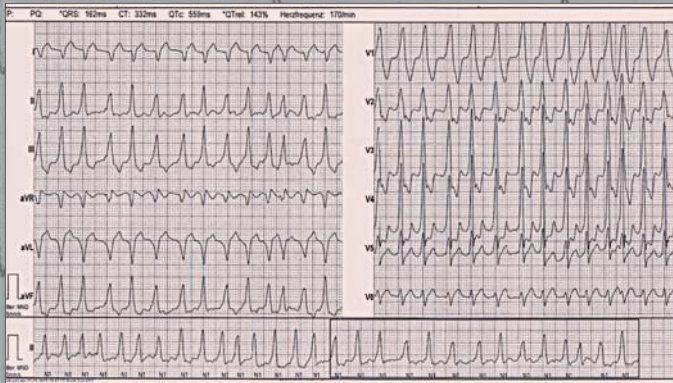


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Akutes Koronarsyndrom: Duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel oder Prasugrel? – Ergebnisse einer Patientenerhebung an 178 kardiologischen Rehabilitationspatienten (CLOPRA-Studie)

J. Piper et al.

Epikardiales Fett als Biomarker?

M. Tscharré et al.



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the  ESC-Editor's Club



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

Vertrauen durch Erfahrung*



Xarelto[®]
**DAS AM HÄUFIGSTEN
VERSCHRIEBENE NOAK**
in Österreich und weltweit¹



www.xarelto.at

**Sämtliche praxisrelevanten
Informationen für Sie nur
wenige Klicks entfernt!**

Details sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen. Fachkurzinformation siehe Seite 195

* Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10):883-91; Camm J., Amarencio P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466; Coleman CI et al., REal-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation – The RELIEF study. Int J Cardiol 203 (2016) 882-884; Hecker J. et al., Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation - Results from the Dresden NOAC Registry <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840> Thrombosis and Haemostasis 115.5/2016; Ageno et al. Safety and effectiveness of oral Rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep vein thrombosis (XALIA): an international prospective non-interventional study. Lancet Haematology, 2016;3(1):e12- e21; Tamayo, S. et al. Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. Clin Cardiol. (2015 Jan 14). doi: 10.1002/clc.22373

1. Berechnungen basieren auf IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales Dec. 2015 und IMS Health DPMÖ Datenbank Stand Februar 2016.

L.AT.MKT.06.2016.4297



Science For A Better Life

Inhalt

Brief des Herausgebers	181
K. Huber	
Akutes Koronarsyndrom: Duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel oder Prasugrel? – Ergebnisse einer Patientenerhebung an 178 kardiologischen Rehabilitationspatienten (CLOPRA-Studie)	182
J. Piper, R. Walscheid, L. Tennant (†)	
Epikardiales Fett als Biomarker?	190
M. Tscharre, C. Hauser, M. Rohla jr., J. Wojta, K. Huber, T. W. Weiss	
RUBRIKEN	
Fallbericht	
EKG-Quiz	193
J. Dudczak, T. Kircher, T. Sykora, H. Frank, H. Domanovits	
EKG	196
Echo	198
	Softlink A13548
Kongressberichte	
Herzinsuffizienz 2016 – Was ist neu?	202
T. Auf, C. Adlbrecht	
Stabile KHK – Genauere Selektion für Katheter	206
T. Stodulka	
Medikamentöse Therapie bei Angina pectoris: Mehr auf die Symptome achten	207
T. Stodulka	
Für Sie gelesen	208
Pharma-News	211
Impressum	188

Titelbild: Aufnahme EKG. Aus: Dudczak et al., S. 193, Abb. 1.

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

Kardiologie im Zentrum

Fortbildung der Klinik für Kardiologie
und Internistische Intensivmedizin

 **Kepler
Universitäts
Klinikum**

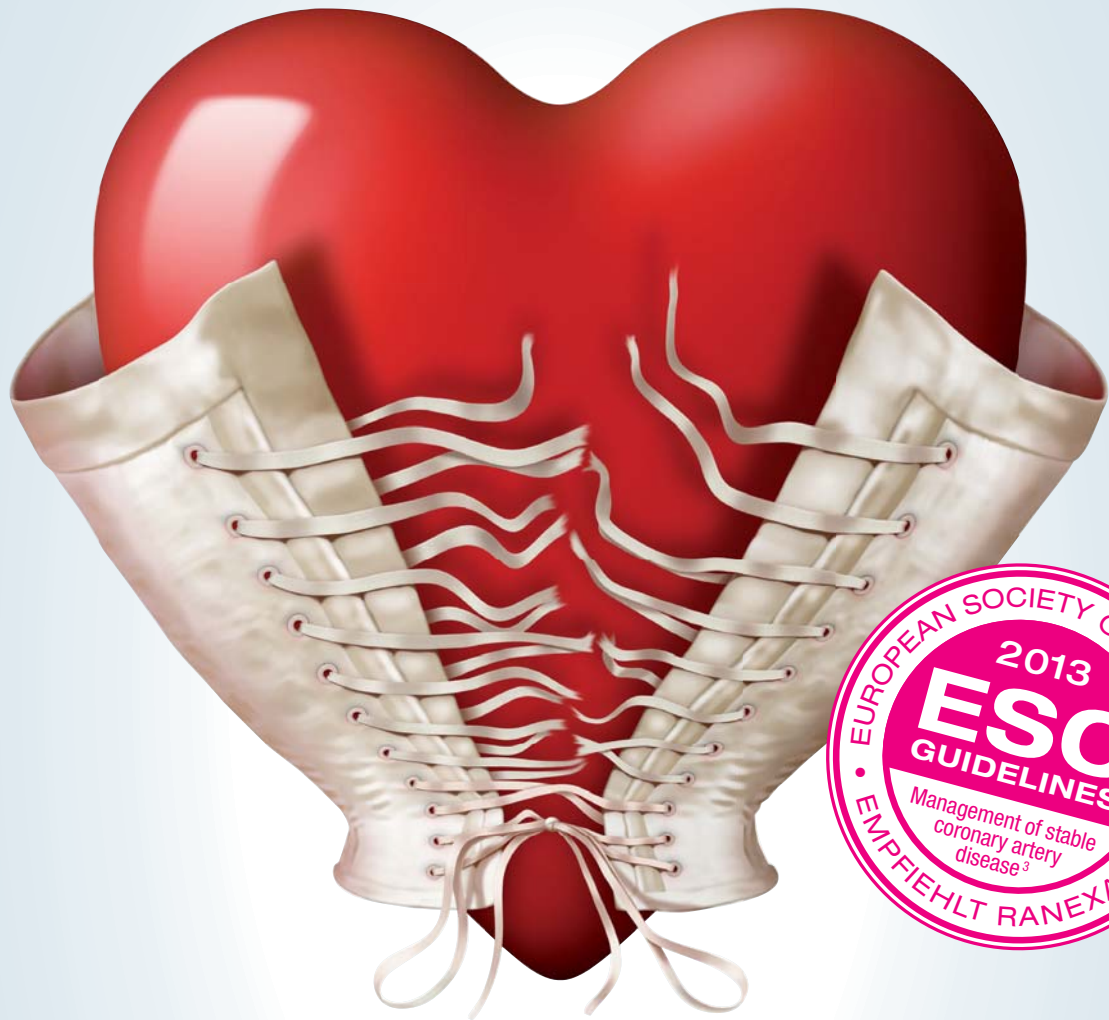
FR 30.09 -
SA 01.10.2016

Fortbildungsveranstaltung
im Design Center Linz
Europaplatz 1, 4020 Linz

Um Anmeldung wird gebeten:
www.kardiologieimzentrum.at



Neue Freiheit.



Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.¹

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



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:J. Auer, Braunau
G. Delle-Karth, Wien
T. Michalski, Salzburg
W. Weihs, Graz**Redaktionsbeirat / Editorial Board 2016/2017:**

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

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2016/2017:

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

Die vorliegende Ausgabe des *Journals für Kardiologie* beinhaltet zwei interessante wissenschaftliche Studien: **Prof. Dr. J. Piper** und Mitarbeiter (Bad Bertrich, D) berichten in ihrer Studie, dass Patient unter Prasugrel seltener als Patienten unter Clopidogrel „low“- oder „non-responder“ (VASP-Assay) auf die P2Y12-Inhibitor-Therapie sind und dass Prasugrel hilft, ein vermindertes Ansprechen auf Clopidogrel auszugleichen.

Dr. M. Tscharre und Mitarbeiter aus dem Wilhelminenspital in Wien diskutieren in ihrer Arbeit die mögliche Bedeutung von epikardialen Fett als kardiovaskulärer Biomarker.

Je ein Fallbericht, ein EKG-Beispiel, ein Echokardiographie-Fall, sowie Kongressberichte vom Herzinsuffizienz-Meeting in Florenz und der ÖKG-Jahrestagung in Salzburg runden das Programm ab.

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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/Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.); – Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen; – Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon); – Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin) oder Klasse III (z.B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Stand der Information: 11/2015

Akutes Koronarsyndrom: Duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel oder Prasugrel?

Ergebnisse einer Patientenerhebung an 178 kardiologischen Rehabilitationspatienten (CLOPRA-Studie)

J. Piper¹, R. Walscheid², L. Tennant (†)

Kurzfassung: Ziele und Fragestellungen: – Anteile von Clopidogrel Low- und Non-Respondern, Effekte von Komedikationen und Begleiterkrankungen bei älteren Patienten mit akutem Koronarsyndrom, behandelt mit ASS plus Clopidogrel; – Verringerung der Thrombozyten-Reagibilität durch Umstellung auf Prasugrel (5 oder 10 mg). Hintergrund: Das bekannte Phänomen der Clopidogrel-Resistenz wurde anhand älterer Patienten mit akutem Koronarsyndrom evaluiert, positive Effekte einer Umstellung auf Prasugrel erfasst. Methode: Thrombozyten-Reaktivitätsindizes (TRI) wurden mittels VASP-Tests ermittelt, Patienten mit mangelhafter Clopidogrel-Response auf Prasugrel umgestellt und nochmals mittels VASP-Tests evaluiert. Erhobene Daten wurden statistisch analysiert. Ergebnisse: Im Gesamtkollektiv (n = 178, Altersdurchschnitt: 74,1 ± 0,6 Jahre) zeigten 44,4 % eine eingeschränkte Clopidogrel-Response. Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen waren keine signifikanten Einflussfaktoren. Die TRI-Werte aller Clopidogrel-Low-/Non-Responder konnten durch Umstellung auf Prasugrel verringert werden. Patienten ab 75 Jahren zeigten unter 5 mg Prasugrel vergleichbare TRI wie jüngere Patienten unter 10 mg Prasugrel; 13 % der umgestellten Patienten blieben im Status von Low-/Non-Respondern. Bei erfolgreich umgestellten Patienten entsprach der TRI unter Prasugrel dem der Clopidogrel-Responder (im Mittel 19 %). Betablocker korrelierten statistisch signifikant mit einer eingeschränkten Clopidogrel-Response; Protonenpumpenhemmer zeigten keine statistisch fassbaren Interaktionen.

Schlussfolgerungen: Gemäß VASP-Test liegt der Anteil von Low-/Non-Respondern bei Prasugrel signifikant niedriger als bei Clopidogrel. Die meisten Patienten mit begrenzter Clopidogrel-Response können einen Responder-Status erreichen, wenn sie auf Prasugrel umgestellt werden. Bei betagten Patienten im Alter ab 75 Jahren sind 5 mg Prasugrel adäquat.

Schlüsselwörter: Clopidogrel, Prasugrel, akutes Koronarsyndrom, betagte Patienten, VASP-Test, Thrombozyten-Reagibilität, TRI

Abstract: Acute coronary syndrome: Dual antiplatelet therapy (DAPT) with Clopidogrel or Prasugrel? Results of a clinical survey on 178 rehabilitation patients (CLOPRA study). Objectives: – to evaluate Clopidogrel low- and non-responders and potential influences of co-medications and co-diseases in elderly patients with acute coronary syndrome (ACS) initially treated with acetylsalicylic acid (ASS) plus Clopidogrel (dual antiplatelet therapy, DAPT); – to clarify how far reduced Clopidogrel response can be improved by switching to Prasugrel (5 or 10 mg per day). Background: Clopidogrel can be affected with limited response. This phenomenon was evaluated focused on elderly ACS patients. Positive effects induced by drug-switch to Prasugrel were also evaluated. Methods: Measurements of the thrombocyte/platelet reactivity indices (TRI/PRI) were made by VASP-tests. Clopidogrel low- and non-responders switched to Prasugrel were checked by further VASP-tests.

All data were statistically analyzed. Results: In the whole study group of elderly patients (n = 178, mean age: 74.1 ± 0.6 years), 44.4% of patients treated with a dual antiplatelet therapy (DAPT) were affected with a limited Clopidogrel response. The proportion of Clopidogrel low- and non responders was not significantly influenced by age, gender and co-morbidity. In all cases with limited Clopidogrel response TRI values could be lowered by switching to Prasugrel. In patients of 75 years or older, a daily dose of 5 mg Prasugrel led to the same reduction of TRI as 10 mg given to younger patients. After drug-switching circa 12% remained low- or non responders. In patients successfully switched to Prasugrel we found the same reduction of thrombocyte reactivity as in Clopidogrel responders (mean TRI: 19%). Unexpectedly, beta blockers seemed to be significantly associated with reduced Clopidogrel response, whereas proton pump inhibitors showed no interaction. Conclusions: Based on VASP tests, proportions of low- and non responders are significantly lower in patients treated with Prasugrel when compared with Clopidogrel. Most of patients showing a limited Clopidogrel response can be successfully converted to responders when switched to Prasugrel. In elderly ACS-patients (≥ 75 years), 5 mg Prasugrel are adequate. **J Kardiologie 2016; 23 (7–8): 182–8.**

Key words: clopidogrel, prasugrel, acute coronary syndrome, elderly patients, VASP test, thrombocyte reactivity, TRI, PRI

■ Einleitung

Eine duale Plättchenhemmung über einen Zeitraum von 9–12 Monaten, gerechnet ab Eintritt des Akutereignisses, ist bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom als Therapiestandard etabliert. Während in den vergangenen Jahren eine duale Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel als alleinige Option zur Verfügung stand, sind gegenwärtig als alternative Kombinationspartner des ASS auch P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten verfügbar. Der früheste auf dem Markt präsentierte Repräsentant dieser Substanzklasse ist Prasugrel. Von verschiedenen Untersuchern wurde nachgewiesen, dass bis zu etwa 30 %

aller mit Clopidogrel behandelten Patienten eine Clopidogrel-Resistenz aufweisen [1–7], sodass eine duale Plättchenhemmung in diesen Fällen nicht adäquat greift. Bezüglich Prasugrel wurde hingegen gezeigt, dass diese Substanz im Unterschied zu Clopidogrel eine deutlich geringere Responder-Problematik aufweist, wobei jegliche Resistenz gegen Aggregationshemmer die Risiken für kardiovaskuläre Folgekomplikationen erhöht, speziell Rezidive akuter Koronarsyndrome und Stent-Thrombosen [5, 8–11]. Die Mehrzahl der diesbezüglichen Studien stützt sich auf Patienten des mittleren Lebensalters. Für hochbetagte Patienten liegen hingegen vergleichsweise weniger Daten vor. Herstellerseitig wird empfohlen, die Substanz Prasugrel bei Patienten, welche 75 Jahre oder älter sind (oder weniger als 60 kg wiegen), mit der halben Standarddosis zu verabreichen, d. h. 5 mg pro Tag, anstelle der sonst üblichen 10 mg. Diese verringerte Dosierung ist bislang nicht global akzeptiert, weil in Frage gestellt wird, ob hierdurch noch eine hinreichende Hemmung der Thrombozytenaggregation erreicht wird. Für 155 betagte Patienten mit stabiler Angina pectoris konnte allerdings gezeigt werden, dass

Eingelangt am 13. September 2015; angenommen am 24. September 2015; Pre-Publishing online am 5. Februar 2016.

Aus der ¹Innere Abteilung, Meduna-Klinik, Bad Bertrich und dem ²MVZ für Laboratoriumsmedizin Koblenz, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Jörg Piper, Innere Abteilung, Meduna-Klinik, D-56864 Bad Bertrich, Clara-Viebig-Straße 4; E-Mail: piper@meduna-klinik.de

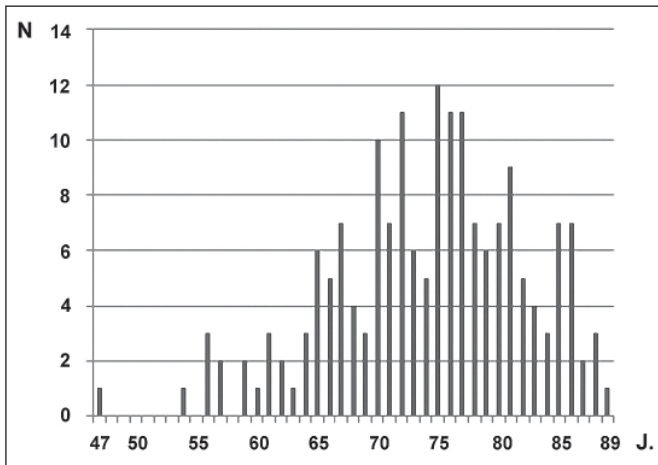


Abbildung 1: Altersverteilung aller in die Erhebung eingeschlossenen Patienten (n = 178), mittleres Alter: $74,1 \pm 0,6$ Jahre.

eine Erhaltungsdosis von 5 mg Prasugrel einer Standarddosis von 10 mg, wie sie jüngeren Patienten verabreicht wird, äquivalent ist (GENERATIONS-Studie [12]).

In der vorliegenden Erhebung soll dieser Frage im Hinblick auf ältere Patienten mit frisch abgelaufenem akutem Koronarsyndrom nachgegangen werden.

Zunächst soll untersucht werden, wie hoch die Anteile der Clopidogrel-Responder und -Low- bzw. -Non-Responder bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im höheren Lebensalter liegen, wenn eine duale Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel durchgeführt wird. Hiervon ausgehend soll erfasst werden, wie sich die Thrombozyten-Aggregation verändert, wenn Patienten mit einer eingeschränkten oder fehlenden Clopidogrel-Response auf Prasugrel umgestellt werden. In ergänzenden Analysen soll darüber hinaus untersucht werden, ob bei Patienten von 75 Jahren oder älter eine halbe Standarddosis des Prasugrel, also 5 mg pro Tag, für eine adäquate Plättchenhemmung bei akutem Koronarsyndrom hinreichend ist. Zusätzlich soll statistisch erfasst werden, ob signifikante Korrelationen einer eingeschränkten Clopidogrel-Response mit Komedikationen oder Begleiterkrankungen bestehen.

■ Material und Methode

In die Erhebung wurden insgesamt 178 Patienten aufgenommen, welche in einem 2-Jahres-Zeitraum wegen eines frisch abgelaufenen akuten Koronarsyndroms (NSTEMI oder STEMI) nach vorherig durchgeführter Stent-Implantation in unserer Klinik zur rehabilitierenden Weiterbehandlung (Anschlussheilbehandlung [AHB], Anschlussrehabilitation [AR]) aufgenommen wurden und schon bei hiesiger Aufnahme mit ASS plus Clopidogrel vorbehandelt waren. Ausgeschlossen wurden Patienten, welche unter einer aggregationshemmenden Monotherapie standen, bei denen die duale Plättchenhemmung mit oralen Antikoagulantien kombiniert wurde (Triple-Therapie), welche eine frische aortokoronare Bypass-Versorgung erhalten hatten oder bei denen Kontraindikationen zur Verabreichung von Prasugrel bestanden. Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung der untersuchten Patienten, das Fließdiagramm in Abbildung 2 den praktizierten diagnostisch-therapeutischen „Workflow“.

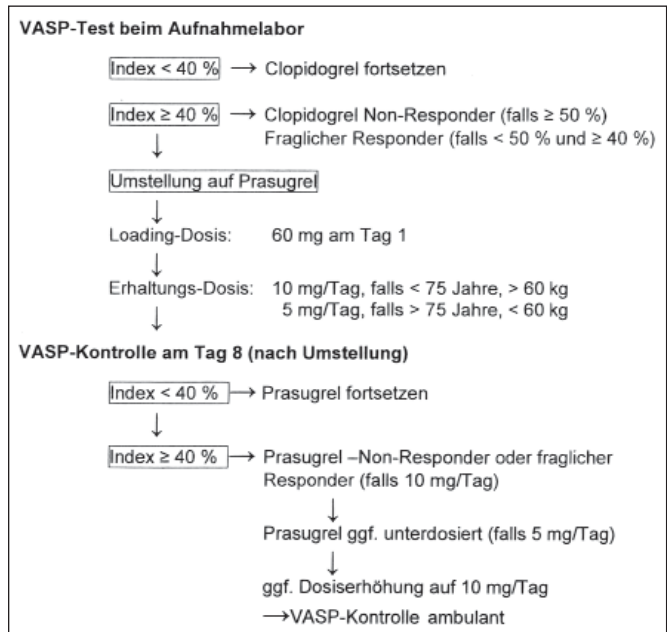


Abbildung 2: Fließdiagramm des diagnostischen und therapeutischen „Workflow“.

Bei sämtlichen Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurde am Tag der Aufnahme ein VASP-Test [13] durchgeführt, um den Thrombozyten-Reaktivitätsindex (TRI) unter der vorbestehenden dualen Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel zu ermitteln. Dieser Parameter erfasst selektiv die mittels Clopidogrel oder Prasugrel bewirkte Aggregationshemmung; die zusätzliche Gabe des ASS beeinflusst das Messergebnis daher nicht.

Bei gesunden Normalpersonen liegt der mittels VASP-Test ermittelte TRI bei 100 %. Mit zunehmendem Lebensalter verringert sich dieser Wert physiologisch, sodass auch noch Werte von 60–70 % normal sein können. Gemäß den von Bonello erarbeiteten Kriterien gilt ein Patient als Clopidogrel-Non-Responder, wenn der TRI ≥ 50 % ist [14, 15].

Durch eigene Kalibrationsmessungen an gesunden Probanden und Patienten wurde unsererseits nachgewiesen, dass bei ein und demselben Probanden bei repetitiver Messung durchaus die Möglichkeit bestand, einen TRI-Wert von 50 oder 40 % zu messen. Dieser Streubereich liegt im Bereich üblicher Messwert-Schwankungen bei enzymatischen Tests. Aufgrund dieser Diskriminationsunschärfe haben wir Patienten innerhalb der vorerwähnten diagnostischen „Grauzone“ als Low-Responder eingestuft, wenn ein TRI-Wert von 40 % oder mehr gemessen wurde, ohne den „Cut-off“-Wert von 50 % zu erreichen.

Die so ermittelten Low- und Non-Responder wurden, soweit möglich, noch während der laufenden Rehabilitationsmaßnahme auf Prasugrel umgestellt. Am ersten Tag der Umstellung wurde eine Loading-Dosis von 60 mg verabreicht, ab dem Folgetag die jeweilige herstellerseitig empfohlene Erhaltungsdosis weiter gegeben (10 mg bei Patienten < 75 Jahren und einem Körpergewicht > 60 kg, 5 mg bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren bzw. einem Gewicht < 60 kg).

8–10 Tage nach dieser Medikamentenumstellung wurde, soweit möglich, bei den betroffenen Patienten der TRI mittels eines zweiten VASP-Tests im Verlauf kontrolliert. Auf diese

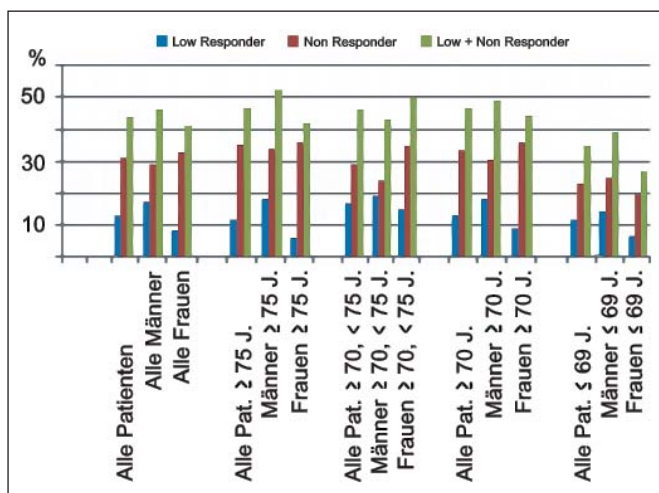


Abbildung 3: Prozentuale Anteile der erfassten Clopidogrel-Low- und -Non-Responder im Gesamtkollektiv und in verschiedenen alters- und geschlechtsdefinierten Subgruppen.

Weise konnte ermittelt werden, inwieweit eine unter Clopidogrel eingeschränkte oder fehlende Thrombozyten-Aggregationshemmung durch eine Umstellung auf Prasugrel therapeutisch verbessert werden konnte.

Die so gewonnenen Ergebnisse wurden in mehrfacher Weise statistisch ausgewertet. Der jeweilige Responder-Status in verschiedenen Patientengruppen wurde als qualitatives statistisches Merkmal mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz geprüft. Die in verschiedenen Patienten-Subgruppen gemessenen TRI-Werte wurden als quantitative statistische Merkmale mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Signifikanztests wurden mithilfe des Man-Whitney-U-Tests und des t-Tests durchgeführt. Für diese quantitativen Analysen wurde die Software IBM®SPSS®Statistics, Version 22 für Mac, eingesetzt.

■ Ergebnisse

Patienten mit mangelhafter Clopidogrel-Response

Bei den 178 untersuchten Patienten (Altersverteilung in Abbildung 1) fanden sich insgesamt 79 Fälle mit eingeschränkter oder fehlender Clopidogrel-Response, hiervon 22 Low-Responder und 57 Non-Responder. Eine Übersicht über die altersabhängigen prozentualen Anteile der erfassten Low- und Non-Responder gibt Abbildung 3. Bei diesen 79 Low- und Non-Respondern ergab sich im Durchschnitt ein TRI von $56,52 \pm 1,36$ %, bei einem Median von 54 % und einer Messwert-Spannbreite (Range) von 40–83 %. Bei den 99 Clopidogrel-Respondern betrug der korrespondierende TRI-Wert $19,08 \pm 1,16$ % (Median: 17 %, Range: 7–39 %). Diese Messwert-Differenzen zwischen Respondern und Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Response waren erwartungsgemäß statistisch hoch signifikant ($p \leq 0,0001$).

Umstellung auf Prasugrel

46 der insgesamt 79 Low- und Non-Responder konnten während der laufenden stationären Rehabilitationsmaßnahme von Clopidogrel auf Prasugrel umgestellt und vor Entlassung einer nochmaligen Kontrolle des VASP-Tests unterzogen werden. Bei dieser Subgruppe lag der zuerst gemessene TRI unter Clo-

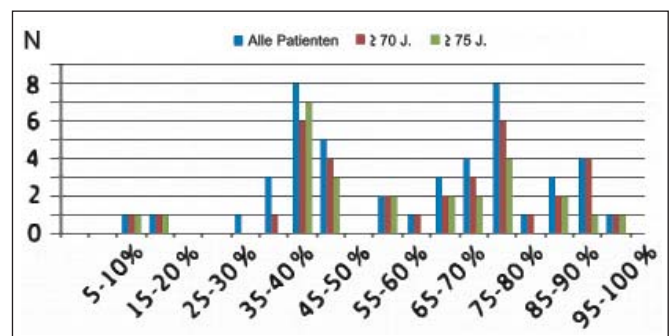


Abbildung 4: Prozentuale Verringerungen initial erhöhter Thrombozyten-Reagibilitäts-Indices (TRI) durch Umstellung auf Prasugrel, Ergebnisse für alle umgestellten Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Clopidogrel-Response sowie für Subgruppen im Alter von ≥ 70 bzw. ≥ 75 Jahren.

pidogrel bei $59,39 \pm 1,72$ % (Median: 58 %, Range: 40–83 %). Dieser nicht-therapeutische TRI-Durchschnittswert konnte bei denselben Patienten nach Umstellung auf Prasugrel auf $24,52 \pm 2,01$ % hochsignifikant verringert werden (Median: 23 %, Range: 7–56 %, $p \leq 0,0001$). Folgerichtig kann bei statistischer Betrachtung aller Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Clopidogrel-Response der Durchschnittswert des TRI durch Umstellung auf Prasugrel wirksam in den therapeutischen Zielbereich überführt werden. Eine Übersicht der altersabhängig erreichbar gewesenen prozentualen Verringerungen der ursprünglich gemessenen TRI-Messwerte ist aus Abbildung 4 ersichtlich.

Bei einer Einzelfallanalyse zeigte sich andererseits, dass in der Subgruppe der 46 auf Prasugrel umgestellten Patienten in insgesamt 6 Fällen kein definitionsgemäßer Responder-Status mittels Prasugrel erreicht werden konnte. Bei 3 Patienten im Alter von 56–67 Jahren wurde der vorbestehende TRI, welcher unter Clopidogrel in einem Bereich von 67–75 % lag, durch Umstellung auf 10 mg Prasugrel nur auf 50 % verringert, entsprechend dem Grenzwert („cut-off“) nach Bonello [3, 5]. Bei drei weiteren Patienten, welche auf 5 mg Prasugrel umgestellt wurden, ergab sich ebenfalls kein definitionsgemäßer Responder-Status. Hier wurde bei einer 77-jährigen Patientin der Reaktivitätsindex von 60 % auf 56 % reduziert, bei einer 76-jährigen Patientin von 71 auf 42 % und bei einer 73-jährigen Patientin von 80 auf 56 %.

Bei den drei letztgenannten Patienten war eine Dosiserhöhung von Prasugrel auf 10 mg im Rehabilitationsverlauf nicht mehr möglich, da zuvor eine Entlassung in ambulante Weiterbehandlung erfolgen musste.

Folgerichtig konnte bei Anwendung unserer vordefinierten Kriterien immerhin bei 6 von 46 bzw. 13 % der betroffenen Clopidogrel-Non-Responder, welche auf Prasugrel umgestellt wurden, kein sicherer Responder-Status erreicht werden. Bei der Hälfte dieser Patienten wurden allerdings nur 5 mg Prasugrel verabreicht, sodass hier durch Dosiserhöhung möglicherweise eine Konvertierung zum Responder-Status realisiert werden könnte. Unter Zugrundelegung der von Bonello [14, 15] vorgeschlagenen Definition mit einem „cut-off“ von ≥ 50 % verbleiben fünf Non-Responder, entsprechend 11 %.

Bei den insgesamt sechs Patienten mit eingeschränkter Prasugrel-Response bestanden die folgenden Begleiterkrankungen:

Hypertonie (6), Hyperlipidämie (4), Adipositas (2), Nikotin-Abusus (2), PAVK (2), COPD (2), OSAS (2), Diabetes mellitus (1), abgelaufene Phlebothrombose (1).

Wird das Kollektiv der insgesamt auf Prasugrel umgestellten 46 Patienten um die vorerwähnten sechs Patienten, bei denen eine eingeschränkte Prasugrel-Response nachgewiesen wurde, bereinigt, verbleiben insgesamt 40 Patienten, welche definitionsgemäß als Prasugrel-Responder einzustufen sind. Bei dieser Subgruppe ergibt sich unter Prasugrel im Durchschnitt ein TRI von $20,6 \pm 1,50$ %, bei einem Median von 19 % und einem Range von 7–36 %. Dieser Therapieeffekt ist mit der durchschnittlichen Thrombozyten-Aggregationshemmung der Clopidogrel-Responder vergleichbar ($19,8 \pm 1,16$ %).

Alters- und Geschlechtervergleich

Innerhalb des Kollektivs der 46 Patienten, welche auf Prasugrel umgestellt wurden, konnte ergänzend eine vergleichende Altersanalyse vorgenommen werden, indem die Patienten < 75 Jahre den 75-jährigen und älteren Rehabilitanden gegenübergestellt wurden. Bei den Patienten < 75 Jahren lag der TRI unter Clopidogrel bei $58,33 \pm 2,51$ % (Median: 58 %, Range: 45–82 %). Der korrespondierende Ausgangswert betrug bei den 75-jährigen und älteren Patienten $60,28 \pm 2,39$ % (Median: 56 %, Range: 40–83 %). Diese geringfügigen Unterschiede der Ausgangswerte waren statistisch nicht signifikant. Nach vorschriftsgemäßer Umstellung auf Prasugrel (10 mg für die jüngeren Patienten, 5 mg für die älteren) konnte der TRI-Kontrollwert bei den < 75-Jährigen auf $23,38 \pm 3,43$ % verringert werden (Median: 17 %, Range: 5–56 %), bei den betagteren Patienten auf $25,48 \pm 2,37$ % (Median: 25 %, Range: 7–56 %). Auch bei diesen Kontrollwerten waren die geringfügigen Abweichungen zwischen den Durchschnittswerten beider Altersgruppen statistisch nicht signifikant. Folgerichtig sprechen diese Subgruppen-Analysen dafür, dass bei den ≥ 75 -jährigen Patienten tatsächlich unter einer Prasugrel-Dosis von 5 mg derselbe therapeutische Effekt erreicht werden kann, wie bei den < 75-jährigen Patienten mittels einer üblichen vollen Dosis von 10 mg.

Sämtliche zusätzlich durchgeführten Alters- und geschlechtsspezifischen Subgruppen-Analysen ergaben in den einzelnen Kollektiven für gleiche Messwert-Kategorien insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede der ermittelbaren Durchschnittswerte. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die Problematik der Clopidogrel-Resistenz geschlechtsunabhängig auch im hohen und höchsten Lebensalter uneingeschränkt präsent bleibt.

Multimorbiditäten und Komedikationen

Entsprechend dem überwiegend fortgeschrittenen Lebensalter der untersuchten Patienten lagen verschiedene Komorbiditäten vor; u. a. Hypertonie (79 %), Hyperlipidämie (48 %), Diabetes mellitus (32 %), Adipositas (22 %), chronische Niereninsuffizienz (20 %), PAVK, Neoplasien und COPD (jeweils 17 %), Nikotinkonsum (12 %), Depressionen (11 %), Hyperthyreosen (10 %), zentrale neurologische Defizite (9 %), Hyperurikämie (8 %), Osteoporose und obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (je 6 %). Entsprechend dieser Multimorbidität befanden sich sämtliche Patienten unter einer Mehrfachmedikation. Neben der durchgeführten dualen Plättchenhemmung

wurden u. a. verabreicht: Lipidsenker (89 %), Betablocker (86 %), Diuretika (69 %), Protonenpumpenhemmer (65 %), ACE-Hemmer (62 %), Kalzium-Antagonisten (22 %), AT₂-Rezeptorblocker (21 %), L-Thyroxin (17 %), Insuline (15 %), Allopurinol (14 %), Bronchodilatoren (13 %), Antidepressiva (11 %), DPP4-Hemmer (11 %), Metformin (8 %), Nitrate, Eisen, Morphinderivate, NSAR (je 7 %), Benzodiazepine (6 %), Amiodaron (5 %), Kortikosteroide (4 %).

Eine statistische Gegenüberstellung der jeweiligen Medikationen in den Gruppen der Clopidogrel-Responder und -Low- bzw. -Non-Responder ergab, dass die Patienten, welche von einer eingeschränkten oder fehlenden Clopidogrel-Response betroffen waren, zu einem signifikant höheren Anteil mit einem Betablocker behandelt wurden als die Clopidogrel-Responder. Von 99 Clopidogrel-Respondern nahmen 79,8 % Betablocker ein, von den 79 Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Response hingegen 95 %. Dieser numerische Unterschied erwies sich bei formaler statistischer Prüfung als hochsignifikant ($p \leq 0,001$). Folglich könnte eine Clopidogrel-Resistenz durch Betablocker begünstigt werden. Eine substanzbezogene Analyse der in beiden Subgruppen eingesetzten Betablocker ergab keine signifikanten Unterschiede. Sowohl die Responder als auch die Low-/Non-Responder erhielten in beiden Gruppen zu jeweils gleichen Teilen Metoprolol und Bisoprolol, sonstige Betablocker (Nebivolol, Carvedilol, Atenolol) nur in Einzelfällen. Demzufolge dominiert in der Subgruppe der Low-/Non-Responder keine betablockierende Einzelsubstanz im Vergleich zu den Respondern. Dies legt den Rückschluss nahe, dass es sich im Falle eines nachteiligen Effektes der Betablocker auf die Clopidogrel-Wirkung um einen Gruppeneffekt dieser Substanzklasse handelt.

Bei den übrigen vorerwähnten Medikationen ergaben sich andererseits keine statistisch zu sichernden Unterschiede zwischen Respondern und Low- bzw. Non-Respondern. Insbesondere wirkte sich im untersuchten Gesamtkollektiv offensichtlich die Gabe von Protonenpumpenhemmern nicht nachteilig auf die Clopidogrel-Response aus. 65 % der Clopidogrel-Responder und 64 % der Patienten mit eingeschränkter oder fehlender Response waren mit Protonenpumpenhemmern versorgt. Statine, Diuretika, Kalzium-Antagonisten, L-Thyroxin und Ivabradin wurden zwar bei Vergleichsziehung zu Respondern tendenziell von mehr Clopidogrel-Low-/Non-Respondern eingenommen, allerdings waren diese Trends nicht statistisch zu sichern.

Niereninsuffizienz

Da eine chronische Niereninsuffizienz Medikamenteninteraktionen begünstigen kann, wurde ergänzend evaluiert, in wie weit eine reduzierte Clopidogrel- oder Prasugrel-Response im untersuchten Patientenkollektiv mit einer Niereninsuffizienz assoziiert war. Insgesamt lag bei 35 Patienten des Gesamtkollektivs, entsprechend 20 %, eine Niereninsuffizienz vor (Kreatinin im Mittel $1,97 \pm 0,21$ mg/dl); bei den Patienten unter 75 Jahren ($n = 84$) betrug der Anteil niereninsuffizienter Fälle 13 %, bei den Patienten von 75 Jahren oder älter ($n = 94$) lag der Anteil bei 34 % ($p \leq 0,05$). 40 % aller niereninsuffizienter Patienten zeigten eine eingeschränkte Clopidogrel-Response, jedoch erwiesen sich 45,5 % der nierengesunden Patienten als Clopidogrel-Low-/Non-Responder (Unterschied nicht signifikant). Unter den insgesamt sechs nachgewiesenen Prasugrel-

Low-/Non-Respondern fand sich in keinem Fall eine Niereninsuffizienz. Folglich hatte eine Niereninsuffizienz bei den untersuchten Patienten keinen Einfluss auf den Responder-Status.

■ Diskussion

Zunächst erscheint bemerkenswert, dass bei den hier untersuchten, überwiegend betagten und multimorbiden Patienten der Anteil der Clopidogrel-Low- und -Non-Responder tendenziell höher liegt als in anderweitigen Publikationen beschrieben. Dieser Effekt mag einerseits dem höheren Lebensalter zuzuschreiben sein, andererseits evtl. auch den vorhandenen Multimorbiditäten mit hieraus resultierenden Mehrfach-Medikationen. Klinisch relevant sind die hier ermittelten Feststellungen, dass die Problematik einer eingeschränkten oder fehlenden Clopidogrel-Response auch im hohen Lebensalter erhalten bleibt und dass bei Patienten von 75 Jahren oder älter unter Prasugrel in halber Standarddosis, d. h. 5 mg, dieselben aggregationshemmenden Effekte nach laborchemischen Kriterien erreicht werden können, wie bei jüngeren Patienten unter einer Standarddosis von 10 mg. Unter der verringerten Dosis im hohen Lebensalter ergeben sich bei Vergleichsziehung zu jüngeren Patienten vergleichbare Aggregationshemmungen und keine höheren Raten an Prasugrel-Low- oder Non-Respondern.

Es ist weiterhin klinisch wesentlich, dass alters- und geschlechtsunabhängig sämtliche Kollektive bzw. Subgruppen mit eingeschränkter oder fehlender Clopidogrel-Response durch Umstellung auf Prasugrel in denselben therapeutischen Bereich überführt werden können, wie es bei Clopidogrel-Respondern gelingt.

Wie bereits von einigen anderen Autoren nachgewiesen wurde, zeigte sich auch in unserer Erhebung, dass in Einzelfällen durchaus unter einer Prasugrel-Medikation Non- oder Low-Responder fortbestehen, auch wenn bei diesen Patienten der messbare Thrombozyten-Reaktivitätsindex im Vergleich zur Clopidogrel-Gabe verringert werden kann. Dieses Ergebnis stützt das diagnostische Konzept, bei Patienten, welche aus vitaler Indikation mit Thrombozyten-Aggregationshemmern versorgt werden, eine laborchemische Kontrolle des Responderstatus durchzuführen. Möglicherweise kann bei Patienten, die unter 5 mg Prasugrel eine eingeschränkte Response zeigen, durch Dosiserhöhung auf 10 mg ein Responder-Status erreicht werden. Auch könnte die Möglichkeit bestehen, dass Patienten, die unter voll ausdosiertem Prasugrel keine sichere Response zeigen, durch Umstellung auf andere P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten, z. B. Ticagrelor, einen Responder-Status erreichen. Auch dies könnte bzw. sollte im gegebenen Einzelfall durch kontrollierende Labortests im individuellen Behandlungsverlauf geprüft werden.

Der hohe Anteil der Clopidogrel-Non- und Low-Responder rechtfertigt das Konzept, im Falle akuter Koronarsyndrome vorzugsweise anstelle des Clopidogrel neuere Alternativsubstanzen einzusetzen, bei denen eine mangelhafte Response nur in Einzelfällen auftritt. Unsere Ergebnisse legen nahe, den Erfolg einer aggregationshemmenden Therapie nach Möglichkeit in jedem Fall laborchemisch zu prüfen, damit im Falle einer fehlenden oder eingeschränkten Response auf Alternativ-

substanzen ausgewichen werden kann oder ggf. Dosisanpassungen vorgenommen werden können.

Mehrere Studien konnten zeigen, dass der VASP-Test eine gute Korrelation zu Stent-Thrombosen und anderen ischämischen Ereignissen aufweist [12, 16–18], weshalb dieser explizit zur Erfolgskontrolle einer Clopidogrel-basierten Aggregationshemmung empfohlen werden kann [19]. Im Hinblick auf die praktische Handhabung ist vorteilhaft, dass dieser Test nicht als Bedside- oder Vorhaltetest eingesetzt werden muss, sondern eine Standard-Blutprobe verwendet wird (Citratblut, 10 ml), die bei Raumtemperatur gelagert bzw. zum ausführenden Labor transportiert und innerhalb von 24 Stunden verarbeitet werden kann. Daher ist dieser Aggregationstest universell einsetzbar. Ähnlich wie eine INR-Bestimmung bei oraler Antikoagulation oder ein Antibiotogramm bei bakteriellen Infekten durchführbar ist, könnte daher dieser Test zur In-vitro-Prüfung eines erwünschten Medikamenteneffektes (hier: Aggregationshemmung mittels P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonisten) verwendet werden, um die zu erwartende therapeutische Effizienz bezogen auf den behandelten Einzelfall abzuschätzen.

Unerwartet war der statistisch formal hoch signifikante Hinweis, dass Betablocker eine Clopidogrel-Resistenz zu fördern scheinen. Diesem von uns beobachteten möglichen Interaktionseffekt sollte bzw. könnte mit zukünftigen Studien gezielt nachgegangen werden. Da Betablocker bei den meisten Herz-Kreislauf-Patienten essentiell und unverzichtbar sind, würde eine solche Interaktion untermauern, bei Patienten, welche Betablocker benötigen, auf Clopidogrel möglichst zu verzichten und von vornherein auf alternative Substanzen wie Prasugrel auszuweichen.

In der Zukunft wären weitere, längerfristig angelegte, klinische Outcome-Studien an großen Kollektiven wünschenswert, um die hochsignifikanten Unterschiede der *in vitro* nachweisbaren qualitativen Unterschiede der mit verschiedenen Substanzen erreichbaren Aggregationshemmung hinsichtlich einer Korrelation mit klinischen Endpunkten zu prüfen. Bisherige Studienergebnisse [20] sprechen dafür, dass Prasugrel zu einer überlegenen Reduktion von späteren kardiovaskulären Komplikationen führt, jedoch eine höhere Blutungsrate zeigt. Letzteres konnten wir bei dem beschriebenen abgestuften Dosierungsschema (5 mg vs. 10 mg Prasugrel) zumindest in unserem zahlenmäßig begrenzten Patientenkollektiv nicht beobachten. Unter diesem Aspekt könnte eine kontrollierte Dosisverringering im höheren Lebensalter gerade in dieser vermehrt blutungsgefährdenden Patientengruppe vermehrte Blutungskomplikationen vermeiden.

■ Danksagung

Die Autoren danken Frau Josefine Menzel, Hamburg, für ihre Mitarbeit bei den durchgeführten quantitativen statistischen Analysen.

Wir widmen diese Arbeit unserer verstorbenen Mitautorin, Frau Linda Tennant, in liebevoller Erinnerung.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Fragen zum Text

1. Zum Zweck einer dualen Plättchenhemmung nach akutem Koronarsyndrom kann Acetylsalicylsäure (ASS) mit folgenden Substanzen kombiniert werden:
a) Coumadin b) Clopidogrel c) Prasugrel d) Ticagrelor e) Rivaroxaban
2. Welche Aussage(n) ist/sind richtig?
a) Ticagrelor ist der längste am Markt repräsentierte P2Y₁₂-Rezeptor-Antagonist.
b) Die Erhaltungsdosis des Prasugrel sollte sich nach dem Alter und Gewicht des Patienten richten.
c) Patienten < 75 Jahren und < 60 kg Körpergewicht sollten mit 10 mg Prasugrel behandelt werden.
d) Eine reduzierte Erhaltungsdosis des Prasugrel von 5 mg pro Tag ist als Dosierungsstandard bei Patienten ≥ 75 Jahren weltweit akzeptiert.
e) Bei älteren Patienten ≥ 75 Jahren liegt der Thrombozyten-Reaktivitätsindex (TRI) unter einer Tagesdosis von 5 mg Prasugrel signifikant niedriger als bei jüngeren Patienten, welche mit 10 mg Prasugrel pro Tag behandelt werden.
3. Welche Aussage(n) ist/sind falsch?
a) Der VASP-Test ist ein geeigneter und weit verbreiteter Bedside-Test, um den Thrombozyten-Reaktivitätsindex (TRI) zu ermitteln.
b) Definitionsgemäß ist ein Clopidogrel-Non-Responder mittels VASP-Test nachgewiesen, wenn der Thrombozyten-Reaktivitätsindex (TRI) ≤ 50 % liegt.
c) Die mittels VASP-Test im Durchschnitt messbare therapeutische Wirkung des Prasugrel ist bei älteren Patienten (≥ 75 Jahren) unter einer Tagesdosis von 5 mg der messbaren Wirkung von 10 mg Prasugrel bei jüngeren Patienten entsprechend.
d) Gemäß den hier präsentierten Daten wirkt sich eine altersassoziierte chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin um 1,9 mg/dl) wesentlich auf den mittels VASP-Test ermittelbaren Responder-Status aus.
e) Die GENERATIONS-Studie konnte nachweisen, dass eine Tagesdosis von 5 mg Prasugrel bei älteren Patienten mit stabiler Angina pectoris nicht hinreichend ist.
4. Welche Aussage(n) ist/sind richtig?
a) Bei etwa einem Drittel aller mit Clopidogrel behandelten Patienten lässt sich unter Anwendung von Labortests zur Erfassung der Thrombozyten-Reagibilität eine eingeschränkte oder fehlende Clopidogrel-Response nachweisen.
b) Durch Umstellung von Clopidogrel auf Prasugrel kann nur bei einem geringen Anteil von Clopidogrel-Non-Respondern eine messbare Verringerung des TRI erreicht werden.
c) Die Thrombozyten-aggregationshemmende Wirkung von Plättchen-Hemmern lässt mit zunehmendem Lebensalter signifikant nach.
d) Die überwiegende Mehrzahl von Clopidogrel-Non-Respondern kann durch Umstellung auf ein Alternativpräparat in einen Responder-Status überführt werden.
e) Die Wirkung von Thrombozyten-Aggregationshemmern wird durch Komedikationen nicht beeinflusst.
5. Welche Aussage(n) ist/sind richtig?
Bei Clopidogrel-Non-Respondern kann durch Umstellung auf Prasugrel in den meisten Fällen eine messbare Hemmung der Thrombozyten-Reagibilität erreicht werden (1), welche derjenigen der Clopidogrel-Responder entspricht bzw. vergleichbar ist (2), weil bei Anwendung des VASP-Tests eine Verarbeitung gekühlt zu lagernder Proben binnen 24 Stunden erfolgen muss (3).
a) Nur Aussage 1 ist richtig. b) Nur Aussage 2 ist richtig. c) Nur Aussage 3 ist richtig.
d) Aussagen 1 und 2 sind richtig. e) Aussagen 2 und 3 sind richtig. f) Alle Aussagen sind richtig.

Lösung siehe Seite 188

Literatur:

1. Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, Rochoux G, Heitz A, Gachet C. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *Thromb Haemost* 2005; 3: 85–92.
2. Bernlochner I, Mayer K, Morath T, Urban M, Schulz S, et al. Antiplatelet efficacy of prasugrel in patients with high on-clopidogrel treatment platelet reactivity and a history of coronary stenting. *Thromb Haemost* 2013; 3: 361–367.
3. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908–13.
4. Gurbel PA, Cummings CC, Bell CR, Alford AB, Meister AF, Serebruany VL. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: the Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. *Am Heart J* 2003; 145: 239–47.
5. Herrath D, Ludwig WD, Thimme W. Duale Plättchenhemmung: ist die Zeit reif für ein Therapiemonitoring? *Arzneimittelbrief (AMB)* 2011; 45: 33.
6. Mobley JE, Bresee SJ, Wortham DC, Craft RM, Snider CC, Carroll RC. Frequency of non-response antiplatelet activity of clopidogrel during pretreatment for cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 2004; 93: 456–5.
7. Serebruany VL, Steinhilb SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246–51.
8. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Zürn Ch, Göhring K, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2420–5.
9. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171–5.

10. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, et al. TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel 38 – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38). N Engl J Med 2009; 360: 354.
11. Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Huisman MV. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med 2007; 167: 1593–9.
12. Erlinge D, Gurbel PA, James S, Lindahl TL, Svensson P, et al. Prasugrel 5 mg in the very elderly attenuates platelet inhibition but maintains noninferiority to prasugrel 10 mg in nonelderly patients: the GENERATIONS trial, a pharmacodynamic and pharmacokinetic study in stable coronary artery disease patients. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 577–83.
13. Schwarz UR, Geiger J, Walter U, Eigenthaler M. Flow cytometry analysis of intracellular VASP phosphorylation for the assessment of activating and inhibitory signal transduction pathways in human platelets – definition and detection of ticlopidine/clopidogrel effects. Thromb Haemost 1999; 82: 1145–52.
14. Bonello L, Armero S, Ait Mokhtar O, Mancini J, Aldebert P, et al. Clopidogrel loading dose adjustment according to platelet reactivity monitoring in patients carrying the 2C19*2 loss of function polymorphism. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1630–6.
15. Bonello L, Tantry U, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 919–33.
16. Bonello L, Paganelli F, Arpin-Bornert M, Auquier P, Samprol J, et al. Vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation analysis prior to percutaneous coronary intervention for exclusion of postprocedural major adverse cardiovascular events. J Thromb Haemost 2007; 5: 1630–6.
17. Paniccia R, Antonucci E, Gori AM, Marcucci R, Giglioli C, et al. Different methodologies for evaluating the effect of clopidogrel on platelet function in high-risk coronary artery disease patients. J Thromb Hemost 2007; 5: 1839–47.
18. Schrör K, Kirch W. Neue Plättchenfunktionshemmer in Klinik und Praxis. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2013; 81–5.
19. Bouman HJ, Parik JW, van Werkum W, Breet NJ, ten Cate H, et al. Which platelet function test is suitable to monitor clopidogrel responsiveness? A pharmacokinetic analysis on the active metabolite of clopidogrel. J Thromb Haemost 2010; 8: 482–8.
20. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15.

Auflösungen der Fragen zu den Artikeln:

Richtige Antworten von Seite 187: 1b, c, d; 2b; 3a, b, d, e; 4a, d; 5d

Richtige Antworten von Seite 192: 1c; 2b; 3e; 4d

Richtige Antworten von Seite 193/194: 1a; 2e; 3b; 4e; 5e

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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:** Tablettenkern: 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 Alikisken-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

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: Bis zu 6x 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.



Entresto®
sacubitril/valsartan

NEU BEI HERZINSUFFIZIENZ

DER ERSTE ARNI®:
JETZT ZUGELASSEN!



DER ENTSCHEIDENDE
DURCHBRUCH BEI

HERZINSUFFIZIENZ

ENTRESTO® lässt HI-Patienten länger und besser leben.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

Epikardiales Fett als Biomarker?

M. Tscharré¹, C. Hauser¹, M. Rohla jr.¹, J. Wojta², K. Huber¹, T. W. Weiss¹

Kurzfassung: Das epikardiale Fettgewebe erweckt als „viszerales“ Fettdepot des Herzens mit zahlreichen lokalen und systemischen Effekten immer mehr wissenschaftliches Interesse. Das Fehlen einer trennenden Faszie zwischen epikardialen Fettgewebe und Myokard und die gemeinsame Blutversorgung durch die Koronararterien erlauben eine potenzielle Interaktion. Unter normalen physiologischen Verhältnissen hat das epikardiale Fettgewebe hauptsächlich anti-atherogene, thermogenetische und mechanische Funktionen. Unter pathologischen Verhältnissen schädigt es das Myokard und die Koronararterien. Einen klinischen Stellenwert hat es aufgrund von Korrelationen mit koronarer Herzkrankung, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und viszeralem

Fettgewebe. Dadurch könnte es als neuer Biomarker für das kardiovaskuläre Risiko dienen.

Schlüsselwörter: epikardiales Fettgewebe, beiges Fettgewebe, viszerale Fettgewebe, Biomarker, kardiovaskuläre Krankheiten

Abstract: Epicardial Adipose Tissue as a Biomarker? Epicardial adipose tissue as the „visceral“ adipose tissue of the heart is arousing more and more scientific interest, as it has numerous local and systemic effects. There is no fascia separating the epicardial adipose tissue and the myocardium and they both share

its blood supply via the coronary arteries, thus allowing a possible interaction. Under normal physiological conditions, epicardial adipose tissue has mainly anti-atherogenic, thermogenic and mechanical characteristics. Under pathological conditions it becomes harmful to the myocardium and the coronary arteries. Important features in the clinical setting are correlations with coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation and visceral adipose tissue, thus acting as a possible biomarker of cardiovascular risk. **J Kardiologie 2016; 23 (7–8): 190–2.**

Key words: epicardial adipose tissue, beige adipose tissue, visceral adipose tissue, biomarker, cardiovascular disease

■ Einleitung

Fettgewebe ist ein komplexes, endokrin und metabolisch hoch aktives Organ. Es sezerniert zahlreiche bioaktive Moleküle mit tiefgreifenden lokalen und systemischen Effekten [1]. Aufgrund der derzeitigen Datenlage rückt die Differenzierung des Fettgewebes nach seiner regionalen Verteilung immer mehr in den Vordergrund. Es scheint, dass die anatomische Zugehörigkeit des Fettgewebes einen großen Einfluss auf die Pathophysiologie in kardiometabolischen wie auch endokrinologischen Krankheitsbildern hat. Das epikardiale Fettgewebe mit seinen parakrinen Einflüssen auf das Myokard und die Koronararterien, bedingt durch das anatomische Naheverhältnis, erweckt besonderes wissenschaftliches Interesse. Nachfolgend sind die bedeutendsten Aspekte in ihrer Kurzform skizziert.

■ Anatomie

Das epikardiale Fettgewebe ist definiert als das Fettdepot zwischen Myokard und viszeralem Blatt des Perikards [2]. Das Gewebe findet sich üblicherweise an der freien Wand des rechten Ventrikels, am linksventrikulären Apex und an den Vorhöfen, kann aber bei starker Vermehrung das ganze Herz umfassen. Bemerkenswerterweise existiert keine trennende Faszie zwischen Muskel- und Fettgewebe. Mitunter findet sich Fettgewebe sogar innerhalb des Myokards und in der Adventitia der Koronararterien [3]. Zudem werden sowohl das Myokard als auch das epikardiale Fettgewebe von den Koronararterien versorgt. Schon die anatomischen Verhältnisse lassen somit

eng verbundene, metabolische Vorgänge zwischen den Gewebetypen vermuten.

Embryologisch stammt das epikardiale Fettgewebe vom splanchnopleurischen Mesoderm ab. Damit ist es mit dem viszeralen Fettgewebe verwandt, welches denselben Ursprung hat, und weist zudem ein ähnliches metabolisches Profil auf [4]. Histologisch setzt sich das epikardiale Fettgewebe hauptsächlich aus Adipozyten zusammen. Daneben beinhaltet es auch stromal-vaskuläre Zellen, Makrophagen, Ganglien und Nervenzellen [5]. Interessanterweise wird das epikardiale Fettgewebe zu den beigen Fettgeweben gezählt, da es wie braunes Fettgewebe das „uncoupling protein 1“ (UCP-1), welches für die Thermogenese im braunen Fettgewebe verantwortlich ist, exprimiert [6].

■ Physiologie und Pathophysiologie

Das epikardiale Fettgewebe ist reich an gesättigten Fettsäuren, hat einen hohen Proteingehalt und die höchste Kapazität für die Freisetzung von freien Fettsäuren verglichen mit anderen viszeralen Fettdepots. Die Freisetzung von freien Fettsäuren ist von besonderer Bedeutung, da das Myokard unter physiologischen Bedingungen hauptsächlich diese Fettsäuren zur Energiegewinnung nutzt [7]. Die potenziellen thermogenetischen Eigenschaften des epikardialen Fettgewebes zum Schutz vor Hypothermie, ähnlich dem braunen Fettgewebe, sind in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Die Tatsache, dass Tiere, die Winterschlaf halten, große kardiale Fettdepots besitzen, unterstützt diese Hypothese. Andererseits postulieren Studien am Tiermodell, dass das Myokard mit jeder Kontraktion genug Wärme erzeugt, sodass eine thermogenetische Abhängigkeit nicht gegeben sein kann [8]. Weiters werden dem epikardialen Fettgewebe mechanoprotektive Funktionen zugeschrieben [9].

Das sekretorische Profil unterliegt einem komplexen Gleichgewicht, mit einer Vielzahl protektiver und pathologischer Zytokine, und wird von einer Reihe intrinsischer und extrinsischer Faktoren beeinflusst. Unter physiologischen Bedingungen werden hauptsächlich kardioprotektive Zytokine, wie

Eingelangt am 10. Dezember 2015; angenommen am 12. Dezember 2015;
Pre-Publishing Online am 1. März 2016

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, Wilhelminenspital, Wien, und der ²Klinik für Innere Medizin II (Abteilung für Kardiologie), Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Maximilian Tscharré, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: mtscharré@gmail.com

Adiponectin, sezerniert [10]. Unter pathologischen Bedingungen, die im nächsten Abschnitt genauer abgehandelt werden, verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten pro-atherogener oder pro-inflammatorischer Zytokine, wie Interleukine (hier vor allem Interleukin-6 [IL-6], Interleukin-18 [IL-18]), Glykoprotein-130 (gp130), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Monozyten-Chemoattraktives Protein-1 (MCP-1), und fördert somit die Entstehung von Atherosklerose und vor allem deren Progression. Über Makrophagen-Aktivierung, oxidativen Stress, Inflammation und somit Plaqueinstabilität hat das epikardiale Fettgewebe auch Einfluss auf die klinische Präsentation der koronaren Herzkrankheit (KHK) [11].

Abschließend sei noch erwähnt, dass die Dicke des epikardialen Fettgewebes die Menge des viszeralen Fettgewebes widerspiegelt. Dies wäre insofern von Bedeutung, als dass das viszerale Fettgewebe einen großen Einfluss auf das metabolische Syndrom besitzt und bis dato nur durch die Magnetresonanztomographie bestimmbar ist [12] (Tab. 1).

■ Epikardiales Fett als Biomarker – klinische Aspekte

Epikardiales Fettgewebe korreliert signifikant mit dem Ausmaß und der Schwere der KHK, mit instabiler Angina pectoris und der koronaren Flussreserve bei Patienten mit KHK [14, 15]. Weiters besteht eine Korrelation mit tödlichen und nicht-tödlichen Myokardinfarkten in der Gesamtbevölkerung, ungeachtet der traditionellen Risikofaktoren. Eine Verdopplung des Volumens des epikardialen Fettgewebes war mit einem Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse um das 1,5-Fache assoziiert (Hazard-Ratio 1,54 [1,09–2,19]) [16]. Auch gab es in Observationsstudien einen Zusammenhang mit dem Risiko für KHK unabhängig von Body-mass-Index (BMI) und dem Vorhandensein von koronarer Kalzifikation (Receiver-Operating- [ROC-] Kurve 0,914 [0,86–0,96]) [15, 17]. Auch ein möglicher Einfluss auf die frühen Stadien der atherosklerotischen Plaqueformation wird diskutiert [11]. Diese Hypothese wird von einer Studie am Tiermodell gestützt, die zeigen konnte, dass die Resektion von epikardialem Fettgewebe die Atherosklerose verlangsamen kann [18].

Auch bei Patienten mit Vorhofflimmern, mit gestörter diastolischer Relaxation und bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie fand sich in Querschnittsstudien ebenfalls vermehrt epikardiales Fettgewebe [19]. Ob epikardiales Fett in diesen Subgruppen prognostische Auswirkungen hat, ist bisher nicht geklärt.

Interessanterweise ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz das epikardiale Fettgewebe vermindert. Dies könnte möglicherweise mit der Abnahme der gesamten Fettmasse bei Patienten mit Herzinsuffizienz vergesellschaftet sein. Eine kleine Studie postulierte eine ROC-Kurve mit 0,82 (0,70–0,94) für einen zukünftigen kardiovaskulären Tod in dieser spezifischen Population [19, 20] (Abb. 1).

■ Bildgebung

Echokardiographisch wird das epikardiale Fettgewebe über der freien Wand des rechten Ventrikels transthorakal in der

Tabelle 1: Gegenüberstellung der kardioprotektiven und der kardiopathogenen Faktoren sezerniert vom epikardialen Fettgewebe. Erstellt nach Daten aus [13].

Pro-inflammatorisch, pro-atherogen

TNF- α
MCP-1
IL-1, IL-1b, IL-6, IL-8
PAI-1
RANTES
ICAM

Anti-inflammatorisch, anti-atherogen

Adiponectin
Adrenomedullin

Insulin-Mimetika

Resistin
Visfatin
Omentin

Thermogenese

UCP-1

Vaskuläres Remodeling, Blutdruck, myokardiale Hypertrophie, Adipogenese

Angiotensin
Angiotensinogen
Leptin

TNF- α : Tumornekrosefaktor- α ; MCP-1: Monozyten-Chemoattraktives Protein-1; IL-1: Interleukin-1; IL-1b: Interleukin-1b; IL-6: Interleukin-6; IL-8: Interleukin-8; PAI-1: Plasminogenaktivator-Inhibitor-1; RANTES: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted; ICAM: Intrazelluläres Adhäsionsmolekül; UCP-1: Uncoupling Protein-1

parasternalen kurzen und langen Achse gemessen. Definitionsgemäß wird der relative echofreie Raum zwischen dem Myokard und dem viszeralen Blatt des Perikards bestimmt. Aufgrund der Kompressibilität wird vorzugsweise am Ende der Systole gemessen. Es sollte ein Durchschnitt der gemessenen Werte von zumindest 3 Zyklen berechnet werden. Ein Konsensus bzgl. Normalwert oder Cut-off-Werte existiert bis dato nicht [21]. Weiters eignen sich die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie zur Bestimmung des epikardialen Fettgewebes, mit den bekannten Vor- und Nachteilen (siehe z. B. <http://www.thecdt.org/article/viewfile/5256/6147/28882>).

■ Zusammenfassung

Epikardiales Fettgewebe rückt als eigenständiges metabolisches bzw. endokrines Organ vermehrt in den Fokus klinischer Untersuchungen. Wenngleich die erwähnten Studien bisher keine direkten klinischen Implikationen aufzeigen, trägt die Beforschung in diesem Gebiet substantiell zum Verständnis der Atherogenese bei.

Bemerkenswerterweise scheint epikardiales Fettgewebe unabhängig von anderen Fettdepots bzw. unabhängig vom BMI einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung der KHK auszuüben. Somit erscheinen die metabolischen Prozesse im epikardialen Fettgewebe, nicht auch zuletzt aufgrund der anatomischen Nahebeziehung zu den Koronarien, ein attraktives Forschungsgebiet zur Identifikation bisher unbekannter pro-atherogener Prozesse zu sein.

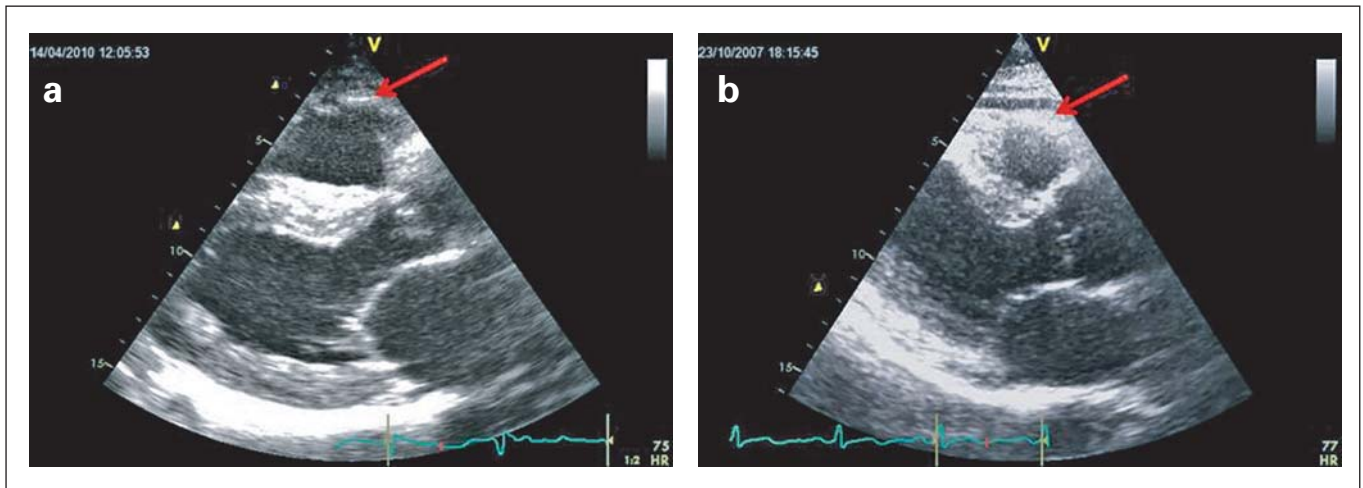


Abbildung 1: Echokardiographische Darstellung zweier Bestimmungen des epikardialen Fettgewebes mit unterschiedlicher Dicke in parasternaler Längs Achse.

Eine bereits initiierte randomisierte klinische Studie untersucht derzeit an 100 Patienten mit KHK, ob Olmesartan in der Lage ist, die Progression der koronaren Atherosklerose und das epikardiale Fettgewebe zu reduzieren (NCT02360956). Da bei allen Patienten pro-inflammatorische Zytokine wie CRP, Interleukin-6, TNF- α , Matrixmetalloproteinasen und Marker der Endothelfunktion bestimmt werden, erhoffen sich die Studienautoren, bedeutende Erkenntnisse zur Assoziation zwischen Atherosklerose und epikardialen Fettgewebe gewinnen zu können.

Im Wilhelminenspital Wien wurde bei 438 Patienten nach perkutaner Koronarintervention eine Messung des epikardialen Fettgewebes durchgeführt und die Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren und mit zukünftigen Ereignissen berechnet. Die Ergebnisse werden demnächst in einem internationalen Journal publiziert.

■ Fragen zum Text

- Welche Arterie versorgt das epikardiale Fettgewebe?
 - A. thoracica interna dext.
 - A. thoracica interna sin.
 - Ae. coronariae
 - A. pericardiacophrenica
- Zu welchem Typ Fettgewebe wird das epikardiale Fettgewebe nach der derzeitigen Studienlage gezählt?
 - weißes Fettgewebe
 - beiges Fettgewebe
 - braunes Fettgewebe
- Wie ist der Normalwert?
 - 2–4 mm
 - 4–6 mm
 - 6–8 mm
 - 8–9 mm
 - Es existiert kein Cut-off-Wert.
- Für welches Krankheitsbild wurde, verglichen mit der Kontrollgruppe, vermindertes epikardiales Fettgewebe beschrieben?
 - koronare Herzkrankheit
 - Vorhofflimmern
 - linksventrikuläre Hypertrophie
 - chronische Herzinsuffizienz

Lösung siehe
Seite 188

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548–56.
- Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 536–43.
- Company JM, et al. Epicardial fat gene expression after aerobic exercise training in pigs with coronary atherosclerosis: relationship to visceral and subcutaneous fat. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1904–12.
- Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol* 1989; 94: 225–32.
- Mazurek T. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003; 108: 2460–6.
- Sacks HS, et al. Adult epicardial fat exhibits beige features. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1448–55.
- Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes* 1990; 14: 1013–22.
- Barclay CJ, Widén C. *Muscle Biophysics. Advances in experimental medicine and biology.* Springer, New York, 2010; 682.
- Prati F, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J* 2003; 24: 329–36.
- Iacobellis G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005; 29: 251–5.
- Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 363–71.
- Iacobellis G, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction. *Obes Res* 2003; 11: 304–10.
- Fitzgibbons TP, et al. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000582.
- Sade LE, et al. Relation between epicardial fat thickness and coronary flow reserve in women with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Atherosclerosis* 2009; 204: 580–5.
- Eroglu S, et al. Epicardial adipose tissue thickness by echocardiography is a marker for the presence and severity of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 211–7.
- Mahabadi AA, et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1388–95.
- Kunita E, et al. Prognostic value of coronary artery calcium and epicardial adipose tissue assessed by non-contrast cardiac computed tomography. *Atherosclerosis* 2014; 233: 447–53.
- McKenney ML, et al. Epicardial adipose excision slows the progression of porcine coronary atherosclerosis. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9: 2.
- Iacobellis G, Zaki M, Garcia D, Willens H. Epicardial fat in atrial fibrillation and heart failure. *Horm Metab Res* 2014; 46: 587–90.
- Doesch C, et al. Bioimpedance analysis parameters and epicardial adipose tissue assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with heart failure. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 2326–32.
- Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1311–9.
- Talman AH, et al. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014; 4: 416–29.

Fallbericht: EKG-Quiz

J. Dudczak^{1,2}, T. Kircher¹, T. Sykora¹, H. Frank¹, H. Domanovits²

Aus dem ¹Universitätsklinikum Tulln, Abteilung für Innere Medizin, und
der ²Universitätsklinik für Notfallmedizin, Medizinische Universität Wien

■ Fallpräsentation

Ein 43-jähriger Mann kommt wegen seit 3 Uhr morgens anhaltend bestehender, heftiger, retrosternaler Schmerzen in die Notfallambulanz des Universitätsklinikums Tulln. Er beschreibt diese als brennend und beklemmend, mit Ausstrahlung in den Hals; die Schmerzen hätten ihn aus dem Schlaf gerissen, Dyspnoe und Synkope werden negiert.

Der Patient präsentiert sich mit einem RR von 90/70 mmHg, tachykard mit einer HF von 170/min, SpO₂ 96 % bei Raumluft.

FA: negativ bezüglich KHK

Medikamente: keine Dauermedikation

Allergie: keine

Aufnahme-EKG siehe Abbildung 1

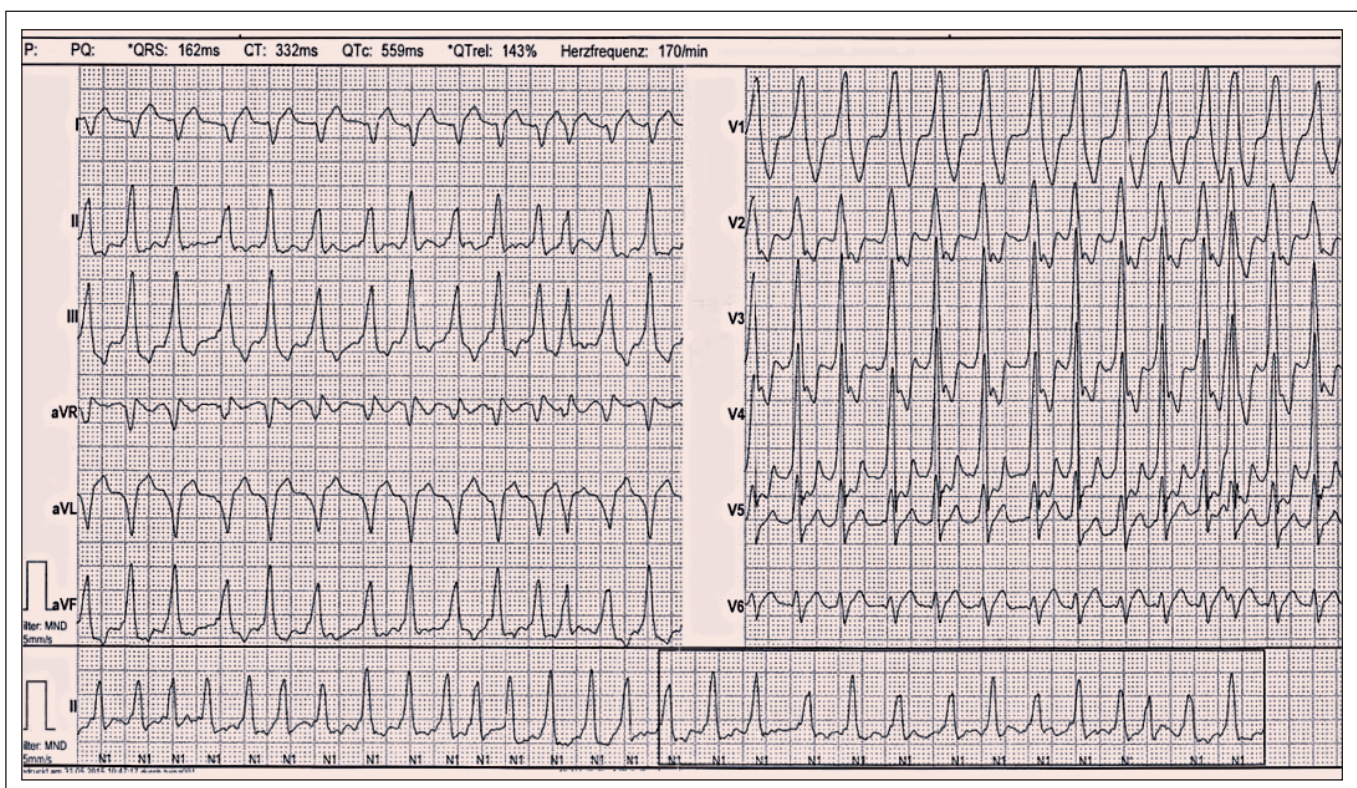


Abbildung 1: Aufnahme-EKG

Frage 1: Welche Rhythmusstörung liegt vor?

- a) FBI- (Fast-Broad-Irregular-) Tachykardie
- b) Ventrikuläre Tachykardie
- c) Kammerflimmern
- d) Torsades-de-pointes
- e) Antidrome Re-Entry-Tachykardie

Frage 2: Welche der genannten Therapieoptionen eignet sich zur akuten Behandlung einer FBI-Tachykardie bei einem hämodynamisch stabilen Patienten?

- a) Elektrische Kardioversion in Sedoanalgesie
- b) Verabreichung von Amiodaron als Kurzinfusion (initial 300 mg)
- c) Verabreichung von 1 mg/kg KG Amiodaron als Kurzinfusion
- d) Verabreichung von Ibutilid (bis 2 × 1 mg als Kurzinfusion über 10 Minuten, mit 10 Minuten Pause zwischen erster und zweiter Infusion)
- e) Alle angeführten Antworten sind richtig.

Bei unserem Patienten wird aufgrund grenzwertiger hämodynamischer Situation unmittelbar eine elektrische Kardioversion vorbereitet. Vor der Sedoanalgesie wird Amiodaron 300 mg als Kurzinfusion verabreicht. Bei der ersten synchronisierten Schockabgabe mit 150 Joule (biphasisch) kommt

es zu einer Konversion in einen normfrequenten Sinusrhythmus.

Das EKG nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion zeigt Abbildung 2.

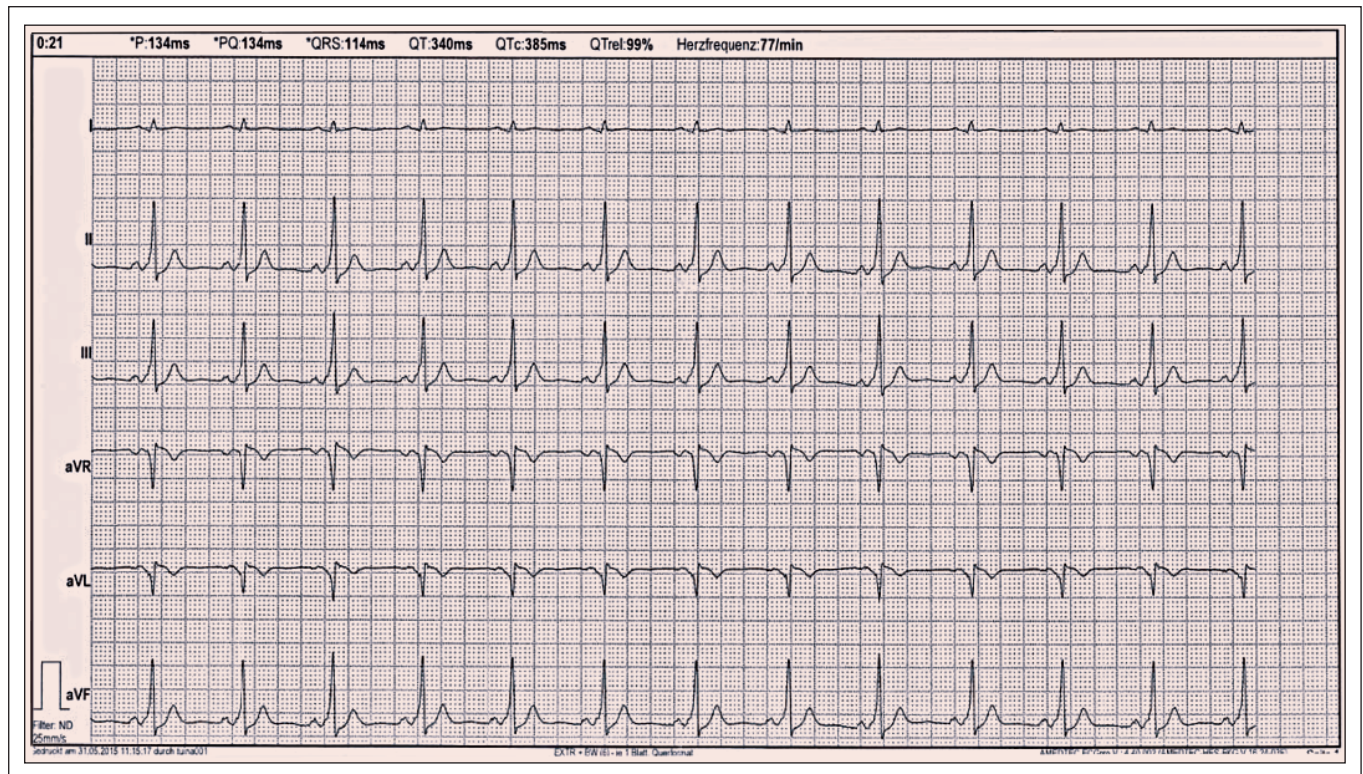


Abbildung 2: EKG nach erfolgreicher Kardioversion

Frage 3: Was ist der zugrundeliegende Pathomechanismus bei einer FBI- (Fast-Broad-Irregular-) Tachykardie?

- | | |
|--|---------------------------------------|
| a) Vorhofflimmern mit Schenkelblock | d) Orthodrome AV-Re-Entry-Tachykardie |
| b) Vorhofflimmern bei antegrader Präexzitation | e) Polymorphe Kammertachykardie |
| c) Antidrome AV-Re-Entry-Tachykardie | |

Frage 4: Welche EKG-Veränderungen sind typisch für ein WPW-Syndrom?

- | | | |
|------------------|-------------------------------|-------------------|
| a) PQ-Verkürzung | c) QRS-Verbreiterung | e) Alle Genannten |
| b) „Delta“-Welle | d) Störung der Repolarisation | |

Frage 5: Welche Medikamente sind zur Akutbehandlung einer FBI-Tachykardie kontraindiziert?

- | | | |
|------------------------|--------------|-------------------|
| a) Betablocker | c) Adenosin | e) Alle Genannten |
| b) Kalziumantagonisten | d) Digitalis | |

Wie oben bereits erwähnt handelt es sich im beschriebenen Fall um eine FBI- (Fast-Broad-Irregular-) Tachykardie.

Der Patient hatte bisher keine gesicherten Tachykardie-Episoden, bis dato war bei ihm kein EKG geschrieben worden, welches die Diagnose einer Präexzitation ermöglicht hätte. Die erste Episode von Vorhofflimmern führte wegen der ausgeprägten Schmerzsymptomatik den Patienten direkt in ein Krankenhaus. Dabei wurde ein tachykardes Vorhofflimmern mit wechselnd breiten QRS-Komplexen, eine „FBI-Tachykardie“, dokumentiert.

Nach erfolgreicher Behandlung wurde der Patient an die elektrophysiologische Ambulanz überwiesen, ein zeitnaher Termin für die Ablation der akzessorischen Bahn wurde vereinbart.

Die Ablation (derzeit meist eine Hochfrequenz-Ablation) des akzessorischen Bündels im Rahmen einer elektrophysiologischen Katheteruntersuchung ist ein potenziell kurativer Ansatz für Patienten mit WPW-Syndrom mit hoher (bis zu 100 %) Erfolgsrate.

■ Diskussion

Eine FBI-Tachykardie tritt dann auf, wenn Patienten mit Wolff-Parkinson-White- (WPW-) Syndrom Vorhofflimmern entwickeln. Das WPW-Syndrom zählt zu den sogenannten Präexzitationssyndromen. Pathogenetisch liegt eine angeborene Anomalie des Erregungsleitungssystems vor. Zwischen Atrium und Ventrikel existiert neben dem AV-Knoten eine zusätzliche Verbindung (akzessorische Leitungsbahn), oft als Kent-Bündel bezeichnet. Dadurch werden die im Atrium generierten Impulse nicht nur über den AV-Knoten „gebremst“ auf das Myokard des Ventrikels übertragen, sondern zusätzlich über das Kent-Bündel. Das akzessorische Bündel leitet die Erregung meist schneller auf den Ventrikel über, sodass es zu einer vorzeitigen Erregung (Präexzitation) der Kammern kommt. Die Leitungseigenschaften (Leitungsgeschwindigkeit) des Bündels können sehr variabel ausfallen: von Leitung nur in eine Richtung, langsam bis sehr schnell leitend, beeinflusst vom vegetativen Nervensystem, vom Elektrolythaushalt, von begleitender Medikation. Der kürzeste Abstand zwischen zwei QRS-Komplexen ist ein Maß für dieses Leitungsvermögen. Eine lebensbedrohliche Situation kann sich bei sehr rasch leitendem Bündel ergeben, wenn die Vorhofflimmerfrequenz (bis 600/Minute) auf die Kammern übergeleitet wird (Gefahr von Kammerflimmern!).

Neben einer FBI-Tachykardie können bei Patienten mit WPW-Syndrom auch anfallsweise (paroxysmal) regelmäßige Tachykardien auftreten:

- Orthodrome Re-Entry-Tachykardien: Die Erregung erreicht über den AV-Knoten in anterograde Richtung die Kammern und wird dann retrograd über die akzessorische Leitungsbahn in das Atrium zurückgeleitet (Wiedereintrittskreis – „re-entry“). Meist sind im EKG die Kammerkomplexe dabei schlank ($< 0,12$ sec).
- Antidrome Re-Entry-Tachykardie: Die Erregung erreicht die Kammern zumindest teilweise über die akzessorische Bahn und wird dann über den AV-Knoten in retrograder Richtung in die Vorhöfe zurückgeleitet. Im EKG finden sich breite Kammerkomplexe ($> 0,12$ sec).

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Auflösung siehe Seite 188

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Julia Dudczak

Univ.-Klinik für Notfallmedizin, Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: julia.dudczak@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inset auf der zweiten Umschlagseite und zum Beitrag auf Seite 215

Xarelto 10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

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. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; Filmüberzug: Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Besondere Patientengruppen:** Patienten, die kardiovertiert werden sollen: Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto 15 mg/20 mg begonnen oder fortgesetzt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; akute, klinisch relevante Blutungen; Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentral-venösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktions Einschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Protease Inhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; 15 mg/20 mg zusätzlich: bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, da keine Daten vorliegen. **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten; bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal-/Epiduralanästhesie; 10 mg zusätzlich: mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosisempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptyse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. Gelegentlich: Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hüftgelenksarthrose, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. Selten: Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **Erfahrungen seit der Marktzulassung (Häufigkeit nicht abschätzbar):** Angioödem und allergisches Ödem, Cholestase und Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung), Thrombozytopenie. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand der Information:** 10 mg: Mai 2015; 15 mg/20 mg: Juli 2015. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460.

EKG-Beispiel: U-Welle oder AV-Block I°?

T. Michalski¹, G. Schuler²

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

Einige EKGs bieten beim ersten Anblick Auffälligkeiten, die genauer betrachtet werden müssen. Bei diesem Hockdruckpatienten fällt die Position der Vorhofaktion auf.

In seltenen Fällen liegt bei einem AV-Block I° jedoch die Vorhofaktion so dicht im Anschluss an der T-Welle, dass dem Arzt die Entscheidung „AV-Block ersten Grades“ schwer fällt. Als Ausdruck von Nachschwankungen der Erregungsrückbildung können nach der T-Welle auch U-Wellen auftreten. Diese sind aber von der Morphologie nicht so symmetrisch wie die P-Wellen. Deutlicher werden U-Wellen bei Hypokaliämien.

In diesem Fall ist es einfach, da sich nach einer ventrikulären Extrasystole und kompensatorischer Pause die Vorhofaktion

eindeutig im selben Abstand zum Kammerkomplex positioniert. Ansonsten wäre auch vom Erscheinungsbild ein AV-Knotenrhythmus mit U-Welle diskutabel.

Korrespondenzadresse:

Dr. Thomas Michalski

Orthomedplus Zentrum für Orthopädie und Medizin

A-5020 Salzburg

Rainerstraße 9

E-Mail: t.michalski@orthomedplus.at

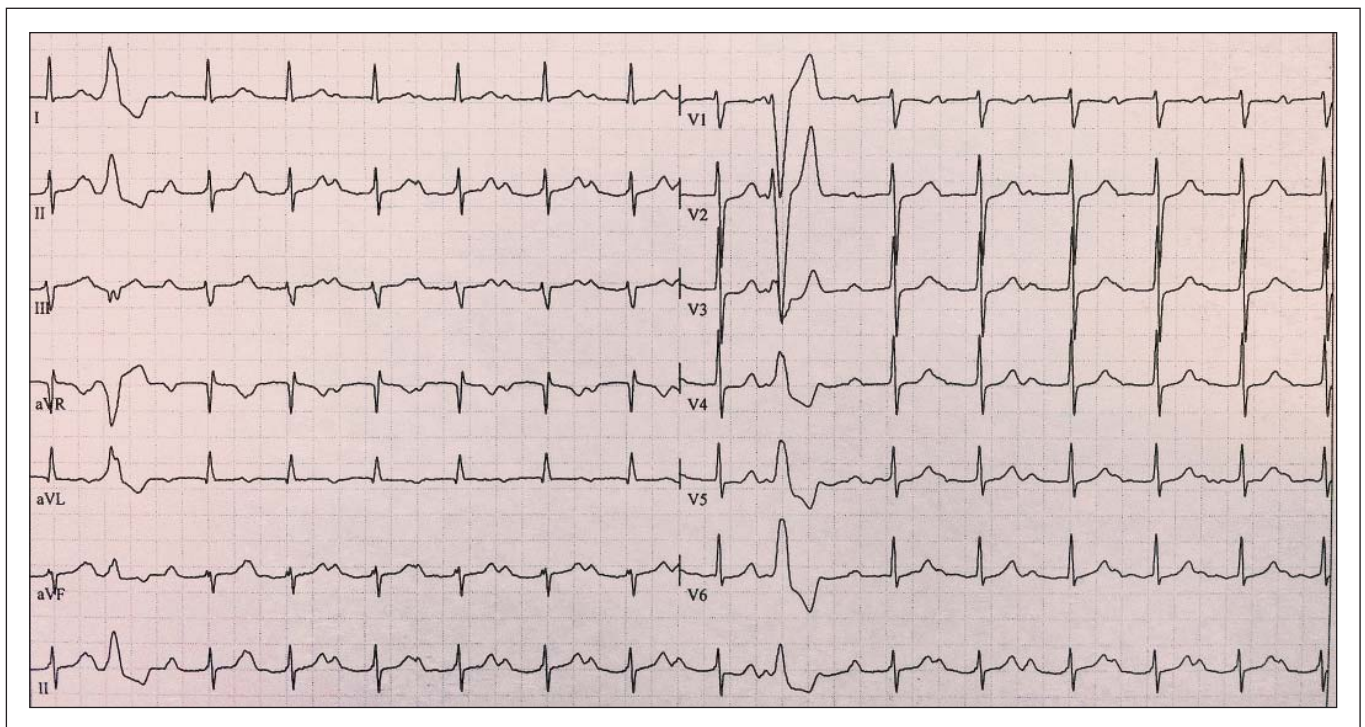
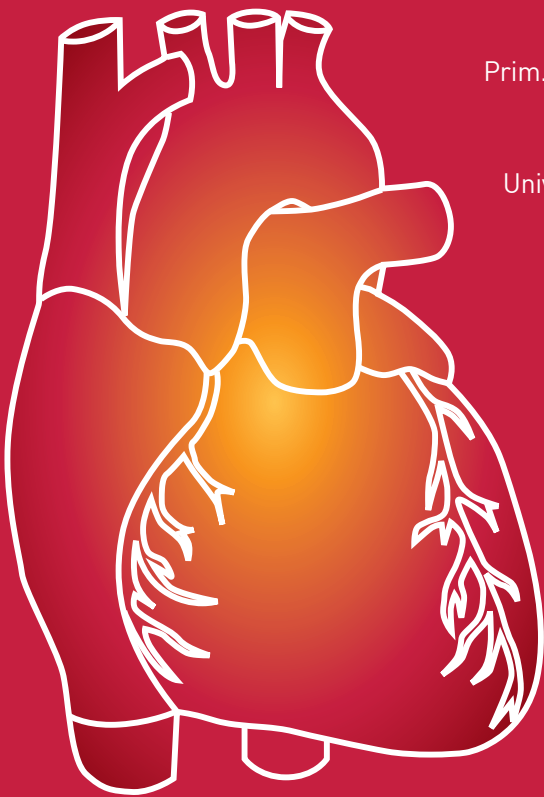


Abbildung 1: Normfrequenter Sinusrhythmus, AV-Block I°, PQ-Zeit 292 ms, monotope ventrikuläre Extrasystolie.

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

WORKSHOP

AG FÜR HERZINSUFFIZIENZ DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



Diagnostik in der Herzinsuffizienz

Prim. Univ.-Prof. DDr. Georg Grimm (Klagenfurt), OA Dr. Michael Hackl (Klagenfurt)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien), OA Dr. Josef Brandl (Klagenfurt)

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (St. Pölten), OA Dr. Anna Rab (Villach)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien), OA Dr. Björn Hilmar (Villach)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 8. Oktober 2016
Seepark Hotel Klagenfurt

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.



med **Congress**

ANMELDUNG

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

Die Teilnahme ist kostenlos.

Anmeldung per Mail an office@medcongress.at
unbedingt erforderlich.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

Echokardiographie aktuell: Prothesenendokarditis – ein konservativer Therapieversuch



W. Weihs, St. Harb

Aus dem Echolabor des LKH Graz Süd-West/Standort West

■ Anamnese

Ein 81-jähriger Patient wird mit dem Verdacht auf eine Endokarditis im Echolabor zur Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) zugewiesen. Es besteht eine langjährige kardiale Anamnese mit einer Mitralklappenrekonstruktion bei Mitralklappenprolaps und hochgradiger Mitralsuffizienz 1987, einer Schrittmacherimplantation wegen Sick-Sinus-Syndrom 2004, einem Mitralklappenersatz (Sorin Biocarbon S 29) mit Vorhofablation wegen hochgradiger Mitralsuffizienz und paroxysmaler Flimmerarrhythmie 2008 und einem Schrittmacheraggregatwechsel 2011. Seit 2013 wird der Patient wegen rezidivierender Fieberschübe, welche einerseits auf eine Spondylodiszitis (biptisch nicht gesichert) und andererseits auf eine (verifizierte) Divertikulitis mit Peritonitis zurückzuführen sind, immer wieder antibiotisch behandelt. Nach einer neuerlichen Divertikulitis 06/2015 mit einer positiven Blutkultur auf *Enterococcus faecalis* wird der Patient nunmehr zum Ausschluss einer Endokarditis zugewiesen.

■ Fallbericht

Es zeigt sich ein 81-jähriger Patient in altersentsprechend gutem Allgemeinzustand, keine Zeichen einer kardialen Insuffizienz. Auskultatorisch findet sich außer dem typischen Klappenschlussgeräusch kein auffälliger Befund. Der grobneurologische Status ist ebenso unauffällig. Im mitgebrachten Labor ist das CRP mit 101 mg/l (0–5 mg/l) deutlich erhöht, die Leukozyten liegen mit $4,08 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ im Normbereich, es liegt jedoch eine Linksverschiebung vor. Im EKG zeigt sich ein Schrittmacherrhythmus 60/min im VAT-Modus.

Transösophageale Echokardiographie

Es zeigt sich eine Doppelklippscheibenprothese in Mitralklappenposition mit regelrechter Öffnungs- und Schlussfunktion. Am Klappenring kommen mehrere teilweise flottierende Vegetationen zur Darstellung (Abb. 1), wobei sich eine geringfügige paravalvuläre Regurgitation nachweisen lässt (Abb. 2). Eine Übersicht über die Lage und Größe der Vegetationen ist besonders gut in der dreidimensionalen Aufnahme der Mitralklappe im sogenannten „Chirurgenblick“, d. h. vom Vorhof aus betrachtet, zu erkennen (Abb. 3). Die übrigen Klappen sowie die einsehbaren Anteile der Schrittmachersonden sind unauffällig.

Verlauf

Anhand der Anamnese und der vorliegenden Befunde kann mittels Duke-Kriterien die Diagnose einer definitiven Endokarditis ausgesprochen werden. Nach Rücksprache mit der Infektiologie wird eine antibiotische Therapie mit Ampicillin/Aminoglykosid intravenös eingeleitet und über insgesamt 4 Wochen fortgeführt, danach für weitere 2 Wochen auf eine Monotherapie mit Ampicillin intravenös umgestellt. Eine zur Diskussion gestellte operative Sanierung wird vom Patienten abgelehnt. Nachdem die Entzündungsparameter im Normbereich lagen, wurde der Patient auf eine orale Penicillintherapie umgestellt und in häusliche Pflege entlassen. In der abschließenden TEE sind die Vegetationen deutlich kleiner (Abb. 4).

Der Patient nimmt die Antibiotika weitere 3 Monate konsequent ein und zeigt sich bei den klinischen Kontrollen beschwerdefrei. Auch die Entzündungsparameter sowie die Blutkulturen bleiben negativ, sodass schließlich nach mehr

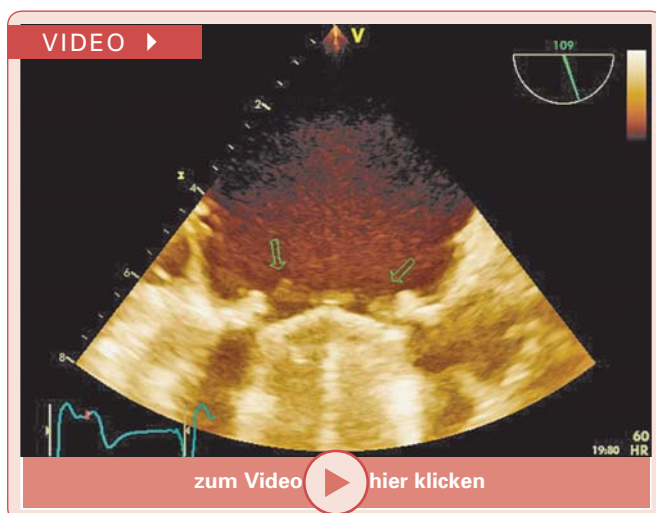


Abbildung 1: Mehrere teilweise flottierende Vegetationen an der atrialen Seite der Mitralklappenprothese.



Abbildung 2: Paravalvuläres Leak mit geringfügiger Regurgitation.

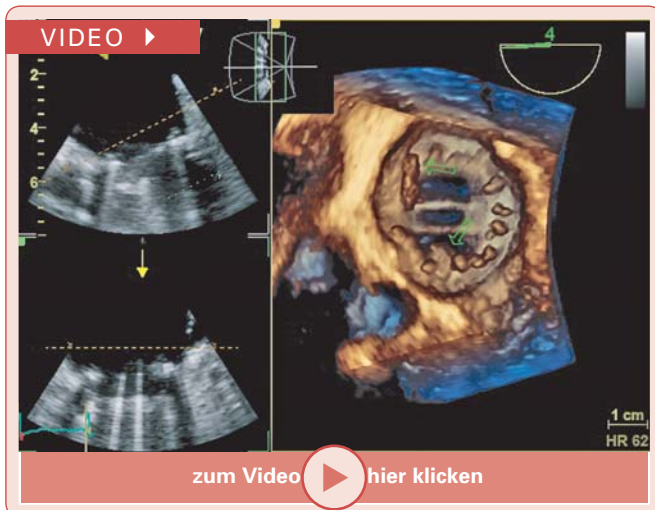


Abbildung 3: Dreidimensionale Darstellung der Mitralkappenprothese in der sogenannten Chirurgenansicht. Mehrere Vegetationen am Klappenring (Pfeile).

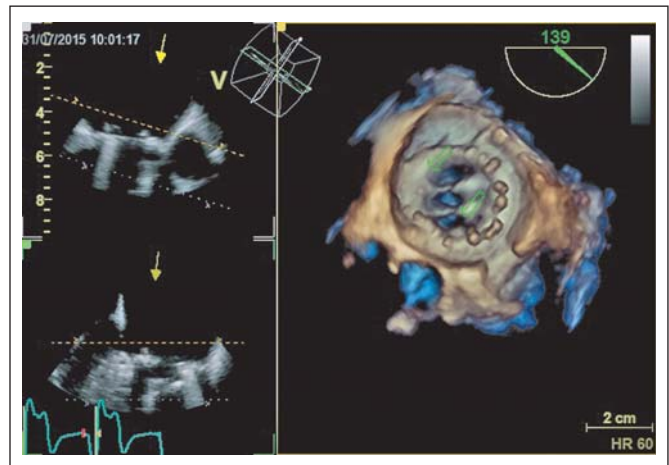


Abbildung 4: Deutliche Regression der Vegetationen nach 4-wöchiger Antibiose.

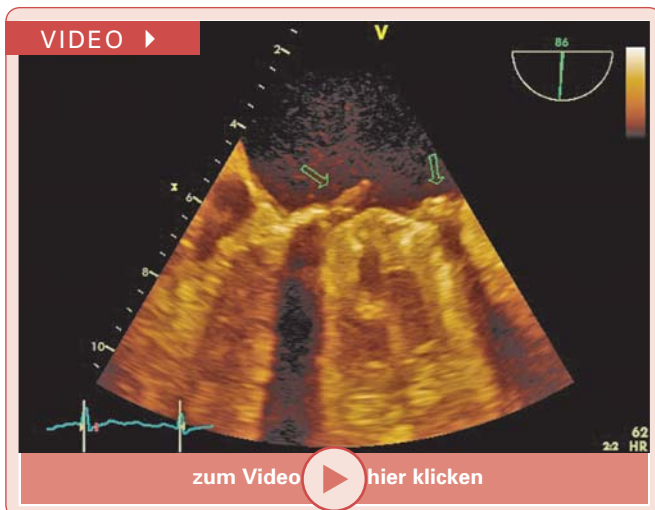


Abbildung 5: Rezidivendokarditis mit Vegetationen an der Mitralkappenprothese.

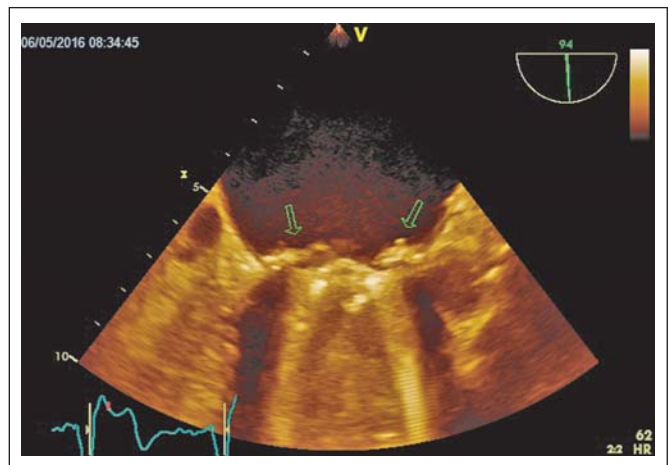


Abbildung 6: Unveränderte Vegetationen nach mehrwöchiger Antibiose.

als 4 Monaten die antibiotische Therapie beendet wird. Sechs Monate später wird der Patient mit Fieber und Schüttelfrost erneut stationär aufgenommen. In der Blutkultur ist abermals eine *Enterococcus faecalis*-Infektion mittlerer Resistenzlage nachweisbar. In der TEE kommen wieder große Vegetationen zur Darstellung (Abb. 5). Anhand des Antibiotogramms und nach Rücksprache mit der Infektiologie wird eine Doppelantibiose mit Ceftriaxon und Ampicillin intravenös über 4 Wochen durchgeführt und wiederum auf Ampicillin oral (vorläufig als Dauerbehandlung) umgestellt. Der Patient ist einer Operation nach wie vor ablehnend gegenübergestellt. Nach 4 Wochen wird eine TEE-Kontrolle vorgenommen, welche keine signifikante Änderung der Vegetationen an der Mitralklappeprothese zeigt (Abb. 6).

■ Kommentar

Ca. 10–30 % aller Endokarditisfälle betreffen Patienten mit künstlichen Herzklappen. Die Erfolgsrate der konservativen antibiotischen Therapie ist auch bei langer Therapiedauer unbefriedigend, sodass in der Regel eine operative Sanierung empfohlen wird. Nachdem die betroffenen Patienten oftmals älter und multimorbid sind und einem weiteren herzchirurgi-

schen Eingriff gegenüber skeptisch eingestellt sind, werden derzeit laut Euro Heart Survey nur 50 % der Patienten mit Prothesenendokarditis dem Chirurgen zugeführt.

Im gezeigten Fall ist der Verlauf in folgender Hinsicht lehrreich: Retrospektiv zeigen sich bei vielen Patienten mit Endokarditis bis zur endgültigen Diagnosestellung lange Krankheitsverläufe mit rezidivierenden Infekten. Hinter jedem fieberhaften Infekt bei Patienten mit Klappenersatz kann eine Prothesenendokarditis stecken. In der Regel ist eine TEE notwendig, um diese auszuschließen oder zu diagnostizieren. Der Therapieerfolg muss neben den klinischen und Laborkontrollen mittels wiederholter TEEs überprüft werden.

Eine konservative antibiotische Therapie führt auch bei ausreichend langer Behandlungsdauer nicht immer zum Heilungserfolg. Nicht selten wird vor allem bei Patienten, die keiner operativen Sanierung unterzogen werden können, eine dauerhafte antibiotische Suppressionstherapie notwendig sein.

Bei komplexen Krankheitsverläufen und/oder speziellen Erregern ist eine enge Zusammenarbeit mit dem Infektiologen notwendig (Infektionsteam).

Die aktuellen Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) wurden 2015 aktualisiert und sind bei der Behandlung der Endokarditis eine wertvolle Hilfe.

Korrespondenzadresse:

Dept. Dr. Wolfgang Weihs

Abteilung für Innere Medizin/Department für Kardiologie und Intensivmedizin – LKH Graz Süd-West/Standort West

A-8020 Graz, Göstinger Straße 22

E-Mail: wolfgang.weihs@kages.at



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A13548 oder mittels Eingabe von A13548 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 210 und zum Beitrag auf Seite 211

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. **Gegenanzeige:** 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.**

Fachkurzinformation zum Inserat und zum Beitrag auf Seite 217

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. **Hilfsstoffe: 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 mittelschwerer 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 Spitalscheinweisung 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-leg-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 pharmazeutischen 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 Juni 2016



■ ■ Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie

18.-19. November 2016
Schloss Wilhelminenberg Wien

JAHRESTAGUNG 2016

Kardiovaskuläre Risiken

VERANSTALTER

Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH)
www.hochdruckliga.at

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

PD DDr. Thomas Weiss, Dr. Miklos Rohla, PD OA Dr. Thomas Weber

TAGUNGsort

Hotel Schloss Wilhelminenberg, 1160 Wien

ORGANISATION | FACHAUSSTELLUNG | INSERTION | SPONSORING

Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft - MAW
maw@media.co.at, www.media.co.at

TEILNEHMERANMELDUNG

<https://registration.maw.co.at/hypertens16>

Kongressbericht: Herzinsuffizienz 2016 – Was ist neu?

T. Auf, C. Adlbrecht

Aus der 4. Medizinischen Abteilung, Kardiologie, Krankenhaus Hietzing, Wien

■ Einleitung

Der diesjährige Heart Failure Congress der ESC in Florenz (21.–24. Mai 2016) stand ganz im Zeichen der überarbeiteten ESC-Leitlinien der akuten und chronischen Herzinsuffizienz, welche dort erstmalig präsentiert wurden [1].

Neu ist die Differenzierung in 3 Arten der Herzinsuffizienz: Neben der HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction: LVEF ≥ 50 %) und HFrEF (heart failure with reduced EF, LVEF < 40 %) wurde nun die Terminologie für die Patienten in der EF-„Grauzone“ zwischen 40–49 % die „HFmrEF“ (heart failure with midrange EF; Tab. 1) erweitert. Ziel dieser Einteilung ist es primär, die Ärzteschaft für diese Gruppe von Patienten zu sensibilisieren und die Forschung für diese Entität zu intensivieren.

Eine neue Substanzklasse zur Therapie findet mit einer Klasse-I-Empfehlung Einzug in die Leitlinien – die sogenannten ARNIs (Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren).

Neue Algorithmen im akuten und chronischen Setting sollen helfen, die Diagnose einer Herzinsuffizienz rasch zu stellen oder auszuschließen.

Letztlich wurden die Empfehlungen zur kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) überarbeitet.

■ Definition

Herzinsuffizienz (HI) ist definiert als ein klinisches Syndrom mit typischen Symptomen (z. B. Kurzatmigkeit, Müdigkeit), welche eventuell von klinischen Zeichen z. B. im Sinne einer Lungenstauung, erhöhtem Jugularvenen-Druck oder peripherer Ödeme begleitet sind. Sie ist ausgelöst durch eine strukturelle oder funktionelle kardiale Abnormität mit daraus resul-

tierender reduzierter kardialer Auswurfleistung und/oder erhöhten Füllungsdrücken bei Belastung oder in Ruhe. Neu in der Definition ist also, dass HI-Symptome zwingend verlangt werden, aber Zeichen der HI fakultativ sind.

Asymptomatische Patienten mit bereits strukturellen kardialen Veränderungen befinden sich in einem Vorläuferstadium der HI. Das Erkennen auch dieser Patienten ist wichtig, da eine frühzeitige Behandlung das Auftreten klinischer Symptome verhindern und so die Mortalität reduzieren kann.

■ Chronische Herzinsuffizienz

Algorithmus zur Diagnose der HI im nicht-akuten Setting

Beim neu erarbeiteten Algorithmus zum Vorgehen bei suspezierter HI ist die klinisch relevanteste Neuerung die „gatekeeper“-Rolle der natriuretischen Peptide.

Präsentiert sich ein Patient mit den Symptomen und/oder klinischen Zeichen einer HI, soll BNP oder NT-proBNP bestimmt werden. Bei NT-proBNP-Werten < 125 pg/ml bzw. BNP-Werten < 35 pg/ml ist eine HI praktisch ausgeschlossen. Die natriuretischen Peptide sollen in dieser Situation nur zum Ausschluss einer HI herangezogen werden und nicht zu deren Diagnostik, da die Werte auch im Rahmen anderer Krankheitsbilder erhöht sein können.

Wenn NT-proBNP oder BNP erhöht ist, wird als nächster Schritt die Durchführung einer Echokardiographie empfohlen, um die Diagnose HI zu differenzieren (Abb. 1).

Neu in den Guidelines ist die Unterteilung in 3 Arten der Herzinsuffizienz: Neben der HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction: LVEF ≥ 50 %) und HFrEF (heart failure with reduced ejection fraction, LVEF < 40 %) wurde nun die Termini-

Tabelle 1: Definition der 3 Arten von Herzinsuffizienz: HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction, LVEF ≥ 50 %), HFmrEF (heart failure with midrange EF, LVEF 40–49 %) und HFrEF (heart failure with reduced EF, LVEF < 40 %). Aus [1] mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Criteria	1	Symptoms $\pm$ Signs ^a	Symptoms $\pm$ Signs ^a
	2	LVEF < 40 %	LVEF ≥ 50 %
	3	–	–
		1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction.	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction.

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B natriuretic peptide.

^a Signs may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

^b BNP > 35 pg/ml and/or NT-proBNP > 125 pg/ml.

nologie für die Patienten in der EF „Grauzone“ zwischen 40–49 % die HFmrEF (heart failure with midrange EF; Tab. 1) erweitert. Ziel dieser Einteilung ist es primär, die Ärzteschaft für diese Gruppe von Patienten zu sensibilisieren und die Forschung in diesem Bereich zu intensivieren. Weder für die HFmrEF noch für die HFpEF existiert zurzeit eine lebensverlängernde Therapieoption. Die Diagnose einer HFpEF bzw. HFmrEF ist oft schwierig zu stellen, da die LVEF nicht klar reduziert ist, vor allem ältere Patienten betroffen sind und die Symptome der HI unspezifisch sind. Daher werden klare und mit den natriuretischen Peptiden auch ganz objektive Kriterien zur Diagnosestellung verlangt:

- LVF ≥ 50 % (HFpEF) bzw. 40–49 % (HFmrEF)
- erhöhte natriuretische Peptide (BNP ≥ 35 mg/dl bzw. NT-proBNP ≥ 125 mg/dl)
- strukturelle Veränderungen und/oder erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke

Vor allem durch die geforderte Erhöhung der natriuretischen Peptide ist ein eindeutiges objektives Kriterium Bestandteil der Diagnose.

Das EKG hat insofern weiterhin seinen Stellenwert, als dass ein unauffälliges Elektrokardiogramm bei Herzinsuffizienz sehr unwahrscheinlich ist, aber EKG-Veränderungen auf die Ursache einer Herzinsuffizienz hinweisen können (z. B. Tachykardie, Zeichen eines abgelaufenen Myokardinfarktes).

■ Therapie der symptomatischen systolischen Herzinsuffizienz (HFrEF)

Neu ist der Algorithmus zur Therapie der HI mit reduzierter Auswurfraction (Abb. 2). Dabei ist es weiterhin empfohlen, symptomatische Patienten mit einer LVEF < 40 % mit ACE-Hemmern und Betablockern zu behandeln (Klasse Ia), wobei beide additiv eingesetzt werden sollen, und eine Auftitration bis zur empfohlenen Tageszioldosis – soweit vom Patienten toleriert – erfolgen soll. Unverändert bleiben Angiotensin-Rezeptor-Blocker-Therapie der 2. Wahl bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit.

Ist der Patient weiterhin symptomatisch, soll ein Mineralokortikoidrezeptorantagonist (MRA) hinzugefügt werden. Dazu wird in den Guidelines eine Hospitalisation wegen HI in den letzten 6 Monaten oder weiterhin klar erhöhte Werte der natriuretischen Peptide (BNP > 250 pg/ml oder NTproBNP > 500 pg/ml bei Männern bzw. 750 pg/ml bei Frauen) genommen – so die ursprünglich die Definition der Studienpopulation

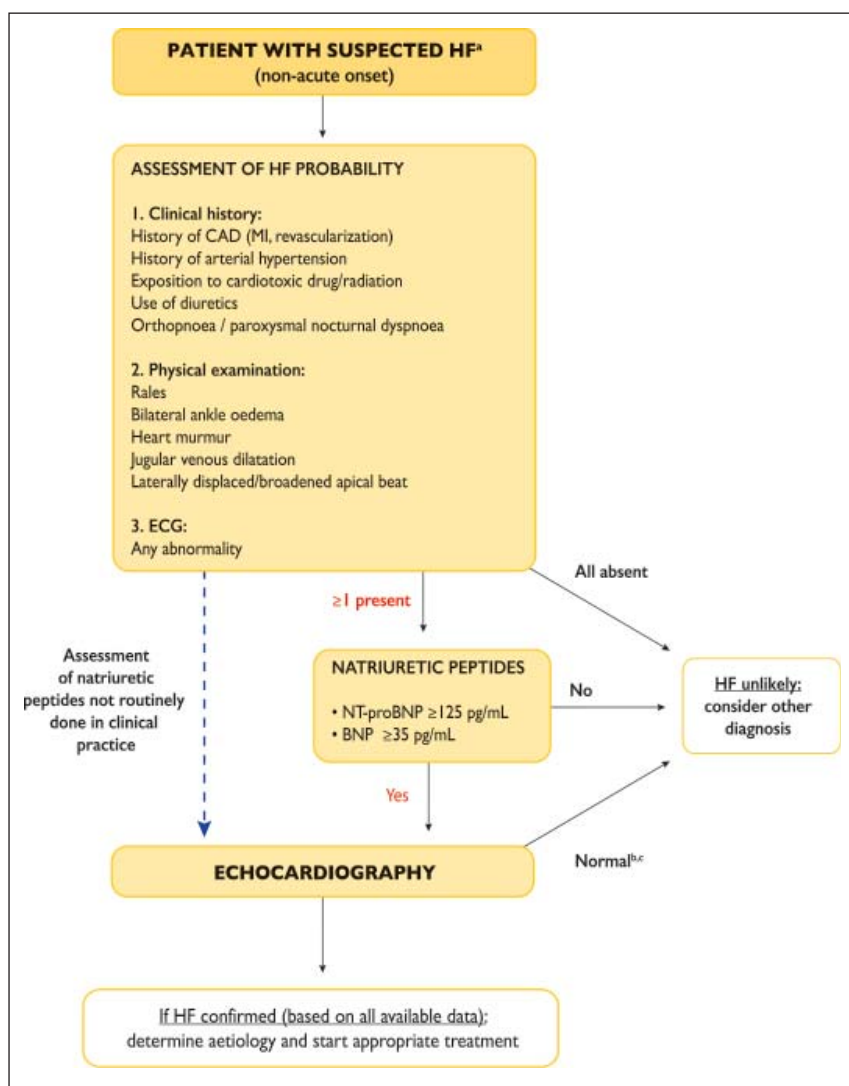


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus einer HI. Aus [1] mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.

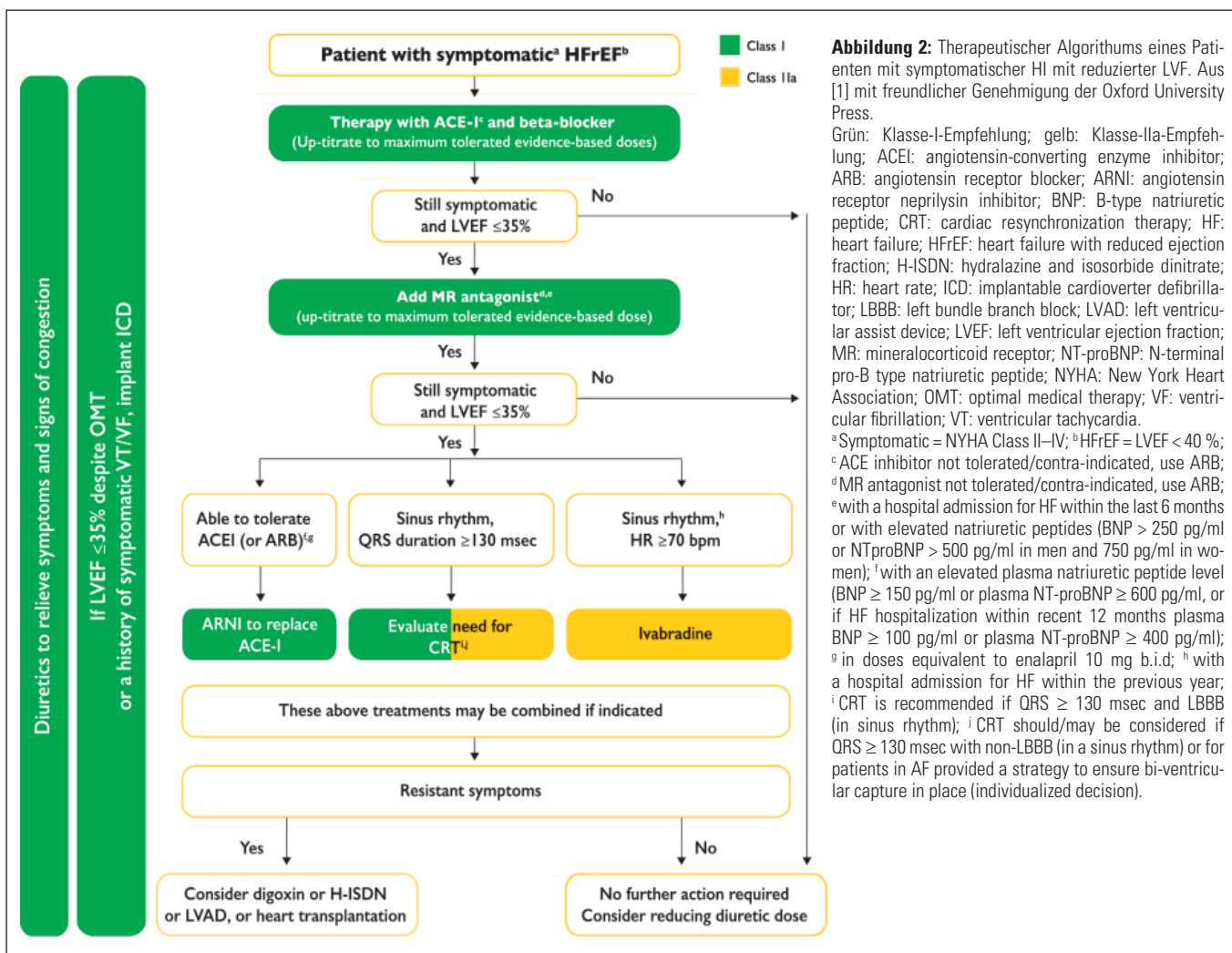
BNP: B-type natriuretic peptide; CAD: coronary artery disease; HF: heart failure; MI: myocardial infarction; NT-proBNP: N-terminal pro-B type natriuretic peptide. ^aPatient reporting symptoms typical of HF; ^bNormal ventricular and atrial volumes and function; ^cConsider other causes of elevated natriuretic peptides.

[2]. Führt diese Therapieerweiterung zu keiner ausreichenden Verbesserung der Symptome, sind 3 weiterführende Therapieoptionen zu erwägen (Abb. 2) – wobei auch diese parallel ablaufen können.

1. Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNI)

LCZ969 (Sacubitril/Valsartan) als erster Vertreter dieser Klasse, ist ein Wirkstoff bestehend aus dem Angiotensin-Rezeptor-Blocker Valsartan und dem Neprilysin-Inhibitor Sacubitril, welcher den Abbau der natriuretischen Peptide und anderer vasoaktiver Peptide hemmt. Da Neprilysin auch Angiotensin abbaut, steigt durch die Neprilysin-Hemmung der Angiotensin-Spiegel. Die gleichzeitige Angiotensin-Rezeptor-Blockade mit Valsartan ist wichtig, um die positiven Effekte der Neprilysin-Blockade in den Vordergrund treten zu lassen. Dadurch kommt es zu einer Vasodilatation sowie zu einem anti-fibrotischen und anti-hypertrophischen Effekt.

Die PARADIGM-HF-Studie schloss über 8000 Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II–IV und eingeschränkter Pumpfunktion ein (LVEF < 40 %, diese Grenze wurde



im Laufe der Studie noch weiter auf 35 % gesenkt) [3]. Die Patienten wurde nach einer „run-in“-Phase, in der sie zuerst 10 mg Enalapril 2× pro Tag und danach 200 mg LCZ696 2× pro Tag tolerieren mussten, in einen der beiden Therapiearme randomisiert (Enalapril vs. LCZ696). Die mediane Beobachtungszeit betrug 27 Monate. Der kombinierte primäre Endpunkt umfasste Tod aus kardiovaskulärer Ursache und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und wurde durch Sacubitril/Valsartan um 20 % im Vergleich zu Enalapril signifikant gesenkt. Die Gesamtmortalität wurde um 16 % gesenkt, die Häufigkeit der Hospitalisierungen aufgrund von HI um 21 %.

Bei der Entscheidung, ob ein Patient für die Therapie mit LCZ696 in Frage kommt, spielen die natriuretischen Peptide eine wichtige Rolle. Voraussetzung für die Gabe von LCZ696 ist ein BNP ≥ 150 mg/dl bzw. NT-proBNP ≥ 600 mg/dl. Sollte der Patient in den letzten 12 Monaten wegen HI stationär aufgenommen worden sein, sind BNP-Werte ≥ 100 mg/dl bzw. NT-proBNP ≥ 400 mg/dl ausreichend.

Als absolute Kontraindikation für Sacubitril/Valsartan gilt ein Angioödem in der Anamnese. Um die Gefahr des Angioödems gering zu halten, ist die erste Gabe von Sacubitril/Valsartan erst nach 36-stündiger ACE-Hemmer-Pause vorgeschrieben.

Sacubitril/Valsartan senkt den Blutdruck stärker als Enalapril, daher wird zu Therapiebeginn ein systolischer Blutdruck von mindestens 100 mmHg gefordert. Die eGFR soll ≥ 30 ml/min/1,73 m² betragen, der Kaliumwert sollte ≤ 5,4 mmol/l liegen.

2. I₁-Kanal-Blocker – Ivabradin

Wenn ACE-Hemmer, Betablocker und MRA auf die Zieldosis oder zumindest die höchste tolerierbare Dosis auf titriert wurden, der Patient immer noch symptomatisch ist und eine LVEF ≤ 35 % vorliegt, kommt bei Patienten mit Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von > 75/min (lt. EMA) Ivabradin in Frage. Im Rahmen der SHIFT-Studie konnte eine Reduktion der Hospitalisierungsrate wegen HI und kardiovaskulärer Mortalität nachgewiesen werden. Auch beim Beginn mit Ivabradin wird in den Guidelines eine HI-bedingte Hospitalisierung in den letzten 12 Monaten, wie in den Einschlusskriterien bei der Zulassungsstudie, gefordert [4].

3. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)

Die wichtigste Neuerung zur CRT betrifft die Indikationsstellung basierend auf der Breite des QRS-Komplexes im EKG. Die Empfehlung lautet, bei symptomatischen Patienten unter optimierter HI-spezifischer medikamentöser Therapie und einer LVEF ≤ 35 % eine CRT in Erwägung zu ziehen, wenn der QRS-Komplex breiter als 130 ms ist. Je breiter der QRS-Komplex, umso größer der zu erwartende Benefit.

Basierend auf den Daten der EchoCRT-Studie ist eine CRT-Device-Implantation bei Patienten mit einer QRS-Breite von < 130 ms kontraindiziert.

■ Therapie der HfpeEF/HFmrEF

Wie bereits oben erwähnt, sprechen wir hier von einer LVF $\geq 50\%$ (HFpeEF) bzw. zwischen 40–49 % (HFmrEF). Die pathophysiologischen Grundlagen dieser Krankheitsbilder sind heterogen und gleichzeitig von unterschiedlichen Komorbiditäten begleitet (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Anämie, Niereninsuffizienz, ...). Somit ist es umso wichtiger, diese Patienten umfassend internistisch zu behandeln. Therapieempfehlungen, welche die Mortalität bei HFpeEF oder HFmrEF reduzieren, fehlen. In ausgewählten Zentren steht Patienten die Teilnahme an klinischen Prüfungen von neuen Medikamenten, vornehmlich zur HFpeEF, offen.

■ Akute Herzinsuffizienz

Die akute Herzinsuffizienz tritt rasch auf, entweder als Erstmanifestation der HI oder als Zustand einer akuten Dekompensation einer vorstehenden chronischen Herzinsuffizienz.

Ursachen der akuten Dekompensation reichen von kardialen Ursachen wie Rhythmusstörungen, akutes Koronarsyndrom, mechanische Ursachen (z. B. Papillarmuskelausschlag), bis zu extrakardialen Ursachen wie Infekten oder Non-Compliance.

Der Großteil der Patienten präsentiert sich normo-hypertensiv, bei einem kleineren Prozentsatz besteht allerdings ein systolischer Blutdruck von < 90 mmHg und damit ein besonders hohes Mortalitätsrisiko.

Aufgrund der schlechten Prognose der akuten Herzinsuffizienz wurde ein neuer Algorithmus für die Akutsituation erstellt, mit Hauptaugenmerk auf den klinischen Status. Dieser Algorithmus basiert auf der Einteilung der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz in „überwässert“ oder „nicht-überwässert“ und in solche mit („kalt“) und ohne Zeichen einer Minderperfusion („warm“). Im besten Fall ist der Patient „trocken und warm“, dann muss meist nur nach Möglichkeit die orale Therapie optimiert werden. Präsentiert sich ein Patient „warm und überwässert“, wird primär mit Diuretika und Vasodilatoren behandelt. Wenn der Patient „trocken und kalt“ erscheint, kommt i. v. Flüssigkeitsgabe und bei unzureichendem Effekt die Gabe von Inotropika (v. a. Dobutamin) in Frage. Ist der Patient „überwässert und kalt“, aber nicht hypoton, verabreicht man

Diuretika und einen Vasodilatator. Sollte der Patient „überwässert und kalt“ und dazu noch einen systolischen Blutdruck von < 90 mmHg ausweisen, sind Inotropika und auch Vasopressoren (vorzugsweise Noradrenalin) indiziert.

Parallel zur begonnenen Therapie gilt es herauszufinden, welcher Auslöser für die akute Herzinsuffizienz vorliegt, hierbei soll systematisch nach dem Merkwort „CHAMP“ vorgegangen werden:

C: akutes Coronar-Syndrom

H: art. Hypertonie – hypertensiver Notfall

A: Arrhythmie

M: mechanische Ursache

P: pulmonale Embolie

So kann der Patient rascher einer optimalen Therapie zugeführt werden.

Letztlich wurden die Empfehlungen zur i. v. Diuretikagabe bei akuter Herzinsuffizienz erneuert. So sollen Patienten, die bisher keinerlei entwässernde Therapie einnahmen, initial 20–40 mg Furosemid i. v. erhalten. Patienten, die zu Hause schon Furosemid p. o. einnahmen, sollen zumindest dieselbe Dosis nun i. v. erhalten. Ob in weiterer Folge die Furosemidgabe als repetitive Bolusgabe alle 12 Stunden erfolgt oder in Form einer kontinuierlichen Gabe mittels Perfusor, macht für das Patientenoutcome keinen relevanten Unterschied [5].

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; [E-pub ahead of print].
2. Zannad F, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364: 11–21.
3. McMurray JJV, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004.
4. Swedberg K, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.
5. Felker GM, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med 2011; 364: 797–805.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Christopher Adlbrecht, MBA, FHFA

4. Medizinische Abteilung, Kardiologie

Krankenhaus Hietzing (Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Wien)

A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1

E-Mail: christopher.adlbrecht@wienkav.at

Kongressbericht: Stabile KHK – Genauere Selektion für Katheter*

T. Stodulka

Bei einer stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK) ist in der Diagnostik der Ausschluss eines akuten koronaren Syndroms, das einer sofortigen intensivmedizinischen Therapie bedarf, vorrangig. „Denn nur dadurch landet jener Patient auf dem Kathetertisch, der auch wirklich davon profitiert“, erklärt **Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker**, Medizinische Universität Graz, während des Lunch-Symposiums „KHK 2016 – Room for Improvement?“ beim Kardiologie-Kongress 2016 in Salzburg.

Der richtige Weg bei Diagnose und Intervention bei KHK ist in den vergangenen Jahren trotz technischem Fortschritt nicht einfacher geworden. Durch Katheterintervention und Medikamente konnte die Mortalität von > 400.000 auf 120.000 gesenkt werden. Aber es bleibt noch viel zu tun. Denn in der Todesursachenstatistik 2014 für Österreich [1] sind kardiovaskuläre Ursachen mit 33.137 Todesfällen immer noch Spitzenreiter.

Katheter ist nicht immer besser

„Viele Katheterinterventionen führen nicht zu einer verbesserten Prognose. Das sollte man schon berücksichtigen“, so Prof. Zweiker. Daten dazu liefert ein Vergleich von Patienten aus New York und Kanada: Im „dollarbasierten“ New York werden doppelt so viele Patienten katheterisiert wie in Kanada – mit einem ähnlichen Setting wie in Österreich. Die 30-Tages-Mortalität ist aber in Kanada nur halb so hoch wie in New York. Wichtig ist daher, wie die Selektion durchgeführt wird, damit nur die richti-

gen Patienten auf dem Kathetertisch landen. Die Vortestwahrscheinlichkeit und auch die klinische Einschätzung des Arztes entscheiden, ob tatsächlich eine stenosierende KHK vorliegt oder nicht. Prof. Zweiker empfiehlt, genauer hinzusehen: „Die fraktionelle Flussreserve ist die am besten belegte Methode, um die funktionelle Signifikanz einer Stenose nachzuweisen.“

Liegt eine visuell nachgewiesene stenosierende KHK mit eingeschränkter Flussreserve vor, sind das jene Patienten, die interveniert werden sollten.

Die vielen Gesichter der KHK

„Berücksichtigen sollte man aber auch die vielen Gesichter einer KHK“, betont **ao. Univ.-Prof. Dr. Senta Graf**, Medizinische Universität Wien. Sie beschäftigte sich mit der Frage, ob Frauen und Diabetiker „schlechter dran“ sind und antwortet gleich vorab mit einem klaren Ja. Auch bei Frauen sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache. Zwar tritt eine KHK bei Frauen rund zehn Jahre später auf, dafür umso stärker. Zudem ist die Diagnostik schwieriger. Angina pectoris ist z. B. ein weniger verlässlicher Prädiktor für KHK bei Frauen. Prof. Graf: „Zwar tritt bei Frauen häufiger eine Angina pectoris auf, diese ist aber nicht immer auf eine signifikante Ischämie zurückzuführen.“

Die bei Frauen meist kleineren Gefäße führen zu schlechteren Ergebnissen bei einer Revaskularisation. Nachgewiesen werden konnte auch eine höhere PCI-Komplikationsrate [2] sowie eine höhere Mortalität nach Bypass-OP bei Frauen [3]. Prof. Graf: „Auffallend sind bei Frauen auch die subjektiv berichteten, geringeren Verbesserungen nach einer

Intervention.“ Diabetiker sind gleichfalls benachteiligt. Das Risiko einer KHK steigt bei dieser Patientengruppe auf das 2–5-Fache. Mehr als 50 % der Patienten mit einem neu diagnostizierten Diabetes haben KHK; 75 % der Hospitalisierungen und 80 % der Mortalitätsursache bei Diabetikern sind auf eine KHK zurückzuführen [4]. „Wenn eine KHK beim Diabetiker klinisch manifest wird, ist sie meist bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Dennoch macht ein Screening von asymptomatischen Diabetikern in Richtung KHK keinen Sinn, denn die Ereignisraten konnten dadurch nicht reduziert werden“, so die Expertin.

Angina pectoris-Symptome und Ergometrie sind beides nicht verlässliche Hinweise für eine KHK bei Frauen und Diabetikern. Wenn aber ein pathologisches Szintigramm vorliegt, dann ist dies bei diesen beiden Patientengruppen mit einem hohen kardiovaskulären Risiko bzw. Risiko für ein Ereignis verbunden – umso mehr bei der Kombination Diabetes und Frau.

Literatur:

1. Todesursachenstatistik der Statistik Austria: www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/todesursachen/todesursachen_im_ueberblick/index.html (zuletzt gesehen: 15.6.2016)
2. Applegate RJ, et al. Vascular complications in women after catheterization and percutaneous intervention 1998–2005. *J Invasive Cardiol* 2007; 9: 369–74.
3. Wenger NK. Coronary heart disease in women: update 2008. *Clin Pharm Ther* 2008; 83: 37–51.
4. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetes in America. 2nd ed., 1995. <http://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/Pages/diabetes-america-2nd-edition.aspx> (zuletzt gesehen: 15.6.2016)

Korrespondenzadresse:

Thomas Stodulka
Unlimited Media
E-Mail: stodulka@unlimitedmedia.at

* **Quelle:** Lunch-Symposium „KHK 2016 – Room for Improvement?“ im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG), 1.–4. Juni 2016, Salzburg.

Kongressbericht: Medikamentöse Therapie bei Angina pectoris: Mehr auf die Symptome achten*

T. Stodulka

In der Kardiologie und speziell bei der Myokardischämie sollte nicht nur auf die Prognose, sondern auch auf die Symptome geachtet werden. Allerdings ist die Studienlage zur Medikation bei stabiler Angina pectoris eher schlecht, resümiert **Prof. Dr. Samuel Sossalla**, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, beim Lunch-Symposium „KHK 2016 – Room for Improvement?“ beim diesjährigen Kardiologie-Kongress in Salzburg.

Die Beschwerden, die bei Angina pectoris auftreten, sind vielfältig. Meist handelt es sich um einen Brustschmerz oder ein Druckgefühl mit typischem Ausstrahlen in den linken Arm, den Kiefer oder auch den Rücken. Prof. Sossalla: „Die Symptome sind belastungsabhängig und sistieren durch Ruhe oder Einnahme von Nitroglycerin. Durch invasive Therapiemaßnahmen sind Angina pectoris-Beschwerden gut behandelbar.“ Aber Angina pectoris kann auch andere Ursachen haben, wie z. B. Mikrozirkulationsstörungen, erhöhte Wandspannungen, Vasospasmen oder eine endotheliale Dysfunktion.

Prinzipiell sollte man sich bei der medikamentösen Therapie nach den europäischen Leitlinien richten [1]. Diese wurden allerdings schon 2013 erstellt und berücksichtigen daher nicht die neuesten Studien. Zur symptomatischen antiischämischen Therapie werden in erster Linie kurzwirksame Nitrate (Nitroglycerin) eingesetzt – gemeinsam mit Beta-blockern und/oder Kalzium-Antagonisten. Prof. Sossalla: „Mit diesen First-Line-Therapeutika werden Patienten behandelt, bis die Hämodynamik eingestellt ist. Liegen weiterhin Beschwerden vor, gibt es Unverträglichkeiten oder keine ausreichende Wirkung, wird in den Leitlinien die Second-Line-Thera-

pie unter Zugabe von langwirksamen Nitraten, Trimetazidin, Ivabradin, Nicorandil oder Ranolazin empfohlen.“ Die meisten Substanzen sind nicht sehr gut validiert, die Studien sind mangelhaft, teilweise nicht randomisiert und weisen oftmals eine Unschärfe bezüglich Prognose und Symptomatik auf.

Schlechte Datenlage bei der Second-Line-Therapie

Bei den langwirksamen Nitraten gibt es keine Langzeitdaten, die Effekte sind nicht konsistent. Bei Nicorandil findet man eine Menge kleinerer Studien, in denen Nicorandil die Zeit bis zur Ischämie beim KHK-Patienten deutlich verzögert – aber nicht unterschiedlich im Vergleich zu Placebo. Aber das wäre das Entscheidende. In der IONA-Studie wurden > 6000 Patienten untersucht [2]. Prof. Sossalla: „Der primäre Endpunkt – kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Hospitalisierung – konnte unter Nicorandil auf 13 % im Vergleich zu 15 % unter Placebo reduziert werden. Es geht aber nicht um die Prognose, sondern um die Symptomkontrolle. Bezüglich Angina pectoris gab es aber keinen Unterschied zwischen Nicorandil und Placebo.“ Auch bei Trimetazidin ist die Datenlage bezüglich Angina pectoris relativ schwach. Es gibt bei beiden Substanzen keine großen Studien, die antianginöse Effekte zeigen.

Ivabradin ist eine interessante Substanz, die die Herzfrequenz reduziert. 2014 wurden endlich Daten zu KHK mit normaler Pumpfunktion veröffentlicht, jedoch waren die Ergebnisse enttäuschend. Beim primären Endpunkt gab es keinen Unterschied [3].

Ranolazin zeigt klaren antianginösen Effekt

Die Symptomkontrolle ist wichtig, und hier hat Ranolazin (Ranexa®) die solideste Evidenzlage: Bei > 10.000 Patienten wurde in großen randomisierten, gut kontrollierten Studien ein klarer, antianginöser Effekt gezeigt – als Mono-

therapie und als Add-on-Therapie. „Die Substanz greift direkt am Herzmuskel an – unabhängig von der Ursache der Ischämie“, so Prof. Sossalla. Zudem ist die Wirkung potent und hält auch über Monate hinweg an. Durch das gute Sicherheitsprofil kann zudem ausgeschlossen werden, dass es zu einer erhöhten Sterblichkeit kommt. Eine Studie an 6500 Patienten beim akuten Koronarsyndrom zeigte keine erhöhte Sterblichkeit [4]. Prof. Sossalla: „Wichtig ist, dass wir speziell bei der Myokardischämie mehr auf die Symptome der Patienten schauen, immer wieder analysieren, ob weiterhin Beschwerden vorliegen, und bei Bedarf die Medikation anpassen. Wir sind es dem Patienten schuldig, auch seine Lebensqualität zu verbessern.“

Video-Interview

Im Video-Interview nehmen Prof. Zweiker, Prof. Graf und Prof. Sossalla detailliert zur Diagnose und Therapie der stabilen KHK und Angina pectoris Stellung:

<https://vimeopro.com/ultdmedia/kardiologie2016>

Literatur:

1. Montalescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
2. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; 359: 1269–75.
3. Fox K, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 1091–9.
4. Scirica BM, et al. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. Circulation 2007; 116: 1647–52.

Korrespondenzadresse:

Thomas Stodulka

Unlimited Media

E-Mail: stodulka@unlimitedmedia.at

* **Quelle:** Lunch-Symposium „KHK 2016 – Room for Improvement?“ im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG), 1.–4. Juni 2016, Salzburg.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Neue ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz: Was hat sich geändert?

Unter spezieller Berücksichtigung von Patienten mit Angina pectoris und koronarer Herzkrankheit

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) hat vier Jahre nach dem letzten Update ihre Leitlinien zum Management bei Herzinsuffizienz erneut aktualisiert [1].

Modifizierte Klassifikation

Bislang kannte man die Unterscheidung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz. Die systolische Herzinsuffizienz (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) ist durch eine typische Symptomatik in Kombination mit einer deutlich erniedrigten Auswurfraction charakterisiert. Eine diastolische Herzinsuffizienz (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) besteht dann, wenn bei entsprechender Symptomatik die Auswurfraction $\geq 50\%$ ist, die natriuretischen Peptide erhöht sind und zusätzlich echokardiografische Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion vorliegen.

Die europäischen Verfasser haben für Patienten, deren Auswurfraction im Bereich zwischen 40 und 49 % liegt, eine neue Klassifizierung erstellt. Bei ihnen (ca. 10–20 % aller Patienten) liegt eine „Mittelklasse“ der Herzinsuffizienz (heart failure mid-range ejection fraction, HFmrEF) vor – vorausgesetzt, dass ebenso wie bei HFpEF die natriuretischen Peptide erhöht und echokardiographisch strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels objektivierbar sind. Bislang habe hier Unsicherheit hinsichtlich der Behandlung bestanden.

Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor (ARNI)

Dabei handelt es sich um die dual wirksame Kombination aus dem AT_1 -Rezeptorblocker Valsartan und dem Neprilysin-Hemmer Sacubitril in einer Tablette, wie

mit den Ergebnissen der PARADIGM-HF-Studie bekannt wurde. Sie belegen, dass der duale Therapieansatz der ACE-Hemmung mit Enalapril bei symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien II–IV, überwiegend Stadium II) und linksventrikulärer Dysfunktion (Auswurfraction $< 35\%$) sowie erhöhten BNP-Werten hinsichtlich Reduktion von Morbidität und Mortalität klar überlegen ist.

Die Transformation der PARADIGM-HF-Ergebnisse in Empfehlungen für die Praxis ist die wichtigste Neuerung der aktualisierten ESC-Leitlinien. Bei der Einordnung von Sacubitril/Valsartan in die Therapie hat man sich relativ eng an die Vorgaben durch die Studie gehalten. Grundpfeiler jeder Pharmakotherapie bei HFrEF bleiben auch künftig ACE-Hemmer (bei Unverträglichkeit: AT_1 -Rezeptorblocker) und Betablocker. Bei weiterhin bestehenden Symptomen soll dann ein Mineralkortikoid-Rezeptorantagonist wie Spironolacton oder Eplerenon als dritter neurohumoraler Wirkansatz dem Therapieregime hinzugefügt werden.

Wenn die Symptome weiter persistieren, rückt bei Patienten mit einer Auswurfraction $< 35\%$ die ARNI-Therapie in den Blickpunkt: Mit Klasse I sehen die Leitlinien in diesem Fall den Austausch eines ACE-Hemmers/ AT_1 -Rezeptorblockers gegen eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan vor.

CRT oder Ivabradin?

Empfohlen wird die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) für Patienten mit einer Auswurfraction $\leq 35\%$ und einer QRS-Dauer ≥ 130 ms und Linksschenkelblock, wenn trotz optimaler medikamentöser Therapie noch Symptome bestehen.

Wenn bei Patienten mit Sinusrhythmus unter einer Betablocker-Therapie in optimaler oder maximal verträglicher Dosierung die Ruheherzfrequenz weiter ≥ 70 Schläge/min beträgt oder der Betablocker nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist, wird die additive Gabe

des I_f -Kanal-Blockers Ivabradin (Empfehlungsgrad IIa) empfohlen. Die Basistherapie sollte, wenn möglich, immer einen ACE-Hemmer/ AT_1 -Rezeptorblocker und einen MRA enthalten.

Herzinsuffizienz und Komorbiditäten

Komorbiditäten sind von großer Bedeutung in der Behandlung von HF und beeinflussen möglicherweise die HF-Behandlung (z. B. keine Verwendung von Renin-Angiotensin-Systeminhibitoren bei Patienten mit schwerer renaler Dysfunktion). Gelegentlich verschlechtern die Medikamente zur Behandlung der Komorbiditäten auch die HF (z. B. NSAIDs bei Arthritis). Das Management der Komorbiditäten ist ein Schlüssel bei der holistischen Behandlung von Patienten mit HF. Die aktuellen Guidelines wollen identifizieren, wo HF die Art der üblichen Behandlung von Komorbiditäten verändert. Dies deshalb, da die Sicherheit oder Effektivität unter HF anders (oder einfach nur unbekannt) ist oder aufgrund der Evidenz vorteilhafter oder nachteiliger Effekte in der HF-Population. HFpEF hat eine höhere Prävalenz von Komorbiditäten im Vergleich zu HFrEF und viele Komorbiditäten sind möglicherweise wichtig bei der HF-Progression [2].

Zu diesen Komorbiditäten gehören Angina pectoris und koronare Herzkrankheit. Betablocker, und bei ausgewählten Patienten Ivabradin, sind effektiv in der Angina-pectoris-Kontrolle sowie essentielle Komponenten in der HFrEF-Therapie. Bei HFpEF-Patienten können sie auch zur Angina-pectoris-Linderung eingesetzt werden.

Trimetazidin (Vastarel®) hat einen positiven Effekt bei der Verwendung als Add-on zu Betablockern bei Patienten mit HF und Angina pectoris [3, 4]. Daten weisen darauf hin, dass es die NYHA-Funktionskapazität, die Belastungsdauer und die LV-Funktion bei Patienten mit HFrEF verbessert [4]. Andere effektive antianginale Medikamente wurden bei vielen Patienten mit HFrEF/LV-Dysfunktion getestet und waren sicher

Tabelle 1: Empfehlungen für die Behandlung der stabilen Angina pectoris mit symptomatischer (NYHA-Klasse II–IV) Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction. Aus [1] mit freundlicher Genehmigung der Oxford University Press.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Step 1		
A beta-blocker (in an evidence-based dose or maximum tolerated) is recommended as the preferred first-line treatment to relieve angina because of the associated benefits of this treatment (reducing the risk of HF hospitalization and the risk of premature death).	I	A
Step 2: on top of beta-blocker or if a beta-blocker is not tolerated		
Ivabradine should be considered as an anti-anginal drug in suitable HFrEF patients (sinus rhythm and HR ≥70 bpm) as per recommended HFrEF management.	IIa	B
Step 3: For additional angina symptom relief – except from any combination not recommended		
A short-acting oral or transcutaneous nitrate should be considered (effective anti-anginal treatment, safe in HF).	IIa	A
A long acting oral or transcutaneous nitrate should be considered (effective anti-anginal treatment, not extensively studied in HF).	IIa	B
Trimetazidine may be considered when angina persists despite treatment with a beta-blocker (or alternative) to relieve angina (effective anti-anginal treatment, safe in HF).	IIb	A
Amlodipine may be considered in patients unable to tolerate a beta-blocker to relieve angina (effective anti-anginal treatment, safe in HF).	IIb	B
Nicorandil may be considered in patients unable to tolerate a beta-blocker to relieve angina (effective anti-anginal treatment, but safety in HF uncertain).	IIb	C
Ranolazine may be considered in patients unable to tolerate a beta-blocker to relieve angina (effective anti-anginal treatment, but safety in HF uncertain).	IIb	C
Step 4: Myocardial revascularization		
Myocardial revascularization is recommended when angina persists despite treatment with anti-angina drugs.	I	A
Alternatives to myocardial revascularization: combination of ≥ 3 antianginal drugs (from those listed above) may be considered when angina persists despite treatment with beta-blocker, ivabradine and an extra anti-angina drug (excluding the combinations not recommended below).	IIb	C
The following are NOT recommended:		
(1) Combination of any of ivabradine, ranolazine, and nicorandil because of unknown safety.	III	C
(2) Combination of nicorandil and a nitrate (because of lack of additional efficacy).	III	C
Diltiazem and verapamil are not recommended because of their negative inotropic action and risk of worsening HF.	III	C
bpm = beats per minute; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; NYHA = New York Heart Association. ^a Class of recommendation; ^b Level of evidence.		

(z. B. Amlodipin [5], Nicorandil [6] und Nitrate [7]). Die Sicherheit von Ranolazin bei Patienten mit HFrEF ist ungewiss, während hier vor allem Diltiazem und Verapamil als unsicher angesehen werden [8]. Dihydropyridine steigern möglicherweise den Sympathikotonus und ihre Sicherheit bei HFrEF (ausgenommen Amlodipin [9] und Felodipin [10]) und HFpEF ist ungewiss.

Stellenwert von Trimetazidin

TMZ wird in den ESC-Guidelines mit Empfehlungsgrad IIb und Evidenzlevel A beurteilt. TMZ liegt somit vor Amlodipin (Level B), Nicorandil und Ranolazin (Level C) (Tab. 1).

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; [E-pub ahead of print].
2. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 263–71.
3. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina: the VASCO-angina study. Int J Cardiol 2013; 168: 1078–81.
4. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart 2011; 97: 278–86.
5. Wijeyesundera HC, Hansen MS, Stanton E, et al. Neurohormones and oxidative stress in nonischemic cardiomyopathy: Relationship to survival and the effect of treatment with amlodipine. Am Heart J 2003; 146: 291–7.
6. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; 359: 1269–75.

7. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 303–10.
8. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Circulation 1991; 83: 52–60.
9. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 335: 1107–14.
10. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation 1997; 96: 856–63.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baming

E-Mail: office@korrektur-werkstatt.at


Praluent®
Alirocumab

**Der einzige PCSK9-Inhibitor
mit 2 Wirkstärken²**

Übliche Startdosis

**PRALUENT
75 mg**

**PRALUENT
150 mg**

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

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



**Zusätzliche LDL-C-Senkung,
wenn die lipidsenkende Standardtherapie
allein nicht ausreicht**

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

1. www.erstattungskodex.at

2. Praluent® Fachinformation, Stand: September 2015

Fachkurzinformation siehe Seite 200



www.lipidmanagement.at

Praluent® – der erste PCSK9-Inhibitor in der Gelben Box (seit 1. Juli 2016)

Seit 1. Juli 2016 ist Praluent® (Alirocumab) von Sanofi in der Gelben Box (RE 1, dunkelgelbe Box) des Erstattungskodex des Hauptverbandes der Österreichischen Sozialversicherungsträger gelistet [1].

Somit ist Praluent® in den Wirkstärken 75 mg und 150 mg mit der Monatspackung à 2 Stück erstattet, bei primärer Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach einem akuten, atherosklerotisch bedingten, ischämischen, kardiovaskulären Ereignis bei Patienten mit diagnostisch gesicherter koronarer Herzkrankheit und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebraler arterieller Verschlusskrankheit

- wenn aufgrund des sehr hohen kardiovaskulären Risikos ($\geq 10\%$ gemäß ESC-Leitlinie) eine zusätzliche Senkung von LDL-C medizinisch erforderlich ist, und
- wenn eine professionelle Ernährungsberatung erfolgt, der arterielle Blutdruck kontrolliert und der Blutzucker auf ein $\text{HbA}_{1c} < 7,5\%$ eingestellt ist sowie eine Tabakrauchabstinenz angestrebt wird, und
- wenn über mindestens 3 Monate mit der maximal verträglichen Dosierung einer intensivierten LDL-C-senkenden Therapie mit Atorvastatin bzw. Rosuvastatin, jeweils in Kombination mit Ezetimib (oder Ezetimib mit oder ohne Colesevelam bei Statinunverträglichkeit) ein LDL-C-Wert von $< 100\text{ mg/dl}$ nicht erreicht werden kann, oder wenn diese Behandlungen kontraindiziert sind. Eine Unverträglichkeit gegenüber Statinen gilt jedenfalls als belegt, wenn Therapieversuche mit mehreren Statinen – jedenfalls auch Atorvastatin und Rosuvastatin – zu Myalgien und einem Anstieg der Kreatinin-Kinase auf mindestens das Fünffache des oberen Normwertes führten oder wenn durch ein Statin eine schwere Hepatopathie aufgetreten ist.

Praluent® ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit primärer Hypercholes-

terinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre), gemischter Dyslipidämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien* oder auch als Monotherapie bei Statinunverträglichkeit, begleitend zu einer Diät, seit September 2015 von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen.

Der einzige PCSK9-Inhibitor mit 2 Wirkstärken

Praluent® ist der einzige in Europa zugelassene PCSK9- (Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ9-) Inhibitor, der in 2 Wirkstärken (75 mg und 150 mg) zur Verfügung steht. Praluent® ist in Form eines vorgefüllten Einzeldosis-Pens verfügbar, mit dem sich die Patienten selbst alle 2 Wochen ihre Dosis injizieren.

Das klinische Studienprogramm von Praluent® umfasst weltweit > 23.500 Patienten in > 2000 Studienzentren. Darin wurden vor allem Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht, die unter Standardtherapie ihre LDL-C-Werte nicht erreichten.

* – 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.

– Als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.



Mit Praluent® konnte, verglichen mit lipidsenkender Standardtherapie, eine starke zusätzliche Senkung des LDL-C erreicht werden:

- Senkung des LDL-C über 60% zusätzlich zu maximal toleriertem Statin $\pm$ anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zum Ausgangswert [2].
- Bis zu 80% der Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko erreichten bereits mit der geringeren Dosis von 75 mg ihren LDL-C-Zielwert [3]. Bei Patienten, die eine stärkere LDL-C-Senkung benötigten, wurde die Dosis auf 150 mg erhöht.

Literatur:

1. Erstattungskodex. www.erstattungskodex.at
2. Robinson JG, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372: 1489–99.
3. Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J 2015; 36: 1186–94.

Fachkurzinformation siehe Seite 200.

Weitere Informationen:

sanofi-aventis GmbH, Österreich
SATURN Tower
A-1220 Wien, Leonard-Bernstein-Str. 10
Tel.: 01/80 185-0
Fax: 01/80 185-8000
E-Mail: service.at@sanofi.com
www.lipidmanagement.at

Apixaban (Eliquis®)

Duale Risikoreduktion im Fokus: Was können NOAK wirklich?*

*Die kardiologischen und neurologischen Aspekte der oralen Antikoagulation mit NOAK (nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen) standen im Zentrum eines Symposiums beim diesjährigen Kardiologiekongress in Innsbruck.**

NOAK (nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen) sind mittlerweile etablierte Wirkstoffe zur Prävention thromboembolischer Ereignisse, insbesondere von Schlaganfällen bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVVHF). Auch in der Behandlung und Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) finden sie immer mehr Zuspruch. Ihr Nettonutzen und die Besonderheiten ihrer praktischen Anwendung wurden neurologisch und kardiologisch diskutiert.

Apixaban: wirksamer Schlaganfallschutz, günstiges Blutungsprofil

Für den Neurologen **OA Dr. Hans-Peter Haring**, Abteilung für Neurologie, Kepler Universitätsklinikum Linz (vormals Landes-Nervenklinik Wagner-Jauregg), sind zwei Aspekte der oralen Antikoagulation (OAK) von zentraler Bedeutung: die Verhinderung ischämischer Schlaganfälle und die Vermeidung intrazerebraler Blutungen (ICH). Er betonte: „Hirnblutungen kann man nicht behandeln, man muss sie verhindern! Die Operation bringt gegenüber einem konservativen Vorgehen keinen Vorteil. ICH sind die gefürchtetste Nebenwirkung antithrombotischer Therapien mit einer Letalität von rund 60 %.“

Hirnblutungen bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sind ein häufiger Grund für die Aufnahme auf Schlaganfallstationen. Haring berichtete von vier Patienten, die innerhalb von nur drei aufeinanderfolgenden Tagen auf der Schlaganfallstation in

Linz behandelt worden waren. Eine solche Häufung sei nicht die Regel, aber man müsse mit mehreren dieser Patienten pro Monat rechnen, so Haring.

Der Neurologe betonte das signifikant geringere Risiko für intrakranielle Blutungen unter NOAK im Vergleich zu VKA: „Hervorzuheben ist die AVERROES-Studie. Sie zeigte in einem sekundären Endpunkt, dass das Risiko für eine intrakranielle Blutung unter Apixaban 2×5 mg ähnlich hoch war wie unter Acetylsalicylsäure (ASS): Die jährliche Inzidenzrate lag in dieser Studie in beiden Gruppen bei 0,4 % [1]. Unser bisheriges Vorgehen, im Zweifelsfall ASS zur Schlaganfallprävention zu geben anstelle einer OAK, ist mit diesen Daten zu Apixaban nicht mehr haltbar.“ Es gab auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Apixaban und ASS in der Inzidenz schwerer Blutungen (Apixaban 1,41 % vs. ASS 0,92 % pro Jahr; $p = 0,07$). Der primäre Endpunkt Schlaganfall oder systemische Embolie trat in der Apixaban-Gruppe bei 1,6 % der Patienten pro Jahr, in der ASS-Gruppe bei 3,7 % pro Jahr auf. Insgesamt nahmen 5599 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem zusätzlichen Risikofaktor für Schlaganfälle an AVERROES teil. Es handelte sich um Patienten, die für eine Therapie mit einem VKA nicht infrage kamen, etwa weil sie nicht regelmäßig zur Gerinnungskontrolle kommen konnten oder keinen VKA einnehmen wollten. Patienten mit einer schweren Blutung in den sechs Monaten vor Studieneinschluss oder mit einem hohen Blutungsrisiko konnten nicht an AVERROES teilnehmen.

Haring hob die hohe Prävalenz von Patienten mit NVVHF auf der Schlaganfallstation hervor. Eigenen Daten zufolge war bei jedem fünften Patienten mit Schlaganfall NVVHF nachweisbar; darunter waren auch juvenile Patienten. NVVHF-bedingte Schlaganfälle weisen eine besonders hohe Morbidität (Wahrscheinlichkeit für anhaltende Behinderung 60 %) und Mortalität (20 %) auf [2, 3]. Haring fasste zusammen: „Schlaganfälle bei NVVHF sind häufig, schwerwiegend und verhinderbar. Orale Antikoagulation ist bei Patienten mit NVVHF bei Weitem die potenteste medikamentöse Schlaganfallprophylaxe. Wir können das relative Risiko um rund zwei Drittel senken. Darauf kann man nicht verzichten.

In Bezug auf Blutungskomplikationen sind NOAK den VKA ganz klar überlegen und damit für Neurologen ohne Zweifel die Nummer eins in der Schlaganfallprävention.“

Hochrisikofaktor Vorhofflimmern

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Alexander Niessner, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, verwies auf die aktuellen ESC-Leitlinien, die bei Patienten mit NVVHF und $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} \geq 2$ unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos (HAS-BLED-Score) eine OAK vorsehen (bei einem Score von 1 soll eine OAK in Betracht gezogen werden) [4]. Aufgrund des klinischen Nettonutzens empfiehlt die ESC, NOAK einer Therapie mit VKA eher vorzuziehen [4]. „NOAK verringern in der Meta-Analyse das Risiko für schwere Blutungen signifikant gegenüber VKA, bei zumindest vergleichbarem Schutz vor Schlaganfall“ [5], hielt Niessner fest. Die Datenlage weist darauf hin, dass Apixaban im Gegensatz zu anderen NOAK das Risiko für schwere gastrointestinale Blutungen dabei nicht erhöhte [6, 7].

Ebenfalls gezeigt wurde der Benefit einer Therapie mit Apixaban für Patienten mit NVVHF im Alter von ≥ 75 Jahren: In dieser ARISTOTLE-Subgruppe (knapp ein Drittel der insgesamt 18.201 Patienten) war unter Apixaban sowohl das Schlaganfallrisiko als auch das Risiko für schwere sowie intrakranielle Blutungen gegenüber VKA signifikant reduziert (Abb. 1) [8].

Praxiserfahrungen mit NOAK bei Patienten mit NVVHF

Diese Erkenntnisse setzen sich in der Praxis zunehmend durch. Von Niessner präsentierte Daten des globalen GARFIELD-Registers zeigen, dass in den letzten Jahren der Anteil der mit NOAK behandelten Patienten an den Patienten unter OAK international deutlich zugenommen hat. „Uns Kardiologen freut besonders, dass der Anteil der mit oraler Antikoagulation behandelten Patienten mit NVVHF insgesamt ebenfalls deutlich von 57 % auf 71 % gestiegen ist“, sagte Niessner. Ernüchternd sei die Qualität der Einstellung auf VKA. Die „time in therapeutic range“ (TTR) lag bei nur 56 % [9].

Wie weitere Real-World-Daten, z. B. aus Schweden, zeigen, bleiben Patienten

* Nachdruck aus JATROS Kardiologie & Gefäßmedizin 2016/2: 31–33 mit freundlicher Genehmigung von Universimed Cross Media Content GmbH.

* **Quelle:** „Duale Risikoreduktion im Fokus: Was können die NOAK wirklich?“. Satellitensymposium von BMS/Pfizer im Rahmen des 18. Kardiologiekongresses, 3. März 2016, Innsbruck.

langfristig unter Therapie mit Apixaban. Über einen Zeitraum von 18 Monaten lag die Persistenzrate bei rund 90 % [10]. „Diese Daten untermauern die in Studien gezeigten signifikant niedrigeren Abbruchraten unter Apixaban im Vergleich zu VKA“, sagte Niessner.

Eine weitere retrospektive Analyse aus dem Versorgungsalltag zeigte bei Patienten unter Apixaban ein signifikant geringeres Risiko für eine erste schwere Blutung als bei Patienten unter Warfarin. Die entsprechende Inzidenzrate für Apixaban lag bei 2,35 % pro Jahr, jene für Warfarin bei 4,66 % pro Jahr (adjustierte HR für Apixaban vs. Warfarin: 0,52; 95%-CI: 0,30–0,89; $p = 0,018$). Diese Daten lassen darauf schließen, dass schwere Blutungen unter Apixaban im „realen Leben“ um fast 50 % seltener sein könnten als unter Warfarin (Abb. 2) [11]. Die Inzidenzrate für eine erste schwere Blutung unter Dabigatran lag bei 3,38 % pro Jahr, unter Rivaroxaban bei 4,57 % pro Jahr; weder für Dabigatran noch für Rivaroxaban konnte hier ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Warfarin gezeigt werden.

Auch wenn eine statistische Assoziation alleine noch keine Kausalität beweisen kann, so gewinnt die strukturierte Erhebung von Daten aus dem klinischen Alltag doch zunehmend an Bedeutung. Wesentliche Einschränkungen retrospektiver Datenbankuntersuchungen liegen (neben der Frage der Übertragbarkeit auf eine bestimmte Population) unter anderem in einem möglichen Selektionsbias oder auch einem Confounding, da die Zuordnung der Patienten zur jeweiligen Therapie nicht randomisiert, sondern eben individuell im Zuge der Routineversorgung erfolgte. Zudem sind Kodierungsfehler grundsätzlich möglich und es ist mit fehlenden Daten zu rechnen. Es ist jedoch mithilfe von Analysen wie der vorliegenden möglich, Daten aus dem Versorgungsalltag zu gewinnen und damit die Ergebnisse aus klinischen Studien in wertvoller Weise zu ergänzen.

Hinweise für die praktische Anwendung von NOAK

Niessner ging auf einige praktische Aspekte in der Anwendung von NOAK ein. Er verwies auf die empfohlene Dosisreduktion von Apixaban auf $2 \times 2,5$ mg in der Schlaganfallprophylaxe bei allen Pa-

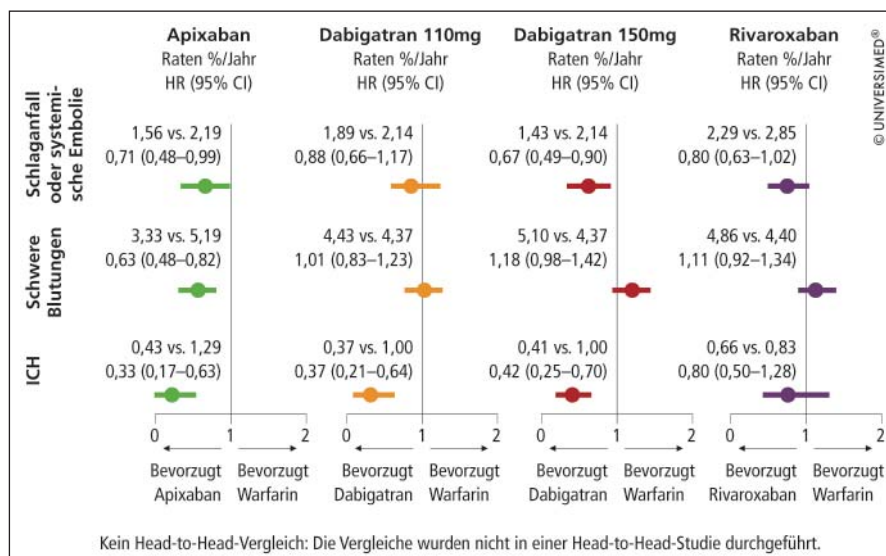


Abbildung 1: NOAK-Effekte bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) im Vergleich zu Warfarin. Daten aus Subgruppenanalysen, kein direkter Vergleich zwischen NOAK. Mod. durch Universimed nach [8]. Nachdruck mit Genehmigung von Universimed.

tienten mit NVVHF mit KrCl 15–29 ml/min sowie bei Patienten mit NVVHF, die ≥ 2 der folgenden Kriterien erfüllen: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg bzw. Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl [12].

Die Dauer einer Tripletherapie mit OAK (VKA oder NOAK), Aspirin und Clopidogrel bei Patienten mit NVVHF, NSTEMI und PCI sollte abhängig vom Blutungsrisiko möglichst kurz gehalten werden [13].¹ Wenn ein NOAK in Kombination mit dualer Plättchenhemmung angestrebt wird, sollte immer die niedrigste verfügbare Dosis gegeben werden.²

Apixaban zur Initial- und Langzeittherapie der VTE

Ziele der Therapie einer VTE (ein Begriff, der sowohl Lungenembolien [LE] als auch tiefe Venenthrombosen [TVT] einschließt) sind die Verhinderung der Thrombusprogression und der (Re-) Embolisation sowie die Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE. Wie Univ.-Prof. Dr. Peter Marschang, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck, ausführte, steht mit Apixaban ein NOAK zur Verfügung, das zur Behandlung einer akuten VTE ohne vorherige Gabe eines

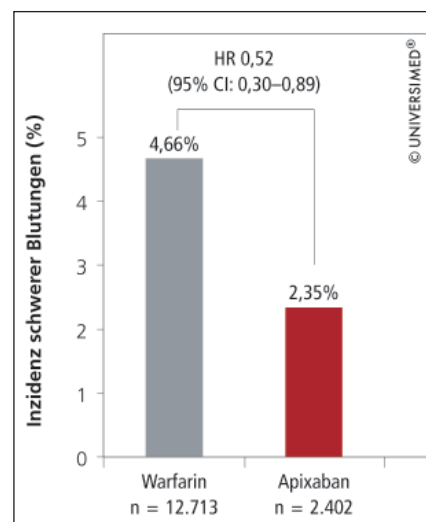


Abbildung 2: Unter realen Bedingungen waren schwere Blutungen unter Apixaban gegenüber VKA um 48 % reduziert (bei neu eingestellten Patienten). Mod. durch Universimed nach [11]. Nachdruck mit Genehmigung von Universimed.

niedermolekularen Heparins (Dosierung Apixaban in dieser Indikation: 2×10 mg täglich über eine Woche, danach 2×5 mg täglich) wie auch zur Langzeit-VTE-Prophylaxe ($2 \times 2,5$ mg täglich nach Abschluss einer sechsmonatigen Therapie) indiziert ist [14, 15]. Wie die AMPLIFY-EXT-Studie zeigte, verringerte die Gabe von Apixaban $2 \times 2,5$ mg im Anschluss an eine sechs- bis zwölfmonatige initiale antikoagulatorische VTE-Therapie im Vergleich zu Placebo das Risiko für VTE-Rezidive und Tod jeglicher Ursache, ohne das Blutungsrisiko signifikant zu erhöhen [14].

Der immer höher werdende Stellenwert der NOAK in der Therapie der VTE und

¹ Arzneimittel, die zu schweren Blutungen führen können, werden nicht zur gleichzeitigen Gabe mit Eliquis® empfohlen; dazu zählen z.B. GPIIb-/IIIa-Rezeptorantagonisten oder Thienopyridine (wie z.B. Clopidogrel) [12].

² Einschätzung der European Heart Rhythm Association (EHRA). Bitte die jeweilige Fachinformation beachten!

in der VTE-Prophylaxe spiegelt sich auch in den Leitlinien wider. Die ESC-Guidelines 2014 zum Management der Pulmonalembolie sehen NOAK als Alternative zur Standardtherapie vor (Empfehlungsgrad 1B) [16]. Die aktuellen ACCP/ CHEST-Leitlinien 2016 schlagen bereits vor, sowohl bei TVT als auch bei LE NOAK den Vorzug gegenüber VKA zu geben (Empfehlungsgrad 2B) [17].

Fachkurzinformation nachstehend.

Literatur:

- Connolly SJ, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation N Engl J Med 2011; 364: 806–17.
- Gladstone DJ, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. Stroke 2009; 40: 235–40.
- Lin HJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996; 27: 1760–4.
- Camm AJ, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.
- Ruff CT, 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.
- Desai J, et al. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants – defining the issues and the management strategies. Thromb Haemost 2013; 110: 205–12.
- Culebras A, et al. Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014; 82: 716–24.
- Capranzano P, et al. Personalizing oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. Expert Rev Cardiovasc Ther 2013; 11: 959–73.
- Haas S. Time in therapeutic range and frequency in range with 1-year outcomes in cohorts 1–3 of GARFIELD-AF. Anticoagulation and Atrial Fibrillation (AF): real life data from the GARFIELD-AF Registry. Presented at ESC 2015, 29.8.–2.9.2015, London, UK.
- Al Khalili F et al. Discontinuation rates in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants are mainly related to drug specific side effects and bleeding. Presented at ESC 2015, 29.8.–2.9.2015, London, UK; P1512.
- Lip GY, et al. Real world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients newly initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban or Warfarin. Presented at ESC 2015, 29.8.–2.9.2015, London, UK; P6217.
- Eliquis® Fachinformation; Stand: 01/2016.
- Roffi M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37: 267–315.
- Agnelli G, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 368: 699–708.
- Agnelli G, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 799–808.
- Konstantinides SV, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2014; 35: 3033–69.
- Kearon C, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149: 315–52.

Weitere Informationen:

Bristol-Myers Squibb GesmbH

A-1200 Wien

Handelskai 92

Rivergate, Gate 1, 5.OG

Pfizer Corporation Austria GmbH

A-1210 Wien

Floridsdorfer Hauptstraße 1

Fachkurzinformation zur Titelflappe, zum Inserat auf der letzten Umschlagseite sowie zum Beitrag auf den Seiten 211–214

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:** 03/2016. **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.**

Rivaroxaban: Daten genau analysieren!

Erstmals konnte für ein NOAK, nämlich Rivaroxaban, ein signifikanter Vorteil versus VKA im kombinierten Endpunkt aus intrakraniellen Blutungen und ischämischem Insult unter Real-Life-Bedingungen [1] dargestellt werden.

Die Interpretation von klinischen und nicht-interventionellen Studien ist inzwischen äußerst komplex, gilt es doch, die jeweiligen Studienprotokolle, Baselineparameter, Populationen und statistischen Auswertungen exakt zu analysieren. Bei „schneller Betrachtung“ könnten rasch die falschen Schlüsse gezogen werden, wie **Univ.-Prof. Dr. Christoph Säly**, LKH Feldkirch, bei einem ÖKG-Symposium in Salzburg* am Beispiel der für das nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulans (NOAK) Rivaroxaban (Xarelto®) in der Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern (nvVHF) relevanten Zulassungsstudie ROCKET AF [2] veranschaulicht.

Vorteile in der „On-Treatment“-Population

Auf den ersten Blick, so Prof. Säly als „Richter“ dieses als „Kreuzverhör“ gestalteten Symposiums, scheine Rivaroxaban tatsächlich keinen Vorteil hinsichtlich Wirksamkeit im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zu zeigen. „Daher müssen wir das Studienprotokoll genau studieren“, eilt „Verteidiger“ **Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber**, Wilhelminenspital der Stadt Wien, zu Hilfe. Rivaroxaban war hinsichtlich der Wirksamkeit (primärer Endpunkt Schlaganfall/SE) in der Per-Protokoll- (primäre Testung auf Nicht-Unterlegenheit, $p < 0,001$) und ITT-Auswertung ($p < 0,001$ für Nicht-Unterlegenheit, $p = 0,12$ für Überlegenheit, n. s.) gegenüber dem VKA Warfarin nicht unterlegen. Betrachtet man allerdings die Patienten, die tatsächlich mit der Substanz behandelt worden waren („On-Treatment“-Population), gab es sehr wohl klare Vorteile für Rivaroxaban, so der Wiener Experte, denn die jährliche Rate an Schlaganfällen/systemischen Embo-

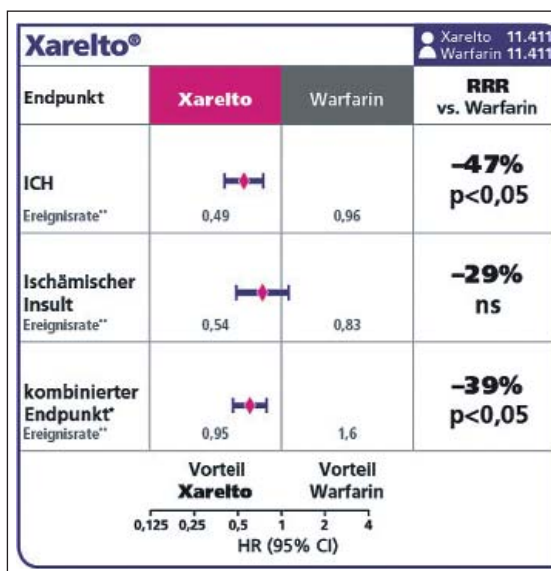


Abbildung 1: REVISIT-US-Datenbank-analyse: Erkenntnisse aus der täglichen Praxis. Mod. nach [1]. © Bayer Austria GmbH

* kombinierter Endpunkt aus ICH und ischämischem Insult;
** Ereignisraten in %/Jahr.

Xarelto®-Arm mit VKA-Arm mittels Propensity-Score-Verfahren sichtbar gemacht.

lien (primärer Endpunkt) in der „On-Treatment“-Population habe unter Rivaroxaban 1,7 % vs. 2,2 % unter VKA ($p = 0,02$; für Überlegenheit) betragen.

Dieser Vorteil von Rivaroxaban verglichen mit VKA scheint sich auch im klinischen Alltag zu bestätigen, wie **Prim. PD Dr. Clemens Steinwender**, Kepler-Universitätsklinikum Linz, als „Sachverständiger“ am Beispiel der kürzlich veröffentlichten US-Datenbankanalyse REVISIT US [1] ausführte. Um Unterschiede in den Patientencharakteristika der Gruppen auszubalancieren, wurde in dieser Untersuchung ein so genannter „Propensity Score Match“ durchgeführt. Mit dieser Methode wird versucht, eine möglichst große Zahl „ähnlicher Zwillinge“ zu finden und zu vergleichen, eine Methode, die jedoch nur funktionieren kann, wenn ausreichend stimmige „Zwillinge“ in der jeweils anderen Gruppe zur Verfügung stehen.

In REVISIT-US [1] konnten solche stimmigen Gruppen mit je 11.411 neu auf Rivaroxaban oder den VKA Warfarin eingestellten nvVHF-Patienten gebildet werden. Alle Patienten hatten über einen Zeitraum von mindestens 180 Tagen eine kontinuierliche Verschreibung erhalten und waren auch hinsichtlich Charakteristika, wie beispielsweise CHADS₂-Score, Alter und Grunderkrankungen, vergleichbar.

Primärprophylaxe im klinischen Alltag [1]

Wesentliche Erkenntnisse dieser retrospektiven Analyse [1] zur Primärprophylaxe von Schlaganfällen: Die jährli-

chen Raten der beobachteten ischämischen Schlaganfälle betrugen 0,54 % unter Rivaroxaban und 0,83 % unter Warfarin (HR = 0,71; 95%-CI: 0,47–1,07); die jährlichen Raten an intrakraniellen Blutungen (ICH) 0,49 % unter Rivaroxaban und 0,96 % unter dem VKA (HR = 0,53; 95%-CI: 0,35–0,79; $p < 0,05$). Beim kombinierten Studienendpunkt (ICH/ischämischer Schlaganfall) gab es unter Rivaroxaban eine signifikante Verminderung um 39 % vs. VKA. Damit konnte für Rivaroxaban als erstes NOAK ein signifikanter Vorteil gegenüber dem VKA im kombinierten Endpunkt (ICH/ischämischer Insult) unter Real-Life-Bedingungen dargestellt werden.

Fachkurzinformation siehe Seite 195.

Literatur:

1. Coleman CI, et al. Real World Evidence on Stroke prevention in patients with a Trial Fibrillation in the United States (REVISIT-US). Erstpräsentation ECAS, 17.–19.4.2016, Paris, F. Präsentation verfügbar unter: http://clinicaltrialresults.org/Slides/REVISIT_US_Slides.pptx (zuletzt gesehen: 20.6.2016)
2. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.

Weitere Informationen:

Bayer Austria Gesellschaft m.b.H.
A-1160 Wien, Herbststraße 6–10
Tel.: 01/711 46-0
www.bayer.at

Sämtliche praxisrelevante Informationen zu Xarelto® und den zugelassenen Indikationen für Sie nur wenige Klicks entfernt: www.xarelto.at



* Quelle: Satellitensymposium der Firma Bayer: „Xarelto® im Kreuzverhör – Eine kritische Auseinandersetzung zu Rivaroxaban“, Jahrestagung 2016 der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG), 3.6.2016, Salzburg.

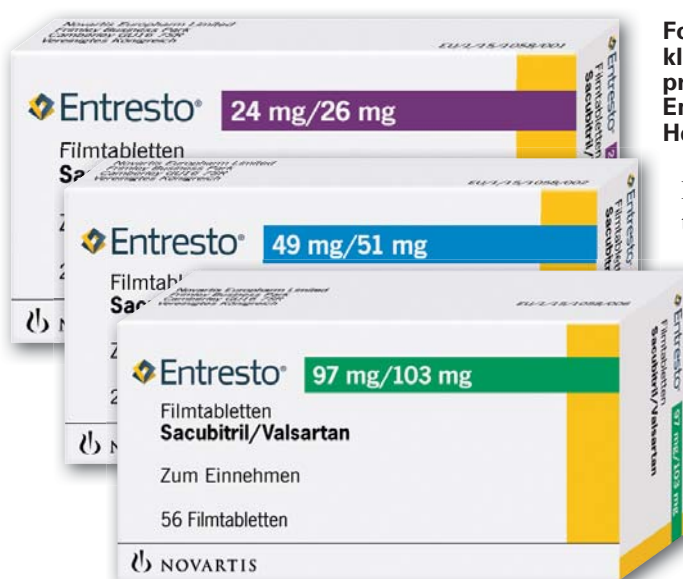
Neue Herzinsuffizienz-Guidelines: Starke Empfehlung für Entresto®

Entresto® von Novartis hat ein halbes Jahr nach Zulassung eine starke Klasse-IB-Empfehlung sowohl in den europäischen als auch den US-amerikanischen Herzinsuffizienz-Guidelines erhalten

- Die aktualisierten Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) empfehlen einen Einsatz von Entresto® anstatt ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptor-Blockern (ARB) bei Patienten, die dem PARADIGM-HF-Profil entsprechen [1].
- Die US-amerikanischen Guidelines empfehlen ab sofort Entresto® als Standardtherapie für HFrEF als Alternative zu ACE-Hemmern oder ARBs; sie empfehlen Ärzten, Patienten mit leichten bis mittelschweren Symptomen auf Entresto® umzustellen [2].
- Die Empfehlungen unterstreichen die Vorteile von Entresto® für Patienten hinsichtlich der signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos aufgrund von kardiovaskulären Ursachen sowie der Reduktion des Risikos von Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen.

Entresto® (Sacubitril/Valsartan) hat in den aktualisierten Herzinsuffizienz-Guidelines, die parallel in Europa von der European Society of Cardiology (ESC) sowie in den USA vom American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA) und der amerikanischen Heart Failure Society veröffentlicht wurden, eine Klasse-IB-Empfehlung erhalten – und damit die stärkste Empfehlung mit einer Zulassungsstudie.

In Europa empfehlen die neuen Guidelines der ESC, Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfleistung (HFrEF) von ACE-Hemmern oder ARBs auf Entresto® umzustellen, wenn diese die PARADIGM-HF-Kriterien erfüllen. In den USA ist Entresto® ab sofort die



Standardtherapie für HFrEF als Alternative zu ACE-Hemmern oder ATII-Blockern, die gemeinsam mit Betablockern und Aldosteronantagonisten gegeben wird. Darüber hinaus rufen die Guidelines Ärzte auf, HFrEF-Patienten mit leichten bis mittelschweren Symptomen von ACE-Hemmern oder ARBs auf Entresto® umzustellen.

„Die rasche Aufnahme und starke Positionierung von Entresto® in den europäischen und amerikanischen Guidelines bedeutet eine Neudefinition des Therapiestandards für HFrEF“, sagt Wolfgang Bonitz, Medical Director Novartis Pharma Österreich. „Entresto® reduziert das relative Risiko von kardiovaskulären Todesfällen um 20 % und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierungen um 21 % im Vergleich zur bisherigen Therapie. Für Betroffene bedeutet das neue Hoffnung und die Chance, auch die deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität, die mit Herzinsuffizienz einhergehen, zu reduzieren.“

Die Entscheidung beider Komitees, die für die Aktualisierung der Guidelines verantwortlich zeichneten, basierte auf den Ergebnissen von PARADIGM-HF, der größten jemals durchgeführten Herzinsuffizienz-Studie [3].

FortiHFy: Globales klinisches Studienprogramm für Entresto® und Herzinsuffizienz

Novartis hat mit FortiHFy das größte, jemals von der pharmazeutischen Industrie initiierte globale klinische Studienprogramm gegründet, das aus mehr als 40 aktiven oder geplanten klinischen Studien besteht, die darauf abzielen, ein brei-

tes Spektrum an zusätzlichen Daten zu Symptomreduktion, Wirksamkeit und Gewinn an Lebensqualität durch das neue Herzinsuffizienzmedikament Entresto® sowie Real World Evidence zu Entresto® zu generieren. Ein weiteres Ziel von FortiHFy ist es, das Verständnis von Herzinsuffizienz zu verbessern.

Literatur:

1. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; [Epub ahead of print].
2. Yancy CW et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol 2016; 16: 3302–8.
3. McMurray JJV, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004.

Weitere Informationen:

Dr. Maher Najjar
Group Brand Manager
Novartis Pharma GmbH
A-1020 Wien
Stella-Klein-Löw-Weg 17
E-Mail: Maher.najjar@novartis.com
www.novartispharma.at

Vastarel®: Mehr Energie fürs Herz

Trimetazidin (Vastarel®) ist ein anti-ischämischer Wirkstoff, der erfolgreich zur Behandlung der KHK/der stabilen Angina pectoris eingesetzt wird.

Trimetazidin besitzt ein völlig anderes Wirkungskonzept als die herkömmlichen Antianginosa: Als metabolischer Wirkstoff greift Trimetazidin im myokardialen Stoffwechsel ein, jedoch nicht in die Regulation von Herzarbeit oder Gefäßtonus. Aus diesem Grund und nicht zuletzt auch wegen der fehlenden Wechselwirkungen eignet sich Trimetazidin hervorragend als Kombinationspartner zur konventionellen pharmakologischen Therapie der KHK.

Vastarel® – zahlreiche Studien bestätigen klinische Wirksamkeit

Die Kombination mit Betablockern ist besonders vorteilhaft, da Trimetazidin die Energiezufuhr erhöht und Betablocker den Energiebedarf der Myokardzellen senken.

Dies resultiert in einer Reduktion der Anzahl der wöchentlichen Angina-Attacken um 77 %. Bei Angina-Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz konnten ähnlich gute klinische Ergebnisse gezeigt werden.

So wird Vastarel® auch in den neuen ESC-Guidelines 2016 „Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure“ zur Behandlung stabiler Angina pectoris bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen. Mit Klasse IIb bei den Empfehlungen und dem Evidenzlevel A ist Vastarel® vor Amlodipin (Level B) und Nicorandil sowie Ranolazin (beide Level C) gereiht.

Die Anwendung von Trimetazidin erweist sich durch seine kardioprotektive Wirkung auch bei interventionellen Maßnahmen als vorteilhaft. So reduziert Trimetazidin effektiv die Restenose von Stents und MACCEs (Major adverse cardiac and cerebrovascular events) nach Therapie mit medikamentenbeschichteten Stents.

Trimetazidin zeigt – bestätigt durch zahlreiche klinische Studien und Meta-Analysen – signifikante Verbesserungen der folgenden ischämischen Parameter:

- Reduktion der Angina-Attacken
- Verlängerung der Belastungszeit
- Reduktion des wöchentlichen Nitratverbrauches
- Erhöhung der Auswurfraction (EF)

Weiterführende Literatur:

- Chen J, et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: a 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174: 634–9.
- Dezi CA, et al. Trimetazidine in practice: review of the clinical and experimental evidence. *Am J Ther* 2016; 23: e871–e879.
- Fachinformation Vastarel® Österreich, Stand: 06.2016.
- Lopatin YM, Dronova EP. Beneficial effects of long-term trimetazidine modified release therapy in patients having undergone coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 2010; 31 (Suppl): 58.
- Nesukay E, et al. Treatment of stable angina in Ukraine: CLASSICA study. *Ukr J Cardiol* 2014; 2: 43–7.
- Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016 [E-pub ahead of print].

Fachkurzinformation siehe Seite 200.

Weitere Informationen:

Sanova Pharma GmbH

Mag. Gerhard Leopold

A-1110 Wien, Haidestraße 4

E-Mail: gerhard.leopold@sanova.at

VAS_2016_008



Mehr Energie fürs Herz!

Leistungssteigerung die andere gerne hätten...²

- ✓ Weniger Angina-Attacken²
- ✓ Verbesserte Belastungsfähigkeit²
- ✓ Erhöhte Auswurfraction (EF)³
- ✓ Gute Kombinierbarkeit – keine Wechselwirkungen bekannt¹



ESC GUIDELINES

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
empfehlte Vastarel®

2013

Management of stable coronary artery disease⁴

2016

Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure⁵

1 Fachinformation Vastarel, Stand 06.2016.

2 Sellier et al. 2003, *Am J Cardiovasc. Drugs* 2003, 3 (5): 361–369.

3 Fragasso et al. 2006, *Eur Heart J*, 2006; 27:942–948.

4 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003.

5 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 May 20. doi: 10.1002/ehfj.592.

Eliquis® - The Missing Link?

Freitag,
9. Sept. 2016
15:30 -
20:00 Uhr

MQ Arena21
Museumsplatz 1
1070 Wien

Vorsitz:
**Univ.-Prof. Dr.
Kurt Huber**

Agenda

Freitag
9. Sept. 2016
16 - 20h

- **Begrüßung**
Univ. Prof. Dr. Kurt Huber, FESC, FACC
Leiter der 3. Medizinischen Abteilung, Kardiologie, Wilhelminenspital, Wien
- **ESC 2016: Update Guidelines**
Univ. Prof. Dr. Kurt Huber, FESC, FACC
- **ACROPOLIS: Apixaban im Therapiealltag**
Hans-Christoph Diener MD, PhD
Senior Professor for Clinical Neurosciences, Department of Neurology,
University Hospital Essen University Duisburg-Essen, Germany
- **Once daily? Think twice!**
Dr. Bernard Vrijens
Chief Science Officer, WestRock Healthcare, Belgien
- **Breaking News: Ein exklusiver Bericht vom ESC 2016**
Prof. Dr. Harald Darius
Klinik für Kardiologie, Angiologie, Nephrologie und konservative Intensivmedizin,
Vivantes Klinikum Berlin Neukölln, Germany
- **Welches NOAK für welchen Patienten?**
OA Priv.-Doz. Dr. Martin Martinek, FHRS, FESC
Interne 2 - Kardiologie, Angiologie & Interne Intensivmedizin,
Krankenhaus der Elisabethinen Linz
- **Venöse Thromboembolie: Eine unterschätzte Erkrankung?**
Prof. PD Dr. Matthias Hoke
Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Angiologie,
Medizinische Universität Wien
- **Es bleibt spannend: geplante und laufende Studien**
Univ. Prof. Dr. Kurt Huber, FESC, FACC

Eliquis®
Apixaban

Um Anmeldung wird gebeten:

Tel.: 01/521 15 DW 790, e-mail: Eliquis2016.Austria@Pfizer.com



Bristol-Myers Squibb



**MARK YOUR
CALENDAR**



ACUTE CARDIOVASCULAR CARE2016

5TH ANNUAL CONGRESS OF THE ACUTE CARDIOVASCULAR CARE ASSOCIATION

**MANAGING RISK IN ACUTE
CARDIOVASCULAR CARE**

**15-17 OCTOBER 2016
LISBON, PORTUGAL**

Register online

Early fee deadline

22 July

Late fee deadline

16 September

www.escardio.org/acute

#acute16



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC



**EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®**