert werden oder die Anzeichen werden fälschlicherweise dem Älterwerden zugeschoben.

Entresto® wird für die Aufnahme in den Erstattungskodex eingereicht.

Fachkurzinformation siehe Seite 12.

Literatur:

1. McMurray JJV et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004.
2. López-Sendón J. The heart failure epidemic. Medico-graphia 2011; 33: 363–9.
3. Mozaffarian D, et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015; 131: e29–e322.
4. Langenickel TH, et al. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: a novel approach for the treatment of heart failure. Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies 2012; 9: e131–e139.
5. Mosterd A, Hoes A. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007; 93: 1137–46.

Weitere Informationen:

Novartis Pharma GmbH
A-1020 Wien, Stella-Klein-Loew-Weg 17
Tel.: 01/866 57-0 • Fax: 01/866 57-6249
www.novartispharma.at



ÖSTERREICHISCHER HERZFONDS

45 Jahre SCHACH DEM HERZTOD

Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger und Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

2016 feiert der Österreichische Herzfonds sein 45-jähriges Bestehen. Mit der Aktion „Schach dem Herztod“ im Jahr 1971 startete eine der ersten Gesundheitskampagnen Österreichs. Der erst im September 2015 verstorbene Herzpionier Univ.-Prof. Dr. Fritz Kaindl nahm – mit Unterstützung des ebenfalls 2015 verstorbenen ehemaligen ORF Generaldirektors Dr. Gerd Bacher – die seit den 1960er Jahren steigende Zahl der PatientInnen mit Herz-Kreislaufkrankungen zum Anlass, den Österreichischen Herzfonds zu gründen.

Seither ist viel passiert, die Herausforderungen sind nicht weniger geworden, haben sich jedoch verändert. In den ersten Jahren standen Programme zum Ankauf und in der Folge zum Austausch von Apparaturen für die Einrichtung von Herzintensiv-Überwachungsstationen in ganz Österreich sowie die Schulung der ÖsterreicherInnen in den Maßnahmen der Herz-Lungen-Wiederbelebung im Mittelpunkt. Heute liegen die Schwerpunkte des Österreichischen Herzfonds auf

- Prävention von Übergewichtigkeit im Kindes- und Jugendalter
- Förderung der Herzforschung
- Aufklärung bezüglich Risikofaktoren für HK-Erkrankungen und deren Vorsorge
- Unterstützung von Familien mit Kindern, die mit Herzfehler geboren wurden
- Flächendeckender Aufstellung von Defibrillatoren in stark frequentierten Einrichtungen

Die Aufklärung der Bevölkerung über Risikofaktoren, Lebensstiländerungen, Herzinfarktzeichen und richtiges Reagieren im Herznotfall ist nach wie vor eines unserer „Herzensprojekte“ und man kann nicht früh genug damit beginnen. Neben dem bewährten Projekt „Aktion FrauenHerz“, das wir laufend in österreichischen Städten und Gemeinden durchführen, um die Herzgesundheit von Frauen zu verbessern, gibt es seit 2012 den zusätzlichen Schwerpunkt „Prävention von Übergewicht im Kindes- und Jugendalter“, der in Schulen umgesetzt wird. Für Erwachsene gibt es verschiedenste Drucksorten, die kostenlos – auch zur Auflage im Wartezimmer oder in Krankenhausambulanzen – beim Österreichischen Herzfonds angefordert werden können: 01/405 91 55; www.herzfonds.at

Neuaufgabe Ausweis für Endokarditis-Prophylaxe

Ab sofort ist der überarbeitete Ausweis für Endokarditis-Prophylaxe verfügbar.

Der Ausweis wurde zusammengestellt von Dr.med. Christa Gohlke-Bärwolf, Herz-Zentrum Bad Krozingen und PD Dr. med. Christoph Naber, Universitätsklinik Essen in Kooperation mit der ARGE Endokarditis. Überarbeitet von Univ.-Prof. Dr. Pachinger / Prim.a.D. MR Univ.-Doz. Dr. Nesser 2015.

Kontakt und Bestellung:
Österreichischer Herzfonds
Rotenlöwengasse 22/2, 1090 Wien
Tel: 01 / 405 91 55; E-Mail: office@herzfonds.at;
www.herzfonds.at



MED Netzwerk

Netzwerk der Ärzte & Ärztinnen

"Blindes Vertrauen zu genießen
ist ein größeres Kompliment,
als geliebt zu werden."

*Modifiziert nach
George McDonald, Schriftsteller*

Und mit jeder Aktion wollen wir durch
Unabhängigkeit, Aktualität und
Relevanz auf's Neue beweisen, dass
wir uns dieses Vertrauen verdienen.

Die Ärzte, Ärztinnen und Partner von MED Netzwerk

NEU!



www.mednetzwerk.at

MED Netzwerk verfolgt bewusst nur Interessen der Ärzteschaft. Frei von externen inhaltlichen Einflüssen werden relevante Problemstellungen in lokalen Veranstaltungen aufgearbeitet. Die thematischen Impulse kommen dabei ausschließlich aus dem ärztlichen Bereich. Dazu werden Ärztegruppierungen aus dem Klinik- bzw. Praxisbereich, Fachgesellschaften miteinander vernetzt. Ausgewählte DFP-zertifizierte Fortbildungen und Medical Cases in Kooperation mit Fachmedien runden das medizinische Angebot ab.

▼ 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, ATC-Code: 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), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b). **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (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 Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem 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). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation) **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 Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes 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, Bristol-Myers 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. **Stand:** 09/2015. **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.**

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 hydrolysiert, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette:** Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brilliantblau 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:** 07/2014

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen.

▼ 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.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich. **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** noch nicht zugewiesen. **Stand der Information:** September 2015. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

BEZEICHNUNG: Vastarel® 35 mg – Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidindihydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HILFSTOFFE:** Tabletten-Kern: Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tabletten-Überzug: Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg sollte nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht. **Ältere Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:** Bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). **WARNHINWEISE*:** Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina-Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spitalweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina-Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN*:** **SCHWANGERSCHAFT*:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT*:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT*:** **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN*:** Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. Selten: Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. Nicht bekannt: Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-Legs-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG*:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN*:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel; ATC-Code: C01EB15. **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZIEUTISCHEN UNTERNEHMERS*:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 – 0, Fax: 01 524 39 99 – 9, E-Mail: office@at.netgrs.com **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT*:** Rezept- und apothekenpflichtig.

* Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Schwangerschaft und Stillzeit, Fertilität, Nebenwirkungen, Überdosierung sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand August 2015

Jardiance 10 mg Filmtabletten; Jardiance 25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jardiance 10 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jardiance 25 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Jardiance ist bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt als: Monotherapie: Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Add-on-Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand der Fachkurzinformation: Mai 2014

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten; Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten; Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten; Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Synjardy ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt – bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein unzureichend eingestellt sind. – bei Patienten, die mit Metformin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin unzureichend eingestellt sind. – bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. – Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma. – Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min). – Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. – Erkrankungen, die eine Gewebegypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock. – Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus. **Inhaber der Zulassung:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Stand der Fachkurzinformation: Oktober 2015

Clopidogrel Genericon 75 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Clopidogrel-Besilat). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** 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. **Erwachsenen 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. **Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern:** Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall. Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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.**

2016_01_Clopidogrel_LJK_01

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: Ueberreuter Print & Packaging GmbH
A-2100 Korneuburg
Industriestraße 1

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 6× im Jahr

Abonnement: EUR 60,-/Jahr (im Ausland
zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzel-
heft 10,-

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 Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-
haltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-
tung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechts-
gesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen
schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies
gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Be-
arbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmun-
gen und die Einspeicherung und Verarbeitung
in elektronischen Systemen. Auch die Rechte
der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fern-
sehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf
ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine Ge-
währ übernommen werden. Derartige Angaben
müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall
anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtig-
keit überprüft werden.

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

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form ver-
wendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und
männliche Personen gemeint.

KARDIOLOGISCHE FORTBILDUNGSSEMINARE SCHLOSS WILHELMINENBERG



Oskar Kokoschka, Wien vom Wilhelminenberg

VEREIN ZUR FÖRDERUNG DER FORSCHUNG AUF DEM GEBIET DER
ARTERIOSKLEROSE, THROMBOSE UND VASKULÄREN BIOLOGIE (ATVB)

PROGRAMM

Highlights in Cardiology 2015/16 Was zukünftige Guidelines beeinflussen wird

12. März 2016

WISSENSCHAFTLICHE ORGANISATION:

UNIV.-PROF. DR. KURT HUBER, FESC, FACC, FAHA



www.cardio-congress.com

NEU zur Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse **bei Vorhofflimmern***

Für mehr Compliance

Clopidogrel Genericon
75 mg
Filmtabletten



30 Filmtabletten
Wirkstoff: Clopidogrel



Clopidogrel Genericon
75 mg
Filmtabletten
30 Filmtabletten

Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist.

IND, green box

-  nahezu **ident**e Tablette wie Erstanbieter
-  **30 Stück + 90 Stück** mit Preisvorteil**
-  bei ACS + Stent + Kombination mit ASS, nach Myokardinfarkt, bei Insult, bei PAVK und **NEU** zur **Prävention** atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse **bei Vorhofflimmern*** (*im Detail siehe Clopidogrel Genericon Fachinformation)



Kompetenz bei Genericon

**Clopidogrel Genericon zu 30 Stück bzw. 90 Stück versus Clopidogrel Erstanbieter zu 28 Stück bzw. 84 Stück umgerechnet auf 30 Stück bzw. 90 Stück Basis KKP 01/2016
Fachkurzinformation siehe Seite 66