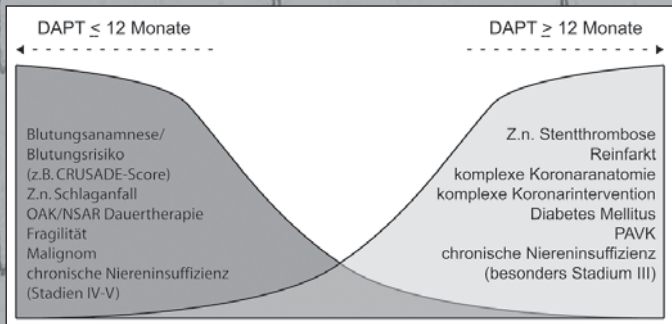


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



NOAK zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern – ein Vergleich

J. Bergler-Klein

Expertenpapier: Prolongierte duale Thrombozytenfunktionshemmung in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt

T. W. Weiss et al.

Kardiologie im Zentrum

30. September – 1. Oktober 2016, Linz

Abstracts



Member of the  ESC-Editor's Club

EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the  DOAJ

DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

LISA Mag es einfach! Sie auch?

LISinopril und AMlodipin
vereint in einer Tablette

Vorteile von LISAM®

einfache 1x1 Dosierung

1/2 Rezeptgebühr
für Ihre Patienten*

Mit **nur 1 Klick** zwei
Wirkstoffe verordnet

Preisvorteil
von bis zu **-52%****



In den Stärken:

10 mg/5 mg

20 mg/5 mg

20 mg/10 mg

**Nähere Angaben siehe Fachinformation

Fachkurzinformation siehe Seite 319

+pharma
Ihr Plus ist unser Auftrag!

Inhalt

Brief des Herausgebers	269
K. Huber	
NOAK zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern – ein Vergleich	270
J. Bergler-Klein	
Expertenpapier: Prolongierte duale Thrombozytenfunktionshemmung in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt	280
T. W. Weiss, J. Aichinger, K. Huber, W. S. Speidl, N. Watzinger, R. Zweiker, H. F. Alber	
Kardiologie im Zentrum, 30. September – 1. Oktober 2016, Linz, Abstracts	288
RUBRIKEN	
EKG	297
Echo	300
Clinical Shortcuts	
Indikation zur Lipoprotein- (LP-) Apherese	304
K. Derfler, S. Steiner, R. Berent, J. Auer, H. Sinzinger	
EPU-Corner	
Inzessante fokale linksatriale Tachykardie bei jungem Patienten	306
M. Derndorfer, S. Chen, G. Kollias, M. Martinek, H. Pürerfellner	
Kongressberichte	
Great Minds – European PCI Expert Meeting, 17.–18. Juni 2016, Berlin	310
H. Schühlen, K. Huber	
Focus:Valve, 11.–14. September 2016, Innsbruck	312
C. Tepeköylü, J. Holfeld, M. Grimm, L. Müller	
Interview	314
Aktuelles	315
Pharma-News	319
Medizintechnik	326
Hinweise für Autoren	330
Impressum	332

Titelbild: Die individuelle Evaluierung des ischämischen Risikos und des Blutungsrisikos sollte Voraussetzung für die Indikationsstellung der DAPT-Dauer nach Myokardinfarkt sein. Aus: Weiss et al., S. 285, Abb. 7. © T. W. Weiss

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.

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

 **Efient**[®]
prasugrel



Fachkurzinformation siehe Seite 332

EFTI-0416, April 2016

Engagiert in der Forschung.
Im Einsatz für den Patienten.



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. Drexel, A	D. Magometschnigg, 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 verehrte Kolleginnen und Kollegen!

In der vorliegenden Ausgabe des *Journals für Kardiologie* sind zwei wichtige Informationen enthalten: erstens eine Übersicht bzw. der Versuch eines Vergleichs zwischen den verfügbaren NOAKs in der Indikation Vorhofflimmern (**Univ.-Prof. Dr. J. Bergler-Klein**) und zweitens Überlegungen einer Expertengruppe, welche Patienten nach ACS einer prolongierten dualen Antiplättchen-therapie bedürfen (**PD Dr. T. Weiss et al.**).

Eine wichtige Information stellt auch die Indikation zur Lipid-Apherese bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie dar (**Univ.-Prof. Dr. K. Derfler**).

Wir werden uns angesichts der völlig unqualifizierten öffentlichen Angriffe auf die Notwendigkeit der Lipidsenkung bei Risikopatienten (Stichwort die „Cholesterin-Lüge“) in der kommende Ausgabe des *Journals für Kardiologie* verstärkt mit Fragen der Lipidsenkung auseinandersetzen.

Die beliebten Rubriken runden wieder die Inhalte der vorliegenden Ausgabe auf bewährte Weise ab.

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

NOAK zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern – ein Vergleich

J. Bergler-Klein

Kurzfassung: In Österreich sind die NOAK (Nicht-Vitamin-K-orale Antikoagulantien) Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban u. a. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Meta-Analysen zeigen, dass NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) das Risiko für Schlaganfall und intrakranielle Blutungen sowie die Mortalität signifikant verringern, dies bei einem statistisch vergleichbaren, tendenziell geringeren Risiko für schwere Blutungen und einem erhöhten Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Zwischen den NOAK bestehen gewisse Unterschiede unter anderem hinsichtlich ihrer klinischen Effekte im Vergleich zu VKA. Für Dabi-

gatan steht erstmals für ein NOAK ein spezifisches Antidot bei schweren Blutungen zur Verfügung. Die wesentlichen Differenzierungsmerkmale der verschiedenen NOAK sind in diesem Artikel zusammengefasst.

Schlüsselwörter: Vorhofflimmern, Antikoagulation, NOAK, Schlaganfall, Antidot

Abstract: NOAK in Prevention of Stroke in Adults with Non-Valvular Atrial Fibrillation – A Comparison. In Austria the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) apixaban, dabigatran, edoxaban and rivaroxaban are licensed among other indications for the prevention of stroke and systemic embolism in

adults with non-valvular atrial fibrillation. Meta-analyses show that compared to vitamin K antagonists (VKA) NOAC reduce the risk of stroke, intracranial hemorrhage and mortality, show a trend to a reduction in risk of major bleedings and slightly increase the risk of gastrointestinal bleedings.

NOAC differ e.g. in terms of efficacy compared to VKA. For dabigatran the first specific NOAC antidote is available for the case of severe bleeding. This publication gives an overview over the most important distinguishing characteristics in different NOACs. **J Kardiologie 2016; 23 (11–12): 270–8.**

Key words: atrial fibrillation, anticoagulation, NOAC, stroke, antidote

■ Einleitung

Bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVVHF) mit erhöhtem Risiko für Vorhofflimmern (VHF) ($\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} \geq 2$) ist eine antithrombotische Therapie zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Thromboembolien indiziert [1, 2]. NVVHF ist definiert als VHF, das weder durch eine rheumatische Mitralklappenerkrankung noch durch einen mechanischen Klappenersatz oder eine Mitralklappenrekonstruktion bedingt ist [3].

NOAK (Nicht-Vitamin-K-orale Antikoagulantien) stehen in dieser Indikation seit einigen Jahren als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur Verfügung [4–7]. Neben dem besseren Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu VKA zeichnen sich NOAK durch einen vorhersagbaren Effekt aus, der ein routinemäßiges Monitoring überflüssig macht, sowie durch weniger Interaktionen mit Nahrungsmitteln oder Medikamenten und durch eine kürzere Halbwertszeit als VKA [1, 2].

In Österreich sind Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit NVVHF und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus oder symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq \text{II}$), zugelassen

Tabelle 1: $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score}$ zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos. Erstellt nach Daten aus [1].

Congestive heart failure	kongestive Herzinsuffizienz	1 Punkt
Hypertension	Hypertonie	1 Punkt
Age	Alter > 75 Jahre	2 Punkte
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus	1 Punkt
Stroke/TIA	Schlaganfall/TIA	2 Punkte
Vascular disease	Gefäßerkrankung, z. B. PAVK, Herzinfarkt, schwere Aortenverkalkung	1 Punkt
Age: 65–74	Alter	1 Punkt
Sex category	Frauen	1 Punkt

Bei einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} \geq 2$ ist eine orale Antikoagulation indiziert, bei einem Score von 1 empfohlen.
TIA: transiente ischämische Attacke

[4–7]. Die internationalen Guidelines zum Management von Patienten mit VHF sehen den Einsatz von oralen Antikoagulantien bei Patienten mit NVVHF mit vorangegangenen Schlaganfall, bei Patienten nach transiente ischämische Attacke (TIA) und bei Patienten mit einem $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score}$ von ≥ 2 vor (Tab. 1) [8]. In der Regel erreichen Patienten mit NVVHF diesen Score.

Meta-Analysen von randomisierten, kontrollierten Studien mit Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban belegen, dass die Klasse der NOAK im Vergleich zu Warfarin das Risiko für Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) und intrakranielle Blutungen („intracranial hemorrhage“, ICH) sowie die Gesamtmortalität signifikant verringern, dies bei einem für die Gesamtgruppe der NOAK statistisch vergleichbaren, tendenziell geringeren Risiko für schwere Blutungen [9, 10].

Eingelangt am 28. Jänner 2016; angenommen nach Revision am 23. April 2016

Aus der Abteilung für Kardiologie, Med. Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Jutta Bergler-Klein, Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Med. Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: Jutta.bergler-klein@meduniwien.ac.at

Tabelle 2: Dosierung der Nicht-Vitamin-K-oralen Antikoagulantien (NOAK).

	Standard-dosis	Reduzierte Dosis	Indikation für eine Dosisreduktion	Einschränkung der Anwendung bei schwerer Niereninsuffizienz
Apixaban [4]	5 mg	2,5 mg 2× tägl.	– Patienten, die ≥ 2 der folgenden Kriterien erfüllen: • Alter ≥ 80 Jahre • Körpergewicht ≤ 60 kg • Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl – Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min)	Nicht empfohlen bei Patienten mit CrCl < 15 ml/min
Dabigatran [5]	150 mg	110 mg 2× tägl. Dosiswahl nach Abschätzung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos	– Patienten ≥ 80 Jahre – Bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil – Patienten zwischen 75 und 80 Jahren – Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min) – Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux – Andere Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko	Kontraindiziert bei CrCl < 30 ml/min
Edoxaban [6]	60 mg	30 mg	– Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionseinschränkung (CrCl 15–50 ml) – Patienten mit Körpergewicht ≤ 60 kg – Bei gleichzeitiger Gabe von (P-gp-) Inhibitoren wie Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol [6]	Nicht empfohlen bei CrCl < 15 ml/min oder Dialysepatienten
Rivaroxaban [7]	20 mg	15 mg	– Patienten mit CrCl ≤ 50 ml/min	Nicht empfohlen bei CrCl < 15 ml/min

CrCl: Kreatinin-Clearance

Unter Apixaban, Dabigatran 110 mg und Edoxaban war das Risiko für schwere Blutungen statistisch signifikant verringert [11–14]. Mit Ausnahme von Apixaban und Dabigatran 110 mg erhöhten NOAK in klinischen Studien das Risiko für gastrointestinale Blutungen [5, 9–11].

Zwischen den einzelnen NOAK bestehen einige weitere klinisch relevante Unterschiede – nicht nur im Hinblick auf die Dosierung, sondern auch hinsichtlich ihres Effekts auf klinische Endpunkte, die Anwendbarkeit bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz und die Verfügbarkeit eines spezifischen Antidots.

■ Dosierung und Einnahmeintervall

Zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit NVVHF sind NOAK in folgenden, im Rahmen der Zulassungsstudien geprüften Dosierungen zugelassen und empfohlen:

- Apixaban 5 mg (2,5 mg) 2× tägl. [4]
- Dabigatran 150 mg und Dabigatran 110 mg 2× tägl. [5] (Besonderheit der Studie: beide zugelassenen Dosierungen wurden prospektiv randomisiert untersucht [11])
- Edoxaban 60 mg (30 mg) 1× tägl. [6]
- Rivaroxaban 20 mg (15 mg) 1× tägl. [7]

Die in Klammern angegebenen reduzierten Dosierungen sollen bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zum Einsatz kommen (Tab. 2).

In Bezug auf die unterschiedlichen Einnahmemodi wird diskutiert, dass bei 2× tägl. Einnahme eines NOAK ein geringeres Risiko für gefährlich hohe Spitzen- oder Talspiegel be-

steht als bei 1× tägl. Einnahme. Zwar wird bei 2× tägl. Einnahme häufiger auf die Einnahme einzelner Dosen vergessen, die Wirkung beim Vergessen einzelner Tabletten ist aber konstanter als bei 1× tägl. Einnahme, da das Vergessen einer Einzeldosis bei einem Regime mit 2× tägl. Einnahme einen geringeren Einfluss auf die Wirkung der Substanz hat als bei einem Regime mit 1× tägl. Einnahme [15, 16].

Aufgrund der pharmakokinetischen Konsequenzen weist die 2× tägl. Gabe eines NOAK wahrscheinlich ein ausgewogeneres Nutzen-Risiko-Profil auf als die 1× tägl. Gabe [14].

■ Wirksamkeit und Sicherheit von NOAK in klinischen Studien

Alle NOAK verringern das Risiko von Patienten mit NVVHF für intrazerebrale Blutungen um 50–70 %, wie die Zulassungsstudien zu Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban zeigen [11–13, 17]. Wie in Tabelle 3 dargestellt, unterscheiden sich NOAK aber zum Teil in ihrem präventiven Effekt auf Schlaganfälle und systemische Embolien, in ihrem Risiko für schwere und für gastrointestinale Blutungen sowie in ihrem Effekt auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität jeweils im Vergleich zu Warfarin. Direkte Vergleichsstudien zwischen NOAK fehlen. Auf indirekte Vergleichsstudien wird in dieser Übersicht nicht eingegangen, da sie zumeist auf statistischen Überlegungen beruhen und keine gesicherte Aussage über die klinische Wertigkeit zulassen. Von Bedeutung sind allerdings Registerstudien. Dies vor allem dann, wenn sie die in prospektiv-randomisierten klinischen Studien generierten Ergebnisse bestätigen können (siehe unten).

Tabelle 3: Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban (ARISTOTLE [11]), Dabigatran (RE-LY [13]), Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48 [12]) und Rivaroxaban (ROCKET AF [17])

	Schlaganfall oder systemische Embolie	Ischämischer Schlaganfall	Schwere Blutungen	GI-Blutungen	Intrakranielle Blutungen	Myokard- infarkte	Kardio- vaskuläre Mortalität	Mortalität
Effekte versus Warfarin								
Apixaban 5 mg 2x tägl.	↓ HR = 0,79 p < 0,01*	vergleichbar	↓ HR = 0,69 p < 0,001	vergleichbar	↓ HR = 0,42 p < 0,001	vergleichbar	↓ HR = 0,89 (CI: 0,76–1,04) p: n.a.	↓ HR = 0,89
Dabigatran 110 mg 2x tägl.	vergleichbar	vergleichbar	↓ HR = 0,80 p = 0,003	vergleichbar	↓ HR = 0,31 p < 0,001	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar
Dabigatran 150 mg 2x tägl.	↓ HR = 0,66 p < 0,001	↓ HR = 0,76 p = 0,03	vergleichbar	↑ HR = 1,50 p < 0,001	↓ HR = 0,40 p < 0,001	vergleichbar	↓ HR = 0,85 p = 0,04	vergleichbar
Edoxaban 30 mg	vergleichbar	↑ HR = 1,41 p < 0,001	↓ HR = 0,47 p < 0,001	↓ HR = 0,67 p < 0,001	↓ HR = 0,30 p < 0,001	vergleichbar	↓ HR = 0,85 p = 0,008	↓ HR = 0,87 p = 0,006
Edoxaban 60 mg	vergleichbar	vergleichbar	↓ HR = 0,80 p < 0,001	↑ HR = 1,23 p = 0,03	↓ HR = 0,47 p < 0,001	vergleichbar	↓ HR = 0,86 p = 0,013	vergleichbar
Rivaroxaban 20 mg 1x täglich	HR = 0,79 p < 0,001	vergleichbar	vergleichbar	↑ HR: n.a. p < 0,001	↓ HR = 0,67 p = 0,02	vergleichbar	vergleichbar	vergleichbar
n. a.: nicht angegeben; * für Überlegenheit								

Prävention von Schlaganfällen (ischämisch und hämorrhagisch) oder systemischen Embolien

Folgende NOAK senkten in den Zulassungsstudien das Risiko für Schlaganfälle oder systemische Embolien gegenüber Warfarin: Apixaban (ARISTOTLE [11]) und Dabigatran 150 mg (RE-LY [13]). Als ebenso effektiv wie Warfarin erwiesen sich Dabigatran 110 mg [13], Edoxaban in beiden Dosierungen (ENGAGE AF-TIMI 48 [12]) und Rivaroxaban (ROCKET AF [17]).

Prävention des ischämischen Schlaganfalls

Nur für Dabigatran 150 mg konnte eine Reduktion des Risikos für ischämischen Schlaganfall gezeigt werden (–24 %; p = 0,0351) [13]. Ischämische Schlaganfälle machen rund 90 % aller Schlaganfälle aus und sind der eigentliche Grund, Patienten mit NVVHF zu antikoagulieren [18]. Unter Edoxaban 30 mg traten signifikant mehr ischämische Schlaganfälle auf als unter Warfarin (+41 %; p < 0,001) [12]. Diese Dosis sollte daher nur unter bestimmten Voraussetzungen zum Einsatz kommen. Unter Apixaban [11], Dabigatran 110 mg [13], Edoxaban 60 mg [12] und Rivaroxaban [17] waren ischämische Schlaganfälle vergleichbar häufig wie unter Warfarin.

Schwere Blutungen

Das Risiko für schwere Blutungen im Vergleich zu Warfarin reduzierten Apixaban [11], Dabigatran 110 mg [13] sowie Edoxaban in beiden Dosierungen [12]. Ein vergleichbares Risiko für schwere Blutungen bestand unter Dabigatran 150 mg [13] und Rivaroxaban [17].

Gastrointestinale Blutungen

Unter Apixaban [11] und unter Dabigatran 110 mg [13] waren Blutungen vergleichbar häufig wie unter Warfarin. Ein höheres

Risiko für gastrointestinale Blutungen wurde für Dabigatran 150 mg [13], Edoxaban 60 mg [12] und für Rivaroxaban [17] dokumentiert.

Intrakranielle Blutungen

Alle vier NOAK verringerten das Risiko für intrakranielle Blutungen im Vergleich zu Warfarin signifikant [11–13, 17].

Myokardinfarkte

Die Myokardinfarktrate lag in den Zulassungsstudien unter allen vier NOAK auf Warfarin-Niveau [11–13, 17].

■ Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität

Apixaban reduzierte die Gesamtmortalität, nicht aber die kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Warfarin [11]. Edoxaban 60 mg verringerte die kardiovaskuläre Mortalität, nicht aber die Gesamtmortalität gegenüber Warfarin [12]. Unter Edoxaban 60 mg [12], beiden Dosierungen von Dabigatran [13] und unter Rivaroxaban [17] lag die Gesamtmortalität auf Warfarin-Niveau, wobei Dabigatran 150 mg das Signifikanzniveau für die Reduktion der Gesamtmortalität knapp verfehlte. Unter Dabigatran 150 mg war die kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Warfarin erniedrigt, unter Dabigatran 110 mg gleich hoch wie unter Warfarin [13].

Zu Dabigatran liegt eine ergänzende Analyse von Lip et al. [19] vor, die – basierend auf den Daten der RE-LY-Studie – den Effekt von Dabigatran bei Verwendung gemäß der europäischen Zulassung zeigt. Gemäß dem von der EMA empfohlenen Dosierungsschema wäre Dabigatran nicht nur in Bezug auf die

Wirksamkeit (Vermeidung von Schlaganfällen), sondern auch hinsichtlich der Reduktion von schweren Blutungen und der Gesamtmortalität Warfarin signifikant überlegen. Das Risiko für gastrointestinale Blutungen lag auf dem Niveau von Warfarin [19].

Risikoreduktion durch Dabigatran in dem von der EMA vorgesehenen Dosisregime *versus* Warfarin (Post-hoc-Analyse der RE-LY-Studie) [19]:

Schlaganfall: –26 % (HR 0,60–0,91)
Schwere Blutungen: –15 % (HR 0,73–0,98)
Mortalität: –14 % (HR 0,75–0,98)

Dosierung gemäß EMA-Empfehlung:

- Dabigatran 110 mg 2× tägl. bei Alter ≥ 80 Jahren ODER HAS-BLED-Score ≥ 3 ODER Therapie mit Verapamil
- Dabigatran 150 mg 2× tägl. bei Alter < 80 Jahren UND HAS-BLED-Score < 3

■ Wirksamkeit und Sicherheit von NOAK unter Alltagsbedingungen (Registerdaten)

Die Charakteristika der Patientenkollektive klinischer Studien decken sich nicht immer mit jenen von Patienten, die im klinischen Alltag behandelt werden.

Studienkollektive versus Patienten im klinischen Alltag

In die Studien RE-LY und ARISTOTLE waren Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem CHADS₂-Score eingeschlossen. Sie umfassten somit alle Risikogruppen (CHADS₂-Score median 2,1; jeweils etwa 1/3 CHADS₂-Score 0/1, 2 und > 3) [11, 12].

Die Ein- und Ausschlusskriterien der ROCKET-Studie waren hingegen so gewählt, dass ein stärker erkranktes Patientenkollektiv eingeschlossen wurde (CHADS₂-Score median 3,5; fast 90 % der Patienten mit CHADS₂-Score > 3) [14]. Im klinischen Alltag ist der Anteil der Patienten mit sehr hohem Risiko (diese sind auch in RE-LY und ARISTOTLE abgebildet) weit geringer als jener der Patienten mit geringerem Risiko [20, 21]. Diese Patienten sind in der ROCKET-Studie faktisch nicht vertreten.

Real-Life-Daten zu NOAK

Real-Life-Daten aus Registern oder Post-Marketing-Analysen liefern wichtige Zusatzinformationen, die Aussagen über Wirksamkeit und Sicherheit von NOAK unter Alltagsbedingungen ermöglichen.

Einer am ESC 2015 in London vorgestellten Auswertung einer großen US-amerikanischen Versicherungsdatenbank zum Blutungsrisiko unter Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban bei Patienten mit NVVHF unter Alltagsbedingungen mit 8785 Patienten unter Apixaban, 20.963 unter Dabigatran und 30.529 unter Rivaroxaban zufolge scheint Rivaroxaban in den ersten sechs Monaten nach Therapiebeginn im Vergleich zu Apixaban das Risiko für schwere Blutungen, für gastrointestinale Blutungen, für intrakranielle Blutungen, für klinische relevante nicht-schwere Blutungen und für Blu-

tungen insgesamt zu erhöhen. Dabigatran und Apixaban wiesen ein vergleichbares Risiko für schwere Blutungen, schwere gastrointestinale Blutungen, intrakranielle Blutungen sowie klinisch relevante Blutungen und Blutungen insgesamt auf. Das Risiko für klinisch relevante nicht-schwere gastrointestinale Blutungen war unter Dabigatran erhöht [22]. Anzumerken ist, dass in den USA Dabigatran 110 mg nicht zur Verfügung steht und in 15–20 % der Patienten 2× 75 mg tägl. zum Einsatz kommen.

Die umfangreichste Datenlage aus dem klinischen Alltag hat Dabigatran. Die Analysen umfassen Real-Life-Daten von > 200.000 Patienten aus mehreren Datenbankanalysen [23–28]. Die Ergebnisse der FDA-Medicare-Datenbankanalyse mit > 134.000 Patienten mit VHF, die entweder Dabigatran oder Warfarin erhielten, stimmen weitgehend mit jenen der RE-LY-Studie überein [28].

Aktuelle Real-Life-Daten weisen insgesamt bei Rivaroxaban auf ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen hin [22]. Die Daten der ROCKET-AF-Studie [17] zu Rivaroxaban werden aufgrund eines Defektes des Devices zur INR-Messung im Warfarin-Arm teils kontroversiell diskutiert [29]. Einer Analyse des Erstautors der Studie zufolge sollen jedoch die damit ermittelten falsch-niedrigen INR-Werte keinen klinisch relevanten Einfluss auf das Ergebnis der ROCKET-AF-Studie haben [30].

Insgesamt sprechen die Studienevidenz und die Daten aus der klinischen Anwendung der verschiedenen NOAK derzeit für eine bevorzugte Anwendung von Apixaban und Dabigatran mit 2× tägl. Gabe. Real-Life-Daten zu Edoxaban müssen noch abgewartet werden.

Myokardinfarktrisiko

Hinsichtlich des Myokardinfarktrisikos bestehen keine Unterschiede zwischen den NOAK. Eine dänische Registerstudie hatte in der ersten Zeit nach der Umstellung von Warfarin auf Dabigatran ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko gegenüber der Beibehaltung einer Warfarin-Therapie ergeben [31]. Die Bedenken wurden mit der Analyse der Daten von 64.935 Patienten, die von Warfarin auf Dabigatran umgestellt worden waren, hinfällig. Das Myokardinfarktrisiko war unter Dabigatran gegenüber Warfarin um 12 % verringert (HR = 0,88; CI: 0,79–0,93) [32]. Dies zeigte sich auch in der oben erwähnten FDA-Medicare-Analyse [22].

Zu Rivaroxaban liegt die Analyse der Daten von 6784 Patienten aus der XANTUS-Studie vor, die unter Alltagsbedingungen eine niedrigere Blutungsrate zeigten als in ROCKET AF [33] und eine vergleichbare Blutungsrate wie die Auswertung einer weiteren US-amerikanischen Datenbank [34]. Anzumerken ist hierbei jedoch, dass das Patientenkollektiv in der XANTUS-Studie mit einem durchschnittlichen CHADS₂-Score von 2 gesünder war als das Patientenkollektiv in ROCKET (CHADS₂-Score von 3,5). Die Ergebnisse stimmen mit jenen des Dresdner NOAK-Registers überein [35].

Daten zu Edoxaban werden in den Real-World-ETNA-Registern gesammelt. Auswertungen liegen noch nicht vor.

■ Weitere Analysen

NOAK bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

NOAK sind für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zugelassen, wobei die Untergrenze der Nierenfunktion, bis zu der die Wirkstoffe eingesetzt werden können, zwischen den einzelnen Substanzen variiert. NOAK sind bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) nicht empfohlen (ESC-Leitlinien 2012) [1]. $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ war ein Ausschlusskriterium in klinischen Studien, wodurch klinische Daten zu diesem Patientenkollektiv fehlen.

Alle NOAK werden über die Niere ausgeschieden. Bei manchen NOAK ist bei fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung eine Dosisreduktion notwendig (Tab. 2). Aufgrund der geringen Plasmabindung ist Dabigatran dialysefähig [5].

Vor Therapiebeginn mit NOAK ist eine Bestimmung der Nierenfunktion indiziert, da eine eingeschränkte Nierenfunktion die Elimination der NOAK verlangsamt und das Blutungsrisiko erhöhen kann.

Unter Therapie mit NOAK ist eine regelmäßige Kontrolle der Niereninsuffizienz erforderlich. Für die Kontrollintervalle kann als Faustregel folgendes Schema dienen:

- GFR 20 ml/min: alle 2 Monate,
- GFR 30 ml/min: alle 3 Monate,
- GFR 40 ml: alle 4 Monate und
- GFR 50 ml/min: alle 5–6 Monate.

Die Nierenfunktion sollte auch evaluiert werden, wenn eine Abnahme der Nierenfunktion vermutet wird (z. B. bei Hypovolämie, Dehydration und bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter Arzneimittel). Die Patienten sind dahingehend zu informieren.

Meta-Analysen von Studien zu Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban zufolge verhinderten NOAK bei Patienten mit CrCl 30–50 ml/min Schlaganfälle und systemische Embolien ebenso wirksam wie Warfarin, bei vergleichbarem Risiko für schwere Blutungen [36, 37]. NOAK erhöhten das Risiko für die Entwicklung eines Nierenversagens im Vergleich zu Warfarin nicht [38]. Für Dabigatran wurde sogar ein im Vergleich zu Warfarin günstigerer Effekt auf die Nierenfunktion gezeigt. Im Vergleich zu VKA war bei Patienten unter Dabigatran die Progression des GFR-Abfalls verlangsamt [39]. Eine Erklärung für diesen Vorteil von Dabigatran im Vergleich zu Warfarin besteht mit der Tatsache, dass VKA zu Mikroverkalkungen auch der Nierengefäße und damit zu einer progredienten Abnahme der Nierenfunktion führen.

Apixaban

Bei leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Apixaban erforderlich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl 15–29 ml/min) sowie bei Patienten mit Serumkreatinin $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ und Alter ≥ 80 Jahre oder mit einem Körpergewicht $\leq 60 \text{ kg}$ sollte die Dosis halbiert werden ($2 \times \text{tägl. } 2,5 \text{ mg}$). Bei Patienten mit $\text{CrCl} < 15 \text{ ml}$ und bei dialysepflichtigen Patienten ist Apixaban nicht empfohlen [4]. In

der ARISTOTLE-Studie verringerte Apixaban im Vergleich zu Warfarin das Risiko für Schlaganfall und systemische Embolien sowie für Tod und schwere Blutungen unabhängig von der Nierenfunktion. Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung schien das Risiko für schwere Blutungen durch Apixaban am deutlichsten reduziert zu werden [40]. Eine Meta-Analyse von sechs Studien ergab bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ein geringeres Blutungsrisiko unter Apixaban versus Warfarin, bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz ein vergleichbar hohes Risiko [4].

Dabigatran

Bei Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion sollte eine Dabigatran-Tagesdosis von 300 mg oder 220 mg auf Grundlage einer individuellen Beurteilung des thromboembolischen Risikos und des Blutungsrisikos gewählt werden. Bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) ist Dabigatran kontraindiziert [5].

Wie Analysen der RE-LY-Studie zeigen, verhinderte Dabigatran bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Schlaganfälle und venöse Thromboembolien ebenso effektiv wie im Gesamtkollektiv, ohne Zunahme des Risikos für schwere Blutungen [41]. Unter Dabigatran verschlechterte sich die Nierenfunktion in geringerem Maß als unter Warfarin [39].

Edoxaban

Bei leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung von Edoxaban erforderlich. Bei mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis halbiert werden ($30 \text{ mg } 1 \times \text{tägl.}$) [6]. Für Edoxaban wurde im Vergleich zu guter Einstellung auf Warfarin mit ansteigender Kreatinin-Clearance ein Trend zu einer verringerten Wirksamkeit beobachtet. Daher sollte Edoxaban bei Patienten mit NVVHF und hoher Kreatinin-Clearance nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden [6].

Rivaroxaban

Bei Patienten mit $\text{CrCl} < 50 \text{ ml}$ ist eine Dosisreduktion auf Rivaroxaban 15 mg empfohlen [7]. Der Therapieeffekt von Rivaroxaban entsprach bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionseinschränkung dem im Gesamtkollektiv [7].

MacCallum et al. weisen darauf hin, dass die eGFR anhand der Cockcroft-Gault-Formel anstelle der „Modified Diet in Renal Disease“- (MDRD-) Gleichung ermittelt werden sollte, um eine Überdosierung der NOAK bzw. eine Anwendung bei zu stark eingeschränkter Nierenfunktion zu vermeiden [42].

Die **Cockcroft-Gault-Formel** lautet:

$$\frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (in kg)} \times [0,85 \text{ bei Frauen}]}{(72 \times \text{Serumkreatinin in ml/dl})}$$

■ NOAK und Antiplättchentherapie

Kombination mit ASS oder Clopidogrel (duale Antiplättchentherapie)

Apixaban war bei Patienten in Kombination mit ASS und ohne begleitende ASS-Therapie gleich wirksam und sicher (Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie [43]).

Dabigatran: In Kombination mit einer Antiplättchentherapie erwies sich Dabigatran im Vergleich zu Warfarin als vergleichbar wirksam und sicher wie in Monotherapie (Subanalyse der RE-LY-Studie [44]). Eine begleitende Antiplättchentherapie erhöht das Blutungsrisiko unabhängig von der Wahl des Antikoagulans. Die Blutungsvorteile von Dabigatran blieben jedoch auch in der Kombination erhalten [44].

Edoxaban 60 mg war bei gleichzeitiger Gabe einer Antiplättchentherapie (92 % ASS) vergleichbar wirksam wie Warfarin, bei signifikant geringerem Risiko für schwere Blutungen [45].

Für **Rivaroxaban** liegen hierzu keine Auswertungen klinischer Daten vor.

Kombination mit ASS und Clopidogrel (Triple-Therapie)

Eine Triple-Therapie wird bei stabilen Patienten, die eine Stentimplantation erhalten, und bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) mit oder ohne Stentimplantation empfohlen [46–48]. Es wird generell empfohlen, die Dreifach-Therapie so kurz wie unbedingt erforderlich durchzuführen, z. B. bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko (HASBLED-Score ≥ 3 ; Tab. 4) und nur für 1 Monat (6 Monate ohne erhöhte Blutungsneigung), auch wenn es sich um Patienten nach ACS handelt [46–49].

Es ist von Vorteil, bei verkürzter antithrombotischer Kombinationstherapie entweder Bare-metal Stents (BMS) oder die jüngste Generation von Drug-eluting Stents (DES) zu verwenden, wobei zur Zeit ein Biolimus-freisetzender Stent ohne Polymer die besten Erfolge aufweist und auch dem BMS überlegen war [50]. Obwohl Dabigatran zur Zeit das einzige NOAK mit klinischen Daten zur Kombination mit ASS und Clopidogrel ist, empfehlen die ESC-Leitlinien in der Triple-Therapie die Verwendung der am Markt befindlichen NOAK in der jeweils reduzierten Dosis (alternativ VKAs mit einer Ziel-INR von 2,0–2,5). Wie erwähnt, war nur in der RE-LY-Studie die Kombination eines NOAK mit einer dualen Antiplättchentherapie zulässig. Eine Triple-Therapie schien das Risiko für schwere Blutungen erwartungsgemäß weiter zu erhöhen, die Vorteile hinsichtlich Blutungen unter Dabigatran blieben aber auch in der Kombination erhalten [13, 44].

Eine Kombination mit anderen P2Y₁₂-Inhibitoren ist in der Triple-Therapie derzeit nicht empfohlen [46, 49]. Allerdings sind Studien in konkreter Durchführung, die auch den Einsatz von den stärker wirksamen P2Y₁₂-Inhibitoren mit/ohne Gabe von Aspirin untersuchen (PIONEER, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS).

Zur Reduktion der lokalen Blutungskomplikationen bei Koronarangiographie sollte der radiale Zugang dem femoralen Zugang vorgezogen werden [49].

■ NOAK bei Kardioversion, Katheterablation und Schrittmacherimplantation

Erkenntnisse zur Anwendung von NOAK im Rahmen der Kardioversion, der Katheterablation oder der Schrittmacher-

Tabelle 4: HAS-BLED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos. Erstellt nach Daten aus [1].

H	Hypertonie	1 Punkt
A	Abnormale Nierenfunktion/Leberfunktion	je 1 Punkt
S	Schlaganfall in der Anamnese	1 Punkt
B	Blutung in der Anamnese	1 Punkt
L	Labile INR-Einstellung	1 Punkt
E	Alter ≥ 65 (elderly)	1 Punkt
D	Medikamente, Alkohol (drugs)	je 1 Punkt

Bei einer Punktzahl von ≥ 3 ist von einem erhöhten Blutungsrisiko durch die Antikoagulation auszugehen.

Definitionen zu HAS-BLED: Arterielle Hypertonie = systolischer Blutdruck > 160 mmHg. Nierenfunktionsstörung definiert als chronisch intermittierende Dialyse, St. p. Nierentransplantation oder Serumkreatinin ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$. Leberfunktionsstörung = chronische Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose) oder biochemischer Nachweis einer hepatischen Störung (z. B. Bilirubin $> 2\times$ oberer Normalwert und Erhöhung von GOT/GPT/AP $> 3\times$ des oberen Normalwerts). Blutung = vorausgegangene Blutung in der Anamnese oder eine Blutungsprädisposition, z. B. hämorrhagische Diathese oder Anämie usw. Labile INR = instabile oder hohe INR-Werte oder nur geringe Zeitdauern (z. B. < 60 %), in welchen der Patient im therapeutischen Intervall ist. Medikamente (Drugs) oder Alkohol bedeutet gleichzeitige Einnahme von Medikamenten wie z. B. Thrombozytenaggregationshemmern, nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) oder Alkoholabhängigkeit usw.

implantation stammen aus Subgruppenanalysen der Zulassungsstudien oder aus Studien mit kleinen Fallzahlen.

Verschiedene Analysen weisen Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban als sichere Alternativen zur VKA bei der **Kardioversion** aus [50–55]. Die Subgruppenanalyse zu Dabigatran aus RE-LY ist derzeit die größte Analyse zur Kardioversion überhaupt [53]. Bei 1270 Patienten wurden 1983 Kardioversionen durchgeführt – 647 in der Gruppe, die Dabigatran 110 mg erhielt, 672 in der Gruppe mit Dabigatran 150 mg und 664 in der Warfarin-Gruppe. Innerhalb von 30 Tagen nach der Kardioversion war die Rate von Schlaganfällen und schweren Blutungen unter beiden Dabigatran-Dosierungen niedrig und lag auf dem Niveau von Warfarin (Schlaganfälle: 0,8 %, 0,3 % und 0,6 %; p für Dabigatran 110 mg vs. Warfarin 0,71; p für Dabigatran 150 mg vs. Warfarin 0,40; schwere Blutungen: 1,7 %, 0,6 % und 0,6 %; p für Dabigatran 110 mg vs. Warfarin 0,06; p für Dabigatran 150 mg vs. Warfarin 0,99). Die Raten waren bei Patienten mit und ohne transösophageale Echokardiographie ähnlich. Die Autoren werteten Dabigatran für Patienten, die eine Kardioversion benötigten, als sichere Alternative zu Warfarin [53]. Zu Rivaroxaban liegen Daten aus der X-Vert-Studie [55] zu 841 Patienten vor, bei denen eine Kardioversion durchgeführt wurde. Der primäre Endpunkt (Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, periphere Embolie, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod) war unter Rivaroxaban numerisch seltener als unter Warfarin (0,51 % vs. 1,02 %, Risk-Ratio 0,50; 95%-CI: 0,15–1,73). Unter Rivaroxaban wurde die Kardioversion signifikant rascher erreicht als unter Warfarin ($p < 0,001$). Schwere Blutungen traten bei 0,6 % der Patienten unter Rivaroxaban vs. 0,8 % der Patienten unter Warfarin auf (Risk-Ratio 0,76; CI: 0,21–2,76) [55].

Im Rahmen einer **Katheterablation** dürfte unter Dabigatran und Rivaroxaban das Risiko für thromboembolische Ereignisse zumindest nicht höher sein als unter Warfarin. Die Inzi-

denzrate war insgesamt niedrig [56–60]. Für Dabigatran wurde eine gegenüber Warfarin verringerte Rate leichter Blutungen und unerwünschter Ereignisse gezeigt [59]. Eine Meta-Analyse deutet darauf hin, dass bei Katheterablation und Kardioversion unter Rivaroxaban weniger Schlaganfälle und Thromboembolien auftreten, bei vergleichbarem Blutungsrisiko wie unter VKA [51].

Schrittmacherimplantation: Eine erste kleine Analyse zeigt, dass thromboembolische Komplikationen und Blutungen auch im Rahmen einer Schrittmacherimplantation bei Patienten unter Dabigatran oder Rivaroxaban selten sind [61].

■ Spezifisches NOAK-Antidot

Schwere Blutungen bei Patienten unter oraler Antikoagulation stellen eine Risikosituation dar, die, wie für Dabigatran gezeigt, bereits mit bisher zur Verfügung stehenden Maßnahmen vergleichbar gut kontrolliert werden konnte wie schwere Blutungen unter Warfarin [62, 63]. Mit konventionellem Management hatten intrakranielle Blutungen (ICH) unter Dabigatran sogar ein tendenziell besseres Outcome als unter Warfarin [63].

Mit **Idarucizumab** steht nun erstmals für ein NOAK ein spezifisches Antidot zu Dabigatran für das Management von schweren Blutungen bei Patienten unter Dabigatran und für Akutinterventionen mit hohem Blutungsrisiko bei Patienten unter wirksamen Dabigatran-Spiegeln zur Verfügung. Ende November 2015 wurde Idarucizumab von der EMA zugelassen.

Dieses Antidot bietet zusätzliche Sicherheit für Patienten, bei denen unter Dabigatran schwere Blutungen auftreten oder die sich einem Eingriff mit hohem Blutungsrisiko unterziehen müssen. Erste Ergebnisse einer klinischen Studie bestätigen die Wirksamkeit des Antidots. In dieser Studie wurde Idarucizumab bei Akutpatienten untersucht, bei denen die Substanz zukünftig im klinischen Alltag eingesetzt werden soll. Eingeschlossen wurden Patienten mit konventionell unkontrollierbaren Blutungen unter Dabigatran sowie Patienten, bei denen ein Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko nicht verschoben werden konnte [64]. Idarucizumab führte zu einer sofortigen Aufhebung der Dabigatran-induzierten Antikoagulation [64]. Bisherige Studien liefern keinen Hinweis auf einen Reboundeffekt von Idarucizumab, einen intrinsischen thrombogenen Effekt der Substanz oder auf allergische Reaktionen. 24 Stunden nach Anwendung von Idarucizumab wird mit Dabigatran wieder die erwartete gerinnungshemmende Wirkung erzielt [64, 65].

Hervorzuheben ist, dass die Gabe von Idarucizumab Allgemeinmaßnahmen zur Stillung schwerer Blutungen nicht ersetzt, da es nur die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran aufhebt. Es gelten die empfohlenen Maßnahmen für das Notfallmanagement schwerer Blutungen.

Für die Faktor-Xa-Hemmer ist mit **Andexanet alfa** ebenfalls ein Antidot in Entwicklung, das als Bolus mit anschließender Infusion verabreicht wird [66]. Die Zulassungsstudien am Patienten laufen zurzeit. Inkludiert sind lediglich Patienten mit schweren Blutungen, nicht aber Patienten, die sich einem aku-

ten chirurgischen Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko unterziehen müssen [67]. Dies wird wahrscheinlich jedoch die häufigere Indikation der spezifischen Antidots sein. Es ist bereits ein messbares prothrombotisches Potenzial nachgewiesen [66]. Aufgrund von Produktionslimitationen wird Andexanet alfa in Europa wohl nicht vor Ende 2017 verfügbar sein [68].

■ Zusammenfassung

Umfangreiche Vergleichsstudien zu Warfarin zeigen die zuverlässige Wirksamkeit und Sicherheit der NOAK in der Prävention von Schlaganfällen und von systemischen Thromboembolien. Abhängig von der Dosierung verringern NOAK das Schlaganfallrisiko gegenüber VKA oder senken das Risiko für schwere, vor allem auch für intrakranielle Blutungen. Apixaban reduziert die Gesamtmortalität, nicht aber die kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Warfarin. Unter Dabigatran 150 mg war die kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Warfarin erniedrigt.

Real-World-Daten zu Dabigatran bestätigen die Ergebnisse klinischer Studien. Bei Anwendung von Dabigatran im von der EMA empfohlenen Dosisregime könnte der Nutzen noch größer sein als in der RE-LY-Studie gezeigt. Daten zur der Anwendung von Rivaroxaban im klinischen Alltag lassen auf ein erhöhtes Blutungsrisiko schließen. Dass im Rahmen der ROCKET-AF-Studie ein fehlerhaftes Device zur INR-Bestimmung unter Warfarin verwendet wurde, hat zudem gewisse Zweifel an der Validität der Ergebnisse der Studie aufkommen lassen.

Auf Basis der aktuellen Datenlage aus klinischen Studien und Real-World-Analysen erscheint Apixaban und Dabigatran derzeit der Vorzug gegenüber Rivaroxaban zu geben zu sein. Zu Edoxaban fehlen noch Daten aus der klinischen Anwendung, die die positiven Studiendaten bestätigen. Bei der Dosierung der NOAK sind die unterschiedlichen Vorgaben zur Dosisreduktion bei bestimmten Patientengruppen und die Einschränkungen in der Anwendung bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz zu beachten.

Zu Dabigatran steht nun erstmals ein spezifisches Antidot zur Verfügung, das die gerinnungshemmende Wirkung umgehend aufhebt. Es erweitert die therapeutischen Möglichkeiten bei schweren Blutungen oder Operationen mit erhöhtem Blutungsrisiko unter Dabigatran, ersetzt aber nicht die empfohlenen Maßnahmen zur Stillung schwerer Blutungen. Zahlreiche laufende Studien werden die Datenlage und Anwendungsbe- reiche zu NOAKs weiter erschließen.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation – developed with the special contribution of the European

Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385–413.

2. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014; 64: e1–e76.

3. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2006;48: 854–906.

4. Eliquis®-Fachinformation. Stand von 2016.

5. Pradaxa®-Fachinformation. Stand von 2016.

6. Lixiana®-Fachinformation. Stand von 2016.

7. Xarelto®-Fachinformation. Stand von 2016.

8. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014; 130: 2071–104.

9. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383: 955–62.

10. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol 2012; 110: 453–60.

11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–92.

12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369: 2093–104.

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

14. Clemens A, Noack H, Brueckmann M, Lip GY. Twice- or once-daily dosing of novel oral anticoagulants for stroke prevention: a fixed-effects meta-analysis with predefined heterogeneity quality criteria. PLoS One 2014; 9: e99276.

15. Vrijens B, Heidbuchel H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. Europace 2015; 17: 514–23.

16. Heidbuchel H, all authors of the EPG, Verhamme P, et al. Authors' response: from monitoring to vigilance about patient adherence to new oral anticoagulants. Europace 2014; 16: 149–50.

17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–91.

18. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015; 131: e29–e322.

19. Lip GY, Clemens A, Noack H, Ferreira J, Connolly SJ, Yusuf S. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. Thromb Haemost 2014; 111: 933–42.

20. Lee S, Monz BU, Clemens A, Brueckmann M, Lip GY. Representativeness of the dabigatran, apixaban and rivaroxaban clinical trial populations to real-world atrial fibrillation patients in the United Kingdom: a cross-sectional analysis using the General Practice Research Database. BMJ Open 2012; 2.

21. Nieuwlaar R, Capucci A, Lip GY, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2006; 27: 3018–26.

22. Tepper P, Mardekian J, C P M, et al. Real-world comparison of bleeding risks among nonvalvular atrial fibrillation patients on apixaban, dabigatran, rivaroxaban: cohorts comprising new initiators and/or switchers from warfarin. Eur Heart J 2015; 36 (Abstract Suppl): 339 – Abstract 1975.

23. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 2264–73.

24. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. N Engl J Med 2013; 368: 1272–4.

25. Seeger JD, Bartels DB, Huybrechts K, Sash D, Zint K, Schneeweiss S. Safety and effectiveness of dabigatran relative to warfarin in routine care. AHA 2014; 15–19.11.2014; Chicago, IL; Präsentation 41579: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/41579> (zuletzt gesehen: 12.5.2016).

26. Villines TC, Reed W, Schnee J, et al. The comparative safety and effectiveness of the oral anticoagulant (OAC) dabigatran versus warfarin utilized in a large healthcare system in non-valvular atrial fibrillation (NVAf) patients. AHA 2014; 15–19.11.2014, Chicago, IL; Präsentation 37812: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/37812> (zuletzt gesehen: 12.5.2016).

27. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Skjoth F, Rosenzweig M, Lip GY. Bleeding

events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. Am J Med 2014; 127: 650–6 e5.

28. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2015; 131: 157–64.

29. Cohen D. Rivaroxaban: can we trust the evidence? BMJ 2016; 352: i575.

30. Patel MR, Hellkamp AS, Fox KA. Point-of-care warfarin monitoring in the ROCKET AF Trial. N Engl J Med 2016; 374: 785–8.

31. Larsen TB, Rasmussen LH, Gorst-Rasmussen A, et al. Myocardial ischemic events in “real world” patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. Am J Med 2014; 127: 329–36 e4.

Cardio Update Europe 2017

3rd European Update Congress in Cardiology

Prague, 29 June – 1 July 2017

- Complete field update in two days
- Cutting-edge study results
- Ensured clinical relevance

Submit
an ePoster
Save
200 €



Scientific Board

Michael Böhm (Germany)
Kurt Huber (Austria)
Andre Keren (Israel)
Béla Merkely (Hungary)

Registration and further information
www.cardio-update-europe.eu



Sleep Medicine in Cardiology
Martin Cowie (UK)



Prevention
Joep Perk (Sweden)



Echocardiography
José L. Zamorano (Spain)



Advanced Cardiac Imaging
Udo Sechtem (Germany)



Interventions
Kurt Huber (Austria)



Cardiac Surgery
Olaf Wendler (UK)



Valvular Heart Disease & Congenital Defects
Helmut Baumgartner (Germany)



Pulmonary Hypertension/Embolism
Irene Lang (Austria)



Cardiomyopathy/Myocarditis
Andre Keren (Israel)



Heart Failure
Michael Böhm (Germany)



Stable Coronary Artery Disease
Michał Tendera (Poland)



Acute Coronary Syndrome
Christian Hamm (Germany)



Atrial Fibrillation & Stroke Prevention
Riccardo Cappato (Italy)



Ventricular Arrhythmias
Béla Merkely (Hungary)

Media Partner

ELSEVIER

KARGER
Medical and Scientific Publishers

Congress Host

medupdate
europe

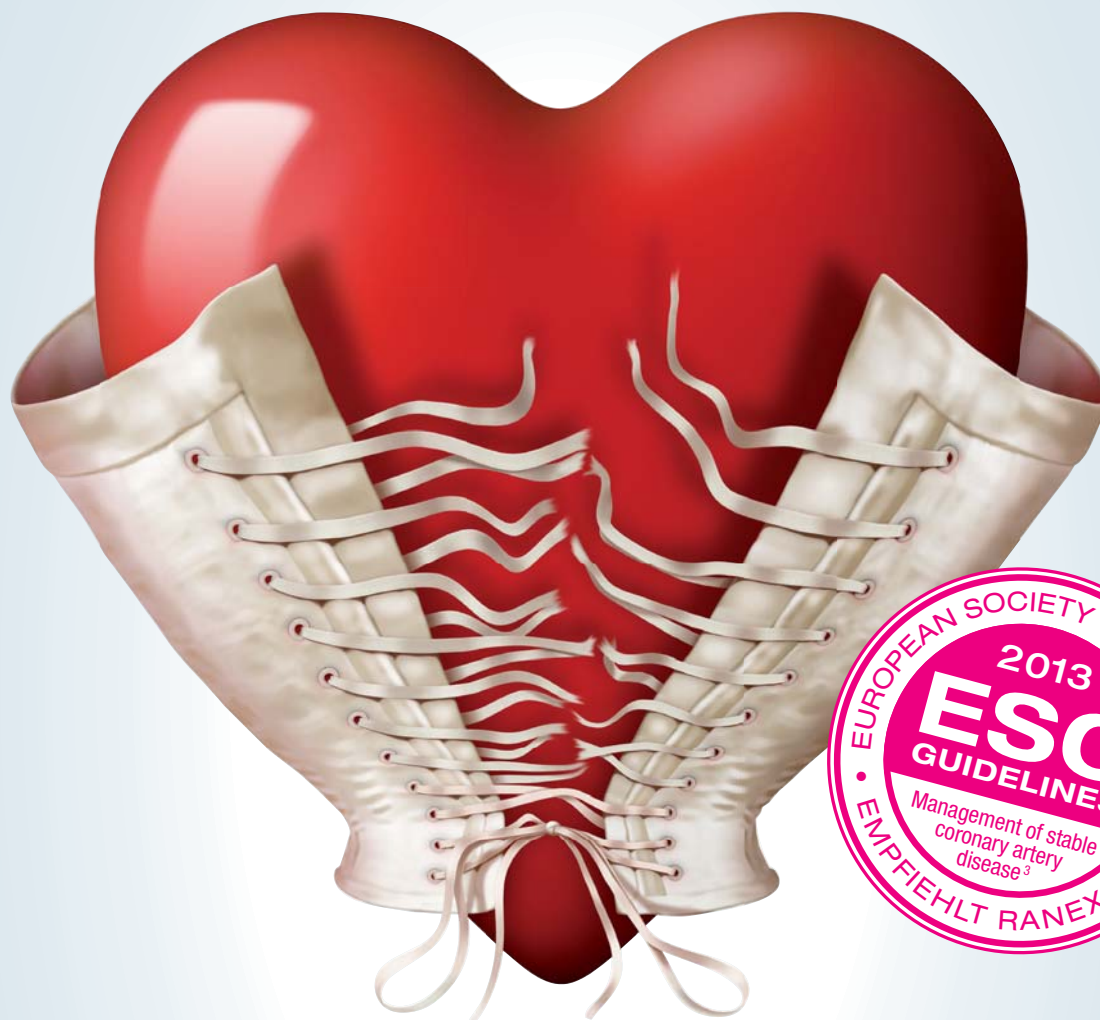
32. Lauffenburger JC, Farley JF, Gehi AK, Rhoney DH, Brookhart MA, Fang G. Effectiveness and safety of dabigatran and warfarin in real-world US patients with non-valvular atrial fibrillation: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: pii: e001798.
33. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37: 1145–53.
34. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015; 38: 63–8.
35. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955–62.
36. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 431–42.
37. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairroz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol* 2014; 30: 888–97.
38. Caldeira D, Goncalves N, Pinto FJ, Costa J, Ferreira JJ. Risk of renal failure with the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 757–64.
39. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481–93.
40. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821–30.
41. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
42. MacCallum PK, Mathur R, Hull SA, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3: e003343.
43. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 224–32.
44. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2013; 127: 634–40.
45. Xu H, Ruff CT, Giugliano RP. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Edoxaban or Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *AHA* 2014; 15–19.11.2014, Chicago, IL; Präsentation 19119. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/19119> (zuletzt gesehen: 12.5.2016).
46. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3155–79.
47. Capodanno D, Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, et al. Triple antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients with acute coronary syndromes or undergoing percutaneous coronary intervention or transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2015; 10: 1015–21.
48. Rohla M, Weiss TW, Wojta J, Niessner A, Huber K. Double or triple antithrombotic combination therapy in patients who need anticoagulation and antiplatelet therapy in parallel. *Eur Heart J* 2015; 1: 191–7.
49. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. 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.
50. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, et al.; LEADERS FREE Investigators. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* 2015; 373: 2038–47.
51. Nairroz R, Sardar P, Pino M, et al. Meta-analysis of risk of stroke and thrombo-embolism with rivaroxaban versus vitamin K antagonists in ablation and cardioversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015; 187: 345–53.
52. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1082–7.
53. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–6.
54. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1998–2006.
55. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346–55.
56. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, et al. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 460–6.
57. Shurrab M, Morillo CA, Schulman S, et al. Safety and efficacy of dabigatran compared with warfarin for patients undergoing radio-frequency catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Can J Cardiol* 2013; 29: 1203–10.
58. Providencia R, Albenque JP, Combes S, et al. Safety and efficacy of dabigatran versus warfarin in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100: 324–35.
59. Armbruster HL, Lindsley JP, Moranville MP, et al. Safety of novel oral anticoagulants compared with uninterrupted warfarin for catheter ablation of atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 278–84.
60. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. *Europace* 2013; 15: 1407–11.
61. Kosiuk J, Koutalas E, Doering M, et al. Treatment with novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing cardiac rhythm device implantations. *Europace* 2014; 16: 1028–32.
62. Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013; 128: 2325–32.
63. Alonso A, Bengtson LG, MacLehose RF, Lutsey PL, Chen LY, Lakshminarayanan K. Intracranial hemorrhage mortality in atrial fibrillation patients treated with dabigatran or warfarin. *Stroke* 2014; 45: 2286–91.
64. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of idarucizumab, a specific reversal agent for dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 114: 198–205.
65. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost* 2015; 113: 943–51.
66. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413–24.
67. www.clinicaltrials.gov/NCT02329327.
68. Portola Press Release 16.10.2014.

■ Fragen zum Text

- 1) Welche der folgenden Aussagen sind richtig?
 - a) Alle NOAKs senken das Risiko für eine intrakranielle Blutung in der vorgeschriebenen Dosierung gegenüber Warfarin.
 - b) NOAKs können gemäß ESC-Leitlinien bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion und Dialysepatienten eingesetzt werden.
 - c) In hohem Alter wird im Allgemeinen bei NOAKs die niedrigere Dosierung empfohlen.
 - d) Für NOAKs liegen noch nicht ausreichend Daten hinsichtlich Kardioversion vor.
- 2) Für welches der folgenden NOAKs steht zurzeit ein spezifisches Antidot für seltene Akutsituationen zur Verfügung?
 - a) Apixaban b) Dabigatran c) Edoxaban d) Rivaroxaban
- 3) Welche Aussagen sind richtig?
 - a) NOAKs dürfen nicht bei mechanischen Klappenprothesen eingesetzt werden.
 - b) NOAKs dürfen nur bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern gegeben werden.
 - c) NOAKs sollen in hoher Dosierung immer auch bei Triple-Therapie gegeben werden.
 - d) Alle NOAKs werden über die Niere ausgeschieden und müssen daher bei eingeschränkter Nierenfunktion in der Dosis reduziert werden.

Lösung siehe Seite 318

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 Seite 332



Expertenpapier: Prolongierte duale Thrombozytenfunktionshemmung in der Sekundärprävention nach Myokardinfarkt

T. W. Weiss^{1,2}, J. Aichinger³, K. Huber^{1,2}, W. S. Speidl⁴, N. Watzinger⁵, R. Zweiker⁶, H. F. Alber^{7,8}

Kurzfassung: Die Indikation der dualen Antiplättchentherapie (DAPT) nach akutem Koronarsyndrom ist unumstritten, die Dauer der Therapie jedoch Gegenstand von Diskussion. Mehrere Studien zeigen einen klinischen Vorteil für eine prolongierte Therapie bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom. Das vorliegende Positionspapier österreichischer Experten soll die derzeitige Datenlage skizzieren und einen Überblick über rezente Studien liefern. Zudem soll es als praktische Hilfestellung dienen, diejenigen Patienten zu identifizieren, die einen Vorteil aus einer prolongierten DAPT haben könnten.

Schlüsselwörter: P2Y₁₂-Hemmer, akutes Koronarsyndrom, ACS, Sekundärprävention, Antiplättchentherapie, DAPT, Myokardinfarkt, Ticagrelor

Abstract: Expert Position Paper on Prolonged Dual Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention Following Myocardial Infarction. The protective effect of dual antiplatelet therapy (DAPT) following acute coro-

nary syndrome is undisputed, but its duration is subject of debate. Several studies show that prolonged therapy provides a clinical benefit in patients following acute coronary syndrome. The aim of this position paper authored by Austrian experts is to outline the current evidence and provide an overview of recent studies. It is also intended to serve as a practical guide to identify those patients who may benefit from prolonged DAPT. *J Kardiologie* 2016; 23 (11–12): 280–6.

Key words: P2Y₁₂ inhibitor, acute coronary syndrome, DAPT, myocardial infarction, Ticagrelor

■ Einleitung

Thrombozytenaktivierung und -aggregation mit konsekutiver Thrombusformation sind Schlüsselemente in der Pathophysiologie ischämischer kardiovaskulärer Ereignisse [1]. Entsprechend ist die orale Antiplättchentherapie eine zentrale Maßnahme im Management des akuten Koronarsyndroms (ACS) und in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse.

Internationale Leitlinien zum Management des Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI) sowie des ST-Hebungsinfarktes (STEMI) empfehlen sowohl bei konservativ als auch bei interventionell behandelten Patienten eine sofortige Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P2Y₁₂-Hemmer. Diese duale Antiplättchentherapie (DAPT) soll zumindest über 12 Monate fortgeführt werden [2–6]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die aktuellen Leitlinien.

Übersetzung des „open access“ (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) publizierten Beitrags: Weiss TW, Aichinger J, Huber K, Speidl WS, Watzinger N, Zweiker R, Alber HF. Expert position paper on prolonged dual antiplatelet therapy in secondary prevention following myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 450–7. © T. W. Weiss et al.

Eingelangt und angenommen am 27. Juni 2016

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, Wien; der ²Medizinischen Fakultät, Sigmund Freud Privat-Universität, Wien; der ³Internen Abteilung 2 – Kardiologie, Angiologie und Interne Intensivmedizin, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz; der ⁴Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien; der ⁵Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Feldbach, Krankenhausverbund Feldbach-Fürstenfeld; der ⁶Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz; der ⁷Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck und dem ⁸Reha-Zentrum Münster in Tirol und Karl-Landsteiner-Institut für interdisziplinäre Forschung am Reha-Zentrum Münster in Tirol

Korrespondenzadresse: PD Dr. Thomas W. Weiss, 3. Medizinische Abteilung für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37, E-Mail: thomas.weiss@meduniwien.ac.at

In bestimmten Situationen wird empfohlen, eine verlängerte DAPT über den Zeitraum von 12 Monaten hinaus zu erwägen (Abb. 1) [4–6]. Gemäß den STEMI-Leitlinien der American College of Cardiology Foundation (ACCF) und der American Heart Association (AHA) 2013 für das Management des STEMI kann bei Hochrisiko-Patienten, die einen medikamentenbeschichteten Stent (Drug-eluting Stent, DES) erhalten, eine Therapie mit einem P2Y₁₂-Hemmer über ein Jahr hinaus überlegt werden, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt [5]. Die ACCF/AHA-Leitlinien für NSTEMI aus 2014 sehen eine P2Y₁₂-Hemmer-Therapie über zumindest 12 Monate vor [6]. Die rezentesten Richtlinien sind jene der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) zum Nicht-ST-Hebungs-ACS. Ihnen zufolge kann die P2Y₁₂-Hemmer-Therapie über ein Jahr hinaus nach sorgfältigem Abwägen des ischämischen Risikos gegenüber dem Blutungsrisiko des Patienten überlegt werden [4].

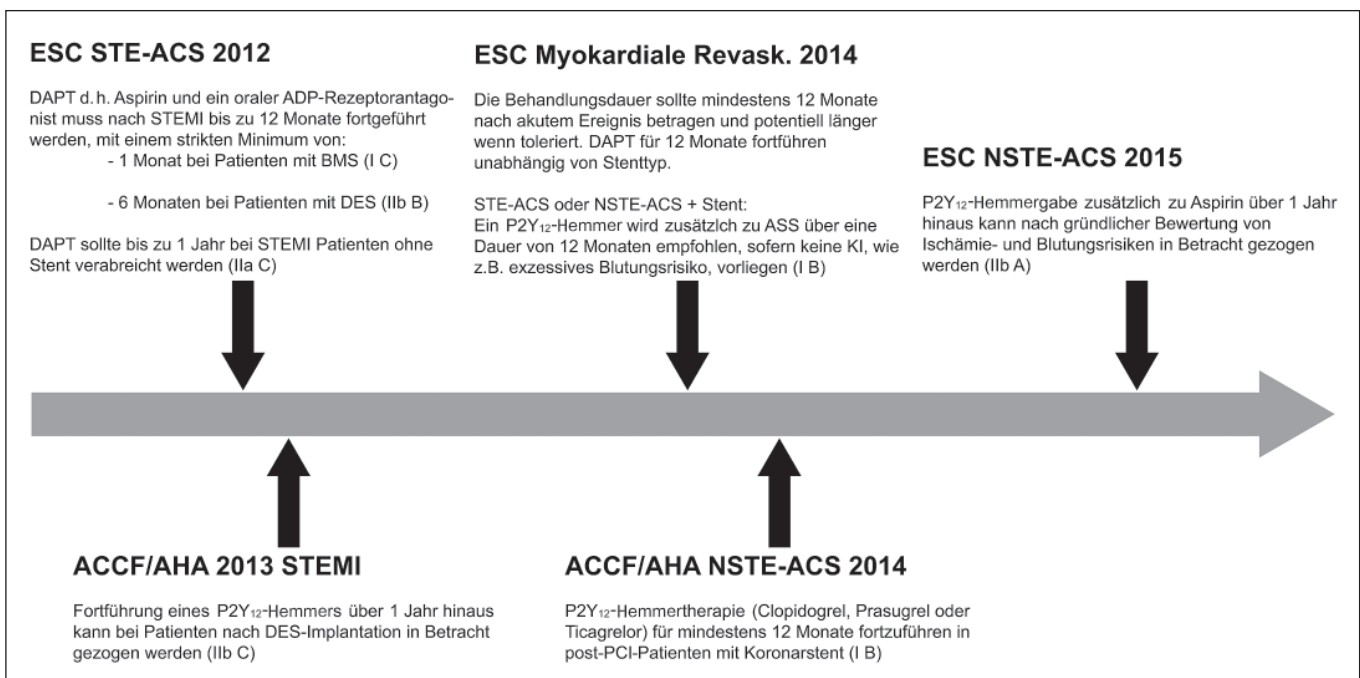
■ Rationale für eine prolongierte DAPT

Die Rationale für eine prolongierte DAPT ist die Tatsache, dass das ischämische Risiko von Patienten nach Myokardinfarkt über den Zeitraum von 12 Monaten hinaus hoch bleibt [7, 8]. Das zeigen unter anderem schwedische Registerdaten von mehr als 100.000 Patienten, die mit Myokardinfarkt hospitalisiert wurden. Das Risiko dieser Patienten, ein schweres kardiovaskuläres Ereignis (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) innerhalb des ersten Jahres nach dem Akutereignis zu erleiden, lag bei 18,3 %. Patienten, die innerhalb des ersten Jahres keinen Re-Infarkt erlitten, wiesen ein 20%iges Risiko für ein Ereignis innerhalb der folgenden drei Jahre auf. Die Wahrscheinlichkeit dafür war mit der Zahl der kardiovaskulären Risikofaktoren verbunden. Höheres Alter, Schlaganfall, Diabetes, Herzinsuffizienz und keine Revaskularisation im Rahmen des Erstereignisses waren unabhängig mit einem erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse oder Mortalität assoziiert [8]. Das prolongierte erhöhte Risiko von stabilen Patienten nach einem

Tabelle 1: Leitlinienempfehlungen zur dualen Antiplättchentherapie nach akutem Koronarsyndrom. Erstellt nach Daten aus [3, 4]. © T. W. Weiss

ESC-Empfehlungen zur oralen Antiplättchentherapie bei Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt (NSTEMI) [4]	E K E G		ESC/EACTS-Empfehlungen zur oralen Antiplättchentherapie für Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) nach primärer PCI [3]	E K E G	
ASS (Acetylsalicylsäure) in der Aufsattdosis von 150–300 mg (ASS-naive Patienten) ist bei allen Patienten mit NSTEMI ohne Kontraindikationen gegen ASS die initiale Gabe von ASS indiziert, gefolgt von einer ASS-Langzeittherapie in der Erhaltungsdosis von 75–100 mg täglich	I	A	ASS (Acetylsalicylsäure) in der Aufsattdosis von 150–300 mg (oder 80–150 mg) und in einer Erhaltungsdosis von 75–100 mg tägl. ist bei allen Patienten mit STEMI ohne Kontraindikationen empfohlen, unabhängig von der Therapiestrategie (konservativ oder interventionell)	I	A
P2Y₁₂-Hemmer Zusätzlich zu ASS werden P2Y ₁₂ -Hemmer über 12 Monate empfohlen, sofern keine Kontraindikation dagegen besteht.	I	A	P2Y₁₂-Hemmer Zusätzlich zu ASS werden P2Y ₁₂ -Hemmer über 12 Monate empfohlen, sofern keine Kontraindikation dagegen besteht, wie ein sehr hohes Blutungsrisiko.	I	A
– Ticagrelor (Aufsattdosis 180 mg, Erhaltungsdosis 90 mg 2× tägl.) wird, wenn keine Kontraindikationen bestehen, für alle interventionell oder konservativ behandelten Patienten mit moderatem bis hohem Risiko für ischämische Ereignisse empfohlen, unabhängig von der Therapiestrategie und auch bei mit Clopidogrel vorbehandelten Patienten.	I	B	– Ticagrelor (Aufsattdosis 180 mg, Erhaltungsdosis 90 mg 2× tägl.), wenn keine Kontraindikationen bestehen	I	B
– Prasugrel (Aufsattdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg tägl.) wird, wenn keine Kontraindikationen bestehen, empfohlen für Patienten, die für eine PCI vorgesehen sind.	I	B	– Prasugrel (Aufsattdosis 60 mg, Erhaltungsdosis 10 mg täglich), wenn keine Kontraindikationen bestehen	I	B
– Clopidogrel (Aufsattdosis 300–600 mg, Erhaltungsdosis 75 mg tägl.) wird für Patienten empfohlen, die Ticagrelor oder Prasugrel nicht erhalten können, oder die eine orale Antikoagulation benötigen.	I	B	– Clopidogrel (Aufsattdosis 600 mg Erhaltungsdosis 75 mg tägl.) nur, wenn Prasugrel oder Ticagrelor nicht verfügbar oder kontraindiziert sind	I	B
Die Gabe eines P2Y ₁₂ -Hemmers über einen kürzeren Zeitraum von 3–6 Monaten nach Implantation eines DES kann bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko überlegt werden.	IIb	A	Es wird empfohlen, P2Y ₁₂ -Hemmer beim ersten medizinischen Kontakt zu verabreichen.	I	B

EK: Empfehlungsklasse, EG: Empfehlungsgrad


Abbildung 1: Änderungen der Empfehlungen der Dauer der dualen Plättchentherapie über die Zeit in internationalen Guidelines. © T. W. Weiss

ESC: European Society of Cardiology; STE-ACS: ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome; ACS: Acute Coronary Syndrome; NSTEMI-ACS: Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome; DAPT: Duale Antiplättchentherapie; BMS: Bare-metal Stent; DES: Drug-eluting Stent; STEMI: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; PCI: Percutaneous Coronary Intervention; ASS: Acetylsalicylsäure, ACCF: American College of Cardiology Foundation; AHA: American Heart Association

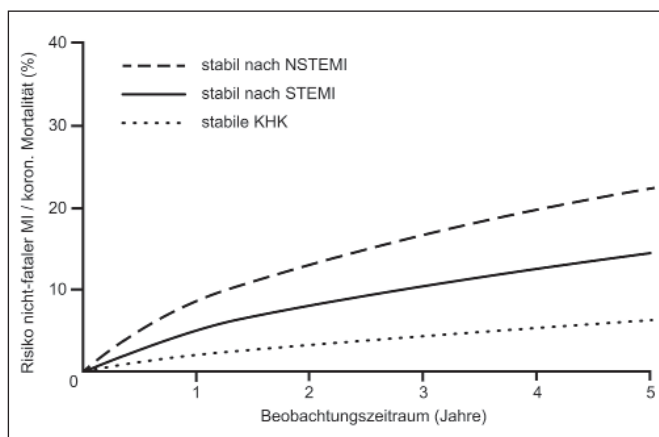


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Risiko (nicht-fataler MI oder koronare Mortalität) bei stabilen KHK-Patienten (n = 45.645), STEMI-Patienten (n = 4700) und NSTEMI-Patienten (n = 6818). Bei ACS-Patienten begann der Beobachtungszeitraum 6 Monate nach dem Indexevent. Das mediane Follow-up betrug 4,4 Jahre. Mod. nach [9]. © T. W. Weiss

ACS im Vergleich zu Patienten mit stabiler KHK ohne ACS zeigte sich auch in britischen Registerdaten, in denen Patienten mit STEMI ca. das doppelte und Patienten mit NSTEMI beinahe das 3-Fache 5-Jahres-Risiko für Infarkt oder koronare Mortalität aufwiesen (Abb. 2) [9].

Das langfristig erhöhte Rezidivrisiko beruht auf der Tatsache, dass die Behandlung des Akutereignisses keine kausale Therapie der Atherosklerose darstellt. Diese ist eine fortschreitende systemische Erkrankung, die sich nicht auf die für das Akutereignis ursächliche Läsion beschränkt. Gezeigt wurde, dass rezidivierende ischämische kardiale Ereignisse bei Patienten, die im Rahmen eines ACS einer perkutanen koronaren Intervention (PCI) unterzogen wurden, nur zur Hälfte durch dieselbe Läsion, zur anderen Hälfte aber durch *De-novo*-Läsionen verursacht waren [10] (weiterführende Literatur zum Thema Plaque-Vulnerabilität siehe [11]). Daher ist eine intensive Sekundärprävention mit rigoroser Kontrolle der Risikofaktoren (Blutdruck, Blutzucker, Lipide) entscheidend für die Prognose des Patienten.

■ Risiko und Nutzen einer prolongierten DAPT

Eine prolongierte DAPT hat nicht nur das Potenzial, das Stentthrombose-Risiko zu senken, sondern geht auch mit einem verminderten Risiko von Rezidiv-Infarkten einher [12–14].

Die „Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance“- (CHARISMA-) Studie zur prolongierten DAPT mit Clopidogrel/ASS über 28 Monate zeigte zwar im Gesamtkollektiv der Patienten keinen Vorteil der prolongierten DAPT hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos [15]. Eine retrospektive Analyse der Daten wies aber darauf hin, dass eine prolongierte DAPT das Risiko von Patienten nach Myokardinfarkt für schwere kardiovaskuläre Ereignisse signifikant verringerte [12].

In der „Dual Antiplatelet Therapy Study“- (DAPT-) Studie wurde eine prolongierte DAPT über 30 Monate mit einer DAPT über 12 Monate verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten mit stabiler KHK oder akutem Koronarsyndrom, sofern diese zumindest einen Stent erhalten hatten. Eine Sub-

gruppenanalyse zeigte, dass sowohl bei Patienten mit als auch ohne Myokardinfarkt die verlängerte DAPT das Risiko für Stentthrombosen senkte. Bei Patienten mit Myokardinfarkt verringerte die verlängerte DAPT darüber hinaus das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) [13].

Neben diesen Studien lieferte auch die „Platelet Inhibition and Patient Outcomes“- (PLATO-) Studie einen Hinweis auf den Nutzen einer prolongierten DAPT. Die intensivere Plättchenhemmung mit Ticagrelor 90 mg 2x täglich verringerte das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiovaskuläre Mortalität gegenüber Clopidogrel 75 mg 1x täglich nicht nur direkt nach dem Akutereignis, sondern es zeigte sich auch in der stabilen Phase über den weiteren Beobachtungszeitraum bis zu 12 Monaten eine zusätzliche Risikoreduktion in der Gruppe mit stärkerer Antiplättchentherapie [16].

■ Verlängerte DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2x täglich (PEGASUS-TIMI-54-Studie)

Die erste Studie, die den Effekt einer prolongierten DAPT prospektiv untersuchte, ist die 2015 publizierte „Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54“- (PEGASUS-TIMI-54-) Studie [17].

Studienpopulation, Studienmedikation, Endpunkte

An dieser doppelblinden, placebokontrollierten Studie nahmen 21.162 Hochrisiko-Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor (Diabetes mellitus, Re-Infarkt, Alter ≥ 65 Jahre, Mehrgefäß-KHK, chronische Niereninsuffizienz) teil. Der Einschluss in die Studie erfolgte 1–3 Jahre nach dem Akutereignis [17, 18]. Im ersten Jahr nach dem Myokardinfarkt erfolgte die DAPT-Behandlung unabhängig von der PEGASUS-TIMI-54-Studie. Da der Studieneinschluss zwischen Oktober 2010 und April 2013 stattfand und zu diesem Zeitpunkt der qualifizierende Myokardinfarkt 1–3 Jahre zurückliegen musste, erhielt der Großteil der Patienten im ersten Jahr nach ACS Clopidogrel. Prasugrel war zum damaligen Zeitpunkt erst kurz auf dem Markt und Ticagrelor wurde erst im Laufe der PEGASUS-Studie für den breiten klinischen Einsatz verfügbar.

Von den Ausschlusskriterien sind unter anderem Patienten mit Zustand nach ischämischem Schlaganfall, nach rezenter Blutung oder mit oraler Antikoagulation zu erwähnen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 zu Ticagrelor 90 mg 2x tägl., Ticagrelor 60 mg 2x tägl. oder Placebo randomisiert. Alle Patienten erhielten ASS in niedriger Dosierung (≤ 150 mg Erhaltungsdosis) und wurden über einen Zeitraum von 33 Monaten nachbeobachtet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Der primäre Sicherheitsendpunkt war eine schwere Blutung nach den „Thrombolysis in Myocardial Infarction“- (TIMI-) Kriterien (tödliche Blutung, intrakranielle Blutung, Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl oder Hämatokritabfall ≥ 15 %) [19].

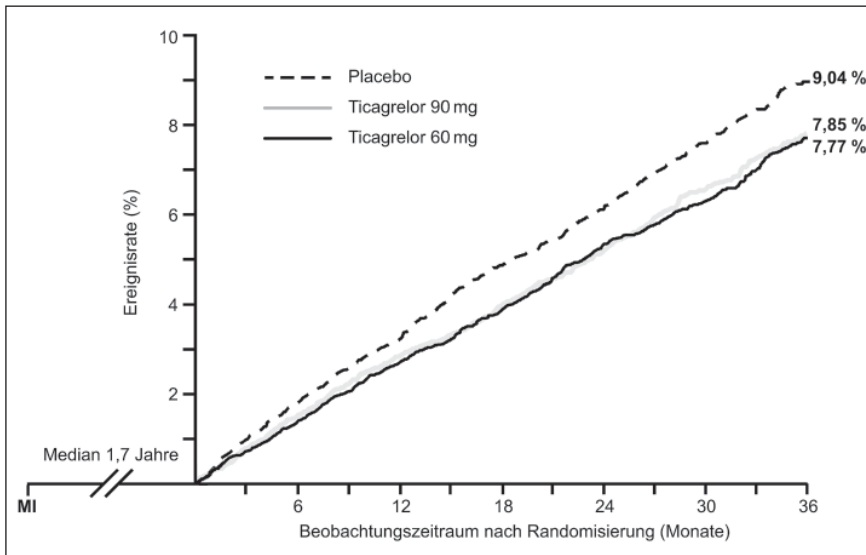


Abbildung 3: Die Randomisierung erfolgte 1–3 Jahre nach dem Indexmyokardinfarkt (MI). Kaplan-Meier-Raten (kardiovask. Tod, MI, Schlaganfall) über 3 Jahre betrugen 9,04 % im Placebo-Arm, 7,85 % im 90-mg-Ticagrelor-Arm (vs. Placebo: HR 0,85; 95 %-CI: 0,75–0,96; $p = 0,008$) und 7,77 % im 60-mg-Ticagrelor-Arm (vs. Placebo: HR 0,84; 95 %-CI: 0,74–0,95; $p = 0,004$). Mod. nach [17]. © T. W. Weiss

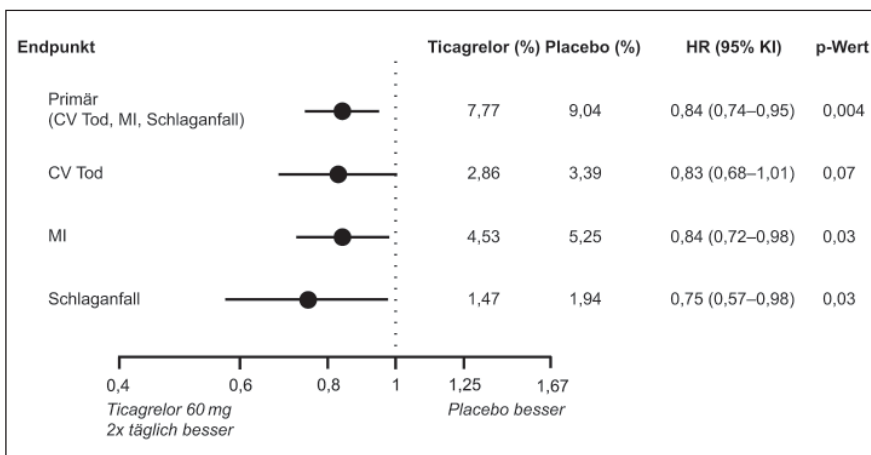


Abbildung 4: Wirksamkeit von Ticagrelor 2 x 60 mg tägl. in Kombination mit ASS im Vergleich zu Placebo + ASS. Kombierter Endpunkt (kardiovask. Tod, MI, Schlaganfall) und einzelne Komponenten des Endpunktes. Mod. nach [17]. © T. W. Weiss

Ergebnisse

Wirksamkeitsdaten

Ticagrelor verringerte in beiden Dosierungen signifikant das Risiko für den primären Wirksamkeitsendpunkt im Vergleich zu Placebo (Kaplan-Meier-Raten zu Jahr 3: Ticagrelor 90 mg 2x tägl.: 7,85 %; Ticagrelor 60 mg 2x tägl.: 7,77 %; Placebo: 9,04 %; Abb. 3). Die Hazard-Ratio (HR) lag für Ticagrelor 90 mg 2x tägl. vs. Placebo bei 0,85 (95 %-CI: 0,75–0,96; $p = 0,008$) und die HR für Ticagrelor 60 mg 2x tägl. vs. Placebo bei 0,84 (95 %-CI: 0,74–0,95; $p = 0,004$).

Die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Ticagrelor 90 mg 2x tägl. und Ticagrelor 60 mg 2x tägl. haben sich in der Zulassung von Ticagrelor 60 mg 2x tägl. zur prolongierten DAPT durch die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) am 19.2.2016 niedergeschlagen. Im Folgenden werden daher nur mehr die Daten der für die prolongierte DAPT klinisch relevanten Ticagrelor-Dosierung von 60 mg 2x tägl. angeführt.

Die exploratorische Analyse ergab unter Ticagrelor 60 mg 2x tägl. im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der Myokardinfarktrate, eine verringerte Schlaganfallrate und eine vergleichbare kardiovaskuläre Mortalität. Abbildung 4 gibt einen Überblick über die Auswertung der einzelnen Wirksamkeitsendpunkte des primären kombinierten Endpunktes.

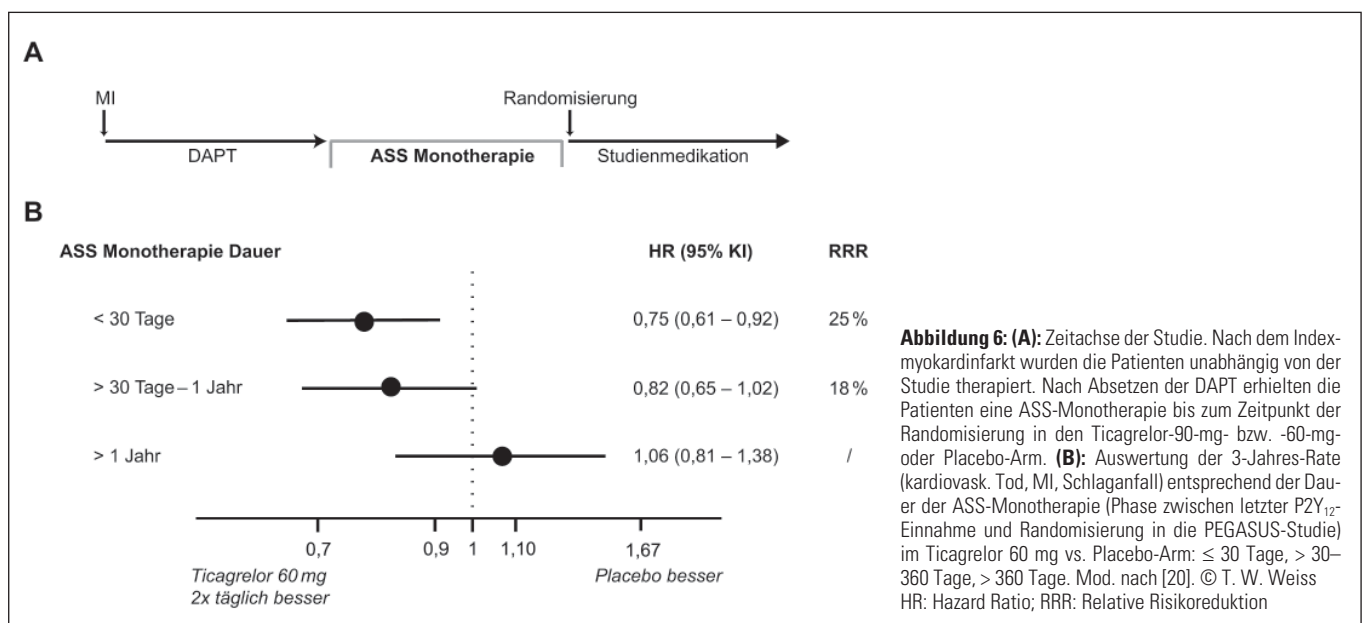
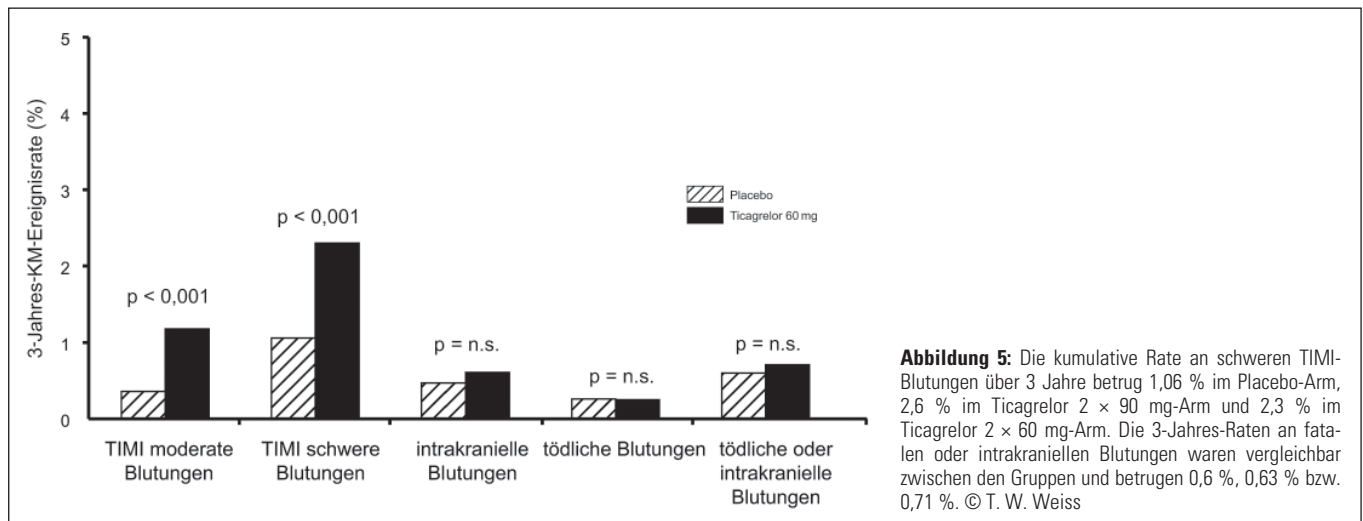
Pro 10.000 Patienten, die mit einer prolongierten DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2x tägl. beginnen (Intention-to-Treat-Analyse), können jährlich 42 Ereignisse des primären Endpunktes verhindert werden.

Sicherheitsdaten

Über den Zeitraum von drei Jahren waren schwere TIMI-Blutungen unter Ticagrelor 60 mg 2x tägl. statistisch signifikant häufiger als unter Placebo (2,30 % vs. 1,06 %; $p = 0,001$), während die Raten intrakranieller oder tödlicher Blutungen vergleichbar waren (0,71 % vs. 0,60 %). Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier-Ereignisraten über drei Jahre.

Dyspnoe trat über drei Jahre unter Ticagrelor 60 mg 2x tägl. häufiger auf als unter Placebo (15,84 % vs. 6,38 %; $p < 0,001$). Diese Nebenwirkung war meist mild oder moderat, in vielen Fällen nur temporär nachweisbar, und die Abbruchraten aufgrund von Dyspnoe lagen im Ticagrelor-60-mg-Arm bei nur 4,55 % (Placebo: 0,79 %; $p < 0,001$). Therapieabbrüche aufgrund von Dyspnoe erfolgten dabei sehr früh im Therapieverlauf.

Renale Ereignisse und Bradyarrhythmien traten in den Therapiegruppen vergleichbar häufig auf. Schwere Gichtanfälle wurden unter Ticagrelor häufiger dokumentiert als unter Placebo.



Weitere Analysen

- Patienten, bei denen die Behandlung mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl. zeitnah (≤ 30 Tage ASS-Monotherapie) nach Beendigung der initialen DAPT begonnen wurde, profitierten in höherem Maße als Patienten, bei denen die DAPT für einen längeren Zeitraum pausiert worden war (Abb. 6) [20].
- Die Rate der Blutungen, die zu einem irreversiblen Schaden oder zum Tod führten, lag innerhalb des Zeitraums von drei Jahren in allen Gruppen bei < 1 %, ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Ticagrelor- und der Placebo-Gruppe.
- Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes mit schweren TIMI-Blutungen erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen Ticagrelor und Placebo. Jedoch zeigte sich für die kombinierte Nutzen-/Sicherheitsauswertung von ischämischen Endpunkten und Blutungsereignissen mit irreversiblen Schaden (d. h. intrakranielle und fatale Blutungen) ein Vorteil für die prolongierte DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl. gegenüber Placebo [21].
- Bereits in den ersten 12 Monaten nach einem ACS hat Ticagrelor in der PLATO-Studie speziell bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium III einen besonderen Vorteil

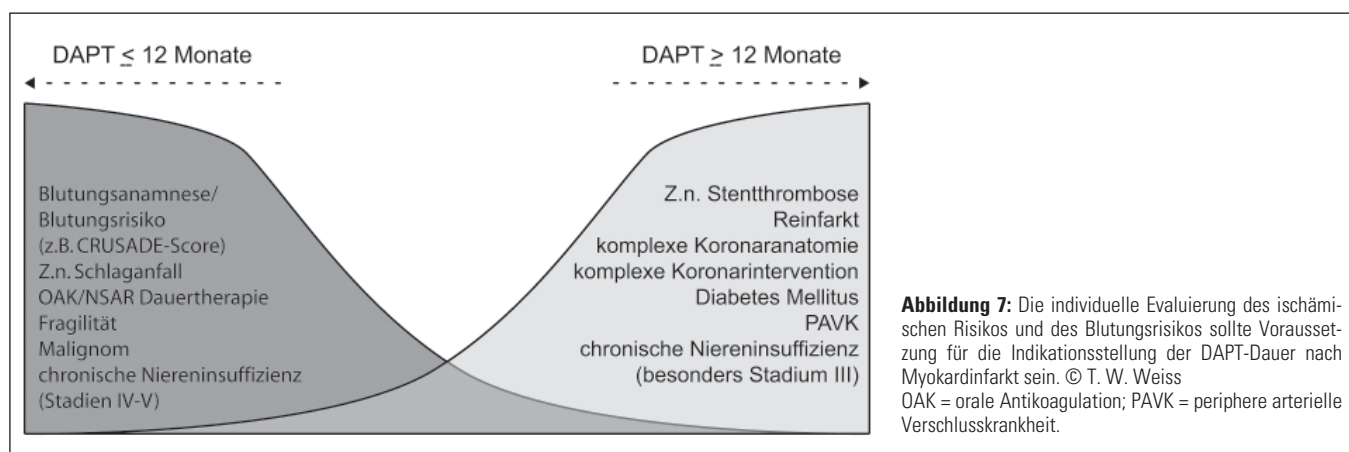
gezeigt [16]. Diese Tendenz ist auch in PEGASUS zu beobachten [22].

■ Empfehlung für den Einsatz der prolongierten DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl./ASS 100 mg bei Patienten nach Myokardinfarkt

Neben einer Optimierung bzw. Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren (Lipide, Blutglukose, Blutdruck, Raucherentwöhnung, Gewichtskontrolle) kann im Hinblick auf die prolongierte DAPT folgendes Vorgehen empfohlen werden:

Patientenauswahl

Voraussetzung für die Indikationsstellung für eine prolongierte DAPT ist die individuelle Evaluierung des ischämischen Risikos und des Blutungsrisikos. Eine verlängert DAPT wird entsprechend bei Patienten empfohlen, die eines der folgenden Charakteristika aufweisen: Stentthrombose, Re-Infarkt, komplexe Koronaranatomie, komplexe Intervention, manifeste Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit



(PAVK), chronische Niereninsuffizienz (speziell Stadium III) (Abb. 7).

Folgende Patienten sollten ungeachtet des kardiovaskulären Risikos eher keine verlängerte DAPT erhalten: Patienten mit einer Blutungsanamnese bzw. mit hohem Blutungsrisiko (z. B. CRUSADE-Score > 40) [23], TIA oder Schlaganfall in der Anamnese, Patienten unter oraler Antikoagulation oder unter Dauertherapie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), gebrechliche Patienten („frailty“), Patienten mit Malignomen, sowie Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium IV–V.

Indikationsstellung

1. Beim Akutereignis durch den behandelnden interventionellen Kardiologen

Die prinzipielle Indikationsstellung zur prolongierten DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl. sollte zum Zeitpunkt des Akutereignisses getroffen sowie im Entlassungsbrief dokumentiert und ausreichend begründet werden. Zu diesem Zeitpunkt ist die Beurteilung der Komplexität der Intervention und der Koronaranatomie am leichtesten.

2. Durch den Rehabilitationsmediziner

Der Rehabilitationsaufenthalt/die ambulante Rehabilitation bietet eine gute Möglichkeit, die Patienten über den Stellenwert der prolongierten DAPT zu informieren, sofern die Entscheidung nicht im Akutspital getroffen wurde, und es kann die initiale Verträglichkeit von Ticagrelor unter ärztlicher Aufsicht überprüft werden.

3. Innerhalb eines Jahres nach dem Akutereignis z. B. durch einen niedergelassenen Facharzt für Innere Medizin

Vor Ende der standardmäßigen 12-monatigen DAPT sollte die initiale Indikationsstellung für eine prolongierte DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl. auf Basis der Verträglichkeit der einjährigen DAPT (keine klinisch relevanten Blutungen) und des persistierenden hohen ischämischen Risikos erneut überprüft und gegebenenfalls weiter verordnet werden.

Hinweise für den niedergelassenen Bereich

- Bei Verwendung von Ticagrelor im ersten Jahr nach Myokardinfarkt beträgt die empfohlene Dosis 90 mg 2× tägl. [2–6]. Die korrespondierende Dosis für Prasugrel entspricht 10 mg 1× tägl. (bei Patienten >75 Jahre bzw. < 60 kg ist eine Dosisreduktion auf 5 mg empfohlen) und für

Clopidogrel 75 mg 1× tägl. Für die prolongierte DAPT ist Ticagrelor in der Dosierung von 60 mg 2× tägl. zugelassen.

- 12 Monate nach ACS kann von Ticagrelor 90 mg 2× tägl., Prasugrel 10 mg 1× tägl. oder Clopidogrel 75 mg 1× tägl. direkt auf Ticagrelor 60 mg 2× tägl. (ohne Aufsattdosis) umgestellt werden. Eine Fortsetzung der DAPT mit Ticagrelor 60 mg 2× tägl. sollte möglichst ohne Unterbrechung im Anschluss an die 12-monatige DAPT nach ACS erfolgen.
- Die Zulassung von Ticagrelor 60 mg 2× tägl. im Rahmen einer prolongierten DAPT sieht einen Therapiebeginn innerhalb von zwei Jahren nach dem Akutereignis bzw. innerhalb von einem Jahr nach Ende einer vorangegangenen DAPT vor.
- Ticagrelor 60 mg 2× tägl. ist für eine Dauertherapie zugelassen, wobei Studiendaten über einen Zeitraum von drei Jahren vorliegen.

Interessenkonflikt

Ein medizinischer Journalist wurde von AstraZeneca zur Verfügung gestellt.

Die folgenden Autoren weisen darauf hin, von folgenden Firmen Honorare für Sprecher- oder Beratertätigkeiten und/oder Forschungsunterstützung erhalten zu haben:

T. W. Weiss: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly; J. Aichinger: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly; K. Huber: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly, Merck Sharp Dohme, The Medicines Company; W. S. Speidl: AstraZeneca; N. Watzinger: AstraZeneca, Merck Sharp Dohme; R. Zweiker: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly, Merck Sharp Dohme; H. F. Alber: AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli-Lilly, Merck Sharp Dohme, The Medicines Company.

Literatur:

- Kapoor JR. Platelet activation and atherothrombosis. N Engl J Med 2008; 358: 1638–9.
- Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2012; 33: 2569–619.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial

Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014; 35: 2541–619.

4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, 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 Cor-

- onary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
5. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: e362–e425
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130: 2354–94.
7. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31: 2755–64.
8. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015; 36: 1163–70.
9. Rapsomaniki E, Shah A, Perel P, et al. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. *Eur Heart J* 2014; 35: 844–52.
10. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–35.
11. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the “vulnerable plaque”: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 846–55.
12. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982–8.
13. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2211–21.
14. Bonaca MP, Scirica BM, Braunwald E, et al. New ischemic stroke and outcomes with vorapaxar versus placebo: results from the TRA 2 degrees P-TIMI 50 trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2318–26.
15. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
16. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
17. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–800.
18. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014; 167: 437–44.
19. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011; 123: 2736–47.
20. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J* 2015; 37: 1133–42.
21. Magnani G, Bonaca MP, Sabatine MS. Editorial on PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy* 2015; 1: 217–9.
22. Magnani G, Storey RF, Steg G, et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 400–8.
23. CRUSADE. Bleeding score calculator. <http://www.crusadebleedingscore.org/> (zuletzt gesehen: 7.7.2016)

NEU

BRILIQUE 60 mg ...

...zur Langzeittherapie nach Herzinfarkt.

IMPROVED OUTCOMES START HERE



**BRILIQUE**
ticagrelor

redefining antiplatelet performance

FACHKURZINFORMATION

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Brilique 60 mg Filmtabletten
Pharmakotherapeutische Gruppe:

Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin

ATC-Code: B01AC24

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jede Filmtablette enthält 60 mg Ticagrelor.

Sonstige Bestandteile:

Tablettenkern: Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hypromellose (E463)
Tablettenüberzug: Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172) Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 400, Hypromellose (E464)

ANWENDUNGSGEBIETE: Brilique, gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prävention atherothrom-

botischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit

- akutem Koronarsyndrom (acute coronary syndrome, ACS) oder
- einem Myokardinfarkt (MI) in der Vorgeschichte und einem hohen Risiko für die Entwicklung eines atherothrombotischen Ereignisses (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

GEGENANZEIGEN:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).
- Aktive pathologische Blutung.
- Intrakranielle Blutungen in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).
- Schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).
- Die gleichzeitige Anwendung von Ticagrelor mit starken CYP3A4-In-

hibitoren (z. B. Ketoconazol, Clarithromycin, Nefazodon, Ritonavir und Atazanavir) ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Anwendung zu einem erheblichen Anstieg der Ticagrelor-Konzentration führen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

INHABER DER ZULASSUNG:

AstraZeneca AB, SE-151 85, Södertälje, Schweden

VERSCHEIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig

Stand: 02/2016

Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.

Kardiologie im Zentrum

Fortbildung der Klinik für Kardiologie und Internistische
Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

30. September – 1. Oktober 2016, Design Center, Linz

Abstracts

(in alphabetischer Reihenfolge nach Erstautor)



Die heurigen Gewinner des Posterpreises: T. Odeneg, J. Kellermair, B. Wernly (v. l. n. r.).
Foto: © RT Roman Kneidinger, Interne 1

1. Preis

Von Willebrand Factor Multimeric Structure Analysis in Patients with Severe Aortic Stenosis

J. Kellermair, H. Ott, J. Kammler, F. Obendorf, H. Blessberger, C. Reiter, S. Schwarz, A. Nahler, C. Steinwender

Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Background Acquired von Willebrand Syndrome (AvWS) has been frequently found in patients with severe aortic stenosis (AS). In these patients, AvWS is characterized by proteolytic loss of high molecular weight (HMW) multimers of von Willebrand Factor (vWF) due to high shear force. In this study we aimed to determine the correct acquired von Willebrand AvWS subtype by vWF multimeric structure analysis, which has not been described in literature before.

Methods Consecutive patients with the diagnosis of severe AS ($n = 20$) were enrolled. Severe AS was defined as an echocardiographical peak aortic jet velocity ≥ 4 m/s, a mean transvalvular pressure gradient ≥ 40 mmHg and an aortic valve area (AVA; calculated by continuity equation) < 1 cm². vWF multimer analysis was performed using a Western blot: multimeric bands were electrophoretically separated using a low resolving (1%) and a high resolving (2%) agarose gel. For immunolocalization we used a polyclonal rabbit anti-vWF as the primary antibody and a Cy5-labeled ECL Plex goat anti-rabbit IgG as the secondary antibody. vWF multimeric bands were densitometrically quantified using a fluorescent laser scanner with 633 nm excitation.

Results In 18 out of 20 patients (90%) vWF multimeric pattern analysis revealed an isolated loss of high molecular weight bands. We did not find an additional decrease in middle and low molecular weight multimers. This finding is consistent with the diagnosis of AvWS 2B.

Conclusion AvWS in severe AS is a frequent finding and can be subcategorized into AvWS type 2B.

2. Preis

The Use of the Wearable Cardioverter Defibrillator in Austria. Results of the Austrian LifeVest Registry

T. Odeneg, M. Manninger, C. Ebner, D. Moertl, H. Keller, A. Dirnberger, G. Stix, B. Föger, G. Grimm, M. Stühlinger, C. Steinwender, C. Haider, H. Brussee, D. Scherr, on behalf of the Austrian WCD Study Group
Division of Cardiology, Medical University of Graz

Introduction The wearable cardioverter-defibrillator, WCD or LifeVest is a treatment option for patients at high risk for VT/VF, either in whom this risk may be temporarily or in whom an ICD implantation is currently not possible.

Methods Retrospective registry of patients in Austria who received a WCD 2009–2016.

Results The Austrian LifeVest Registry enrolled 451 patients (59 ± 14 years; 24% female), who received a WCD 2009–2016 in Austria. The main indications were: Newly diagnosed severe cardiomyopathy

(21%), recent myocardial infarction (20%), ischemic cardiomyopathy with recent PCI/CABG (21%), delayed ICD implantation (12%), acute myocarditis (10%) and ICD-associated infection (10%). Left ventricular EF was $33 \pm 15\%$, median CHA₂DS₂-VASc-Score was 3 (2–5). 48% of all patients had VT/VF before the WCD period. The median WCD duration was 48 (1–436) days. There was no significant difference in WCD compliance between patients wearing the WCD < 60 days vs. > 60 days ($23.5 [3–24]$ h/day vs $23.2 [1–24]$ h/day; $p = n. s.$). 11 patients (2.4%) received 21 adequate WCD shocks for VT/VF events. All of these VT/VF events were terminated to sinus rhythm with the first WCD shock. One (0.2%) inadequate shock occurred. Only 55% of all 451 patients required ICD implantation after the WCD period. Of the 45 patients with myocarditis, only 8 patients (22%) required an ICD ($p < 0.001$).

Conclusion The WCD is an effective treatment option in patients at high risk for VT/VF and/or mandated waiting period for ICD implantation. The ICD implantation rate was 55% with a significant lower implantation rate for patients with myocarditis with 22%.

3. Preis

Pre-Interventional sST2 Plasma Concentration Predicts One-Year-Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)

B. Wernly¹, M. Lichtenauer¹, S. Eder¹, C. Edlinger¹, U. Landmesser², H. R. Figulla³, Ch. Reiter⁴, U. C. Hoppe¹, C. Jung⁵, A. Lauten²

¹Department of Cardiology, Paracelsus Private Medical University, Salzburg, Austria;

²Department of Cardiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ³Department of Cardiology, University Hospital of Jena, Germany; ⁴Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz, Austria; ⁵Division of Cardiology, Pulmonology and Vascular Medicine University Dusseldorf, Germany

Introduction Degenerative aortic valve stenosis is the leading valvular heart disease worldwide. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a relatively new procedure for valve replacement in high risk patients who are not suitable for conventional aortic valve replacement. sST2 has been introduced as a novel biomarker in patients suffering from heart failure for better risk stratification. We sought to investigate in our study whether sST2 can serve as a useful biomarker for the prediction of mortality of patients undergoing TAVI because of severe aortic stenosis.

Methods 274 patients (149 female; age 80.50 ± 0.51 SEM; EUROSCORE 23.83 ± 1.65 SEM) that underwent TAVI procedure and were followed-up over 12 months were retrospectively investigated in this study. Plasma samples were evaluated for sST2 using commercially available ELISA kits.

Results Plasma sST2 concentration correlated significantly with left ventricular ejection fraction (-0.21 ; $p = 0.001$) and EUROSCORE ($r = 0.18$; $p = 0.006$). Patients were divided in two groups: patients with sST2 plasma concentration below and above the cohort's median (6370 pg/ml): patients with sST2 plasma concentration above the median evidenced a significantly increased one-year-mortality rate after TAVI (22% vs. 40%, $p < 0.05$). ROC and “area under the curve” calculation to evaluate sST2 for its prognostic relevance (AUC 0.67;

95%-CI: 0.59–0.75; $p < 0.001$) and to compare it with other tools for risk assessment like the EUROSCORE (AUC 0.60; 95%-CI: 0.52–0.69; $p = 0.02$) were performed. In a multivariate COX regression analysis and after correction for EUROSCORE, diabetes, mean aortic valve pressure gradient, CRP, renal function, coronary heart disease, arterial hypertension, besides pre-interventional left ventricular ejection fraction (RR 0.98; 95%-CI: 0.97–0.99) and major vascular complications (RR 3.70; 95%-CI: 1.45–9.44) only a sST2 plasma-concentration above the median (RR 2.62; 95%-CI: 1.30–5.31; $p = 0.007$) remained significantly associated with an elevated one-year-mortality after TAVI.

Conclusion Patients with a plasma sST2 concentration above the median (6370 pg/ml) evidenced a 2.6-fold increase of one-year-mortality after TAVI. sST2 plasma concentration remained predictive for mortality even after correction for relevant laboratory and echocardiographic parameters. We assume based on these results that sST2 could serve as very helpful indicator for assessing patients' risk before undergoing TAVI procedure. Measurements of pre-interventional biomarkers in patients undergoing TAVI could provide extra information. Comprehensive assessment of the patient's cardiovascular risk profile could be substantiated by measurement of plasma sST2 concentration.



Einfluss von linksventrikulärer Auswurfraction und Diabetesstatus auf das Langzeit-Outcome nach interventioneller ungeschützter Hauptstammintervention – ein retrospektives Langzeit-Follow-up

H. Blesberger¹, J. Kammler¹, D. Hrnčić¹, S. Schwarz¹, J. Starnawski¹, A. Kypta¹, T. Lambert¹, A. Nahler¹, C. Reiter¹, J. Kellermair¹, D. Kiblböck¹, K. Kerschner¹, M. Grund¹, C. Steinwender¹
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Einleitung Durch die demographische Entwicklung wird es in naher Zukunft zu einer deutlichen Zunahme der koronaren Herzkrankheit mit konsekutivem Anstieg von signifikanten Hauptstammstenosen kommen. Wenngleich ungeschützte Stenosen des linken Hauptstammes laut aktuellen Guidelines eine Domäne der chirurgischen Revascularisation darstellen, ist es durch die technischen Entwicklungen der interventionellen Kardiologie dazu gekommen, dass immer häufiger Stenosen in dieser Lokalisation – gerade bei älteren oder multimorbiden Patienten – auch mittels Stentrevaskularisation saniert werden.

In unserer Untersuchung evaluierten wir, ob Patienten unabhängig von ihrer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) und ihrem Diabetesstatus von einem interventionellen Eingriff in gleichem Maße profitieren.

Methoden Es wurden Patienten aus dem UNPROLEMA- (UNPROtected LEft MAin disease-) Register für ungeschützte Hauptstamminterventionen des Kepler Universitätsklinikums analysiert, die sich zwischen 11/2002 und 12/2013 einer ungeschützten Hauptstammintervention unterzogen hatten. Dabei wurden im Rahmen des Registers die Patientendaten durch Informationen aus Krankengeschichten sowie aus strukturierten Telefoninterviews und Meldeamtsanfragen bzgl. Follow-up komplettiert. Die Patienten wurden gemäß ihrer LVEF und ihres Diabetesstatus (DM) in 4 Gruppen unterteilt: 1 = normale LVEF > 55 % ohne DM, 2 = eingeschränkte LVEF < 55 % ohne DM, 3 = DM mit LVEF > 55 %, 4 = DM mit LVEF < 55 %. Die Gesamtmortalität und das Auftreten von „major adverse cardiac and cerebrovascular events“ (MACCE: definiert als STEMI, NSTEMI, Zielgefäßrevaskularisation [interventionell oder mittels aortokoronarem Bypass], Insult/TIA oder Tod jedweder Genese) wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven analysiert. Ein Log-rank-Test wurde zur Prüfung der statistischen Signifikanz ermittelt. Schließlich wurde ein Cox-Proportional-Hazards- (CPH-) Modell für das Auftreten von MACCE berechnet, in dem für potentielle Confounder wie Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und kardiale Risikofaktoren adjustiert wurde.

Resultate Im genannten Zeitraum erhielten 256 Pat. eine ungeschützte Hauptstammintervention (Alter $71,0 \pm 10,4$ Jahre, 30,9 % weiblich, 47 [18,4 %] nicht-insulinpflichtige, 11 [4,3 %] insulinpflichtige Diabetiker), die sich auf die 4 Gruppen wie folgt aufteilten: 1 = 138 Pat., 2 = 60 Pat., 3 = 32 Pat., 4 = 26 Pat. Während einer medianen Follow-up-Zeit von 4,1 Jahren (IQR: 2,0–7,0, Spannweite: 0–12) unterschieden sich die Kaplan-Meier-Kurven für Tod jedweder Genese signifikant ($p < 0,001$), wobei Pat. aus Gruppe 1 ein besseres Überleben aufwiesen als die der Gruppe 3, und jene wiederum ein besseres Überleben als die der Gruppen 2 und 4. Von der Analyse der MACCE mussten 12 Pat. (4,7 %) ausgeschlossen werden, die am Leben, für die aber keine Follow-up-Daten erhebbbar waren. Auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von MACCE unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen ($p = 0,006$), wobei die Inzidenz in der Reihenfolge von Gruppe 1 zu 3 und nochmals zu 2 und 4 zunahm. In einem CPH-Modell zeigte sich entsprechend der zunehmenden Risikokonstellation (von Gruppe 1 zu 3, 3 zu 2 und 2 zu 4) ein zunehmendes Risiko der Entwicklung von MACCE (HR 1,29; 95%-CI: 1,08–1,53, $p = 0,004$).

Diskussion Eingeschränkte Linksventrikelfunktion und das Vorliegen eines Diabetes mellitus waren in unserer Kohorte von Patienten mit ungeschützter Hauptstammrevaskularisation mit einer erhöhten Mortalität sowie dem vermehrten Auftreten von MACCE assoziiert.

Leadless Cardiac Pacing after Lead Extraction in Patients with Severe Device Infection

H. Blesberger¹, A. Kypta¹, J. Kammler¹, D. Hrnčić¹, T. Lambert¹, A. Nahler¹, S. Schwarz¹, S. Hönig¹, K. Saleh¹, D. Kiblböck¹, J. Kellermair¹, M. Lichtenauer², C. Steinwender¹

¹Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz; ²Abteilung für Kardiologie, Klinik Innere Medizin II, Paracelsus Universität Salzburg

Background Conventional pacemaker therapy is limited by short- and long-term complications, most notably device infection. Explanation of a pacemaker system and further management may be especially challenging in patients who are fully pacemaker dependent. Temporary pacemaker leads bear the risk of infection themselves, whereas epicardial lead placement requires chest surgery in these high risk patients. Leadless cardiac pacemakers (LCPs) may be beneficial in such cases as they eliminate the need for a device pocket and leads and thus may reduce the risk of re-infection.

Material and Methods We assessed a novel procedure in five patients with severe device infection who were pacemaker dependent. In a first step, leads were extracted using a mechanical rotation sheath as well as a lead locking device. Then, a single chamber LCP (Medtronic Micra®) was implanted into the right ventricle via a femoral vein access. We used a temporary pacemaker for bridging between step one and two in the first four patients. In the fifth patient the two steps were reversed eliminating the need for a temporary pacemaker. A follow-up PET scan of the heart and device pocket was performed 3 months after LCP implantation to detect ongoing or de-novo device infection in all patients.

Results Five patients underwent system removals with lead extraction due to severe device infection at our institution between September and December 2015. Patients were between 56 and 88 years old, only one of them being female. All removed systems were single chamber pacemakers (VVI-R). Three were diagnosed with a pocket infection only, whereas the other two showed signs of both pocket and lead infection. The infected pacemaker systems had been implanted 8.0 ± 4.3 years before removal on average. Successful lead extraction and LCP implantation could be accomplished in all patients. Mean procedure time for lead extraction and system removal was 41 ± 15 minutes, while the mean time for LCP implantation was 35 ± 12 minutes. The first four patients were bridged with a temporary pacemaker between two hours and three days after lead extraction. All patients stayed free of infection during the follow-up period of 151 ± 42 days. PET CT confirmed absence of ongoing or de-novo infection 3 months after the procedure in all patients.

Discussion Leadless cardiac pacemaker implantation was safe and feasible in our five patients. It may be an option for patients with se-

vere device infection, especially in those with blocked venous access paths and those who are pacemaker dependent. Direct implantation into the right heart chamber without any leads or a device pocket may reduce the risk of re-infection. Three months after lead extraction and LCP implantation our cohort of five patients stayed free from infection as confirmed by PET-CT.

Erfahrung und Langzeitergebnisse nach 100 Micra®-Implantationen

H. Blessberger, A. Kypta, J. Kammler, D. Hrnčić, T. Lambert, A. Nahler, S. Schwarz, C. Reiter, S. Hönig, K. Saleh, D. Kiblböck, J. Kellermair, C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Hintergrund Patienten mit einer Indikation zur VVI-Schrittmacher-implantation (v. a. aufgrund höhergradiger AV-Blockierungen bei Vorhofflimmern oder eines Sick-Sinus-Syndroms) können neuerdings auch mit einem sondenlosen Schrittmachersystem versorgt werden. Im Gegensatz zu einem konventionellen System bietet der sondenlose Schrittmacher den potenziellen Vorteil einer geringeren Inzidenz von Schrittmacher-assoziierten Komplikationen. Diese können bei konventionellen Systemen in einem Zeitraum von 5 Jahren nach Implantation bis zu 20 % betragen und umfassen unter anderem Sondenbrüche, Sondendysfunktionen, Tascheninfektionen oder Sondeninfektionen mit Endokarditis. Durch transfemorale Implantation fallen auch Implantations-assoziierte Komplikationen wie Pneumothorax, Hämatothorax oder Taschenhämatome weg. Allerdings birgt die femorale Implantation auch eigene Risiken wie Wundinfektionen oder Leistenhämatome. Ziel unserer Erhebung war es, die Daten unseres Zentrums nach den ersten 100 Implantationen zu evaluieren.

Methoden Es wurden alle Patienten erfasst, die an unserem Zentrum einen sondenlosen Schrittmacher seit der ersten Implantation weltweit im Dezember 2013 erhalten haben. Alle Micra®-Schrittmacher wurden transfemoral in Sedoanalgesie von 2 erfahrenen interventionellen Kardiologen implantiert. Der Wundverschluss in der Leiste erfolgte mittels Tabaksbeutelnaht. Geräteparameter und Komplikationen wurden bei der Implantation sowie im Verlauf des ersten Jahres nach Implantation (3- und 12-Monats-Kontrolle) erhoben.

Resultate Zwischen Dezember 2013 und Juni 2016 wurden 100 sondenlose Schrittmacher an unserem Zentrum implantiert (Alter $80,1 \pm 7,1$ Jahre, 56 % männlich, 77 % wegen höhergradiger AV-Blockierungen, 6 % bei Linksschenkelblock und AV-Block I nach transfemoralem Aortenklappenersatz, 17 % bei Sick-Sinus-Syndrom). Bei 5 Patienten wurde der Micra® nach einer Infektion eines konventionellen Schrittmachersystems eingebaut. Lediglich eine Implantation musste aufgrund eines Perikardergusses abgebrochen werden. Sonst traten keine periinterventionellen Komplikationen auf. Die durchschnittliche OP-Zeit betrug 39 ± 17 min. mit einer Durchleuchtungszeit von 7 ± 5 min. Für 78 Patienten war ein 3-Monats-Follow-up bzw. für 51 ein 12-Monats-Follow-up verfügbar. Während des Beobachtungszeitraums verstarben 10 Patienten (Todesursachen: 7× dekompensierte Herzinsuffizienz, 1× Malignom, 1× akutes Nierenversagen, 1× akuter Myokardinfarkt). Es traten keine Schrittmacher-assoziierten Fehlfunktionen auf. Im Laufe des Follow-up kam es zu einem signifikanten Anstieg des R-Wellen-Sensings sowie zu einer signifikanten Abnahme von Impedanz und Reizschwelle (Sensing: $10,4 \pm 4,5$ mV auf $15,8 \pm 4,5$ mV nach 12 Monaten, $p = 0,0001$, Reizschwelle: $0,59 \pm 0,83$ V auf $0,54 \pm 0,23$ V nach 12 Monaten, $p = 0,006$, Impedanz: $678 \pm 178 \Omega$ auf $588 \pm 98 \Omega$ nach 12 Monaten, $p < 0,00001$).

Diskussion In der alltäglichen klinischen Anwendung erwies sich der sondenlose Schrittmacher als effektiv und sicher mit einer niedrigen Rate an Komplikationen. Bisher konnte kein infiziertes sondenloses Schrittmachersystem beobachtet werden.

Is there a Difference in Outcome in Patients Undergoing Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation as 1st- vs 2nd-Line Treatment?

J. Ebner, M. Manninger, D. Zweiker, B. Mastnak, E. Bisping, P. Lercher, R. Riedlbauer, B. Rotman, H. Brussee, D. Scherr
Division of Cardiology, Medical University of Graz

Background Catheter ablation of atrial fibrillation (AF) is an established 2nd-line therapy (after failed antiarrhythmic drug treatment) for patients with symptomatic paroxysmal AF. According to the latest ESC guidelines, AF ablation may be considered in highly symptomatic, low-risk patients as a 1st-line therapy option.

The fact that AF is steadily progressing over time indicates, that patients who receive catheter ablation as a consequence of failed antiarrhythmic drug treatment (and therefore at a later time point) might be potentially sicker compared to the 1st-line therapy collective, which could result in a worse outcome of catheter ablation in the 2nd-line therapy group.

Our study investigated whether an earlier ablation approach may result in improved sinus rhythm maintenance after ablation.

Objectives To test whether there is a difference between the outcome of AF ablation as a 1st- and a 2nd-line therapy in patients with paroxysmal AF.

Methods A total of 113 patients with paroxysmal AF were included in the study (age 53 ± 12 ; 24% female) and were split up into a 1st- and a 2nd-line ablation group. Success was defined as the absence of documented episodes of AF lasting > 30 seconds during the follow-up time by means of serial ECG and Holter monitoring at 3, 6 and 12 months and at 6 months intervals thereafter. Statistical analysis was performed for single and multiple procedural successes.

Results Overall, 122 AF ablation procedures were performed in these 113 AF patients (1.1 ± 0.4 /patient). 54 patients received 1st-line AF ablation and 59 patients underwent 2nd-line AF ablation after a failed trial of antiarrhythmic drugs. There was no difference in baseline characteristics such as age, gender, structural heart disease, AF duration, LA size, or LVEF between groups. The median follow up time was 321 (91; 1042) days in the 1st-line group vs. 318 (93; 842) days in the 2nd-line group ($p = n. s$).

There was no significant difference in arrhythmia-free survival between those patients who received AF ablation as a 1st- or those who received AF ablation as a 2nd-line therapy both in single procedure outcome and in multiple procedure outcome (success rate with antiarrhythmic drugs 82% in the 1st-line group vs. 81% in the 2nd-line ablation group; Log rank test $p = 0,75$; success rate off antiarrhythmic drugs 64% in the 1st-line group vs. 55% in the 2nd-line ablation group; Log rank test $p = 0,97$).

Summary/Conclusion Success of AF ablation does not seem to differ between patients who receive AF ablation as a 1st-line therapy and patients who receive AF ablation as a 2nd-line therapy. Based on these data, a trial of antiarrhythmic drug therapy before AF ablation may be justified in the majority of patients with symptomatic paroxysmal AF eligible for rhythm control.

Thrombektomie ohne Bridging-Lyse: Eine retrospektive Analyse aus dem Thrombektomie-Netzwerk Oberösterreich 2011–2014 bei Patienten mit Kontraindikation für i.v. tPA-Behandlung

H.-P. Haring¹, M. Baumgartinger¹, J. Trenkler², K. Nußbaumer², M. Sonnberger², D. Csillag², M. S. Stockinger¹, T. von Oertzen¹

¹Neurologische und ²Radiologische Abteilung, Neuromed Campus, Kepler Universitätsklinikum Linz

Hintergrund Routinemäßig wird derzeit die Thrombektomie (TE) nach vorausgegangener i.v. Gewebe-Plasminogenaktivator- (tPA-) Behandlung durchgeführt. Unklar ist, ob eine alleinige TE gleich effizient und sicher ist.

Fragestellung Unterscheiden sich Sicherheit und Outcome bei Patienten mit alleiniger TE im Vergleich zu einer kombinierten tPA- und TE-Behandlung?

Methoden Retrospektive Analyse aus dem TE-Netzwerk OÖ. Zwischen 2011 und 2014 wurden 289 Patienten thrombektomiert und in 2 Kohorten gegliedert:

Kohorte TE+ = TE mit tPA (n = 220; 76,1 %)
Kohorte TE- = TE ohne tPA (n = 69; 23,9 %)

Statistik Chi-Quadrat-Test und T-Test

Erhobene Parameter

- Klinisches Outcome
 - mRS (mod. Rankin-Skala) bei Aufnahme, Entlassung, 3 Monate
 - NIHSS („National Institute of Health Stroke Scale“) bei Aufnahme, Entlassung
- Radiologisches Outcome
 - TICI- („thrombolysis in cerebral infarction“-) Score
- Sicherheits-Outcome
 - Intrazerebrale Blutung (ICH) bei Entlassung, extrakranielle Blutung, Gefäßverletzungen der Leiste, Gefäßdissektion

Ergebnisse

Tabelle 1: H.-P. Haring et al. Studienpopulation

	Alter	NIHSS median bei Onset
alle	69,2	17
TE-	68,7	15
TE+	69,6	17

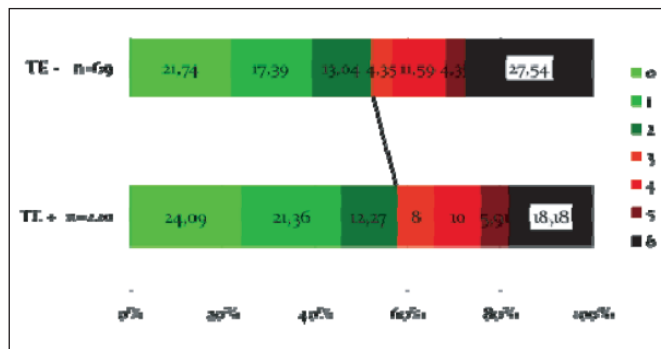


Abbildung 1: H.-P. Haring et al. Klinisches Outcome. (Shiftanalyse mRS nach 3 Monaten; statistisch nicht signifikant)

Tabelle 2: H.-P. Haring et al. Radiologisches Outcome

TICI 2b-3	%
alle	87,1
TE-	83,1
TE+	88,1

Tabelle 3: H.-P. Haring et al. Sicherheits-Outcome

Komplikation %	ICH	Bltg. extrakraniell	Gefäßverletzung Leiste	Dissektion
TE-	14,5	4,4	1,5	2,9
TE+	12,7	6,4	1,4	3,2

ICH: intrazerebrale Blutung

Schlussfolgerungen Zwischen den beiden Studienkohorten TE+ und TE- ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Sicherheit und Outcome. Eine tendenziell höhere Mortalität und geringere Rekanalisation in der TE-Gruppe erreichte kein statistisches Signifikanzniveau, wobei die Fallzahl berücksichtigt werden muss. In unserer Kohorte war für Patienten mit Kontraindikation zur Thrombolyse die alleinige Thrombektomie eine gleichwertige Therapieoption.

Todesursachenanalyse von Patienten nach interventioneller ungeschützter Hauptstammintervention – ein retrospektives Langzeit-Follow-up

D. Hrnčic, H. Blessberger, J. Kammler, S. Schwarz, J. Starnawski, A. Kypita, T. Lambert, A. Nahler, C. Reiter, D. Kiblböck, K. Kerschner, M. Grund, C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Hintergrund Gerade bei älteren Patienten mit einer Hauptstammstenose ist eine interventionelle Sanierung aufgrund meist zahlreicher Komorbiditäten und folglich erhöhtem perioperativen Risiko attraktiv. Das wird auch von den aktuellen Guidelines befürwortet. Wir evaluierten, ob alle Patienten, unabhängig vom Lebensalter, in gleicher Weise von diesem Eingriff profitieren und an welchen Erkrankungen die Patienten letztendlich versterben.

Methoden Daten aus dem UNPROTECTED Left Main- (UNPROLEMA-) Register des Kepler Universitätsklinikums von Patienten, die sich zwischen 11/2002 und 12/2013 einer ungeschützten Hauptstammintervention unterzogen haben, wurden analysiert.

Die Follow-up-Daten wurden mittels Durchsicht der verfügbaren Krankengeschichten, eines strukturierten Telefoninterviews sowie mittels Anfragen beim Meldeamt erhoben. Die Gesamtsterblichkeit und das Auftreten von Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE) wurde mittels Kaplan-Meier-Analysen – stratifiziert für die Altersquartilen – evaluiert. Als MACCE wurden folgende Ereignisse klassifiziert: STEMI, NSTEMI, aortokoronare Bypassoperation, Re-Intervention im Zielgefäß, TIA/Insult und Tod jedweder Ursache. Der Log-rank-Test wurde zur Evaluierung eines statistisch signifikanten Unterschiedes herangezogen. Die Todesfälle wurden nach Ursachen aufgeschlüsselt.

Resultate Von den 256 untersuchten Patienten mit ungeschützten Hauptstamminterventionen verstarben insgesamt 89 (34,8 %) im Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren.

Das mittlere Alter war bei $71,0 \pm 10,4$ Jahre (Altersquartilen: Q1 bis 63,1, Q2 bis 73,3 Jahre, Q3 bis 79,0 und Q4 > 79,0 Jahre). Die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse zeigte einen signifikanten Anstieg der Mortalität mit steigender Altersquartile ($p < 0,001$).

Von den 256 Patienten konnten 12 Patienten nicht nachverfolgt werden, wobei anhand der Meldeamtsanfragen erhebbar war, dass diese nicht verstorben waren. Diese wurden von der Analyse der MACCE-Daten ausgeschlossen.

Von den verbliebenen 244 Patienten betrug die mediane Follow-up-Zeit 4,1 Jahre (IQR: 2,0–7,0; Spannweite 0–2). Die Kaplan-Meier-Analyse konnte einen statistisch signifikanten Anstieg der MACCE-Rate mit steigender Altersquartile zeigen ($p = 0,005$). In einem multivariaten Cox-Regressionsmodell zeigte sich nach Adjustierung für potentielle Confounder wie linksventrikuläre Auswurfraction, Diabetes mellitus und glomeruläre Filtrationsrate eine Hazard-Ratio von 1,3 für das Auftreten von MACCE pro Anstieg einer Altersquartile (95%-CI: 1,06–1,65; $p = 0,014$).

Die Auswertung der Todesursachen ergab, dass 56 Patienten (62,9 %) an kardialen Erkrankungen verstorben sind und 33 (37,1 %) der Patienten an nicht-kardialen Ursachen. Sechs Patienten verstarben an einer malignen Erkrankung (6,7 %), 4 an neurologischen Ursachen (4,5 %), 8 im Rahmen einer Infektion (9,0 %), 4 an einem Trauma (4,5 %) und 11 an anderen oder unbekannten Ursachen (12 %). Von den 7 Patienten (2,7 %), die im Rahmen des Indexaufenthaltes verstarben, erfolgte bei 3 die Hauptstammrevascularisation aufgrund eines STEMIs (einmal in kardiogenen Schock), ein Patient verstarb an einer dekompensierten Herzinsuffizienz und 3 an einer Stentthrombose.

Diskussion MACCE-Raten und Mortalitätsrisiko nach ungeschützter Hauptstammintervention steigen in Abhängigkeit vom Alter des Patienten trotz niedriger intraprozeduraler Mortalität an. Etwa 2/3 aller Patienten verstarben nach Hauptstammintervention an kardialen Ursachen.

Diastolic Retrograde Flow in the Descending Aorta by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging for the Quantification of Aortic Regurgitation

A. A. Kammerlander, M. Wiesinger, F. Duca, S. Aschauer, C. Zotter-Tufaro, M. L. Schwaiger, R. Badre-Eslam, B. A. Marzluf, P. E. Bartko, D. Bonderman, J. Mascherbauer
Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Background Echocardiography is the standard method for quantification of aortic regurgitation (AR). However, accurate estimation of the severity of AR by echo may be challenging due to inherent limitations of applied methods. Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) has recently been advertised as an accurate method for AR quantification, irrespective of acoustic windows.

The present prospective study sought to evaluate the usefulness of CMR for the quantification of AR.

Methods and Results 206 consecutive patients (30% female, 55 ± 21 years old) with varying degrees of AR by echocardiography (83 mild, 52 moderate, and 35 severe, 36 with inconclusive echocardiographic results – “moderate to severe” AR) were invited to undergo CMR within 4 weeks. CMR consisted of standard protocols including phase-contrast velocity-encoded imaging for measurement of regurgitant volume (RegV), and regurgitant fraction (RegF) at the sinutubular junction, and assessment of holodiastolic retrograde flow (HRF) in the descending aorta.

Severe AR was defined as the presence of HRF in the descending aorta by CMR.

Left ventricular (LV) volumes by CMR significantly increased with increasing AR severity by echo (LV end-diastolic volume/body surface area: mild: 77 ± 24 ml/m², moderate: 96 ± 28 ml/m², “moderate to severe”: 106 ± 43 ml/m², severe: 124 ± 34 ml/m²; $p < 0.001$), as did RegV (mild: 6 ± 15 ml, moderate: 15 ± 17 ml, “moderate to severe”: 23 ± 20 ml, severe: 48 ± 27 ml; $p < 0.001$) and RegF at the sinutubular junction (mild: 7 ± 15%, moderate: 14 ± 15%, “moderate to severe”: 22 ± 17%, severe: 35 ± 15%; $p < 0.001$).

Among the 135 patients with non-severe AR by echo, 11 (8%) had HRF by CMR, indicating severe AR.

Among the 35 patients with severe AR by echo, 12 (34%) did not show HRF by CMR, suggesting overestimation of AR severity in these patients.

In patients with inconclusive echo results, 42% had HRF in the descending aorta, indicative for severe AR.

Presence of HRF by CMR was associated with significantly higher RegF at the sinutubular junction (10 ± 12% vs 37 ± 19%, $p < 0.001$) and more dilated LVs (86 ± 28 ml/m² vs 124 ± 41 ml/m²; $p < 0.001$).

Conclusion Quantification of AR by CMR is feasible and highly reproducible. HRF in the descending aorta by CMR is an easy marker that helps to distinguish between severe and non-severe AR.

Echocardiographical Coronary Flow Reserve Measurement (CFR) in acute (Peri-) Myocarditis

J. Kellermair, D. Kiblböck, J. Kammler, S. Schwarz, C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Background In the present pilot study we aimed to evaluate echocardiographical CFR in a small group of patients with diagnosis of acute (peri-) myocarditis, which has not been described in literature before. We assumed that CFR is reduced in the setting of acute (peri-) myocarditis (due to inflammatory mediated endothelial cell dysfunction) and will return to normal values after complete recovery after 3 months. CFR is defined as the ratio between peak diastolic coronary blood flow corresponding to flow autoregulation plateau at rest (PDV1) and peak diastolic coronary blood flow after maximal vasodilatation with adenosine (PDV2) with normal values ranging from PDV2/PDV1 > 2.

Methods In patients with acute (peri-) myocarditis (n = 3) CFR was assessed at baseline and at 3 months follow-up. CFR was echocardiographically assessed by color-doppler-guided (color doppler velocity 10–30 cm/s; color frame rate: 20–40) pulsed-wave doppler (PW-doppler; sample volume 15 mm) of the mid to distal segment of the left anterior descending artery (LAD). At rest, peak diastolic velocity (PDV1) was measured. Hyperemic coronary flow was triggered by infusion of adenosine (140 µg/kg/min) and PDV2 was measured during hyperemia.

Results At baseline CFR was reduced (mean PDV2/PDV1 = 1,4) compared to follow-up CFR (mean PDV2/PDV1 = 2,6). The difference was driven by a lack of adenosine-induced vasodilatation at baseline (mean PDV2 baseline = 0,6m/s vs. mean PDV2 follow-up = 1,9 m/s). The finding indicates a reduced coronary vasodilator capacity at baseline due to inflammatory affection of the coronary microvasculature.

Conclusion CFR is reduced in the acute setting of (peri-) myocarditis and recovers after 3 months. CFR should be evaluated in higher sample size studies.

Unrepaired Tetralogy of Fallot with Major Aortopulmonary Collateral Arteries Arising from a Left Brachiocephalic Trunk in a 52 year old Female

J. Kellermair, B. Wichert-Schmitt, K. Akbari, C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Background Severe unrepaired congenital heart defects in adults are rare in countries with developed pediatric health systems. However, this medical topic has become of growing interest as the number of refugees is raising worldwide.

Case Report A 52 year-old-female refugee (who had given birth to 3 children) presented with mild dyspnoea, cyanotic lips and an arterial oxygen saturation of 82%. Her past medical history was only significant for a syncope without prodromal symptoms a few years ago. Laboratory results were normal except an elevated NT-proBNP level of 4151 pg/mL.

Transthoracic echocardiography showed a perimembranous ventricular septum defect (VSD), an overriding aorta, right-sided aortic arch, right ventricular (RV) hypertrophy and pulmonary atresia (PA).

Cardiac magnetic resonance angiography (A/B) and computed tomography (C/D) confirmed the diagnosis of PA with VSD and showed an isolated vascular structure with a diameter of 21 mm arising from a left-sided brachiocephalic trunk (BCT) supplying blood to the complete left lung as well as the right lower and right upper pulmonary lobe through a complex vascular collateral network (G). Analysis of a 3D printed cardiac model (E/F; printer: ZPrinter 650, 3D Systems, Rock Hill, USA; software: Mimics 19.0, Materialise, Leuven, Belgium) contributed to identify the correct anatomy of the pulmonary circulation: The middle lobe of the right lung showed retrograde blood supply by the left pulmonary artery (via confluent right pulmonary artery). The left pulmonary artery received the blood from a peripheral left-sided collateral artery that did not feature anatomical characteristics of a persistent ductus arteriosus (PDA). The arterial network showed dilatations and calcifications as signs of pulmonary vascular remodeling.

Conclusion In this palliative situation the patient was scheduled for frequent follow-up at our outpatient clinic without any drug treatment.

Endothelial and Platelet derived Microparticles in Patients undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)

M. Lichtenauer¹, C. Jung², H.-R. Figulla³, B. Wernly⁴, S. Eder¹, C. Edlinger¹, C. Reiter⁴, B. Goebeß, M. Förster³, U. C. Hoppe¹, A. Lauter⁵

¹Universitätsklinik für Innere Medizin II, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg, Österreich; ²Abteilung für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf; ³Abteilung für Kardiologie, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Thüringen, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Deutschland; ⁴Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz, Österreich; ⁵Medizinische Klinik für Kardiologie, Charité Centrum Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin, Berlin, Deutschland

Introduction Degenerative severe aortic stenosis (AS) is the most frequent form of acquired valvular heart disease worldwide. AS is known to entail endothelial dysfunction caused by increased mechanical shear stress leading to elevated circulatory levels of microparticles. Endothelial and platelet microparticles (EMP and PMP) are small vesicles that originate from activated cells and thrombocytes. The hypothesis of our study was to evaluate whether transcatheter aortic valve implantation (TAVI) procedure would elicit beneficial effects on endothelial function by reducing circulating EMP and PMP.

Materials and Methods 92 patients undergoing TAVI procedure for severe AS were included in this study. Samples were obtained at each visit before TAVI and after 1 week, 1, 3 and after 6 months. The collected samples were stained with antibodies against CD31, CD42b, CD62E and Annexin in order to analyze circulatory levels of CD31+/Annexin+, CD31+/Annexin-, microparticles using flow cytometry.

Results Clinical and functional results after TAVI procedure were good as shown by significantly reduced V_{max} , MPG and PPG ($p < 0.001$). Also a slight improvement in ejection fraction was documented during follow-up, from 55.9% (± 18.4 SD) before TAVI to 62.6% (± 14.3 SD) after 6 months ($p < 0.01$).

CD62E+ EMP concentration before TAVI was 21.11% ($\pm 6.6\%$ SD) and declined to 20.99% ($\pm 6.8\%$ SD) after 1 week, to 16.63% ($\pm 5.4\%$ SD, $p < 0.0001$) after 1 month, to 17.08% ($\pm 4.6\%$ SD, $p < 0.0001$) after 3 months and to 15.94% ($\pm 5.4\%$ SD, $p < 0.0001$) after 6 months (Fig. 2). CD31+/CD42b-, CD31+/Annexin+/-EMP remained unchanged.

Furthermore, pre TAVI levels of CD31+CD42b- and CD31+ Annexin-correlated with maximum velocity (0.258 and 0.245, $p < 0.05$), mean pressure gradient (0.301 and 0.288; $p < 0.01$) and peak pressure gradient (0.230 and 0.219; $p < 0.05$). CD62E+ EMP and CD31+CD42b+ PMP correlated with EF (0.228 and 0.248; $p < 0.05$).

Conclusions Apart from a procedure related improvement in echocardiographic parameters, TAVI procedure also led to amelioration in endothelial dysfunction as shown by a decline in CD62E+ EMP. The reduction in transvalvular pressure gradients with less hemodynamic

shear stress seems also to have beneficially affected endothelial homeostasis.

As the shedding of microparticles is also associated with systemic inflammation and endothelial activation, a vicious circle of hemodynamic shear stress and endothelial dysfunction is present in the pathophysiological setting of AS. It was shown that inflammation might play a fundamental part in the progression of degenerative AS and microparticles also seem to play a role as signaling factors within the vascular compartment mediating inflammation, angiogenesis and coagulation. As levels of CD62E+ EMP were significantly reduced during follow-up, one could argue that one factor for the progression of vascular dysfunction was taken out of the equation, thusly leading to an improvement in endothelial function.

Case Report of a Clopidogrel-Resistant Patient with Giant Thrombotic Saphenous Vein Graft Bypass Aneurysms

C. Reiter, B. Wichert-Schmitt, J. Kammler, T. Lambert, H. Blessberger, D. Kiblböck, C. Steinwender

Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Case Report A 65-year-old multimorbid patient was referred to our department due to an incidental finding of two aneurysmatic saphenous vein coronary artery bypass grafts (SVG). At the age of 39, he had undergone surgery with a LIMA-to-LAD- as well as a SVG-to-RCA- and SVG-to-LCX-bypass due to acute myocardial infarction. At the age of 58, after percutaneous coronary intervention of a 90% stenosis of the SVG-to-LCX-bypass he was put on clopidogrel and aspirin. However, he autonomously stopped his aspirin intake.

Upon admission, the patient was widely symptom free. A cardiac CT scan revealed total obliteration of the SVG-to-LCX-bypass with a thrombosed aneurysm up to a diameter of 6.6 cm as well as a massively degenerated SVG-to-RCA-bypass with a thrombosed aneurysm up to a diameter of 2.8 cm. Both aneurysms did not compress any relevant structures.

Coronary angiography confirmed complete obstruction of the SVG-to-LCX-bypass and reduced blood flow (TIMI II) in the SVG-to-RCA-bypass, whilst showing good collateralization. Due to the reasons stated in the discussion, we opted for a conservative approach. However, we recommended another cardiac CT scan in 6 months to rule out further progression.

Interestingly, after several days of controlled intake of clopidogrel, a VerifyNow-P2Y₁₂-assay revealed a platelet inhibition rate of 0%. Since the patient strictly refused intake of aspirin, we decided switching to prasugrel. Subsequent reevaluation confirmed adequate response with a rate of 71%.

Discussion We opted for a conservative approach, due to the lack of symptoms and the high surgical risk based on the patient's multimorbidity. Considering the total obliteration of the SVG-to-LCX-bypass aneurysm and the subtotal obliteration of the SVG-to-RCA-bypass aneurysm with reduced blood flow, we estimated the risk of rupture to be low. In addition, due to good collateralization, we did not calculate a relevant extent of myocardial infarction in consequence of a potential total obliteration of the described bypass graft.

Considering that our patient was diagnosed with clopidogrel resistance, earlier evaluation of platelet inhibition might have prevented stent thrombosis. High prevalence of hyporesponsiveness to antiplatelet therapy has been demonstrated, especially when using clopidogrel, and adequate response can be achieved by an increased aspirin dose and/or changing to prasugrel or ticagrelor. Accordingly switch of antiplatelet agents did lead to adequate platelet inhibition in our patient. Therefore, a tailored approach might be a potential suitable option to improve the clinical outcome.

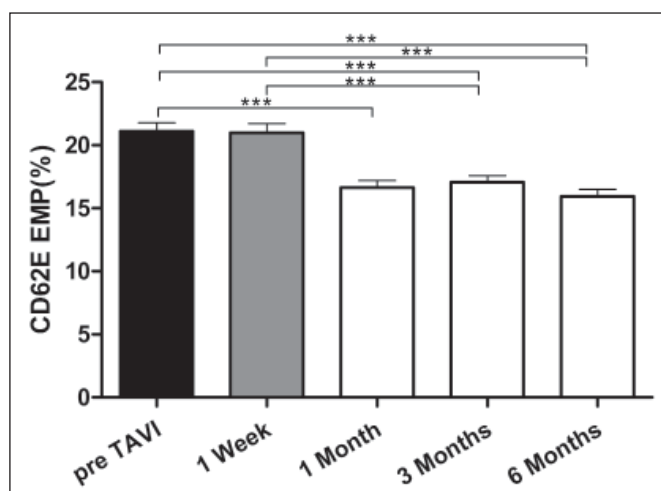


Figure 2. M. Lichtenauer et al.

Proposal for a Novel Definition of “Ideal Response” to Renal Denervation and Analysis of the Optimal Length of Follow-Up

C. Reiter, T. Lambert, A. Nahler, C. Sautner, M. Grund, V. Gammer, C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Introduction Renal denervation (RDN) has shown to be an effective treatment option for patients suffering from resistant arterial hypertension in numerous unblinded clinical trials. However, as the randomized sham-controlled Symplicity HTN-3 trial had failed to achieve its primary efficacy endpoint, studies like the Spyral HTN Global Clinical Trial were designed to address possible confounding factors like drug changes and adherence as well as patient population and procedural variability.

In this regard, the definition of response to treatment is crucial for the evaluation of the effect of RDN. In previous clinical trials, adequate response was defined as a reduction of the mean systolic ambulatory blood pressure of more than 5 mmHg at merely a single follow-up point after 6 months.

As it was observed that patients fulfilling these criteria showed increased blood pressure levels at other time points of follow-up, this approach may not reflect sustained blood pressure reduction. Therefore, we redefined the criteria for ideal responders and tried to evaluate the optimal duration of follow-up after RDN.

Materials and Methods Patients with resistant hypertension, which was defined as a mean systolic office BP > 160 mmHg after 3 measurements, were treated with RDN.

All patients had to be on at least three antihypertensive drugs including one diuretic and secondary causes of hypertension were ruled out prior to the procedure.

For RDN, the Symplicity Flex™-RDN Catheter (Medtronic Inc.) was used. Depending on renal artery anatomy, a maximum of 10 ablations were performed in each renal artery. The individual blood pressure course after RDN was monitored by scheduled follow-up visits after 3, 6, 12 and 24 months. At all visits including baseline, ambulatory blood pressure measurement (ABPM) was performed.

According to the assumption that an ideal responder should have lowered blood pressure levels at every visit after RDN, ideal response was defined as a sustained reduction of the mean systolic blood pressure of at least 1 mmHg at each follow-up-visit compared to baseline levels. The number of patients fulfilling this definition was obtained by analyzation of their individual blood pressure course in order to evaluate the rate of sustained blood pressure reduction as well as to assess the optimal duration of follow-up necessary for the proposed novel definition of ideal responders.

Results We investigated the effects of RDN on blood pressure levels in 42 patients suffering from resistant hypertension. 11 of these patients were excluded after baseline ABPM had revealed pseudo-resistance with a mean systolic blood pressure < 130 mmHg. By consideration of the proposed novel definition of “ideal response”, 12 of 31 patients (38.7%) could be classified as ideal responders after 24 months. In this collective, there was a significant mean systolic blood pressure reduction at all follow-up points (3M: -21.4 mmHg; $p < 0.01$; 6M: -15.8 mmHg; $p < 0.01$; 12M: -19.9 mmHg; $p < 0.01$; 24M: -22.8 mmHg; $p < 0.01$). Of the 13 patients that could be classified as ideal responders after 12 months, 12 patients (92.3%) fulfilled the criteria with a sustained blood pressure reduction after 24 months.

Discussion As more than 90% of all patients undergoing RDN that met the definition of “ideal response” after 12 months were also ideal responders after 24 months, a follow-up period of 12 months seems to be adequate to confirm sustained blood pressure reduction.

Subcutaneous Absorbable Double Purse-String Suture for Femoral Vein Access Site Closure in Leadless Cardiac Pacemaker Implantation

S. Schwarz, A. Kypta, K. Saleh, H. Blessberger, J. Kammler, S. Hönig, T. Lambert, J. Kellermair, D. Kiblböck, C. Reiter, A. Nahler, C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Background Leadless cardiac pacemakers (LCP) require large-caliber venous introducer sheaths for device placement. The sheath size of the Micra™ Transcatheter Pacing System (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) is 23 French (F) inner diameter and 27 F outer diameter. Common access site complications are hematomas, pseudoaneurysms and arterio-venous fistulas. Complete and secure closure of the venous access is an important step at the end of the procedure.

Methods After venous puncture and skin incision, two subcutaneous purse-string sutures were prepared for groin closure, using Novosyn® 3.0 (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany), a medium-term absorbable suture consisting of Polyglactin 910. Groin complications were evaluated during hospital stay, after 4 weeks and 3 months.

Results Between December 2013 and February 2016, 83 patients received a LCP. In 29 (34.9%) patients an unfractionated heparin bolus (UFH 4362 ± 1109 units) was given at the beginning of the procedure. 23 (27.7%) patients were on phenprocoumon in therapeutic range (INR 2.14 ± 0.41) and 10 (12%) patients on phenprocoumon not in therapeutic range (INR 1.84 ± 0.32). Access site complications occurred in 3 (3.6%) patients, 2 (2.4%) groin hematomas and one (1.2%) arterio-venous fistula. After 4 weeks, both hematomas resolved spontaneously and the fistula was not detectable by ultrasound anymore.

Conclusion Subcutaneous absorbable double purse-string suture closure is a simple, safe and cost-effective method to achieve appropriate hemostasis after removal of large-caliber venous sheaths as used in LCP implantation.

Procedure Time, Fluoroscopy Time and Deployment Rate in Leadless Cardiac Pacemaker Implantation: a 2-year Single-Centre Experience

S. Schwarz, C. Steinwender, K. Saleh, J. Kammler, H. Blessberger, T. Lambert, S. Hönig, D. Kiblböck, A. Nahler, J. Kellermair, C. Reiter, A. Kypta
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Introduction Leadless cardiac pacemaker (LCP) implantation represents a novel technique in cardiac pacing therapy when it comes to vascular access via large-caliber venous introducer sheaths, handling with the delivery system and deployment of the pacemaker itself. Procedure and fluoroscopy time as well as the deployment rate were evaluated to specify the expected learning curve.

Methods Between December 2013 to February 2016, a Micra™ Transcatheter Pacing System (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) was implanted in 84 patients. All implantations were evenly distributed between 2 operators who were selected via assessment centre and trained on animal models prior to the start of the LCP program. Our cohort was divided chronologically into four equal groups of 21 patients to compare differences between groups over time.

Results Mean procedure time was 43.4 ± 16.1 (group 1), 35.2 ± 12.1 (group 2), 41.8 ± 22.9 (group 3) and 36.6 ± 14.8 (group 4) minutes with a mean fluoroscopy time of 8.2 ± 6.4 , 6.0 ± 4.4 , 7.5 ± 6.0 and 7.2 ± 4.4 minutes, respectively. Kruskal-Wallis test showed no statistical significance between groups, neither for procedure time ($p = 0.170$) nor for fluoroscopy time ($p = 0.243$). This finding also applied to the deployment rate ($p = 0.756$), though it has to be pointed out that the interprocedural fluctuation range of deployment rate was high, ranging from 1–20 attempts. Mean deployment rate in the 4 groups was 1.9 ± 1.9 , 2.0 ± 1.7 , 2.8 ± 4.1 and 1.9 ± 1.8 .

Discussion High-level operator experience regarding handling with venous sheaths and suture techniques for groin closure as well as pre-

ceding training on animal models are considered influenceable factors. In contrast, considering our current experience, the deployment rate is an incalculable factor depending on individual anatomical conditions. A high interprocedural fluctuation range of deployment attempts can, in turn, influence procedure time and fluoroscopy time. The absence of the expected learning curve seems to have multifactorial causes. In our interpretation, a high-level operator experience plus the technical concept and practicability of the Micra™ TPS are the main contributing factors.

Effective Cerebrovascular Thrombectomy Requires Well Organized Structures – Real World Experiences of a Regional Stroke Network between 2012–2015

M. S. Stockinger¹, J. Trenkler², T. von Oertzen¹, K. Nussbaumer², M. Sonnberger², W. Schimetta³, A. C. Pereira⁴, G. Traxler¹, C. Dorminger¹, H.-P. Haring¹

¹Department of Neurology; ²Department of Radiology, Neuromed Campus;

³ASOKLIF, Department of Applied Systems Research and Statistics, Kepler University, Linz/Austria; ⁴Department of Neurology, St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London/UK

Background The objective of this study was to analyse the Neurothrombectomy Network registry of the Neuromed Campus (NMC) of the Kepler University Hospital in Linz (Austria). These data were compared to the results of recently published thrombectomy trials (MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA, SWIFT-PRIME and REVASCAT).

Patients and Methods We retrospectively studied 288 patients with acute large vessel ischemic stroke who underwent thrombectomy between January 2012 and December 2015 at the NMC in Upper Austria. The main outcome measures were modified Rankin Scale (mRS) 0–2, all-cause mortality and stroke- or thrombectomy-related mortality at discharge, as well as 90 days post discharge.

Results The median age was 70.4 years (IQR 59.9–76.7) and the median NIHSS at admission 17 (IQR 13–21). Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Scale 2b–3 Recanalization was achieved in 86.7%. 11.8% of the patients died in hospital and an additional 8.0% within 90 days after discharge. After 90 days, 55.6% had a mRS 0–2.

Conclusions These data suggest that the positive results of thrombectomy reported in several randomized controlled studies can be achieved in routine clinical practice. Therefore, the setting of an organized, regional stroke network proved an effective and appropriate method for delivering regional thrombectomy stroke treatment.

Blood Glucose Peaks are Associated with Increased both Intra-ICU and Long-Term Mortality in Non-Diabetic Patients with Myocardial Infarction

B. Wernly¹, M. Lichtenauer¹, M. Franz², M. Masyuk³, J. Muessig³, C. Reiter⁴, B. Kabisch², U. C. Hoppe¹, H. R. Figulla², M. Kelm³, C. Jung³

¹Department of Cardiology, Paracelsus Private Medical University, Salzburg, Austria;

²Department of Cardiology, University Hospital of Jena, Germany; ³Division of Cardiology, Pulmonology, and Vascular Medicine, University Duesseldorf, Germany;

⁴1st Medical Department – Cardiology, General Hospital Linz, Johannes Kepler University School of Medicine, Linz, Austria

Introduction Increased blood glucose levels at admission are associated with increased mortality in myocardial infarction patients. There is an ongoing debate whether increased glucose concentration constitutes an independent risk factor *per se* or if elevated blood glucose depicts only a severity parameter of illness. We therefore aimed to retrospectively analyze if blood glucose peaks are associated with both intra-ICU and long-term mortality.

Methods From 2006 to 2009 2034 patients (age 67.49 years +0.27 SEM; 1241 male; 271 patients suffering from type 2 diabetes [T2DM]) who were admitted because of myocardial infarction to our intensive care unit in a tertiary care hospital (University Clinic Jena) were retrospectively investigated in this study. Maximum blood glucose values were documented besides clinical and other laboratory

parameters. We performed multivariate cox regression analysis to investigate long-term mortality and chi-square test to evaluate short-term mortality.

Results ROC and “area under the curve” calculation to evaluate maximum blood glucose concentration for its prognostic relevance (AUC 0.662; 95%-CI: 0.64–0.69; $p < 0.001$) and to compare it with other tools for risk assessment like age (AUC 0.71; 95%-CI: 0.69–0.73; $p < 0.001$) were performed. Patients with a maximum blood glucose concentration above the by means of Youden Index calculated cut-off (8.6 mmol/l) showed markedly increased intra-ICU mortality (3.4% vs 12.5%; $p < 0.01$) and long-term mortality (HR 2.82; 95%-CI: 2.08–3.83; $p < 0.01$). Interestingly maximum blood glucose above the cut-off was associated with increased intra-ICU mortality only in patients without (3.1% vs 14.7%; $p < 0.01$) but not in patients with known T2DM (8.7% vs 5.6%; $p = n. s.$).

Regarding long-term mortality maximum blood glucose (alteration per unit in mmol/l) was associated with increased mortality (HR 1.1; 95%-CI: 1.07–1.23; $p < 0.001$). After correction for age at admission, sex, occurrence of arrhythmias, cardiac decompensation, sepsis, pneumonia, angina pectoris and presence of renal insufficiency and T2DM as well as maximum heart rate and maximum white blood count and highest lactate levels in a multivariate cox regression analysis ($n = 1182$) maximum blood glucose concentration remained predictive for mortality (HR 1.03; 95%-CI: 1.00–1.06; $p = 0.02$).

Conclusion Hyperglycemic derailment is associated with increased intra-ICU and long-term mortality in patients without T2DM suffering from myocardial infarction and remained associated with increased long-term mortality after correction in a multivariate analysis. Elevated maximum blood glucose concentration was only associated with increased intra-ICU mortality in patients indicating a role of adaptation and resistance to high glucose levels in patients suffering from diabetes. We therefore conclude that hyperglycemia might constitute an independent risk factor *per se* in patients suffering from myocardial infarction.

Analysis of Ambient Influences Affecting Paracrine Mediators in Clinical Trials of Stem Cell Therapy for Myocardial Infarction

B. Wernly¹, C. Edlinger¹, V. Paar¹, M. Leisch², S. Eder¹, C. Reiter³, U. C. Hoppe¹, M. Lichtenauer¹

¹Department of Cardiology, Clinic of Internal Medicine II; ²Department of Oncology, Clinic of Internal Medicine III, Paracelsus Medical University of Salzburg;

³1st Medical Department – Cardiology, General Hospital Linz, Johannes Kepler University School of Medicine, Linz

Background Contradictory results of large clinical trials of stem cell therapy in acute myocardial infarction (AMI) have impeded a wider clinical use. Whereas the REPAIR-AMI trial showed positive results, no relevant effects of stem cell administration were found in the ASTAMI-trial.

As signalling via paracrine factors in AMI has received more and more attention recently, we sought to compare processing protocols with special emphasis on paracrine factors such as Interleukin-8 (IL-8) and IL-6. It has also been shown that these mediators influenced angiogenesis after an ischaemic event. Many previous studies also focused on effects of IL-6 on intracellular signalling kinases being associated with ischemic conditioning and improving the cells tolerance against pro-apoptotic stimuli via STAT3, Erk1/2 and PI3K. However, only a transient peak in IL-6 or IL-8 concentrations seems to be cardioprotective in myocardial ischaemia. Chronically elevated levels lead to ongoing inflammation and fibrotic disorders and are associated with a worsened outcome.

Methods Bone marrow cells (BMC) and peripheral blood mononuclear cells were processed according to protocols used in the REPAIR-AMI and ASTAMI study. In short, mononuclear cells were obtained using density gradient centrifugation. Cells in the ASTAMI protocol were resuspended in sodium chloride solution supplemented with 20% of autologous plasma and were kept at 4, whereas in the REPAIR-AMI protocol cells were cultured in X-Vivo 10 medium supplemented with 20% serum at room temperature. IL-6 and IL-8

secretion was evaluated by ELISA. Effects of paracrine mediators on intracellular signaling factors in human cardiomyocytes were evaluated in Western Blots.

Results Supernatants of BMC processed in accordance with the REPAIR-AMI protocol evidenced higher levels of IL-6 and IL-8 (n = 9).

When incubating BMC at 37° Celsius and comparing the 2 study protocols, secretion of IL-6 and IL-8 further increased markedly (p = 0.007 and 0.03). Keeping cells at higher temperatures significantly boosted secretion of IL-6 and IL-8. Moreover, the use of autologous serum and X-Vivo medium was superior over reagents used in

the protocol of the ASTAMI study (NaCl and autologous plasma). Additionally, supernatants obtained using the REPAIR-AMI protocol led to increased phosphorylation of cardioprotective signalling kinases (Akt and Erk1/2).

Conclusions External influencing factors (higher temperature, use of a modern cell culture medium supplemented with serum) led to higher concentrations of paracrine mediators. These results could provide explanation for the superior results found in the REPAIR-AMI study. Based on these experimental results, protocols for stem cell handling could be further improved in order to increase the benefit for AMI patients by defining more refined protocols.

Autorenverzeichnis (nur Erstautoren)

B

Blessberger H. 289 (2×), 290

E

Ebner J. 290

H

Haring H.-P. 290

Hrcic D. 291

K

Kammerlander A. A. 292

Kellermair J. 288, 292 (2×)

L

Lichtenauer M. 293

O

Odeneg T. 288

R

Reiter C. 293, 294

S

Schwarz S. 294 (2×)

Stockinger M. S. 295

W

Wernly B. 288, 295 (2×)

EKG-Beispiel: Das EKG bei Morbus Fabry

D. Kiblboeck, C. Reiter, C. Steinwender

Aus der Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

■ Fallbericht

Ein 27-jähriger Patient wurde aufgrund eines pathologischen Langzeit-EKGs mit häufigen ventrikulären Extrasystolen mit Couplets sowie Pausen bis zu 3 Sekunden bei bekanntem Morbus Fabry zur kardialen Magnetresonanztomographie zugewiesen.

Im routinemäßig durchgeführten EKG zeigten sich typische EKG-Veränderungen wie bei Morbus Fabry (Abb. 1). Es fand sich eine Sinusbradykardie mit einer Herzfrequenz von 45 Schlägen pro Minute mit einer relativ kurzen PQ-Zeit von 152 ms bei kurzer P-Welle mit 80 ms. Der Sokolow-Lyon-Index ($S_{V1} + R_{V5}$) ergab einen positiven Befund mit 4,1 mV als Hinweis für eine Linksventrikelhypertrophie. Die QTc-Zeit war mit 335 ms ebenfalls relativ verkürzt.

In der kardialen Magnetresonanztomographie bestätigten sich die typischen Veränderungen eines Morbus Fabry mit einer konzentrischen Linksventrikelhypertrophie (interventrikuläres Septum 14 mm) sowie einem gering verdickten anterolateralen Papillarmuskel und einer flauen, intramuralen Kontrastmittelanreicherung im basalen inferolateralen Wandsegment (Abb. 2, 3).

Da der Patient von kardiopulmonaler Seite beschwerdefrei war – insbesondere bestanden keine Synkopen und er verspürte keine Palpitationen – wurde die bereits bestehende Enzymersatztherapie mit gewichtsadaptierter, intravenöser Gabe von Agalsidase alfa in 2-wöchigen Abständen fortgesetzt. Bei der Verlaufskontrolle nach 6 Monaten zeigten sich bei dem weiterhin asymptomatischen Patienten im Langzeit-EKG weniger ventrikuläre Extrasystolen sowie keine Couplets, Triplets oder ventrikuläre Salven. Die längste Pause dauerte 2,1 Sekunden.

■ Diskussion

Der Morbus Fabry ist eine seltene, genetisch determinierte lysosomale Speichererkrankung mit einem angeborenem Enzymmangel der α -Galaktosidase-A, bedingt durch eine Mutation des α -Galaktosidase-A-Gens auf dem X-Chromosom. Durch den Enzymmangel kommt es zu einer intrazellulären Einlagerung von Globotriaosylceramid, wodurch es auf zellulärer Ebene zu Proliferation, Inflammation und Apoptose kommt. Typische Symptome neben der oben beschriebenen Kardiomyopathie sind Akroparästhesien, Angiome, eine Cornea verticillata (= radspeichenartige Trübung der Hornhaut), gastrointestinale Beschwerden mit Übelkeit, Durchfall und Bauchschmerzen, Tinnitus, Hörverlust sowie eine

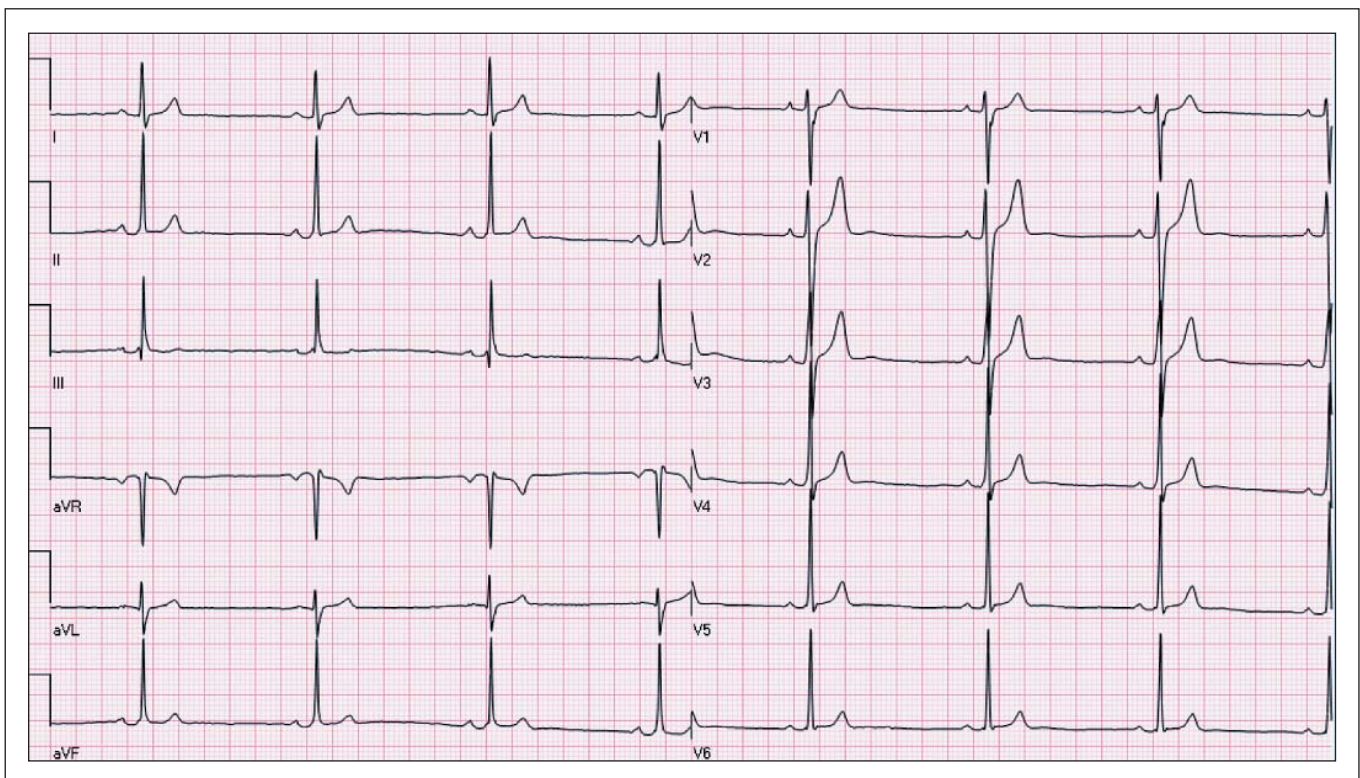


Abbildung 1: Typische EKG-Veränderungen bei Morbus Fabry: Sinusbradykardie, Herzfrequenz 45/min, Normaltyp, PQ-Zeit 152 ms, P-Welle 80 ms, Linksventrikelhypertrophie (Sokolow-Lyon-Index $S_{V1} + R_{V5} = 4,1$ mV), QTc 335 ms.



Abbildung 2: In der kardialen Magnetresonanztomographie zeigte sich im 4-Kammer-Blick eine konzentrische Linksventrikelhypertrophie (interventrikuläres Septum 14 mm) mit gering verdicktem anterolateralen Papillarmuskel.

progrediente Nierenbeteiligung mit Mikroproteinurie bis zum Nierenversagen, transitorische ischämische Attacken und Apoplex. Die Diagnose kann durch eine Enzymaktivitätsmessung der α -Galaktosidase-A und eine genetische Untersuchung bestätigt werden. Es besteht eine kausale Therapie mit einer intravenösen Enzyersatztherapie mit Agalsidase alfa bzw. beta in gewichtsadaptierter Dosis in 2-wöchigen Abständen [1].

Die typischen EKG-Veränderungen bei Morbus Fabry sind eine Sinusbradykardie, eine verkürzte PQ-Zeit durch eine kurze P-Welle sowie Zeichen der Linksventrikelhypertrophie mit Repolarisationsstörungen (T-Negativierungen) und eine verkürzte QT-Zeit. Darüber hinaus können bei Patienten mit Morbus Fabry Bradyarrhythmien bei Sinusknotenerkrankung und höhergradigem AV-Block mit der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation sowie paroxysmales Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien auftreten [2, 3]. Bei anhaltenden ventrikulären Arrhythmien ist eine ICD-Implantation indiziert. Die Ursache, warum es sowohl zu einer Verkürzung der AV-Zeit als auch zu einer verlängerten AV-Überleitung kommt, ist derzeit nicht geklärt. Es wird spekuliert, dass es möglicherweise frühzeitig zu einer Ablagerung von Globotriaosylceramid im AV-Knoten kommt, bevor sich

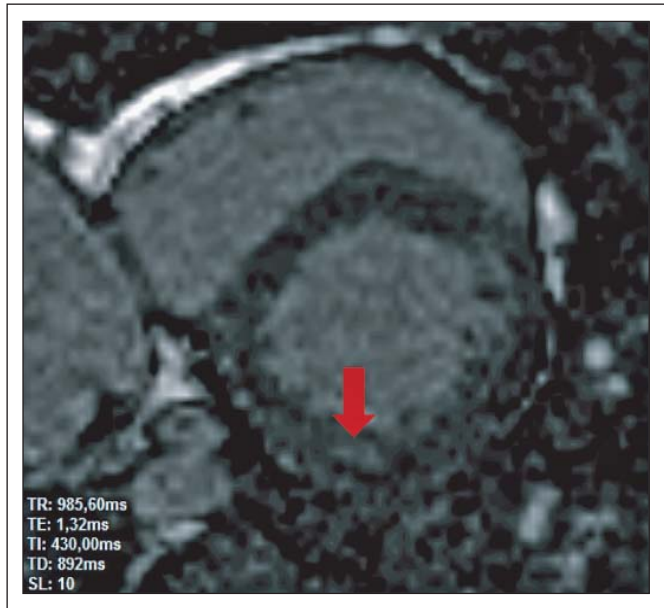


Abbildung 3: In den Spätaufnahmen nach Kontrastmittelgabe fand sich eine typische flau-e, intramurale Kontrastmittelanreicherung im basalen inferolateralen Wandsegment.

Ablagerungen im Myokard bilden, welche zu Hypertrophie, Proliferation und Fibrose im Myokard führen [2].

Rezente Studienergebnisse zeigen eine verbesserte Prognose bezüglich Nierenbeteiligung und Kardiomyopathie unter Enzyersatztherapie [4].

Literatur:

1. Weidemann F, Störk S, Sommer C, Üceyler N, Ertl G, et al. Morbus Fabry. *Kardiologie* 2014; 9: 265–75.
2. Namdar M. Electrocardiographic changes and arrhythmia in Fabry disease. *Front Cardiovasc Med* 2016; 3: 7.
3. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart* 2011; 97: 485–90.
4. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Metha A, et al. Fabry Outcome Survey Study Group. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015; 3: 21–7.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Daniel Kiblboeck

Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin
Med Campus III, Kepler Universitätsklinikum Linz
A-4020 Linz

Krankenhausstraße 9

E-Mail: daniel.kiblboeck@gmx.at



LEBENSZEIT BEWAHREN

REPLAGAL verringerte das Risiko für ein kardiales, zerebrovaskuläres oder renales Ereignis.*¹



REPLAGAL[®]
agalsidase alfa

MORBUS FABRY – EINE NEUE PERSPEKTIVE



* Nach 24-monatiger Therapie mit Replagal betrug die Wahrscheinlichkeit eines ersten kombinierten kardialen, zerebrovaskulären oder renalen Ereignisses etwa 16 % im Gesamtkollektiv und etwa 26 % bei männlichen Patienten. Wobei im unbehandelten Kollektiv betrug die Wahrscheinlichkeit eines ersten kombinierten Ereignisses etwa 45%.

¹ Beck M, et al. (2015). Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. Molecular Genetics and Metabolism Reports. 3. 21-27.

Echokardiographie aktuell: Univentrikuläres Herz



W. Weihs

Aus dem Echolabor des LKH Graz Süd-West

■ Anamnese

Ein 47-jähriger Patient kommt zu einer routinemäßigen Verlaufskontrolle in die kardiologische Ambulanz. Es ist ein angeborener Herzfehler mit einem „double inlet left ventricle“ mit einer Transposition der großen Arterien (TGA) ohne Obstruktion bekannt.

Aufgrund des komplexen Vitiums besteht eine chronische zentrale Zyanose mit Eisenmenger-Syndrom. Der Patient konnte trotz des angeborenen Herzfehlers seinen Alltag bisher gut bewältigen.

Derzeit befindet sich der Patient im NYHA-Stadium III, das heißt, er muss beim Stiegensteigen in jedem Stockwerk rasten. Aufgrund eines Hyperviskositätssyndroms werden in regelmäßigen Abständen Phlebotomien vorgenommen.

Klinisch physikalisch weist der Patient eine zentrale Zyanose mit Trommelschlegelfingern und Uhrglasnägeln auf. Auskultatorisch finden sich reine rhythmische Herztöne und ein unspezifisches Systolikum links parasternal.

Im EKG zeigen sich ein Sinusrhythmus 68/min, Rechtslagentyp, P-biatriale sowie ausgeprägte Erregungsrückbildungsstörungen mit tiefer T-Negativierung in den Ableitungen I, aVL und V₁–V₄ (Abb. 1).

■ Echokardiographie

Der echokardiographische Befund zeigt zunächst im parasternalen Längsschnitt einen normal großen linken Vorhof, eine morphologisch unauffällige Mitralklappe, einen hypertrophierten linken Ventrikel mit guter Pumpfunktion. Die Semilunarklappe (in diesem Fall die Pulmonalklappe) ist unauffällig. Ein rechter Ventrikel kommt in diesem Schnitt nicht zur Darstellung (Abb. 2). Erst in einem etwas modifizierten Längsschnitt ist ein anterior gelegener rudimentärer rechter Ventrikel zu erkennen (Abb. 3). In der kurzen Achse zeigen sich zwei Semilunarklappen mit regelrechter Funktion. Aufgrund der bekannten Transposition der großen Arterien liegt die Aortenklappe oberhalb der Pulmonalklappe (Abb. 4). Im apikalen Vierkammerblick ist eindeutig zu erkennen, dass nur ein Ventrikel (im vorliegenden Fall ein linker Ventrikel) vorhanden ist, in welchen beide Vorhöfe münden („double inlet

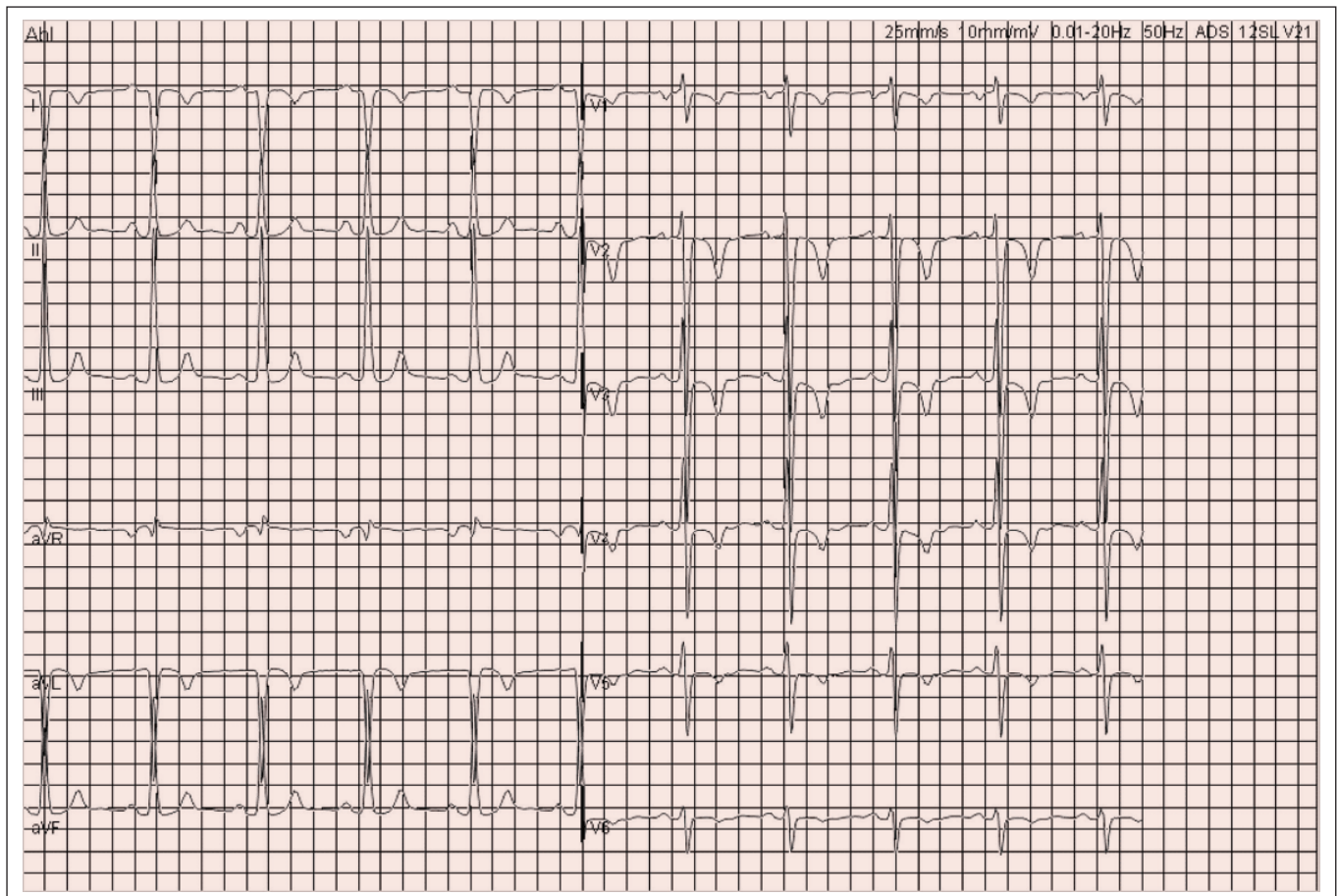


Abbildung 1: 12-Ableitungs-EKG



Abbildung 2: Parasternaler Längsschnitt. Hypertrophierter, gut kontraktile linker Ventrikel, unauffällige Semilunarklappe (in diesem Fall Pulmonalklappe), kein rechter Ventrikel erkennbar.
LV: linker Ventrikel; LA: linker Vorhof; MV: Mitralklappe; PV: Pulmonalklappe

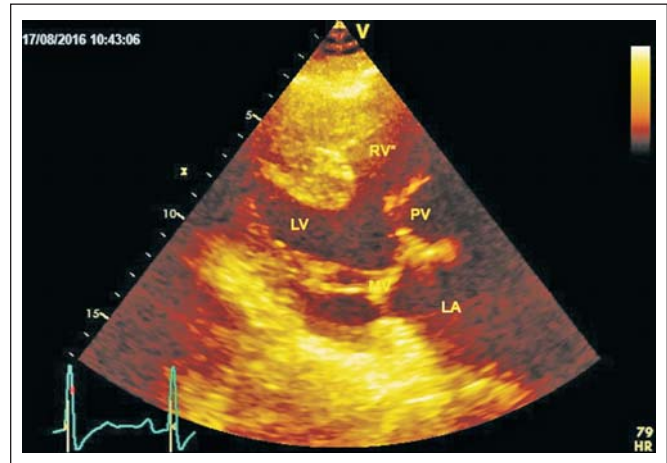


Abbildung 3: Modifizierter Längsschnitt mit Darstellung eines anterior gelegenen rudimentären rechten Ventrikel (RV*).
LV: linker Ventrikel; LA: linker Vorhof; MV: Mitralklappe; PV: Pulmonalklappe

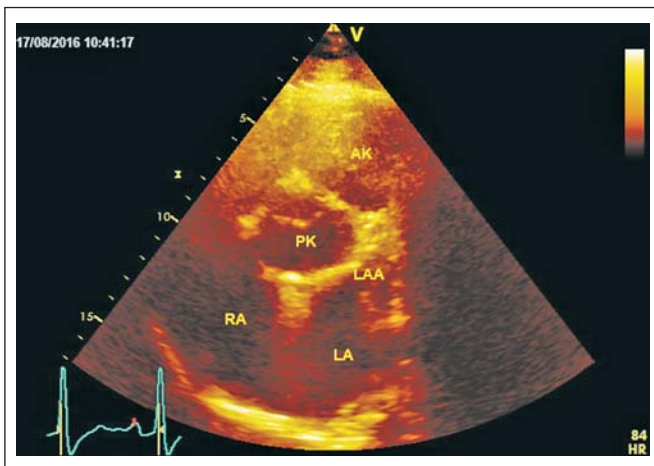


Abbildung 4: Parasternaler Querschnitt in Höhe der großen Arterien, wobei die anterior gelegene Klappe die Aortenklappe ist (Transposition der großen Arterien).
RA: rechter Vorhof; LA: linker Vorhof; LAA: linkes Herzohr; AK: Aortenklappe; PK: Pulmonalklappe



Abbildung 5: Apikaler Vierkammerblick mit Darstellung des „double inlet single left ventricle“.
LA: linker Vorhof; RA: rechter Vorhof; TV: Trikuspidalklappe; MV: Mitralklappe; LV: linker Ventrikel

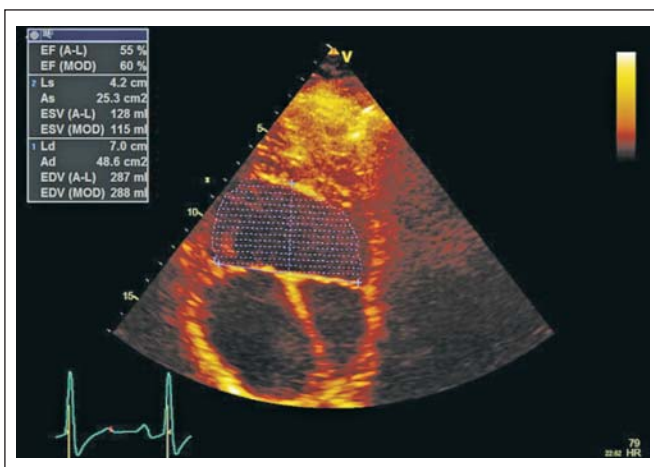


Abbildung 6: Die Berechnung der linksventrikulären Volumina bzw. der Auswurfraction (EF) ist aufgrund der geänderten Geometrie unzulässig.

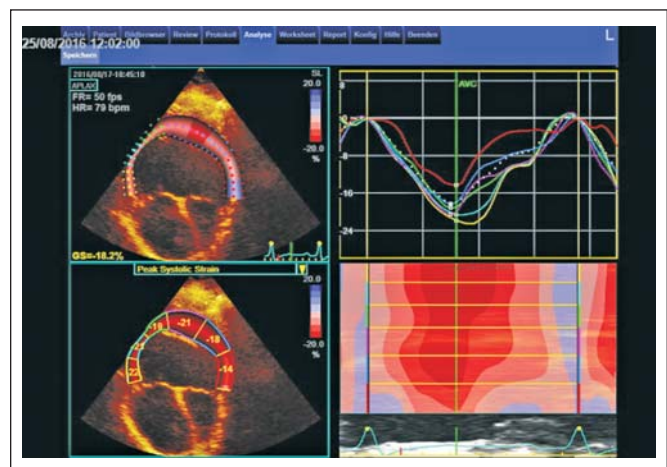


Abbildung 7: Beurteilung der linksventrikulären Funktion mittels des longitudinalen „strains“.



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A13692 oder mittels Eingabe von A13692 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

left ventricle“) (Abb. 5). Die Beurteilung der linksventrikulären Funktion ist schwierig. Rein visuell ist die Pumpfunktion gut. Die Berechnung der Volumina und der EF sind aufgrund der geänderten Geometrie des linken Ventrikels eigentlich nicht zulässig (Abb. 6). Die Berechnung des longitudinalen „strain“ kann hilfreich sein, es gibt dazu allerdings keine validierten Daten (Abb. 7).

Kommentar

Ein univentrikuläres Herz ist ein sehr seltenes kongenitales Vitium und kann sich äußerst vielfältig präsentieren („double inlet left ventricle“, „double inlet right ventricle“, hypoplastisches Links- oder Rechtsherzsyndrom, Trikuspidalklappenatresie). Zusätzlich finden sich oftmals weitere Anomalien, wie beispielsweise im vorliegenden Fall eine Transposition der großen Arterien (TGA). Die echokardiographische Untersuchung von komplexen kongenitalen Vitien ist eine Herausforderung. Aus diesem Grund wird folgendes systematisches Vorgehen empfohlen:

Beurteilung	Im vorliegenden Fall
Abdomineller/kardialer Situs	Situs solidus
Lage des Herzens im Thorax (Levo-, Dextro- oder Mesocardia)	Levocardia
Atrioventrikuläre Verbindung	„Double inlet left ventricle“
Ventrikuloarterielle Verbindung	„Double outlet left ventricle“ + Transposition der großen Arterien
Sonstige Anomalien	Keine

Die echokardiographische Untersuchung sollte neben der Beschreibung der anatomischen Gegebenheiten auch die Funktion der Klappen und des Ventrikels beinhalten.

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

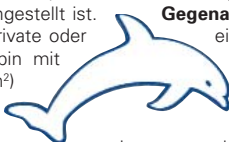
Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselfüllung: mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, pregelatinisierte Maisstärke, Natriumstärkeglycolat (Typ A), Natriumstearylformurat. Kapselhülle: Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg: Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg: Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg: Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg: Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg: Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen. Ramipril/Amlodipin Genericon ist angezeigt als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril und Amlodipin als Einzeltablets in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Amlodipin, andere einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **In Bezug** Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Angioödem in der aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-agonisten zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden. **In Bezug auf Amlodipin:** Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker. **ATC-Code:** C09BB07. **Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig.**

Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at

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

2016_10_RamiprilAmlodipin_LJK_01



30 Jahre
Genericon

Aus 2 wird 1

moderner
ACE-Hemmer

+

moderner
Ca-Antagonist

AKTUELL

green box



echte 1x1

mehr Compliance

spart Rezeptgebühren

zum unglaublichen Preis



Ramipril/Amlodipin Genericon

Clinical Shortcuts:

Indikation zur Lipoprotein- (LP-) Apherese

K. Derfler¹, S. Steiner², R. Berent³, J. Auer⁴, H. Sinzinger⁵

Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin III, Nephrologie, Medizinische Universität Wien, Österreich; der ²Abteilung für Interventionelle Angiologie, Universitätsklinik Leipzig, Deutschland; dem ³Herz-Kreislauf-Zentrum Bad Ischl; der ⁴Internen Abteilung, Krankenhaus Braunau/Inn; dem ⁵Institut Athos, Wien, Österreich

Abkürzungen: ACD-A: acid citrate dextrose-A; ApoB: Apolipoprotein B; CRP: C-reaktives Protein; HDL-C: high-density Lipoprotein; IDL: intermediate-density Lipoprotein; LDL-C: low-density Lipoprotein; LP: Lipoprotein; Lp(a): Lipoprotein (a); VLDL: very low-density lipoprotein; TG: Triglyzeride

■ Methoden/Wirkmechanismus

Extrakorporale Elimination vor allem ApoB-hältiger Lipoproteine (LP) mittels verschiedener Therapiesysteme mit vergleichbarer Wirksamkeit.

- Immunadsorption
- Dextranulfatadsorption
- Heparin-induzierte extrakorporale LDL-Präzipitation (HELP)
- Direkte Adsorption von Lipoproteinen (DALI)

■ Therapeutische Effizienz – Stoffwechselkontrolle

- Absenkung der ApoB-hältigen LP (LDL-C, VLDL, Lp[a]), Remnants (IDL + Chylomikronen Remnants) um 70–80 %.
- HDL-C wird um 5–25 % vermindert.
- HDL-C steigt innerhalb von 24 Stunden auf das Niveau wie vor Apherese.
- LDL-C bzw. Lp(a) steigen innerhalb von 7 Tagen nach Apherese auf etwa 90 % des Ausgangswertes.
- VLDL werden bei der Apherese um 20–50 % gesenkt. Dieser Wert ist wegen der kurzen Halbwertszeit (12–20 Min.), dem gesteigerten Abbau unter Heparin und der unklaren Synthese während der Apheresebehandlung (postprandiale Resorption von Nährstoffen) irrelevant.
- TG und Chylomikronen werden klinisch vernachlässigbar abgesenkt, stören aber die Effizienz der Beseitigung der Apo-B-hältigen LP.
- Bei erhöhten TG empfiehlt sich eine > 4-stündige Nahrungskarenz vor der therapeutischen Sitzung. Bei exzessiver Erhöhung besteht die Möglichkeit, neben einer Therapie mit Fibraten die TG mit Insulinsensitizern zu senken („off-label“-Verwendung von Pioglitazon als Dauertherapie).
- Bei 1× wöchentlich stattfindender Behandlung und einem Austausch von ≥ 8 l Vollblut wird im Intervall ein Absenken des LDL-C um ≥ 60 % vom Ausgangswert angestrebt.

■ Pleiotrope Effekte

- Verminderung der Plättchenaktivität, Plasma- und Vollblutviskosität, CRP, Serumamyloid A und P und Marker des oxidativen Stress.
- Sämtliche endothelialen Mediatoren (NO, PGI₂, Endothelin, tPA) werden normalisiert.
- Bereits nach einer Sitzung ist die Endothelfunktion verbessert.
- Die Mechanismen der zahlreichen antiatherogenen Wirkungen sind unbekannt.

■ Senkung kardiovaskulärer Ereignisse

- Deutlicher Anstieg der Lebenserwartung von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (FH) als indirekter Hinweis für die Wirksamkeit.
- In einer Kohortenstudie konnte eine ca. 70%ige Reduktion koronarer Ereignisse bei Patienten mit heterozygoter FH unter Statintherapie und zusätzlicher LP-Apherese gezeigt werden.
- Ebenso sind drastische Verminderungen kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) nachgewiesen.
- Für die wesentlich deutlichere Reduktion der Morbidität und Mortalität unter LP-Apherese, im Vergleich zur Senkung die unter Statinen erreicht wird, kann bislang keine schlüssige Erklärung gefunden werden [1–3].

■ Senkung kardiovaskulärer Ereignisse

- Deutlicher Anstieg der Lebenserwartung von Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie (FH) als indirekter Hinweis für die Wirksamkeit.
- In einer Kohortenstudie konnte eine ca. 70%ige Reduktion koronarer Ereignisse bei Patienten mit heterozygoter FH unter Statintherapie und zusätzlicher LP-Apherese gezeigt werden.
- Ebenso sind drastische Verminderungen kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) nachgewiesen.
- Für die wesentlich deutlichere Reduktion der Morbidität und Mortalität unter LP-Apherese, im Vergleich zur Senkung die unter Statinen erreicht wird, kann bislang keine schlüssige Erklärung gefunden werden [1–3].

■ Aussetzen der Therapie

- Grundsätzlich eine lebenslange, 1× wöchentliche Therapie für jeweils ca. 2 Stunden.
- Operationen, Pneumonien, Grippe und andere schwere Erkrankungen können eine Therapieunterbrechung für 2–3 Wochen erforderlich machen.
- Urlaubsplanung: ≤ 2 Wochen am Stück sind anzustreben.
- Es sind ≥ 45 Therapiesitzungen/Jahr empfohlen.

■ Nebenwirkungen

- Selten, leicht kontrollierbar
- Lokale Symptome durch Punktion der Cubitalvenen beidseits.
- Eine Shuntanlage ist nicht erforderlich, hohes Shuntthromboserisiko!!
- Geringer temporärer Blutdruckabfall.
- Hypokalziämien infolge der ACD-A-Antikoagulation werden durch orale Ca^{++} -Substitution vorgebeugt bzw. behandelt.
- Vollblutsysteme und die zeitgleiche Einnahme von ACE-Hemmern sind inkompatibel. Gefahr von massivem Blutdruckabfall und Bradykardie!
- Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) sind kompatibel.

■ Indikationen zur LP-Apherese: Bei welchen Patienten? [4]

- Primärprävention
 - Homozygote FH (Beginn der Behandlung im Kindesalter)
 - Heterozygote FH, trotz maximaler medikamentöser Kombinationstherapie ein LDL-C > 190 mg/dl
- Kardiovaskuläres (Erst)ereignis – Sekundärprävention
 - Lp(a) > 100 mg/dl (> ~ 250 nmol/L), Versuch der LDL-C-Senkung durch medikamentöse Kombinationstherapie, um LDL-C < 70 mg/dl zu erreichen. Bei Therapieversagen zusätzliche LP-Apherese.
 - Bei progredienter Atherosklerose trotz LDL-C < 70 mg/dl und/oder non-HDL-C¹ < 100 mg/dl und/oder non-HDL-Lp² < 130 mg/dl und/oder erhöhtem Lp(a) > 100 mg/dl (> ~ 250 nmol/l).
 - Dokumentierte Unverträglichkeit aller verfügbaren Statine, LDL-C-Behandlungsziel wird nicht erreicht und Lp(a) > 100 mg/dl (> ~ 250 nmol/l).
- Bei heterozygoter FH UND Indikation zur PCSK9-Hemmertherapie besteht bei Unverträglichkeit von PCSK9-Hemmern bzw. fehlender Zielwerterreichung eine Indikation zur LP-Apherese.
- Unter LP-Apherese ist eine Fortführung der Statinmedikation unbedingt erforderlich (Ausnahme: Unverträglichkeit).

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

Literatur:

1. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229–39.
2. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spithoefer R, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease:

prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013; 128: 2567–76.

3. Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pflederer T, et al. Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia or Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol (Suppl.)* 2015; 10: 8–13.
4. Derfler K, Steiner S, Sinzinger H. Lipoprotein-apheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 655–63.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Kurt Derfler
Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse
Universitätsklinik für Inner Medizin III
A-1090 Wien
Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: kurt.derfler@meduniwien.ac.at

EPU-Corner: Inzessante fokale linksatriale Tachykardie bei jungem Patienten

M. Derndorfer, S. Chen, G. Kollias, M. Martinek, H. Pürerfellner

Aus der Internen Abteilung II, Kardiologie, Krankenhaus der Elisabethinen Linz

■ Fallbericht

Ein 20-jähriger Patient wurde vom niedergelassenen Internisten an unsere Rhythmusambulanz zugewiesen, da mit ungewisser Dauer, mindestens jedoch seit 2 Jahren, eine inzessante supraventrikuläre Extrasystolie bestand. Diese war beim initial asymptomatischen Patienten im Rahmen der militärischen Tauglichkeitsuntersuchung als Zufallsbefund festgestellt worden und hatte nun zunehmend im Sinne rhythmischer und arrhythmischer Palpitationen sowie kurzer Tachykardien Beschwerden bereitet. Im Vorfeld war bereits eine antiarrhythmische Therapie mit der Medikamentenkombination Flecainid/Bisoprolol versucht worden, die jedoch aufgrund starker Abgeschlagenheit vom Patienten nicht vertragen worden war. Unter dem daraufhin verordneten und gut tolerierten Betablocker Nebivolol war es zu einer geringen Beschwerdelinderung ohne relevantes Sistieren der Arrhythmie gekommen.

Im Aufnahme-EKG konnte eine salvenartige, monotope, supraventrikuläre Extrasystolie (SVES) dokumentiert werden (Abb. 1), die der klinischen Arrhythmie entsprach. In mitgebrachten Langzeit-EKGs war zudem mehrfach eine Degeneration der SVES in kurz anhaltendes, jeweils selbstterminierendes, paroxysmales Vorhofflimmern (VHF) zu beobachten. Die Polarität der pathologischen P-Wellen war in den diaphragmalen Ableitungen hochpositiv, in aVR und aVL klar negativ, sowie in I und VI indifferent bzw. angedeutet positiv, sodass initial eine supraventrikuläre Extrasystolie aus dem ho-

hen interatrialen Septum angenommen und eine rechtsatriale elektrophysiologische Untersuchung (EPU) unter Zuhilfenahme von 3D-Mapping geplant wurde. Hier aber konnte kein begrenztes Areal einer elektrischen Frühzeitigkeit, sondern eine sehr breite Fläche früher Signale aus dem hohen Septum dokumentiert werden, sodass man die Prozedur beendete und einen weiteren Termin zur Durchführung einer linksseitigen EPU unter nunmehr eingeleiteter oraler Antikoagulation mit dem Patienten vereinbarte.

Der Zweiteingriff konnte schließlich 4 Wochen später unter Apixaban über eine transeptale Punktion des interatrialen Septums und unter Zuhilfenahme einer steuerbaren Schleuse komplikationsfrei durchgeführt werden. Initial wurde ein Ursprung der weiterhin nahezu inzessanten SVES in einer der 4 Pulmonalvenen vermutet, wo aber mittels zirkulärem Mappingkatheter (sog. Lassokatheter) jeweils keine eindeutige Frühzeitigkeit der aufgezeichneten intrakardialen Signale zur Darstellung kam. So erfolgte ein Mapping der Extrasystolie mit dem Ablationskatheter (Smarttouch®, Fa. Biosense Webster), wo sich nun ein sehr kleines, umschriebenes Areal frühester Aktivierung am Dach des linken Atriums, in unmittelbarer Nachbarschaft zur links-oberen Lungenvene (LSPV), dokumentieren ließ (Abb. 2).

Dort konnte nun mit einer singulären Stromabgabe nach bereits 627 ms ein im weiteren Verlauf anhaltender Ablationserfolg mit kompletter Suppression der klinischen Extrasysto-

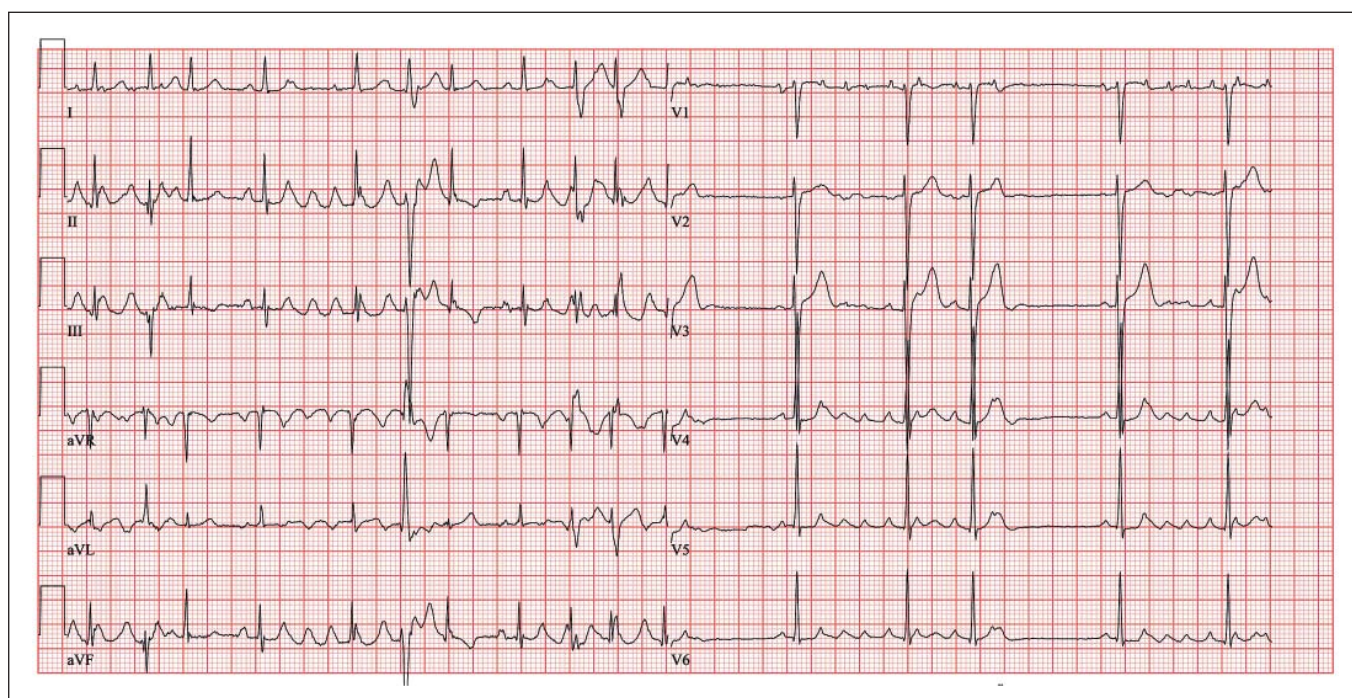


Abbildung 1: Aufnahme-EKG mit inzessanter, monotoner, supraventrikulärer Extrasystolie in Salvenform

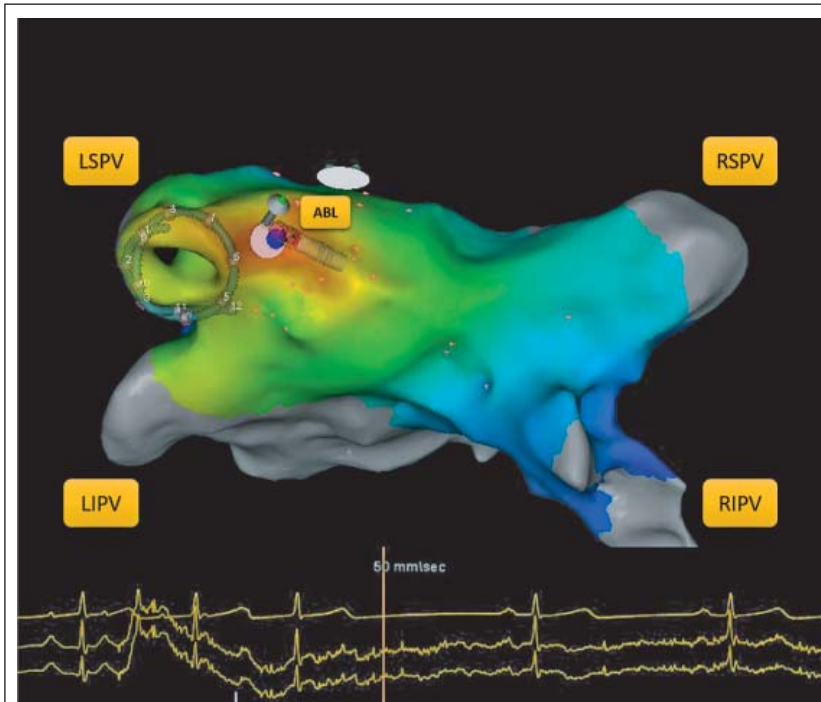


Abbildung 2: CARTO3®-3D-Aktivierungsmap, farbcodierte Darstellung der Aktivierungssequenz im linken Vorhof, Ansicht des linken Atriums von oben/hinten.

LSPV: linke obere Pulmonalvene mit liegendem Lassokatheter; ABL: Spitze des Ablationskatheters mit Areal der frühesten Aktivierung (orange-rot) und Punkt der Stromabgabe (grau-weiß); LIPV: linke untere Pulmonalvene; RSPV: rechte obere Pulmonalvene; RIPV: rechte untere Pulmonalvene

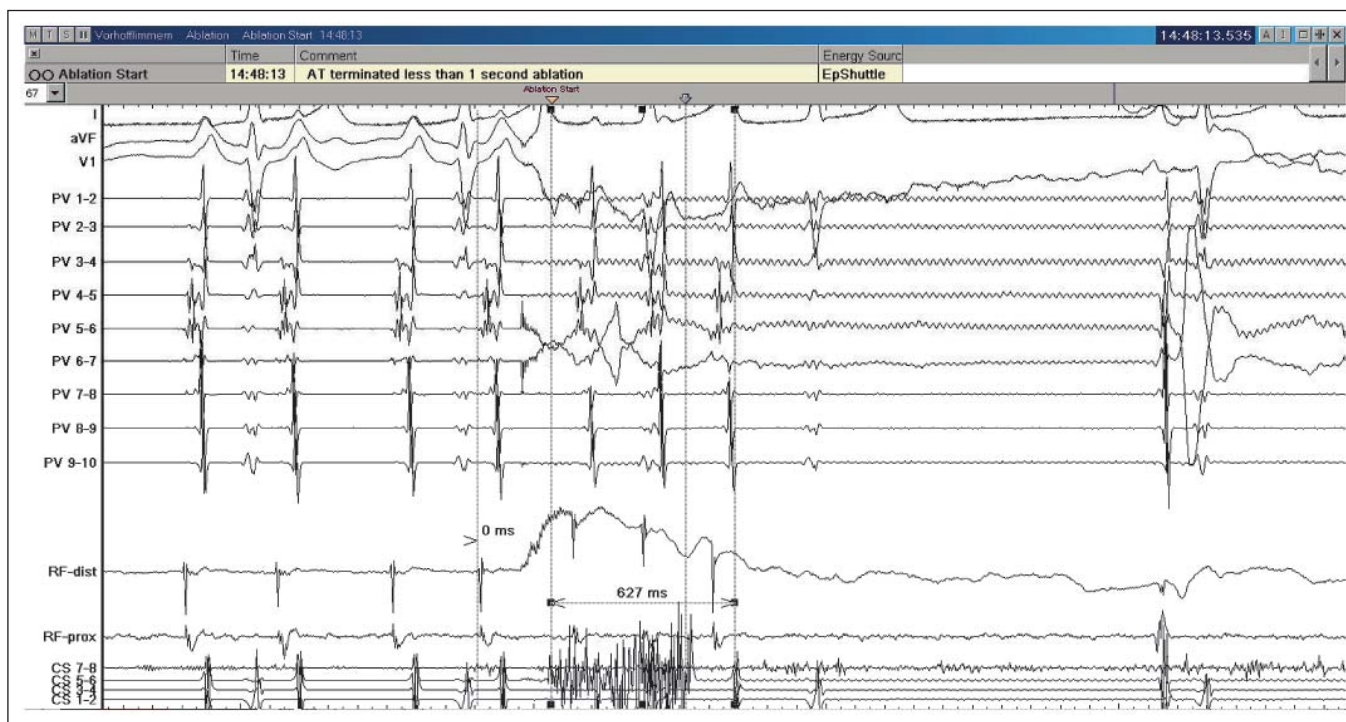


Abbildung 3: Darstellung der Elektrogramme kurz vor und während der Radiofrequenzenergieabgabe. Am Lassokatheter, der an der Mündung der links-oberen Pulmonalvene liegt, lassen sich an den Polen PV 4–5 und PV 5–6, ebenso wie am Ablationskatheter (RF-dist) frühzeitige atriale Elektrogramme (im Lassokatheter gefolgt von einem dominanten PV-Potential) erkennen. Dann Start der Stromabgabe am Dach des linken Atriums nahe des Ostiums der LSPV mit sofortigem Sistieren der Arrhythmie nach 627 ms.

lie erzielt werden (Abb. 3). Auch unter Provokation mittels Burst-Stimulation und Isuprel fanden sich keine weiteren Hinweise der Arrhythmie, sodass die Prozedur erfolgreich beendet werden konnte. Bei Entlassung und im weiteren Follow-up blieb der junge Patient ohne Notwendigkeit einer antiarrhythmischen Therapie beschwerdefrei.

■ Diskussion

Bei den oben genannten, symptomatischen Patienten mit Verdacht einer fokalen atrialen Tachykardie (AT) liegt in den ak-

tuellsten verfügbaren Guidelines [1] eine klare Indikation zur Durchführung einer EPU als Alternative zur pharmakologischen Therapie vor (Empfehlung Klasse IB). In den vergangenen 2 Dekaden konnte eine große Anzahl nicht-randomisierter Kohortenstudien zur Ablation fokaler atrialer Tachykardien ausgewertet werden. Ein spanisches Ablationsregister aus dem Jahr 2012 mit 74 teilnehmenden medizinischen Zentren konnte das Vorliegen einer AT bei 333 von 11.042 Ablationsprozeduren dokumentieren. An mehreren erfahrenen Zentren konnte nachvollziehbar eine akute Erfolgsrate über 90–95 % bei einer Komplikationsrate < 1–2 % dokumentiert

werden, wenn eine AT in der EPU ausgelöst werden konnte [2–5]. Bei Patienten mit persistierender AT, klinischer Herzinsuffizienz und reduzierter Linksventrikelfunktion sollte die Möglichkeit des Vorliegens einer AT-induzierten Kardiomyopathie/Tachymyopathie bedacht werden, was in einer älteren Fall-Kontroll-Studie [4] in etwa 10 % der Fälle auftrat. Die Tachykardie bei Patienten mit Tachymyopathie wies hier in der Regel einen inessanten Charakter auf (wie im oben genannten Beispiel) und war langsamer als bei Patienten mit normaler LVEF. Eine Normalisierung der Linksventrikelfunktion konnte nach erfolgreicher Ablation bei 97 % der Patienten erreicht werden [6].

Literatur:

1. Page RL, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: e127–e115.
2. de Loma-Osorio F, et al. Spanish Catheter Ablation Registry. 12th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2012). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66: 983–92.
3. Chen SA, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1994; 90: 1262–78.
4. Kalman JM, et al. "Cristal tachycardias": origin of right atrial tachycardias from the crista terminalis identified by intracardiac echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 451–9.
5. Roberts-Thomson KC, et al. Focal atrial tachycardias arising from the right atrial appendage: electrocardiographic and electrophysiologic characteristics and radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 367–72.
6. Medi C, et al. Tachycardia mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1791–7.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michael Derndorfer

Facharzt für Innere Medizin

Interne II/Kardiologie, Krankenhaus der Elisabethinen Linz

A-4020 Linz, Fadingerstraße 1

E-Mail: michael.derndorfer@elisabethinen.or.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Toujeo 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 10,91 mg). Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten (*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10A E04. **Stand der Information:** September 2016. **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.**

Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. **Stand der Information:** Juli 2015. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Toujeo®

Die nächste Generation von Insulin glargin



Geringeres Hypoglykämie-Risiko vs. Lantus® bei Typ-2-Diabetespatienten von Anfang an^{1,2}



Stabileres Wirkprofil vs. Lantus® über 24 Stunden hinaus an Typ-1-Diabetespatienten gezeigt³



RCT-Langzeitdaten zur CV-Sicherheit von Insulin glargin 100 E/ml bei Typ-2-Diabetespatienten^{3,4}



www.basalinsulin.at

DIE NEUE GENERATION
INSULIN GLARGIN

VON DEN MACHERN
VON LANTUS®


Toujeo®
Insulin glargin 300 E/ml

1. EDITION 2: Yki-Järvinen H et al. *Diabetes Care* 2014; 37: 3235–43; 2. Ritzel R et al. *Diabetes Obes Metab* 2015; online publiziert am 30.04.2015; DOI: 10.1111/dom.12485; 3. Toujeo® Fachinformation, Stand Dez. 2015; 4. The ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28; (Studie durchgeführt mit Lantus® (Insulin glargin 100 Einheiten/ml) bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und gestörter Nüchternblutglukose (IFG) oder verminderter Glukosetoleranz (IGT) (12 % der Patienten) oder einem Typ-2-Diabetes, der mit ≤ 1 OAD behandelt wurde (88 % der Patienten); Toujeo® ist nicht zur Behandlung bei Prädiabetes zugelassen).

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 10,91 mg). Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten (*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt) • **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. • **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen • **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile • **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland • **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10A E04 • **Stand der Information:** Dezember 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 siehe gegenüberliegende Seite

SANOFI DIABETES 

SAN-TJ0.16.02.00386

Kongressbericht:

Great Minds – European PCI Expert Meeting

17.–18. Juni 2016, Berlin

H. Schühlen, K. Huber

Ein Jubiläum gab es dieses Jahr beim „Great Minds“-Symposium von 17.–18. 6. 2016 in Berlin zu feiern: Bereits seit 10 Jahren treffen sich in diesem Rahmen Experten der interventionellen Kardiologie unter der wissenschaftlichen Leitung von **Professor Dr. Helmut Schühlen** aus Berlin und **Professor Dr. Kurt Huber** aus Wien. Die Veranstaltung wurde 2007 gemeinsam mit dem Berliner Medizintechnikunternehmen BIOTRONIK ins Leben gerufen und hat sich seither zu einem internationalen Treffpunkt für interventionell tätige Kardiologen und Kardiologinnen entwickelt. Die über 100 teilnehmenden Experten sind aus 12 Ländern angereist. **Dr. Jens Flensted Lassen** aus Kopenhagen unterstützte die wissenschaftliche Leitung in diesem Jahr als Ko-Organisator. Das zweitägige Programm setzte sich aus insgesamt 6 Sessions zu klinischen Daten, theoretischen Konzepten sowie Fallpräsentationen aus der Praxis zusammen.

Nach der Eröffnung durch Professor Schühlen und Jens Martin von BIOTRONIK startete das Programm in der ersten Sitzung mit dem Thema **TAVI** und einem Überblick zu den neuesten Entwicklungen.

TAVI hat sich inzwischen als Behandlungsoption für ausgewählte „High-risk“-Patienten mit Aortenklappenstenose fest im klinischen Alltag etabliert. Professor Dr. Michael Haude aus Neuss ist in seinem Vortrag der Frage nachgegangen, ob die Indikation auch auf die „Low-risk“-Patienten erweitert werden kann. Hier konnten aufgrund der noch unzureichenden Evidenzlage jedoch noch keine Empfehlungen gegeben werden. Im Rahmen von Fallpräsentationen wurden mehrere neue Klappentypen vorgestellt, wie auch eine neue selbstexpandierbare Klappe von BIOTRONIK (noch nicht CE-zertifiziert), die derzeit im Rahmen einer klinischen Studie (BioValve-II) überprüft wird.

„**Innovations and Beyond**“ titelte die zweite Sitzung, in deren Fokus Erkrankungen der Mitralklappe standen. In Fallbeispielen wurden zur Verfügung stehende Systeme (Carillon, ARTO, MitraClip) zur Behandlung einer Mitralsuffizienz verglichen.

Nach dem Überblick zu den einzelnen Systemen hat PD Dr. Ralf Birkemeyer aus Ulm eine Fallpräsentation zu paravalvulären Lecks gezeigt, die ein Parameter für die Effektivität und Sicherheit der implantierten Klappensysteme darstellt. Den Abschluss dieser Session bildete ein Fallbericht zur Behandlung akuter Perforationen der Koronararterien von Dr. Graham Cassel aus Johannesburg, Südafrika.

Der erste Kongresstag wurde mit Session 3 zum Thema „**Drug-coated Balloons & Drug-eluting Stents**“ beendet.

Dabei ist wiederholt deutlich geworden, dass der Einsatz eines DCB im Sinne eines „Leave nothing behind“-Ansatzes nach wie vor eine interessante Behandlungsoption darstellen kann. Dr. Thomas Schmitz aus Essen hat sich der Frage gewidmet, wie sich eine In-Stent-Restenose am besten behandeln lässt, und Einblick in die neuesten Studienergebnisse zur Indikation für einen DCB im Vergleich mit DES der neuesten Generation (BIOLUX-RCT) gegeben. Inwieweit sich eine Läsionspräparation positiv auf den Behandlungserfolg auswirken könnte, hat Professor Dr. Michael Joner erörtert und in diesem Kontext auf eine laufende Studie verwiesen (ISAR-DESIRE IV). Darüber hinaus gewannen die Teilnehmer Einblicke in das TWENTE-Studienprogramm incl. der BIO-RESORT-Studie, die Professor Dr. Clemens von Birgelen aus Twente, NL, präsentierte. Die ersten Follow-up-Daten dieser Studie werden beim diesjährigen TCT-Kongress erwartet. Das Konzept des Drug-coated Stent (DCS), eines polymerfreien beschichteten Stents, wurde im Rahmen der LEADERS-FREE-Studie untersucht, die Dr. Jens Flensted Lassen vorgestellt hat. Hier hat sich gezeigt, dass bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko der DCS einem BMS eindeutig überlegen ist. Der letzte Teil der Session widmete sich der Frage, wie effektiv moderne DES bei Hochrisiko-Patienten sind. In der vor Kurzem angelaufenen BIOSTEMI-Studie wird erstmalig die Überlegenheit von DES mit bioresorbierbarem Polymer (Orsiro) gegenüber DES mit permanentem Polymer (Xience) bei STEMI-Patienten untersucht. Erste Hinweise auf eine mögliche Überlegenheit zeigten sich bereits im Rahmen der BIOSCIENCE-Studie bis zu einem Follow-up-Zeitraum von 2 Jahren.

Im Fokus des zweiten Kongresstages standen die aktuell verfügbaren **Scaffolds**. Im Rahmen der vierten Sitzung wurden die Erfahrungen mit den beiden bislang verfügbaren Scaffold-Systemen auf Polymer-Basis (Absorb und DESolve) dargestellt. Grundsätzlich haben sich diese inzwischen als Behandlungsoption etabliert. Sie haben allerdings keine Überlegenheit zum DES zeigen können, wie auch Indikationseinschränkungen für komplexe Läsionen postuliert werden. So wird betont, dass das für den Absorb beobachtete erhöhte Thromboserisiko mit der Indikationsstellung wie auch der Implantationstechnik in Zusammenhang steht. Dies im Absorb-Studienprogramm dargestellte Risiko konnte im GHOST-Register bestätigt werden.

Die Grenzen der Polymer-basierten Scaffolds der ersten Generation zeigen auch die Bedeutsamkeit der ständigen Weiterentwicklung in der Scaffold-Therapie auf. In der fünften Sitzung ging es um die neue Generation von Scaffolds, die nicht mehr aus Polylactid bestehen. Der Magmaris von BIOTRONIK ist der weltweit erste bioresorbierbare Scaffold auf Magnesiumbasis. So war kurz vor diesem Symposium die CE-Zulassung

erfolgt, Professor Dr. Torsten Lewalter hatte am Vortrag des Kongresses den Fall der ersten Magmaris-Implantation nach CE-Zulassung präsentiert. Aufgrund seiner Resorptionskinetik verbleibt nach ca. 12 Monaten an der Stelle des Magnesiumgerüsts lediglich amorphes Kalziumphosphat (aCP) mit einem hohen Wasseranteil zurück. Die Wirksamkeit des Magmaris wurde im Rahmen des BIOSOLVE-Studienprogramms analysiert, das Professor Dr. Stephan Kische aus Berlin vorge stellt hat.

In einer „Live case in the box“-Präsentation von Prof. M. Haude, dem leitenden Prüfarzt der BIOSOLVE-Studie, fasste er die Erfahrungen aus den Erstimplantationen des Magmaris zu sammen. Die nächsten Schritte der wissenschaftlichen Über prüfung des Magnesiumscaffolds sind die BIOSOLVE-III-Studie sowie das Post-Market-Register BIOSOLVE-IV.

In der sechsten Sitzung kam die **Pharmakotherapie nach Koronar-Interventionen und nach TAVI** zur Sprache. Prof. Dr. Helmut Schühlen berichtete über die individualisierte Vor gangsweise bei Patienten mit er höhtem Blutungsrisiko (Verkür zung der DAPT auf 3–6 Monate, bevorzugte Anwendung von Clo pidogrel als P2Y₁₂-Inhibitor) und bei Patienten mit erhöhtem throm bo-ischämischem Risiko (Prolon gation der DAPT, neue Vorgangs weise mit Ticagrelor 60 mg 1x/Tag + 100 mg Aspirin laut PEGASUS-Studie). Prof. Dr. Kurt Huber erläuterte die derzeiti gen internationalen Kriterien der post-interventionellen antithrom botischen Therapie und die dies bezüglich laufenden Studien nach TAVI und fasste die gültigen Leit linien für „triple“ und „duale“ an tithrombotische Therapie nach Stent-Implantation bei Patienten unter chronischer oraler Anti koagulation (mit Vitamin-K-Antagonisten oder den neuen ora len Antikoagulantien (NOAKs) zusammen. Prof. Joner ging in seiner Abschlusspräsentation auf die Notwendigkeit einer prolon gierten antithrombotischen Strate gie nach Implantation der der zeitig in Verwendung befind lichen „Biovascular Scaffolds“ (BVS) ein. Andererseits könnte eine Verbesserung der BVS (dün nere Struts, zeitlich gesicherte Auflösung) zu einer geringeren Thrombogenität beitragen.

Insgesamt wurde die Veranstaltung sehr gut aufgenommen, es gab zahlreiche Fragen aus einem sehr interessierten und hoch qualifizierten Publikum zur Zufriedenheit von Sprechern, Vorsitzenden und Organisatoren.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

18th International Meeting Integrated Management of Acute and Chronic Cardiovascular Disease

Meeting Organization

Association for the
Promotion of Research
in Arteriosclerosis,
Thrombosis and Vascular
Biology (ATVB)

Responsible for the Scientific Program

Kurt Huber,
MD, FESC, FACC
Director
3rd Department of Medicine,
Cardiology & Intensive Care Medicine,
Wilhelminenhospital
e-mail: kurt.huber@wienkav.at

Congress Organization and Secretariat

Congress and Study Concept GesmbH
Widerhoferplatz 4/3/19, A-1090 Vienna, Austria
Contact: Ms. Mag. Franziska Beckmann
Phone/Fax: +43/699 115 16 917
e-mail: csconcept@chello.at

Medical Exhibition and Advertising

Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft
Freyung 6, A-1010 Vienna, Austria
Contact: Ms. Sonja Chmella
Phone : +43/1 536 63-32, Fax: +43/1 535 60 16
e-mail: maw@media.co.at, www.maw.co.at

Venue

Austria Trend Hotel Congress Innsbruck
Rennweg 12a, A-6020 Innsbruck, Austria

ORGANIZERS:

KURT HUBER
(Austria)

HARALD DARIUS
(Germany)

BERNARD GERSH
(USA)

CHRIS GRANGER
(USA)

OTMAR PACHINGER
(Austria)



Innsbruck, Austria
Austria Trend Congress Hotel
January 21-24, 2017

Kongressbericht: Focus:Valve

11.–14. September 2016, Universitätsklinik für Herzchirurgie, Innsbruck

C. Tepeköylü, J. Holfeld, M. Grimm, L. Müller

Aus dem Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Von 11.–14. September 2016 fand bereits zum 8. Mal in Folge an der Universitätsklinik für Herzchirurgie in Innsbruck der „Focus:Valve“-Kongress statt – ein Trainingskurs für minimal-invasive Klappenchirurgie. Über 60 Teilnehmer aus aller Welt widmeten sich innovativen Techniken der Mitralklappen- und Trikuspidalklappenchirurgie.

Zentraler Bestandteil des Treffens waren dabei 3D-Live-Übertragungen aus dem OP. International renommierte Klappenchirurgen sowie Pioniere der Klappenchirurgie aus dem

tieft wurden. Am 12. September fand in gemütlicher Atmosphäre auf der Innsbrucker Seegrube auf über 1900 m der „Social Evening“ statt, bei dem die atemberaubende Aussicht auf das nächtliche Innsbruck umrahmt von schwungvoller Jazzmusik genossen werden konnte. Ein besonderes Highlight für die jüngeren Teilnehmer war das „Rising Stars Forum“, bei dem aufstrebenden Jungchirurgen die Möglichkeit geboten wurde, mit international renommierten Klappenchirurgen Unterhaltungen zu führen und sich Tipps für eine erfolgreiche Karriere zu holen.



deutschsprachigen sowie angloamerikanischen Raum führten dabei 6 Operationen in 2 Tagen durch. Umrahmt wurden die Live-Operationen von interaktiven Diskussionen sowie wissenschaftlichen Vorträgen zu Innovationen in der minimal-invasiven Klappenchirurgie. Zusätzlich gab es die Möglichkeit, endoskopische Techniken unter Aufsicht erfahrener Chirurgen in einem parallel dazu veranstalteten Wetlab zu trainieren sowie zu optimieren.

Erstmals gab es heuer auch einen „TEE-Kurs für Chirurgen“, in dem Grundlagen der intraoperativen Echodiagnostik ver-

Die Veranstalter blicken auf ein erfolgreiches Meeting zurück und freuen sich schon auf den Kurs im nächsten Jahr!

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Ludwig Müller
Universitätsklinik für Herzchirurgie
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: ludwig.mueller@i-med.ac.at
www.focusvalve.org

Fachkurzinformation zum Inset 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 Hyprolose, 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(II,III)-oxid (E172). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa s), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Entresto darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden. – Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie (siehe Abschnitt 4.4). – Hereditäres oder idiopathisches Angioödem (siehe Abschnitt 4.4). – Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (siehe 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. **Verschreibungs-pflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** Version: 11/2015



Entresto®
sacubitril/valsartan

NEU BEI HERZINSUFFIZIENZ

DIE ESC GUIDELINES⁴ EMPFEHLEN
ENTRESTO® FÜR SYMPTOMATISCHE
HERZINSUFFIZIENZ-PATIENTEN AUF
STANDARDTHERAPIE. #



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 abgebrochen¹. Die FDA gewährte ENTRESTO® ein „Priority-Review“-Verfahren², die EMA ein „Accelerated-Assessment“-Verfahren³.
Standardtherapie: ACE-Hemmer/AT-II-Blocker + Betablocker + Mineralokortikoidrezeptor-Antagonist, wenn indiziert/vertragen.

¹ McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al; for PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotension-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 24.08.2016. ⁴ 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

Datum der Erstellung: 08/2016, AT1608517143

Interview: Nach zwei Herzinfarkten zurück auf dem Tennisplatz*

Entresto® ist seit letztem Jahr als erster Vertreter der neuen Substanzklasse ARNI verfügbar. Die ersten Erfahrungen zeigten eine schnelle Verbesserung der Beschwerdesymptomatik. Wie sich genau eine Therapie in der Praxis gestalten kann, erzählt ein Internist, der selbst nach zwei Infarkten zum Herzinsuffizienzpatienten wurde.

Seit November 2015 ist mit Entresto® ein Kombinationspräparat aus dem AT1-Rezeptorblocker Valsartan und dem Neprilysin-Inhibitor Sacubitril für die Therapie erwachsener Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction zugelassen. **Dr. Walter Pescosta**, niedergelassener Internist in Wien, geboren am 29. 11. 1949, wurde aufgrund zweier Myokardinfarkte in den letzten beiden Jahren selbst zum Herzinsuffizienzpatienten. Die Behandlung mit Entresto® ermöglichte ihm die Wiederherstellung von Beschwerdefreiheit und Leistungsfähigkeit.

Wie begann Ihr kardialer Leidensweg?

W. Pescosta: Ich war bis vor zwei Jahren völlig gesund. Am 21. Jänner 2014 hatte ich einen Vorderwandinfarkt aufgrund einer subtotalen LAD-Stenose, die innerhalb von zwei Stunden mittels Stent versorgt wurde. Allerdings erlitt ich während des stationären Aufenthalts zwei Lungenembolien, sodass bei der Entlassung ein Pleuraerguss bestand, der sich danach mithilfe von Diuretika zurückbildete. Im Mai 2015 entwickelte ich einen nicht-penetrierenden Hinterwandinfarkt, der sich durch starke Atemnot bemerkbar machte. Hier wurde erst Tage nach Beginn der Beschwerden eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, die einen Thrombus von 2,5 cm Durchmesser in der rechten Koronararterie ergab. Daher mussten vier Stents gesetzt werden. Nach beiden In-

farkten bin ich innerhalb einer Woche wieder arbeiten gegangen, und ich habe leider auch keine Rehabilitationsaufenthalte in Anspruch genommen. Ich konnte keine Vertretung bekommen und bin auch eher hart im Nehmen. Nach dem zweiten Infarkt betrug die Auswurfraction allerdings nur mehr 29 % bei einem Normwert von 60–70 %. Die Herzsintigraphie sah desolat aus; es bestand praktisch nur mehr eine Restdurchblutung rechts und lateral, in der Vorderwand hatte sich die Durchblutung nicht gebessert. Ich war nicht mehr in der Lage, Sport zu betreiben.

Haben zuvor Risikofaktoren bestanden?

W. Pescosta: Es bestand eine leichte Hypercholesterinämie mit Werten von 220–230 mg/dl. Der HbA_{1c}-Wert war immer normal. Nachdem ich Normalgewicht hatte und sehr sportlich war, nahm ich bis zum Infarkt keine Lipidtherapie. Allerdings ist sicher eine familiäre Belastung vorhanden. Meine Schwester hatte mit 41 Jahren den ersten Herzinfarkt und ist mit 51 an einer Aneurysmablutung verstorben. Die Mutter verstarb mit 65 Jahren an einer Subarachnoidalblutung, und mein Bruder erlitt mit 65 einen akuten Herztod.

Wie gestaltete sich die Dauertherapie?

W. Pescosta: Ich hatte die übliche Therapie mit Ticagrelor, einem Betablocker, einem ACE-Hemmer sowie anfänglich Clopidogrel. Nachdem massive Hämatoome aufgetreten waren, vereinbarte ich mit meinem betreuenden Arzt eine Reduktion der Ticagrelor-Dosis von 90 mg auf 60 mg. Vorübergehend nahm ich auch Sedacoron®, da während des ersten Herzinfarkts passager Vorhofflimmern aufgetreten war.

Wann fiel die Entscheidung zur Therapieeinstellung auf Entresto®?

W. Pescosta: Ich nehme Entresto® seit drei Monaten anstatt des ACE-Hemmers. Die Idee zur Therapieänderung hatte ich aufgrund der geringen Auswurfraction, da kam Entresto® gerade

rechtzeitig. Zusätzlich nehme ich Bisprolol, aufgrund meines niedrigen Blutdrucks in einer Dosis von nur 1,25 mg. Deswegen konnte ich auch Entresto®

nicht auf die Höchstdosis steigern. Unter Inegy® sind die Blutfette mittlerweile ideal bei LDL-Werten um 58 mg/dl und einem Gesamtcholesterinwert von zirka 150 mg/dl. Es geht mir sehr gut, ich bin beschwerdefrei und kann wieder sportlich voll aktiv sein. Stiegensteigen ist über zwei bis drei Stockwerke ohne Atemnot möglich, und ich spiele jede Woche eine Stunde lang Tennis, ohne pausieren zu müssen. Mein Trainer hat mir eine schriftliche Bestätigung darüber ausgestellt, dass ich bei vollem Spiel ohne Beschwerden mithalten kann. Vor der Therapie mit Entresto® litt ich unter einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III, jetzt hat sich eine Verbesserung um eineinhalb Klassen auf NYHA I bis höchstens II ergeben. Die Auswurfraction werde ich im Herbst überprüfen lassen, und ich hoffe, dass sie dann um mindestens 10 % gestiegen ist. Jeder, der mich kennt, wundert sich, dass es mir so gut geht. Angesichts dieses Szintigraphiebefundes, der einer diffusen Dreifäßerkrankung mit Beteiligung vieler Nebenäste entspricht, und der schlechten Auswurfleistung kann ich festhalten, dass Entresto® für mich einen spürbaren Gewinn gebracht hat.

Vielen Dank für das Gespräch.

Das Interview führte Judith Moser.
Dr. med. Walter Pescosta MSc ist
niedergelassener Facharzt für
Innere Medizin in Wien.

Weitere Informationen:

Novartis Pharma GmbH
Anja Grabner, MA
A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17
E-Mail: anja.grabner@novartis.com
www.novartispharma.at

* Erstpublikation in: Ärzte Woche 2016; 36: 8. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags, Wien

Aktuelles: Antidiabetisches Potential und kardiovaskuläre Sicherheit der GLP-1-Rezeptoragonisten

G.-H. Schernthaner

Der erste Vertreter des Glukagon-Rezeptor-like-Protein-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) Exenatid (Byetta®) wurde vor rund 10 Jahren für die medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes zur Verfügung gestellt. Diese injizierbare Arzneimittelgruppe brachte innovative Aspekte in das bisherige Diabetes-Management. In der Insulin/Glukagon-Sekretionssteuerung konnte nun erstmals die GLP-1-Achse eingesetzt werden: effektive Blutzuckerreduktion ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko mit positiver Auswirkung auf das Körpergewicht dank verlangsamter Magenentleerung und appetithemmender Wirkung auf das Sättigungszentrum.

Allerdings zeigten die GLP-1-RA auch ein spezifisches Spektrum unerwünschter Wirkungen, primär bezogen auf den Verdauungstrakt: Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Diese Nebenwirkungen zeigen in der Regel einen milden und transienten Charakter und die Therapieakzeptanz und Adhärenz kann im Allgemeinen als gut bewertet werden. Von großem Interesse sind die rezent präsentierten und publizierten Ergebnisse dreier kardiovaskulärer Endpunkt-Studien: ELIXA, LEADER und SUSTAIN-6, welche das unbedenkliche kardiovaskuläre Sicherheitsprofil unterstreichen.

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administra-

tion) fordert den Nachweis eines unbedenklichen kardiovaskulären Sicherheitsprofils für jedes neue Antidiabetikum [1]. Diese Leitlinie basiert auf der inzwischen umstrittenen Behauptung [2, 3], dass der Einsatz von Rosiglitazon (Avandia®) das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei den behandelten Typ-2-Diabetikern erhöhe, welche die Produktrücknahme vom europäischen Markt 2010 zur Folge hatte.

Die Inkretin-Mimetika/Gliptine und GLP-1-RA – als darauffolgend neu entwickelte Substanzgruppe – mussten aus diesem Grund die geforderten kardiovaskulären Endpunktstudien parallel zu ihrer Markteinführung initiieren –

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Endpunktstudien mit GLP-1-Rezeptoragonisten: Status. © G.-H. Schernthaner

Akronym Sponsor clinicaltrials.gov ID		Substanz Handels- name	Population	1 ^{er} Endpunkt	Design	Status
Lixisenatid ELIXA Sanofi NCT01147250		Liraglutid Lyxumia®	T2DM (HbA _{1c} 5,5–11 %) + Hospitalisierung wegen ACS innerhalb 180 Tagen vor Randomisierung	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 4 MACE-Endpunkt	n = 6068 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	abgeschlossen publiziert: Marso SP et al. N Engl J Med 2015; 373: 2247–57.
Liraglutid LEADER Novo Nordisk NCT01179048	Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes	Liraglutid Victoza®	T2DM (HbA _{1c} ≥ 7 %) + CVD (≥ 50 Jahre) oder + CV-Risikofaktoren (≥ 60 Jahre)	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 3 MACE-Endpunkt	n = 9340 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	abgeschlossen publiziert: Marso SP et al. N Engl J Med 2016; 375: 311–22.
Semaglutid SUSTAIN 6 Novo Nordisk NCT01720446		Semaglutid 0,5 mg & 1,0 mg 1×/Wo.	T2DM (HbA _{1c} ≥ 7 %) + CVD (≥ 50 Jahre) oder + CV-Risikofaktoren (≥ 60 Jahre)	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 3 MACE-Endpunkt	n = 3297 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	abgeschlossen publiziert: Marso SP et al. N Engl J Med 2016; [Epub ahead of print]
Exenatid LAR 1×/Wo. EXSCEL Amylin/Eli Lilly NCT01144338	CV event-lowering trial evaluating CV outcomes after treatment with exenatide QW in patients with T2DM	Exenatid (Bydureon®)	T2DM (HbA _{1c} 6,5–10 %) + CVD	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 3 MACE-Endpunkt	n = ~14.000 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	laufend Start: Juni 2010 Abschluss: April 2018 Follow-up 5,5 Jahre
Exenatid DUROS Intarcia Therapeutics NCT01455896	A randomised, multi-center study to evaluate CV outcomes with ITCA 650 in patients treated with T2DM standard of care	Exenatid 60 µg/day in DUROS	T2DM (HbA _{1c} > 6,5 %) + CVD	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 4 MACE-Endpunkt	n = ~2000 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	laufend Start: März 2013 Abschluss: Juli 2018 Follow-up 2 Jahre
Dulaglutide REWIND Eli Lilly NCT01394952	Researching Cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND)	Dulaglutide (Trulicity®) 1,5 mg 1×/Wo.	T2DM (HbA _{1c} ≤ 9,5 %) + manifeste CVD (≥ 50 J.) + subklin. CVD (≥ 55 J.) + 2 CV-Risikofaktoren (≥ 60 J.)	Zeit bis zum ersten CV-Ereignis im kombinierten 3 MACE-Endpunkt	n = ~9622 randomisiert placebokontrolliert doppelblind	laufend Start: Juli 2011 Abschluss: April 2019 Follow-up 6,5 Jahre

ACS: akutes Koronarsyndrom; CV: cardiovascular; CVD: cardiovascular disease (kardiovaskuläre Erkrankung); MACE: major adverse cardiovascular event; 3 MACE: CV-Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall; 4 MACE: 3 MACE + Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris

einige dieser Langzeitstudien wurden bereits publiziert (Tab. 1). Im Gegensatz zu einheitlich gezeigten neutralen Auswirkungen der untersuchten DPP4-Hemmer Saxagliptin (SAVOR-TIMI-53) [4], Alogliptin (EXAMINE) [5] und Sitagliptin (TECOS) [6] auf den primären kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) sehen wir bei den GLP-1-RA unterschiedliche Ergebnisse, welche in diesem Artikel detailliert analysiert werden.

■ ELIXA, LEADER und SUSTAIN-6: Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Die erste kardiovaskuläre Endpunkt-Studie mit einem GLP-1-RA ELIXA [7] (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) endete in allen Aspekten neutral – somit war das Zulassungskriterium der Behörde erfüllt.

Die beiden anderen Outcome-Studien LEADER [8] (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results – A Long Term Evaluation) – untersucht wurde der 1× täglich verabreichte GLP-1-RA Liraglutid (Victoza®) – und SUSTAIN-6 [9] (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) mit der 1× wöchentlich injizierten, noch nicht zugelassenen Substanz Semaglutid, zeigen die Überlegenheit versus Placebo in Bezug auf den kombinierten Endpunkt.

■ Patientenpopulation

In der ELIXA-Studie wurde der Anforderungskatalog der FDA sehr genau abgebildet: Es wurde eine Hochrisiko-Population gewählt und die Sicherheit der Langzeitanwendung mit 4-Punkt-MACE (Major Adverse Cardiac Event) beurteilt. Der Einsatz des kurzwirksamen GLP-1-RA Lixisenatid (Lyxumia®) resultierte bei vulnerablen Patienten mit Typ-2-Diabetes und einem rezenten (innerhalb der 180 Tage vor dem Einschluss in die Studie) kardiovaskulären Ereignis nicht in einem Anstieg der kardiovaskulären Endpunkte.

Hingegen schloss sowohl die LEADER- als auch die SUSTAIN-6-Studienanord-

nung derartige Patienten aus der Untersuchung aus. Beide Studien untersuchten 2 Gruppen der Teilnehmer: > 50 Jahre mit gestellter Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung bzw. > 60 Jahre mit subklinischer Evidenz einer kardiovaskulären Erkrankung.

Die beobachteten Ereignisse waren daher erwartungsgemäß wesentlich häufiger in der ELIXA-Studie (844 von 6068 Teilnehmern) als beispielsweise in der SUSTAIN-6-Studie (254 von 3297 Teilnehmern).

Auch der gewählte kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt war unterschiedlich: 4 MACE in ELIXA vs. 3 MACE (Kombination aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall ohne Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris) bei LEADER und SUSTAIN-6.

■ Blutzuckereinstellung

Da ein erhöhter HbA_{1c}-Wert einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt, ist ein wichtiger Aspekt auch die beobachtete große Differenz (zwischen 0,66 % und 1,5 %) in den HbA_{1c}-Werten zwischen Semaglutid (beide Stärken 0,5 mg und 1,0 mg) und Placebo, obwohl laut Protokoll die vergleichbare gute/akzeptable glykämische Kontrolle in beiden Gruppen – gerade aus diesem Grund – anzustreben war.

In der LEADER-Studie findet man ebenfalls eine ungleiche HbA_{1c}-Einstellung in den Vergleichskollektiven – die Kontrollgruppe blieb während der gesamten Beobachtungszeit schlecht eingestellt mit einem HbA_{1c} von ca. 8 %. Der HbA_{1c}-Unterschied zwischen der Liraglutid- und Placebogruppe schwankte zwischen 1 % und 0,4 % während der Studie, wobei auch die HbA_{1c}-Senkung unter Liraglutid rasch eintrat.

Somit stellt sich die Frage, ob nicht die positiven Ergebnisse auf den blutzuckersenkenden Effekt und nicht auf die spezifische Eigenschaften beider untersuchten GLP-1-RA zurückzuführen sind.

Auch die 50 % höhere Rate schwerer Hypoglykämien in der LEADER-Kontrollgruppe (1,5 % vs. 1,0 %) könnte für den Anstieg der kardiovaskulären Er-

eignisse in ebendieser zum Vorteil der Verumgruppe angestiegen sein. Da die Rate an Ereignissen in der Verum- und der Kontrollgruppe in LEADER insgesamt niedrig war, könnten die schweren Hypoglykämien für diesen Unterschied mitverantwortlich sein.

■ Mortalität

In der LEADER-Studie wurde der primäre Endpunkt um 13 % gesenkt ($p = 0,01$), vor allem aufgrund der hochsignifikanten Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 22 % ($p = 0,007$) – in den beiden anderen Studien wurden die Sterblichkeitsraten nicht-signifikant beeinflusst. Unter Semaglutid (Ergebnisse beider Dosierungen 0,5 mg und 1,0 mg wurden gepoolt) wurde der primäre Endpunkt sogar um 22 % reduziert (relative Risikoreduktion), vermutlich aufgrund der kurzen Beobachtungsdauer von nur 2 Jahren, es kam aber im Gegensatz zu Liraglutid bei der LEADER-Studie zu keinen signifikanten Änderungen in der Überlebenskurven vs. Placebo. Besorgniserregend erscheint allerdings der nicht-signifikante Anstieg der „all-cause mortality“ unter Semaglutid um 3,3 %. Ein nicht-signifikanter 11 %-Anstieg der Hospitalisation für Herzinsuffizienz unter Semaglutid erhellt das Potential ebenso wenig.

■ Subgruppen

In der Subgruppen-Analyse der LEADER-Studie fiel auf, dass die nordamerikanische Population (betrug ca. 30 %; 2847 von 9340 Teilnehmern) nicht den MACE-Benefit zeigte. Des Weiteren ist keine Signifikanz bei Frauen, Schwarzsamerikanern, Patienten mit BMI < 30, Teilnehmern > 60 Jahren mit 1 kardiovaskulärem Risikofaktor, bei einer langen Diabetesdauer > 11 Jahre und unter multipler antidiabetischer Therapie (mehr als 1 Antidiabetikum mit oder ohne Insulin) meistens aufgrund der großen Streubreite, nachgewiesen worden. Ähnliche Abgrenzungen sind in der SUSTAIN-6-Studie bemerkbar.

■ Retinopathie

Für das unerwartet ungünstige Ergebnis bei der Retinopathie (Retinopathie neu diagnostiziert oder verschlechtert; 50 Patienten in der Semaglutid- vs. 29 Pa-

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Endpunktstudien mit GLP-1-Rezeptorantagonisten: Hauptergebnisse publizierter Studien.
© G.-H. Schernthaner

Beobachtungsdauer (Median; Monate)	ELIXA 25		LEADER 45,6		SUSTAIN-6 25	
	Lixisenatid n = 3034	Placebo n = 3034	Liraglutid n = 4668	Placebo n = 4672	Semaglutid n = 1648	Placebo n = 1649
Endpunkte/Wirksamkeit						
Primärer Endpunkt; n (%) Ereignisse/100 Pat.Jahre Hazard-Ratio (HR)	406 (13,4) 6,4 HR 1,02	399 (13,2) 6,3	608 (13,0) 3,4 HR 0,87	694 (14,9) 3,9	108 (6,6) 3,24 HR 0,74	146 (8,9) 4,44
CV-Mortalität n (%)	88 (2,9)	93 (3,1)	219 (4,7)	278 (6,0)	44 (2,7)	46 (2,8)
Nicht-tödlicher Herzinfarkt n (%)	255 (8,4)	247 (8,1)	281 (6,0)	278 (6,0)	44 (2,7)	46 (2,8)
Nicht-tödlicher Schlaganfall n (%)	54 (1,8)	49 (1,6)	159 (3,4)	177 (3,8)	27 (1,6)	44 (2,7)
Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris n (%)	9 (0,3)	10 (0,3)	122 (2,6)	124 (2,7)	22 (1,3)	27 (1,6)
Gesamt mortalität n (%)	211 (7,0)	223 (7,4)	381 (8,2)	447 (9,6)	62 (3,8)	60 (3,6)
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz n (%)	122 (4,0)	127 (4,2)	218 (4,7)	248 (5,3)	59 (3,6)	54 (3,3)
HbA _{1c} % (Ausgang–Ende)	7,7–7,4	7,6–7,6	8,7–7,8	8,7–8,2	8,7–7,6 0,5 mg 8,7–7,3 1 mg 0,7–1,0	8,7–8,3
Differenz vs. Placebo	0,3	0,0	0,4 (36 Mo.)			
Mikroangiopathie – Retinopathie – Nephropathie	o. A. Alb/Crea + 24 %	o. A. Alb/Crea + 34 %	106 (2,3) 268 (5,7)	92 (2,0) 337 (7,2)	50 (3,0) 62 (3,8)	29 (1,8) 100 (6,1)
Sicherheit/Verträglichkeit						
Hypoglykämien – Schwere (Pat./Episoden) – Bestätigte n (%)	14/16 504 (16,6)	24/37 462 (15,2)	o. A./114 2039 (43,7)	o.A./153 2130 (45,6)	o. A. 191 (23,1) 0,5 mg 178 (21,7) 1 mg	o. A. 191 (23,1) 0,5 mg 178 (21,7) 1 mg
Gallenblasen-/Gallengangs- entzündung n (%)	36 (1,2)	28 (0,9)	145 (3,1)	90 (1,9)	58 (3,5)	61 (3,7)
Akute Pankreatitis n	5	8	18	23	9	12
Pankreaskarzinom n	3	9	13	5	1	4
Maligne Neoplasmen n (%)	72 (2,4)	61 (2,0)	296 (6,3)	279 (6,0)	26 (3,1) 0,5 mg 40 (4,9) 1 mg	35 (4,2)
Systemische Allergien	27 (0,9)	25 (0,8)	59 (1,3)	44 (0,9)	49 (6,0)	51 (6,2)
Therapieabbruch %	11,4	7,2	16,0	17,0	20,0	20,0

tienten in der Placebogruppe; Hazard-Ratio 1,76; $p = 0,02$) könnte der schnelle Blutzuckerabfall verantwortlich sein. Diese Erklärung ist wahrscheinlich auch für Liraglutid zutreffend – einen ungünstigen Retinopathie-Verlauf zeigt auch die LEADER-Studie im Gegensatz zu ELIXA-Ergebnissen. In diesem Zusammenhang sind möglicherweise die unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften kontinuierlich wirkender GLP-1-RA Liraglutid und Semaglutid

versus prandial wirkendem GLP-1-RA Lixisenatid mit einer deutlich kürzeren Bindung an den GLP-1-RA von Bedeutung.

■ Studienabbrüche und Therapieadhärenz

Für Liraglutid und Lixisenatid ist eine hohe Adhärenz mit wenigen Studienabbrüchen (95–97 % aller Teilnehmer beendeten die Studie wie vorgesehen)

charakteristisch, bei Semaglutid ist diese Rate mit 9,4 % Abbrüche in der 1,0-mg-Gruppe wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit etwas ungünstiger.

Ebenfalls mit dem Wirkstoff assoziierte systemische Allergien traten nicht gehäuft auf.

Es gab jedenfalls keine Erhöhung des Pankreatitis-Risikos, auch bei den malignen Neoplasien und bei den Gallen-

erkrankungen gab es kein Signal für eine Risikosteigerung.

Auch eine rezente Publikation mit 1.532.513 Patienten einer populationsbasierten Kohortenstudie in den USA, Kanada und UK konnte keinen Hinweis auf einen Anstieg von Pankreatitis unter GLP-1-RA im Vergleich zu anderen Therapien der Hyperglykämien zeigen [10]. Allerdings ist ein Anstieg von Cholelithiasis, Cholezystitis, Cholangitis unter GLP-1-RA, nicht aber unter DDPIVI, in einer Studie mit 71.369 Patienten der United Kingdom Clinical Practice Research Database nachgewiesen worden [11]. Wahrscheinlich waren ELIXA, LEADER und SUSTAIN-6 zu klein, um dies nachweisen zu können. Die Ursache für den Anstieg der Gallengangs- und Gallenblasenentzündungen könnte entweder im raschen Gewichtsverlust unter GLP-1-RA liegen oder aber GLP-1-RA könnten die Entleerung der Gallenblase verzögern bzw. Cholangiozyten zur Proliferation anregen.

Bezüglich der Hypoglykämien zeigt Liraglutid eine signifikante Überlegenheit bei den schweren Hypoglykämien (114 vs. 153 Episoden in der Placebogruppe), was einer relativen Risikoreduktion von 31 % entspricht. Auch in der ELIXA-Studie schneidet Lixisenatid besser als die Vergleichsgruppe ab (16 vs. 37 Episoden); allerdings waren diese Zahlen zu niedrig, um einen statistischen Unterschied zu verifizieren. Hingegen gab es in der SUSTAIN-6-Studie bei Hypoglykämien keinen Unterschied zu Placebo – unabhängig von der Semaglutid-Dosierung.

Die Gegenüberstellung wesentlicher Aspekte aller 3 Outcome-Studien ist Tabelle 2 zu entnehmen.

■ Fazit für die Praxis

1. Die bisherigen Outcome-Studien mit GLP-1-RA ermöglichen den unbedenklichen Einsatz bei kardiologisch vorbelastenden Patienten mit Typ-2-Diabetes.
2. Die Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudien mit GLP-1-RA erfordern einer sorgfältigen Interpretation hinsichtlich:
 - a) Studiendesign: untersuchtes Patientenkollektiv, Beobachtungsdauer, Stichprobengröße,
 - b) HbA_{1c}: Ausgangswert, Verlauf in untersuchten Gruppen,
 - c) Begleiterkrankungen und Medikation.
3. Eventuelle pleiotrope Eigenschaften verlangen weitere genaue Observationen sowohl im klinischen Alltag als auch im Rahmen gezielter Forschungsstudien und detaillierter Subgruppenanalysen der Langzeitstudien.
4. Neben der kardiovaskulären Sicherheit ist die Neutralität der angewandten Antidiabetika auf die Entstehung und Progression maligner Erkrankungen von zunehmender Wichtigkeit.

■ Schlussfolgerung

GLP-1-RA entfalten wesentliche positive Aspekte eines Antidiabetikums (niedrige Hypoglykämierate, Gewichtsabnahme) und eignen sich hervorragend als Kombinationspartner für komplexe Therapiestrategien im Management eines Typ-2-Diabetes [9]. Die Ergebnisse kardiovaskulärer Endpunktstudien weisen auf unbedenklichen Einsatz dieser Substanzklasse für den kardiovaskulären Risikopatienten mit Typ-2-Diabetes.

Literatur:

1. FDA Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes 2008. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> (zuletzt gesehen: 17.10.2016)
2. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–71.
3. Stone JC, Furuya-Kanamori L, Barendregt JJ, Doi SA. Was there really any evidence that rosiglitazone increased the risk of myocardial infarction or death from cardiovascular causes? *Pharmacoeconomics Drug Saf* 2015; 24: 223–7.
4. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26.
5. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.
6. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–42.
7. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–57.
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; [Epub ahead of print]
10. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, et al. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1464–73.
11. Faillie JL, Yu OH, Yin H, Hillaire-Buys D, Barkun A, Azoulay L. Association of bile duct and gallbladder diseases with the use of incretin-based drugs in patients with type 2 diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1474–81.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Gerit-Holger Schernthaner
 Universitätsklinik für Innere Medizin II
 A-1090 Wien
 Währinger Gürtel 18–20
 E-Mail:
gerit.schernthaner@meduniwien.ac.at

EINZIGARTIG IN ÖSTERREICH: LISAM® von +pharma

LISinopril und AMlodipin vereint in einer Tablette: Seit 1. September in der „green box“

LISAM® von +pharma ist österreichweit die einzige Kombination des meist verordneten ACE-Hemmers Lisinopril und des meist verordneten Kalzium-Antagonisten Amlodipin [1].

Die bewährten Wirkstoffe Lisinopril und Amlodipin gelten als bevorzugte Kombination bei Patienten mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten und hohem bis sehr hohem kardiovaskulären Risiko [2].

LISAM® steht Ihnen seit 1. September in folgenden Dosierungen frei verschreibbar aus der „green box“ zur Verfügung: LISAM® Tabletten 10 mg/5 mg (Lisinopril/Amlodipin), 30 Stück
LISAM® Tabletten 20 mg/5 mg (Lisinopril/Amlodipin), 30 Stück
LISAM® Tabletten 20 mg/10 mg (Lisinopril/Amlodipin), 30 Stück

Bessere Blutdruckkontrolle durch die Kombinationstherapie [3]

Bei Hypertonikern mit hohem Ausgangsblutdruck oder hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine Kombinationstherapie besonders wichtig, da mit einer Monotherapie meist keine ausreichende Blutdrucksenkung erzielt werden kann. Aus diesem Grund ist eine Kombina-



Foto: www.fotolia.de © lenets tan

tionstherapie besonders wichtig, da dadurch der Zielblutdruck rascher erreicht werden kann. Das bedeutet für Sie eine bessere Blutdruckkontrolle.

Hohes Einsparpotenzial

Mit LISAM® können Sie zwei bewährte Monosubstanzen mit nur einer Verordnung kombinieren [1]. Nutzen Sie die Vorteile von LISAM® und entlasten Sie Ihr Verordnungsbudget. Sie profitieren von einem Preisvorteil von bis zu -52 % pro Packung [4]. Durch die verminderte Zahl der einzunehmenden Tabletten spart der Patient die doppelte Rezeptge-

bühr ein [5]. Zudem verbessern Sie die Compliance Ihrer Patienten durch die einfache 1 x 1 Dosierung [6].

Literatur:

1. Wirkstoffverordnung lt. DPMÖ 06/2015–05/2016.
2. Mancia G et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
3. Watschinger B. Kombinationstherapien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. J Hypertonie 2010; 14: 7–16.
4. Warenverzeichnis 07/2016. Acemin 20 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. und Norvasc 5 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. vs. LISAM® 20 mg/5 mg Tabletten (30 Stk.), Stand KKP, Wert aufgerundet.
5. Warenverzeichnis 07/2016. 12 x Acemin 20 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. + 12x Norvasc 5 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. vs. 12 x LISAM® 20 mg/5 mg Tabletten (30 Stk.), Stand KKP, Wert aufgerundet.
6. Fachinformation LISAM®

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

+pharma arzneimittel gmbh
Teresa Sommer, Produktmanagerin
A-8054 Graz, Hafnerstraße 211
Tel.: 0316/90 80 40
www.pluspharma.at



Foto: pluspharma arzneimittel gmbh

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite

LISAM® 10 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium; (Typ A); Magnesiumstearat (pflanzlich). **LISAM® 20 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat (pflanzlich). **LISAM® 20 mg/10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 10 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat (pflanzlich). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. LISAM® ist als Substitutionstherapie für erwachsene Patienten bestimmt, deren Blutdruck mit gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril und Amlodipin in derselben Dosis angemessen eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Bezogen auf Lisinopril: Überempfindlichkeit gegen Lisinopril oder einen anderen Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer. Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE Hemmern. Hereditäres oder idiopathisches Angioödem. Schwangerschaft im 2. oder 3. Trimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Die gleichzeitige Anwendung von LISAM® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Bezogen auf Amlodipin:** Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Derivate. Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des Ausflusstrakts des linken Ventrikels (hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Bezogen auf LISAM®:** Alle oben beschriebenen Gegenanzeigen, die sich auf die individuellen Einzelbestandteile beziehen, beziehen sich ebenso auf die feste Kombination LISAM®. Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE Hemmer und Calciumkanalblocker, Lisinopril und Amlodipin. **ATC-Code:** C09BB03. **LISAM® 10 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LISAM® 20 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LISAM® 20 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** +pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Ersparnis berechnet anhand:

* 12x Acemin 20 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. + 12x Norvasc 5 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. vs. 12x LISAM® 20 mg/5 mg Tabletten (30 Stk.), Stand KKP, Wert aufgerundet, Warenverzeichnis 07/2016

** Acemin 20 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. und Norvasc 5 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. vs. LISAM® 20 mg/5 mg Tabletten (30 Stk.), Stand KKP, Wert aufgerundet, Warenverzeichnis 07/2016

NOAK als First-Line-Therapie zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern [1]

In den beim europäischen Kardiologenkongress 2016 in Rom vorgestellten aktualisierten ESC-Leitlinien zur Schlaganfallprophylaxe [1] wird empfohlen, bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) bevorzugt Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien (NOAK) einzusetzen, sofern keine Kontraindikationen vorliegen.

Innerhalb der NOAK werden jedoch auch in den aktualisierten Leitlinien keine Empfehlungen für eine bestimmte Substanz ausgesprochen. Zum einen, wie bei einem ÖGIM-Symposium* in Salzburg erneut betont wurde, fehle es an direkten Head-to-Head-Studien zwischen den einzelnen NOAK. Zum anderen seien indirekte Vergleiche der NOAK-Zulassungsstudien [2–5] schon wegen der unterschiedlichen Patientenkollektive nicht zulässig, wie die Referenten in Salzburg ausführten. So nahmen beispielsweise an der für das NOAK Rivaroxaban (Xarelto®) in der Indikation Schlaganfallprophylaxe bei nvVHF zulassungsrelevanten Studie ROCKET-AF-Patienten [2] mit einem durchschnittlichen CHADS₂-Score von 3,5 teil. Die mittleren CHADS₂-Scores in den Zulassungsstudien der anderen NOAK betrugen 2,1 [3, 4] bzw. 2,8 [5]. Ein hoher CHADS₂-Score ist *per se* mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert [6].

Rivaroxaban: Daten aus dem klinischen Alltag [7, 8]

Um das Nutzen-Risiko-Profil einer Substanz zu bewerten, sollen möglichst viele Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit

gesammelt werden, so die Experten in Salzburg, darunter auch Daten aus dem klinischen Alltag. Für das NOAK Rivaroxaban steht diesbezüglich ein umfassender Datensatz zur Verfügung.

So waren in der prospektiven nicht-interventionellen XANTUS-Studie (n = 6784) [7] 96,1 % der nvVHF-Patienten, die Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe erhalten hatten, ereignisfrei in Bezug auf Schlaganfall, systemische Embolie, schwerwiegende Blutungen und Todesfälle geblieben. Die Ereignisrate von Schlaganfall/systemischer Embolie unter Rivaroxaban betrug in XANTUS [7] 0,8 pro 100 Patiententjahre. Die Rate behandlungsassoziierter schwerer Blutungen in XANTUS lag bei 2,1 pro 100 Patiententjahre, davon 0,7 kritische Organblutungen pro 100 Patiententjahre. Die schweren Blutungen konnten zumeist konservativ behandelt werden.

Aus der Datenbankanalyse REVISIT-US (je 11.411 nvVHF-Patienten unter Rivaroxaban und Warfarin, mittels Propensity-Score angepasst), die beim ESC 2016 erstmals als Abstract publiziert wurde und mittlerweile auch als Publikation vorliegt [8], geht hervor, dass unter Rivaroxaban numerisch weniger ischämische Schlaganfälle (HR = 0,71; 95%-CI: 0,47–1,07) und signifikant weniger intrakranielle Blutungen (HR = 0,53; 95%-CI: 0,35–0,79) auftraten, jeweils verglichen mit VKA.

Positives Nutzen-Risiko-Profil verglichen mit VKA [9]

Eine aktuelle, ebenfalls beim ESC 2016 vorgestellte Arbeit [9] bestätigt das positive Nutzen-Risiko-Profil von Rivaroxaban im Vergleich zu VKA. Dieses wurde, basierend auf dem ROCKET-AF-Datensatz [2], aus der Differenz der Risiken für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen und des 1,5-fachen Risikos für intrakranielle Blutungen errechnet. Demnach gab es unter

Rivaroxaban um 64,2 Ereignisse pro 10.000 Patiententjahre weniger als unter dosisangepasstem Warfarin (95%-CI: –109,5; –19,0) [9]**.

Literatur:

1. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; [Epub ahead of print]. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
2. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. New Engl J Med 2011; 365: 883–91.
3. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New Engl J Med 2011; 365: 981–92.
4. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New Engl J Med 2009; 361: 1139–51.
5. Giugliano R, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. New Engl J Med 2013; 369: 2093–104.
6. 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.
7. Camm AJ, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2016; 37: 1145–53.
8. Coleman C, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Curr Med Res Opin 2016; [Epub ahead of print].
9. Piccini J, et al. Net clinical benefit of rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation. Abstract P2566, ESC Congress 2016, 27.–31.8.2016, Rom, Italien.

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



Weitere Informationen:

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

** Häufigere Blutungen [9] unter Rivaroxaban: nicht-tödliche, nicht mit Schlaganfällen assoziierte schwere Blutungen (3,15 vs. 2,71/100 Patiententjahre) sowie Blutungen mit Hb-Abfall > 2 g/dl.

* „Xarelto® im Kreuzverhör – eine kritische Auseinandersetzung zu Rivaroxaban“. Industriesymposium mit freundlicher Unterstützung der Firma Bayer am 23.9.2016 im Rahmen der ÖGIM-Jahrestagung in Salzburg.



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 328

* 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.A.T.MKT.06.2016.4297



Science For A Better Life

Sanofi und Regeneron präsentierten im Rahmen des ESC-Kongresses 2016 positive Daten einer Phase-III-Studie zu Praluent® (Alirocumab) bei Patienten unter LDL-Apherese-Therapie

Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals, Inc. gaben im Rahmen des ESC-Kongresses 2016 in Rom detaillierte positive Ergebnisse der Phase-III-Studie ODYSSEY ESCAPE bekannt: Diese untersuchte die Injektion von Praluent® (Alirocumab) bei Patienten mit einer erblichen Form erhöhten Cholesterins, bekannt als heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH), die eine wöchentliche oder 2-wöchentliche Apherese-Therapie benötigen. Die Studie zeigte, dass Alirocumab bei zusätzlicher Gabe zur bestehenden Therapie das LDL-Cholesterin um etwa 50 % gegenüber dem Ausgangswert senkt (im Vergleich zu einer 2%igen Steigerung unter Placebo). Alirocumab reduzierte die Häufigkeit der Apherese-Therapie verglichen mit Placebo signifikant um 75 % ($p < 0,0001$), den primären Wirksamkeitseindpunkt der Studie.

Die Apherese ist ein der Dialyse ähnliches Verfahren, bei dem das sogenannte schlechte (LDL-) Cholesterin aus dem Blut gefiltert wird. Sie ist in der Regel Hochrisikopatienten mit sehr hohem Cholesterin vorbehalten, die ihre angestrebten Cholesterinwerte mit keiner anderen Therapie erreichen können. Trotz bestehender Apherese-Behandlung und Einschluss in ODYSSEY ESCAPE mit sehr hohen LDL-C-Werten (4,7 mmol/l oder 181 mg/dl), benötigten nahezu 2/3 (63 %) der mit Alirocumab behandelten Patienten nach 6 Wochen keine weitere Apherese. Zu diesem Zeitpunkt lag der durchschnittliche LDL-C-Wert in der mit Alirocumab behandelten Gruppe bei 2,3 mmol/l (90 mg/dl), verglichen mit 4,8 mmol/l (185 mg/dl) in der Placebo-



gruppe. Die europäischen Leitlinien empfehlen abhängig vom kardiovaskulären Risiko LDL-C-Zielwerte zwischen 1,8 und 3,0 mmol/l (70–115 mg/dl).

„Die Ergebnisse der ODYSSEY ESCAPE-Studie sprechen für eine mögliche Rolle von Praluent im Gesamtmanagement von HeFH-Patienten mit einer regulären bestehenden Apherese-Behandlung, da Praluent das Potential hat, den Bedarf der belastenden Apherese-Therapie zu reduzieren“, sagte Patrick M Moriarty, MD, Professor, Department of Internal Medicine; Director, Atherosclerosis and Lipoprotein Apheresis Center, University of Kansas Medical Center, United

States. „Dies ist eine wichtige Entwicklung in der fortlaufenden Untersuchung dieses Wirkstoffs für Patienten mit HeFH, denn es handelt sich um die erste klinische Studie, die belegt, dass Praluent die Häufigkeit der Apherese-Behandlung reduziert.“

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

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

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

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

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich. **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** noch nicht zugewiesen. **Stand der Information:** Juni 2016. **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.**

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; 37: 2129–200.

Fachkurzinformation siehe Seite 334.

Weitere Informationen:

Sanova Pharma GmbH

Mag. Gerhard Leopold

A-1110 Wien, Haidestraße 4

E-Mail: gerhard.leopold@sanova.at

VAS_2016_008

VASTAREL® 35mg
1-0-1¹

Für Ihre Angina pectoris Patienten



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
empfiehlt 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: 10.1093/ehfj.592.

Apixaban (Eliquis®): Neue unabhängige Daten aus der Praxis

Wirksamkeit und Sicherheit von Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban vs. Warfarin bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

US-amerikanische Versicherungsdaten zeigen, dass Apixaban bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern unter Praxisbedingungen sowohl das Risiko für einen Schlaganfall oder systolische Embolie als auch für schwere Blutungen im Vergleich zu Warfarin senkte.

Klinische Studien spiegeln die Situation in der täglichen Praxis oft nicht exakt wider, da sich die Teilnehmer in verschiedenen Aspekten von jenen Patienten unterscheiden können, die im klinischen Alltag behandelt werden. Die Ein- und Ausschlusskriterien definieren eine Patientenpopulation, die einen mehr oder weniger großen Ausschnitt des Patientenkollektivs im Alltag darstellt. Einschränkungen bestehen häufig in Hinblick auf das Alter oder bezüglich der Komorbiditäten. Diese Faktoren können das Therapieergebnis und auch das Sicherheitsprofil eines Wirkstoffs in der Praxis beeinflussen.

Damit ist auch nicht immer ganz klar, ob der im Studiensetting gezeigte Nutzen einer Substanz auch unter Praxisbedingungen erzielt werden kann. Diese Frage stellt sich auch bei NOAKs (nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen), die zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern aufgrund des in randomisierten klinischen Studien gezeigten Vorteils gegenüber Warfarin [1] immer breitere Anwendung finden.

Wirksamkeit (= Effektivität) und Sicherheit von Apixaban unter Alltagsbedingungen

Sollen Informationen zur Anwendung von Wirkstoffen unter Praxisbedingungen gewonnen werden, so greift man unter anderem auf retrospektive Kohortenanalysen zurück.

Rezente wurde eine Auswertung der Daten einer US-amerikanischen Versicherungsdatenbank* publiziert, die auf die Wirksamkeit und Sicherheit von

Tabelle 1: Apixaban unter Praxisbedingungen – eine Analyse eines US-amerikanischen Versicherungsregisters* kurz gefasst. Erstellt nach Daten aus [2].

Patientenkollektiv, Auswertung

- Patienten ≥ 18 Jahre mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, denen Apixaban oder Warfarin verordnet worden war ($n = 15.390$)
- retrospektive Analyse der Propensity-Score-gematchten Daten

Wirksamkeit von Apixaban im Vergleich zu Warfarin

- ein um 33 % geringeres Risiko für Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) oder systemische Embolie (HR: 0,67; 95%-CI: 0,46–0,98; $p = 0,04$)
- ein ähnliches, tendenziell etwas geringeres Risiko (n.s.) für einen ischämischen Schlaganfall (HR 0,83; 95%-CI: 0,53–1,29; $p = 0,4$)
- ein um 65 % geringeres Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall (HR 0,35; 95%-CI: 0,14–0,88; $p = 0,03$)

Sicherheitsprofil von Apixaban im Vergleich zu Warfarin

- schwere Blutungen: Reduktion um 55 % (HR 0,45; 95%-CI: 0,34–0,59; $p < 0,001$)
- intrakranielle Blutungen: Reduktion um 76 % (HR 0,24; 95%-CI: 0,12–0,50; $p < 0,001$)
- gastrointestinale Blutungen: Reduktion um 49 % (HR 0,51; 95%-CI: 0,37–0,70; $p < 0,001$)

Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) abzielte [2]. Eingeschlossen wurden privat oder bei Medicare Advantage versicherte erwachsene Patienten (Alter ≥ 18 Jahre), denen zwischen Oktober 2010 und Juni 2015 Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban oder Warfarin verschrieben worden war. Ausgeschlossen waren unter anderem dialysepflichtige Patienten, Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder nach Nierentransplantation sowie Patienten mit Herzklappenerkrankungen. Die Patienten durften vor einem NOAK Warfarin erhalten haben, aber kein anderes NOAK. Dieser Zugang war gewählt worden, weil in der Praxis eine VKA-Therapie häufig einer NOAK-Therapie vorangeht. Zudem hätte der Ausschluss einer Warfarin-Vortherapie möglicherweise zu einer Verschiebung in Richtung von Patienten mit großzügigerer Versicherungsleistung und damit wohl auch höherem sozioökonomischen Status geführt.

Die Patienten wurden nach Propensity-Score gematcht und jeweils im Verhältnis 1:1 drei Kohorten zugeordnet: Apixaban vs. Warfarin ($n = 15.390$, in der Apixaban-Gruppe hatten 18,1 % die geringere Dosierung), Dabigatran vs. Warfarin ($n = 28.614$ unter Dabigatran 8,8 % „low dose“**) und Rivaroxaban vs. Warfarin ($n = 32.350$, unter Rivaroxaban 21,5 % „low dose“). Die Propensity-Scores für die NOAK-The-

** Bei reduzierter Dabigatran-Dosierung wurden gemäß US-Zulassung 75 mg/2x tgl. anstelle von 110 mg/2x tgl. gemäß EMA-Zulassung eingesetzt.

rapie wurden auf Basis von 48 soziodemographischen und klinischen Charakteristika, wie Alter, Geschlecht, Ethnie, Wohnort, Hintergrundtherapie, Komorbiditätsindex, CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS-BLED-Score sowie den individuellen Risikofaktoren für diese Scores, errechnet. Ein standardisierter Unterschied von < 10 % wurde als akzeptabel betrachtet. Da die Baseline-Charakteristika der Gruppen nach dem Propensity-Score-Matching ausgeglichen waren, war die Therapie (Warfarin oder NOAK) die einzige unabhängige Variable.

Primärer Studienendpunkt war Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) oder systemische Embolie. Primärer Sicherheitsendpunkt war die schwere Blutung; dieser Endpunkt umfasste intrakranielle Blutungen, gastrointestinale Blutungen, sowie bestimmte Blutungen an anderen Stellen. Alle Endpunkte wurden anhand vorab festgelegter ICD-9-Codes aus den Abrechnungen der Versicherungen für stationäre Leistungen ermittelt. Der Beobachtungszeitraum lag je nach Substanz im Durchschnitt zwischen 6 und 8,5 Monaten.

Weniger Schlaganfälle, weniger schwere Blutungen unter Apixaban (Tab. 1)

Bei Patienten, denen Apixaban verordnet wurde, zeigte sich sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Sicherheit ein Vorteil gegenüber Patienten, denen Warfarin verordnet wurde. Die Cox-Regressionsanalyse ergab für Patienten der Apixaban-Gruppe im Vergleich zu Warfarin:

- ein um 33 % geringeres Risiko für Schlaganfall oder systemische

* OptumLabs Data Warehouse

	Ereignisrate pro 100 Personenjahre			Hazard-Ratio (95%-CI)	p-Wert
	Apixaban n = 7695	vs. Warfarin n = 7695			
S/SE	1,33	1,65		0,67 (0,45–0,98)	0,04
Ischämisch	1,03	1,05		0,83 (0,53–1,29)	0,40
Hämorrhagisch	0,19	0,46		0,35 (0,14–0,88)	0,03

Abbildung 1: Unter Praxisbedingungen verringerte Apixaban das Risiko für Schlaganfall/systemische Embolie und für hämorrhagischen Schlaganfall im Vergleich zu Warfarin. Der Forest-Plot gibt die Hazard-Ratio für den Propensity-Score-gematchten Vergleich zwischen Apixaban und Warfarin an. Übersetzung der „open access“ (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>) publizierten Abb. 2 aus [2]. © 2016 The Authors. CI = Konfidenzintervall; S = Schlaganfall; SE = systemische Embolie

	Ereignisrate pro 100 Personenjahre			Hazard-Ratio (95%-CI)	p-Wert
	Apixaban n = 7695	vs. Warfarin n = 7695			
Schwere Blutung	2,33	4,46		0,45 (0,34–0,59)	< 0,001
Intrakranial	0,29	1,06		0,24 (0,12–0,50)	< 0,001
Gastrointestinal	1,78	3,04		0,51 (0,37–0,70)	< 0,001

Abbildung 2: Unter Praxisbedingungen verringerte Apixaban das Risiko für schwere Blutungen, für intrakranielle Blutungen und für gastrointestinale Blutungen im Vergleich zu Warfarin. Der Forest-Plot gibt die Hazard-Ratio für den Propensity-Score-gematchten Vergleich zwischen Apixaban und Warfarin an. Übersetzung der „open access“ (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>) publizierten Abb. 3 aus [2]. © 2016 The Authors. CI = Konfidenzintervall

Embolie (Hazard-Ratio [HR] 0,67; 95%-CI: 0,46–0,98; $p = 0,04$),

- ein ähnliches, tendenziell etwas geringeres Risiko (n.s.) für einen ischämischen Schlaganfall (HR 0,83; 95%-CI: 0,53–1,29; $p = 0,4$),
- ein um 65 % geringeres Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall (HR 0,35; 95%-CI: 0,14–0,88, $p = 0,03$) (Abb. 1).

Die Analyse der Sicherheitsdaten ergab:

- ein um 55 % geringeres Risiko für eine schwere Blutung (HR 0,45; 95%-CI: 0,34–0,59; $p < 0,001$),
- ein um 76 % geringeres Risiko für eine intrakranielle Blutung (HR 0,24; 95%-CI: 0,12–0,50; $p < 0,001$) und
- ein um 49 % geringeres Risiko für eine gastrointestinale Blutung (HR 0,51; 95%-CI: 0,37–0,70; $p < 0,001$) (Abb. 2).

Dabigatran** war mit einem ähnlichen Schlaganfallrisiko assoziiert wie Warfarin, bei geringerem Risiko für schwere Blutungen. Für Rivaroxaban wurde ein

vergleichbares Risiko für Schlaganfall und für schwere Blutungen ermittelt wie für Warfarin.

Interpretation von Real-life-Daten

Bei der Interpretation von Real-life-Daten sind einige Aspekte zu berücksichtigen. Analysen von Beobachtungsdaten können einen Zusammenhang zwischen Variablen zeigen, aus den Ergebnissen können aber keine kausalen Zusammenhänge abgeleitet werden. Da es sich um nicht-randomisierte Analysen von Alltagsdaten handelt, stellt die Auswahl der Patienten einen potenziellen Störfaktor dar. Bei der Auswertung von Real-life-Daten wird auf demographische und klinische Ausgangsmerkmale korrigiert. In der beschriebenen Analyse wurde ein sorgfältiges Propensity-Score-Matching durchgeführt, das dazu beiträgt, Störfaktoren möglichst gering zu halten. Dennoch können diese nicht völlig ausgeschlossen werden. Unter Umständen kann aus den Daten nur auf die Population zurückgeschlossen werden, aus der die Daten gewonnen wurden.

Beim Vergleich mit Ergebnissen aus klinischen Studien ist zu beachten, dass sich die Definitionen von Ereignissen aus Gründen der Praktikabilität zwischen randomisierten kontrollierten Studien und retrospektiven Datenanalysen unterscheiden können. In Studien werden die zu dokumentierenden Kriterien vorab festgelegt, während für retrospektive Analysen von Alltagsdaten nur die bereits dokumentierten Parameter zur Verfügung stehen. Bestimmte klinische Parameter sind in Beobachtungsdaten unter Umständen nicht vorhanden, eventuell bestehen gewisse Kodierungsfehler und es können Daten fehlen.

Real-life-Daten ergänzen die Ergebnisse der klinischen Studien

Insgesamt ergänzen die Erkenntnisse dieser retrospektiven Kohortenstudie in wertvoller Weise die Ergebnisse der randomisierten klinischen ARISTOTLE-Studie ($n = 18.201$). Diese zeigte über einen Zeitraum von median 1,8 Jahren, dass Apixaban das Risiko für Schlaganfall oder systemische Embolie gegenüber Warfarin statistisch signifikant verringerte, dies bei signifikant geringerem Blutungsrisiko und signifikant niedrigerer Mortalität [3].

Fachkurzinformation siehe Seite 334.

Literatur:

1. 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.
2. Yao X, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Non-valvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 13: pii: e003725. doi: 10.1161/JAHA.116.003725.
3. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.

Den Volltext zur
vorgestellten Arbeit
von Yao X et al.
finden Sie hier zum
kostenlosen
Download
(open access)



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

Kardiovaskulärer Ultraschall für Präzision mit jedem Pulsschlag

ACUSON SC2000™ Ultraschallsystem

Technologisch geht das Ultraschallsystem ACUSON SC2000™ beim kardiovaskulären Ultraschall neue Wege – für sehr schnelle, klinisch relevante Erkenntnisse. Sein True-Volume-TEE bietet Innovationen bei der simultanen Darstellung von Anatomie und Blutfluss sowie bei der Herzklappen-Modellierung und -Quantifizierung. Mit Lösungen für transthorakale (TTE), transösophageale (TEE) und intrakardiale (ICE) Echokardiographie in 2D und 3D liefert das System umfassende, anatomisch präzise Informationen als solide Entscheidungsbasis:

- Stellen Sie Form, Fluss und Funktion mit Volumen-Farbdoppler in Echtzeit bei jeder Aufnahme gleichzeitig dar.
- Beschleunigen Sie Analysen mit komfortablen Technologien wie der automatisierten Aorten- und Mitralklappen-Modellierung aus dem eSie Valves™ Advanced-Analysis-Paket.
- Optimieren Sie Ihren Workflow dank eines Echokardiographiesystems mit inspirierender Technik, von Verfahrensanleitungen bis hin zu automatisierten Messungen.
- Wählen Sie die für Ihre Anforderungen am besten geeignete Lösung: ACUSON SC2000 PRIME, 2D- und 3D-Workflow-Lösungen.

Eigenschaften und Vorteile

Mit Innovationen bei der schnellen Modellierung, der Quantifizierung und der Volumen-Farbdopplerbildgebung in Echtzeit hilft Ihnen das Ultraschallsystem ACUSON SC2000™, das fragile Gleichgewicht zwischen sorgfältiger Analyse und schnellen Entscheidungen zu wahren. Es bietet vielseitig verwendbare Lösungen, um bei allen Aufgabenstellungen ohne Verzögerung anatomisch präzise Informationen zu erlangen, von allgemeinen kardialen Ultraschalluntersuchungen bis hin zu anspruchsvollen interventionellen Maßnahmen.

Echte klinische Erkenntnis erfordert ein zuverlässiges, umfassendes Bild vom Herz Ihres Patienten. Deswegen liefert



Abbildung 1: ACUSON SC2000™ von Siemens Healthineers – ein hochentwickeltes Echokardiographiesystem für schnelle präzise Darstellung und Quantifizierung in 2D und 3D in Echtzeit.

das System ACUSON SC2000™ Echtzeitdarstellungen per Volumen-Farbdoppler in einem Winkel von bis zu 90°×90°. Dank dieser hochentwickelten kardialen Ultraschalltechnologie können Sie Form, Fluss und Funktion gleichzeitig darstellen, um fundierte Interventionsentscheidungen treffen zu können – auch bei Patienten mit Arrhythmien.

Das System ACUSON SC2000™ ist dafür ausgelegt, schnelle, fundierte Entscheidungen zu ermöglichen. Es bietet automatisierte, wissensbasierte Applikationen, die in kürzester Zeit umfassende Daten liefern. Mit Funktionen wie der Mitralklappen- und Aortenklappen-Modellierung liefert dieses Echokardiographiesystem in Sekundenschnelle die benötigte wissensbasierte Quantifizierung, wann immer Sie sie benötigen.

Mit seiner intuitiven Benutzeroberfläche verbessert das System ACUSON SC2000™ die Effizienz und beschleunigt die klinische Entscheidungsfindung ohne Workflow-Unterbrechungen. Dieses vielseitige System sorgt durch eine äußerst schnelle, hochwertige Darstellung bei allen kardialen Ultraschall-Routineuntersuchungen und bei echokardiographisch begleiteten Interventionen für schnelle, umfassende und reproduzierbare Analysen.

Weitere Informationen:

Siemens Healthcare Diagnostics GmbH
Ing. Gerald Ferrari
Tel.: 0664 80117 65241
E-Mail: gerald.ferrari@siemens.com
www.siemens.at/ultraschall

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern²

**SIGNIFIKANTE
REDUKTION**

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

**SIGNIFIKANTE
REDUKTION**

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

ELIQUIS®
Apixaban

NUR ELIQUIS® VERBINDET BEIDES

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



Bristol-Myers Squibb



ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II) angezeigt ist.²

* Warfarin

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

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version.
Fachkurzinformation siehe S. 334

REPLAGAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Agalsidase alfa. **Zusammensetzung:** 1 mg Agalsidase alfa pro 1 ml Konzentrat. **Sonstige Bestandteile:** Mononatriumphosphat Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Langfristige Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A-Mangel). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschmerz, Hitzegefühl, Übelkeit, Schüttelfrost, Fieber, Schmerzen und Beschwerden, Ermüdung. Häufig: Ödem peripher, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, neuropathischer Schmerz, Tremor, Hypersomnie, Hypästhesie, Parästhesie, Kornealreflex abgeschwächt, Tränensekretion verstärkt, Tinnitus, Tinnitus verschlimmert, Tachykardie, Palpitationen, Hypertonie, Husten, Heiserkeit, Engegefühl des Halses, Dyspnoe, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Sekretion im Rachenraum vermehrt, Rhinorrhoe, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschmerz/abdominale Beschwerden, Akne, Erythem, Pruritus, Ausschlag, Livedo reticularis, muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Rückenschmerzen, Gliedmaßenbeschwerden, periphere Schwellung, Arthralgie, Gelenkschwellung, Ermüdung verstärkt, Wärmegefühl, Kältegefühl, Asthenie, Brustkorbschmerz, Brustenge, grippeähnliche Erkrankung, Ausschlag an der Injektionsstelle, Unwohlsein. Gelegentlich: Parosmie, Sauerstoffsättigung erniedrigt, angioneurotisches Ödem, Urtikaria, Gefühl der Schwere, anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit. Häufigkeit nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, ventrikuläre Extrasystolen, Tachyarrhythmie), Myokardischämie, Herzinsuffizienz, Hypotonie, Hyperhidrose. **Wirkstoffgruppe:** Verdauungstrakt- und Stoffwechsel-Arzneimittel-Enzyme; **ATC-Code:** A16AB03. **Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, sonstige Wechselwirkungen, Verwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** <http://www.ema.europa.eu/ema/> Shire Human Genetic Therapies AB, Svärdvägen 11 D, 182 33 Danderyd, Schweden. **Stand der Information:** März 2015.

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 Nierenfunktioneinschränkung (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 Blutungen, 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.*



MED Netzwerk

Netzwerk der Ärzte & Ärztinnen

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

*Modifiziert nach
George McDonald, Schriftsteller*

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

Die Ärzte, Ärztinnen und Partner von MED Netzwerk

NEU!



www.mednetzwerk.at

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

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Rammer M, Punzengruber C, Weber T, Porodko M, Ammer M, Laßnig E, Eber B. Management der oralen Antikoagulation bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. J Kardiologie 2009; 16: 417–21.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/kardiologie



Bis zu **75%** zus. LDL-C-Senkung vs. Placebo¹,
bis zu **94%** der Patienten: LDL-C < 70 mg/dl¹



Verträglichkeit auf Placebo-Niveau¹



Einfach eine 140 mg Dosis² s.c. alle 2 Wochen*

**Gelbe Box
(RE1)**

AMGEN®

Cardiovascular

1. Robinson JG, et al. *JAMA*. 2014; 311:1870-882
2. Veröffentlichte Repatha® Fachinformation

* Anfangsdosis bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie 420 mg QM
LDL-C = LDL-Cholesterin (LDL: Low Density Lipoprotein)
PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Efient 5 (10) mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10) mg Prasugrel (als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 2,7 (2,1) mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (E464), Magnesiumstearat. **Filmüberzug 05 mg:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172), Talkum. **Filmüberzug 10 mg:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172), Talkum. **Anwendungsgebiete:** Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d.h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST- (Strecken-) Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST- (Strecken-) Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, aktive pathologische Blutung, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin. ATC Code: B01AC22. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Rezept- und apothekenpflichtig. Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Stand der Information:** Dezember 2015

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 $\times$ H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette:** Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brilliantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/Min.); – Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen; – Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon); – Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin) oder Klasse III (z.B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** 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. Veröffentli-
chung von wissenschaftlichen Originalarbei-
ten sowie einschlägigen Berichten aus dem In-
und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beiträ-
ges 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-
nützt werden dürfen.

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

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

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

KARDIOLOGISCHE FORTBILDUNGSSEMINARE

SCHLOSS WILHELMINENBERG



Oskar Kokoschka, Wien vom Wilhelminenberg

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

Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen

3. Dezember 2016

Wissenschaftliche Leitung: K. Huber (Wien), H. Darius (Berlin)

Kongress-Sekretariat:

Congress & Study Concept GesmbH (CSC), Frau Mag. Franziska Beckmann

Widerhoferplatz 4/3/19, A-1090 Wien

Tel.: +43 699 115 16917, e-mail: csconcept@chello.at

Fachausstellung:

Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft

Freyung 6, A-1010 Wien, Frau Sonja Chmella

Tel.: +43 1 536 63-32, Fax: +43 1 535 60 16, e-mail: maw@media.co.at



www.cardio-congress.com

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 mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). **Warnhinweise*:** Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spitalsweisung 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

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.**

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

Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/ Repatha® 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99%, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie:** Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: – in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder – allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie:** Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, **Vertreter in Österreich:** Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** September 2016.

Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.



Prävention

bei Herz-Kreislauf-erkrankungen

1. Jahreskongress des Österreichischen Herzfonds



12. Dezember 2016, Schloss Wilhelminenberg Wien

Organisation
Österreichischer Herzfonds

Wissenschaftliches Programm
Otmar Pachinger, Innsbruck, AT
Kurt Huber, Wien, AT

www.herzfonds.at

www.cardio-congress.com


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 322


SANOFI



www.lipidmanagement.at