

# Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie • Hämostaseologie •  
Konservative und endovaskuläre Therapie • Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

**12. Sailersymposium**  
**Grazer Gerinnungstage**  
für Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin

**Was Sie über Blutgerinnung wissen sollten!**



**22. und 23. Juni 2017**  
**Medizinische Universität Graz**  
[www.gefaesse.at](http://www.gefaesse.at)

## **Inadäquates Ansprechen auf Thrombozyten- aggregationshemmer**

T. Gremmel

## **RUBRIKEN**

### **Kongressbericht**

**12. Königsberger Gefäßdialog,  
5. November 2016, Bad Schöna**

E. Minar

### **News-Screen**

### **Pharma-News**

Offizielles Organ des Österreichischen Verbandes  
für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft  
für Internistische Angiologie (ÖGIA)



[www.kup.at/gefaessmedizin](http://www.kup.at/gefaessmedizin)

Member of the



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

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

  
**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](http://www.erstattungskodex.at)

2. Praluent® Fachinformation, Stand: September 2015

Fachkurzinformation siehe Seite 17



[www.lipidmanagement.at](http://www.lipidmanagement.at)

# Inhalt

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Brief der Herausgeber</b>                                       | <b>5</b>  |
| M. Brodmann, T. Gary                                               |           |
| <b>Inadäquates Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer</b>   | <b>6</b>  |
| T. Gremmel                                                         |           |
| <b>RUBRIKEN</b>                                                    |           |
| <b>Kongressbericht</b>                                             |           |
| <b>12. Königsberger Gefäßdialog, 5. November 2016, Bad Schönau</b> | <b>10</b> |
| E. Minar                                                           |           |
| <b>News-Screen</b>                                                 | <b>15</b> |
| <b>Pharma-News</b>                                                 | <b>17</b> |
| <b>Titelbild: AZMed.Info</b>                                       |           |

## Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen  
Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen  
Gesellschaft für Internistische Angiologie  
(ÖGIA)

### Herausgeber/Chefredaktion:

Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann  
Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary  
Klinische Abteilung für Angiologie  
Universitätsklinik für Innere Medizin  
A.ö. Landeskrankenhaus Graz  
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 2  
E-Mail: marianne.brodmann@medunigraz.at  
thomas.gary@medunigraz.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/gefaessmedizin](http://www.kup.at/gefaessmedizin)

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

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

**Druck:** Bernsteiner Media Group GmbH  
A-1220 Wien, Rautenweg 10

**Verlagsort:** A-3003 Gablitz

**Erscheinungsweise:** Bis zu 4× im Jahr

**Abonnement:** EUR 36,-/Jahr (im Ausland  
zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzel-  
heft 10,-

**Grundlegende Richtung:** Gefäßmedizinische  
Fachzeitschrift zur Information und Weiterbil-  
dung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen  
Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten  
und Nachrichten 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.





# Vertrauen durch Erfahrung\*



**Xarelto®**  
**DAS AM HÄUFIGSTEN  
VERSCHRIEBENE NOAK**  
**in Österreich und weltweit<sup>1</sup>**



**[www.xarelto.at](http://www.xarelto.at)**

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

Details sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen

Fachkurzinformation siehe Seite 18

\* 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., Amarencu 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**

# Brief der Herausgeber

*Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen!*

Die diesmalige Ausgabe der *Zeitschrift für Gefäßmedizin* beschäftigt sich mit dem Thema „Inadäquates Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer“.

Im Leitartikel geht **Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gremmel** von der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Wien genau auf die Testmethoden zur Erfassung der Thrombozytenfunktion sowie auf die therapeutischen Strategien bei vermindertem Ansprechen aber auch bei gesteigertem Ansprechen ein.

Im zweiten Schwerpunktbericht dieser Ausgabe werden die einzelnen Vorträge des 12. Königsberger Gefäßdialogs vom 5. November 2016 in Bad Schönnau besprochen (Organisator: **Univ.-Prof. Dr. Erich Minar** von der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Wien). Hierbei wurde auch heuer das Programm durch interessante Pro- und Kontra-Diskussionen gestaltet: So werden in diesem Kongressbericht Kontroversen zu den Themen LDL-Cholesterinsenkung, Kompressionstherapie nach Beinvenenthrombose, Antithrombotische Sekundärprophylaxe bei PAVK und Thrombophiliediagnostik nach venöser Thromboembolie von den einzelnen Vortragenden als Kurzzusammenfassung behandelt.

*Last but not least* finden Sie den News-Screen, für Sie zusammengefasst von **PD Dr. Sabine Steiner** von der Abteilung für Interventionelle Angiologie des Universitätsklinikums Leipzig.

*Wie immer viel Freude bei der Lektüre!*  
*a. o. Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann*  
*Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary*



a. o. Univ.-Prof. Dr. M. Brodmann



Assoz.-Prof. PD Dr. Th. Gary

## Herausgeber:

Marianne Brodmann, Graz  
Thomas Gary, Graz

## Chef-Editor:

Erich Minar, Wien

## Editorial Board:

Afshin Assadian, Wien  
Martin Banyai, Luzern  
Iris Baumgartner, Bern  
Barbara Binder, Graz  
Robert Bucek, Wien  
Sabine Eichinger-Hasenauer, Wien  
Gustav Fraedrich, Innsbruck  
Markus Haumer, Mödling  
Mirko Hirschl, Wien

Rudolf Kirchmair, Innsbruck  
Alexander Kyrle, Wien  
Wilfried Lang, Wien  
Erich Minar, Wien  
Wolfgang Mlekusch, Wien  
Reinhard Mörz, Wien  
Martin Schillinger, Wien  
Sabine Steiner, Leipzig  
Christian Ure, Wolfsberg  
Hubert Wallner, Schwarzach



# Inadäquates Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer

T. Gremmel

**Kurzfassung:** Thrombozytenaggregationshemmer zählen zur Standardtherapie in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen und reduzieren insbesondere bei Hochrisikopatienten das Auftreten atherothrombotischer Komplikationen signifikant. Immer wieder erleiden jedoch auch Patienten unter plättchenhemmender Therapie ischämische Ereignisse. Diese Beobachtung hat zu Vermutungen geführt, dass manche Patienten nicht adäquat auf die antiaggregatorische Therapie ansprechen könnten. Mittlerweile konnte mithilfe von Thrombozytenfunktionstests gezeigt werden, dass das Ausmaß der Thrombozytenhemmung interindividuell stark variiert und zudem in direktem Zusammenhang mit dem klinischen Outcome steht: Patienten mit hoher Thrombozytenreaktivität trotz Therapie haben ein erhöhtes Risiko für atherothrombotische Ereignisse, während jene mit besonders stark unterdrückter Thrombozytenfunktion

ein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Dieser Review soll einen Überblick über die momentane Datenlage geben und eine Interpretationshilfe für die Vielzahl an Studien zu diesem Thema bieten.

**Schlüsselwörter:** Thrombozytenaggregationshemmer, Aspirin, ADP-Rezeptor-Antagonisten, Ansprechen auf thrombozytenhemmende Therapie

**Abstract: Inadequate Response to Antiplatelet Therapy.** Antiplatelet agents are a cornerstone in the secondary prevention of cardiovascular disease and significantly reduce the occurrence of atherothrombotic complications, in particular in high-risk patients. However, despite their proven efficacy, many patients suf-

fer ischemic events during antiplatelet therapy. This observation led to the concept that not all patients respond equally well to antiplatelet agents. Indeed, platelet function testing revealed that the response to antiplatelet therapy shows a wide interindividual variability. Moreover, the extent of platelet inhibition is directly associated with clinical outcome: patients with high on-treatment platelet reactivity suffer more atherothrombotic events, while those with very low residual platelet reactivity are at an increased bleeding risk. This review shall provide an overview on the current knowledge regarding the response to antiplatelet therapy and thereby provide guidance for the interpretation of related studies. **Z Gefäßmed 2016; 13 (4): 6–9.**

**Key words:** antiplatelet agents, aspirin, ADP receptor antagonists, response to antiplatelet therapy

## ■ Einleitung

Thrombozytenaktivierung und -aggregation sind entscheidende Schritte in der Pathogenese atherothrombotischer kardiovaskulärer Ereignisse, welche die häufigste Todesursache weltweit repräsentieren [1]. Aus diesem Grund ist die effektive, medikamentöse Hemmung der Thrombozytenfunktion bei bestehender atherosklerotischer Erkrankung von besonderer Bedeutung. Nach akutem Koronarsyndrom sowie perkutanen endovaskulären Interventionen mit Stentimplantation ist sogar eine duale thrombozytenhemmende Therapie mit Aspirin und einem Adenosindiphosphat- (ADP-) Rezeptor-Antagonisten erforderlich, um Stentthrombosen und damit einhergehenden ischämischen Komplikationen vorzubeugen.

Die Effektivität von Aspirin in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse ist durch große klinische Studien und Meta-Analysen umfassend belegt. Im Detail konnte gezeigt werden, dass durch Aspirin das Risiko für atherothrombotische Ereignisse bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten um 20 % gesenkt werden kann [2]. Die Zugabe des ADP-Rezeptor-Antagonisten Clopidogrel zur Basistherapie mit Aspirin bewirkte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung eine zusätzliche Risikoreduktion von 20 % für ischämische Ereignisse im Vergleich zu Placebo [3]. Durch die neuen ADP-Rezeptor-Antagonisten Prasugrel

und Ticagrelor konnte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom im Vergleich zu Clopidogrel eine weitere Reduktion von atherothrombotischen Komplikationen im Ausmaß von etwa 20 %, bei allerdings erhöhtem Blutungsrisiko, erreicht werden [4, 5]. Trotz der gut dokumentierten Wirksamkeit der Thrombozytenaggregationshemmer erleiden jedoch nach wie vor zahlreiche Patienten unter plättchenhemmender Therapie weitere atherothrombotische Ereignisse. Unabhängig von der in manchen Fällen sicher unzureichenden Compliance lässt diese Beobachtung vermuten, dass möglicherweise nicht alle Patienten gleich gut auf die Therapie mit Aspirin und/oder einem ADP-Rezeptor-Antagonisten ansprechen.

## ■ Testmethoden zur Erfassung des Ansprechens auf Thrombozytenaggregationshemmer

Basierend auf diesen Überlegungen wurden Testsysteme zur Erfassung der Thrombozytenfunktion unter thrombozytenhemmender Therapie entwickelt. Mittlerweile steht eine Vielzahl verschiedener Methoden zur Verfügung, die zum Teil auf völlig unterschiedlichen Konzepten beruhen. Bei den etablierten Testsystemen können sogenannte Thrombozytenaggregationstests von durchflusszytometrischen Tests zur Messung der Thrombozytenaktivierung unterschieden werden [6]. Erstere erfassen Surrogatparameter der Thrombozytenaggregation nach Stimulation der Probe mit dem jeweiligen Agonisten – Arachidonsäure zur Bestimmung des verbliebenen Aggregationspotentials unter Aspirineinnahme bzw. ADP zur Bestimmung des verbliebenen Aggregationspotentials unter Einnahme eines ADP-Rezeptor-Antagonisten [7] – und lassen damit indirekt Rückschlüsse auf das Ausmaß der Thrombozytenhemmung zu. Liegt die Thrombozytenaggregation nach Zugabe des entsprechenden Agonisten unterhalb eines be-

Eingelangt am 31. Mai 2016; angenommen am 6. Juni 2016

Aus der Klinischen Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

**Korrespondenzadresse:** Assoc. Prof. PD Dr. Thomas Gremmel, Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.gremmel@meduniwien.ac.at

stimmten Grenzwerts, so kann von einer adäquaten Hemmung der Thrombozytenfunktion ausgegangen werden. Liegt die Thrombozytenaggregation trotz Einnahme des Plättchenhemmers über dem Grenzwert, so liegt ein fehlendes oder zumindest unzureichendes Therapieansprechen vor.

Als historischer Goldstandard der Aggregationstests gilt die optische Aggregometrie, die die Zunahme der Lichtdurchlässigkeit durch plättchenreiches Plasma nach Zugabe des jeweiligen Agonisten als Kurve aufzeichnet und auf diesem Weg eine Abschätzung der maximalen und finalen Thrombozytenaggregation erlaubt [7].

Als zweites wichtiges Verfahren der Thrombozytenaggregationstests gilt die Impedanzaggregometrie [8]. Diese erfasst die Zunahme des elektrischen Widerstands zwischen zwei Elektroden nach Einsetzen der Thrombozytenadhäsion und -aggregation und rechnet diese in sogenannte Aggregations-einheiten um.

Im Gegensatz zu den Aggregationstests kann mithilfe der Durchflussszytometrie das Ausmaß der Thrombozytenaktivierung *in vivo* sowie nach Stimulation mit verschiedenen Agonisten direkt bestimmt werden [9]. Hierfür wird die Expression sensibler Aktivierungsmarker, insbesondere P-Selectin und aktiviertes Glykoprotein IIb/IIIa, auf der Thrombozytenoberfläche oder die Bildung von Thrombozyten-Leukozyten-Aggregaten gemessen. Eine Sonderform bildet der VASP-Test, der die Thrombozytenreaktivität durchflussszytometrisch bestimmt und ausschließlich eine Aussage zum Ansprechen auf ADP-Rezeptorantagonisten ermöglicht. Mittlerweile existieren zahlreiche Studien zu den unterschiedlichen Thrombozytenaggregations- und -aktivierungstests, die einige Schlussfolgerungen zulassen.

## ■ Vermindertes Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer

In allen Testverfahren zeigen sich ausgeprägte interindividuelle Schwankungen der unter Therapie induzierbaren Thrombozytenaktivierung und -aggregation, wobei diese auch in hohem Ausmaß vom verwendeten Thrombozytenaggregationshemmer abhängig sein dürften.

Am stärksten variiert die Thrombozytenfunktion unter Clopidogreltherapie [10]. Dies dürfte hauptsächlich der Tatsache geschuldet sein, dass Clopidogrel als „prodrug“ einer zweistufigen Metabolisierung durch das Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber bedarf, um seine plättchenhemmende Wirkung zu entfalten [11]. Durch die notwendige Verstoffwechselung ist Clopidogrel zahlreichen, zumindest laborchemisch nachweisbaren Interaktionen mit anderen Medikamenten unterworfen. So konnten mehrere Studien zeigen, dass die verbliebene Thrombozytenreaktivität in Clopidogrel-behandelten Patienten unter gleichzeitiger Therapie mit Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp [12], dem Protonenpumpenhemmer Omeprazol [13] sowie auch Vitamin-K-Antagonisten [14], die allesamt ebenfalls durch das hepatische Cytochromsystem metabolisiert werden, signifikant erhöht ist. Zudem vermindern bei vielen Patienten genetische Varianten der Cytochrom-Isoenzyme CYP2C9 und CYP2C19, sogenannte „loss-

of-function“-Polymorphismen, die Umwandlung von Clopidogrel zu seiner biologisch aktiven Form [15, 16].

Weitere in der Literatur beschriebene Einflussfaktoren für den plättchenhemmenden Effekt von Clopidogrel umfassen das Patientenalter, Diabetes mellitus, Adipositas, chronische Niereninsuffizienz und die gleichzeitige Therapie mit Morphinen [17, 18]. Letztere dürften die intestinale Resorption von Clopidogrel verzögern und damit zu einem verspäteten Wirkungseintritt sowie einer eingeschränkten Thrombozytenhemmung führen [18]. Aufgrund der zahlreichen möglichen Einflussfaktoren findet sich in 30–40 % der Patienten unter Clopidogreltherapie eine inadäquat geringe Hemmung der ADP-induzierten Thrombozytenaggregation. Dies wiederum konnte in vielen Studien als starker, unabhängiger Prädiktor für wiederkehrende atherothrombotische Ereignisse, insbesondere nach koronaren Interventionen mit Stentimplantation, identifiziert werden [19]. Mittlerweile existiert ein vielzitiertes Konsensdokument, dem Grenzwerte für jedes Testsystem zur Definition des unzureichenden Ansprechens auf Clopidogrel zu entnehmen sind [19].

Prasugrel ist wie Clopidogrel ein Thienopyridin und eine „prodrug“ [20]. Es bedarf daher ebenfalls einer hepatischen Verstoffwechselung, die allerdings, nach intestinaler „Voraktivierung“ durch Esterasen, in nur einem Schritt erfolgt, wodurch das Interaktionspotential und die sich daraus ergebenden Wirkungsschwankungen deutlich geringer ausgeprägt sein dürften als bei Clopidogrel [21]. Nichtsdestotrotz wurde in einer rezenten Studie eine unzureichende Plättchenhemmung durch Prasugrel bei ca. 25 % der Patienten beschrieben, wobei diese „low responder“ auch ein erhöhtes Risiko für ischämische Komplikationen nach koronarem Stenting aufwiesen [22]. In den meisten anderen Studien, die mit unterschiedlichen Testmethoden durchgeführt wurden, zeigte sich ein vermindertes Ansprechen auf Prasugrel jedoch nur im einstelligen Prozentbereich [23].

Ticagrelor als neuester ADP-Rezeptor-Antagonist wirkt direkt ohne vorherige Metabolisierung und dürfte daher kaum Interaktionen unterliegen [20]. Es ist allerdings vorstellbar, dass Faktoren, die die intestinale Resorption von Ticagrelor beeinflussen, zu einer Wirkungseinschränkung führen könnten [24, 25].

Einen Sonderfall stellt das Ansprechen auf Aspirin dar: Wird die Thrombozytenaggregation auf Arachidonsäure gemessen, so findet sich je nach verwendetem Testsystem bei bis zu 40 % der Patienten eine ungenügende Thrombozytenhemmung [26, 27]. Wird hingegen direkt Serumthromboxan-B2 bestimmt, so ist dieses bei fast allen Patienten unter Aspirintherapie stark supprimiert, was einer ausreichenden Hemmung der Cyclooxygenase entspricht und somit einer guten Wirkung von Aspirin gleichzusetzen ist [28]. Diese Diskrepanz lässt vermuten, dass eine hohe Thrombozytenreaktivität auf Arachidonsäure unter Aspirintherapie vor allem durch Cyclooxygenase-unabhängige Mechanismen der Thrombozytenaktivierung zustande kommt [28]. Dies hat zu intensiven Diskussionen darüber geführt, ob ein schlechtes Ansprechen auf Aspirin überhaupt existiert. Wie auch immer man diese Frage beantwortet, in mehreren klinischen Studien wurden erhöhte Ereignisraten

bei Patienten mit hoher Thrombozytenreaktivität auf Arachidonsäure unter Aspirintherapie beschrieben [27, 29–31], so dass eine klinische Relevanz dieses Phänomens außer Frage steht.

### ■ Therapeutische Strategien bei unzureichendem Ansprechen

Aufgrund des häufigen Auftretens hoher Thrombozytenreaktivität unter Clopidogreltherapie und des signifikanten Zusammenhangs mit atherothrombotischen Ereignissen wurden bei Patienten mit ungenügendem Ansprechen auf Clopidogrel wiederholt Versuche einer Therapieoptimierung anhand von Thrombozytenfunktionstests unternommen. In der GRAVITAS-Studie wurden 2214 Patienten mit hoher Thrombozytenreaktivität unter Clopidogreltherapie nach koronarem Stenting mithilfe des VerifyNow P2Y<sub>12</sub>-Tests identifiziert und für 6 Monate zu Normaldosis-Clopidogrel (75 mg/Tag) oder Hochdosis-Clopidogrel (150 mg/Tag) randomisiert [32]. Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Stentthrombose nach 6 Monaten und trat in beiden Therapiegruppen gleich häufig auf, sodass keine Überlegenheit der Clopidogrel-Dosissteigerung nachgewiesen werden konnte. Dieses Ergebnis war insgesamt ernüchternd, wenngleich aufgrund diverser Schwachpunkte im Studiendesign nicht ganz unerwartet: Zum einen wurden größtenteils völlig stabile Patienten eingeschlossen, wodurch die Ereignisraten nach 6 Monaten insgesamt sehr niedrig waren, zum anderen wurde ein wahrscheinlich zu hoher Grenzwert zur Definition der hohen Thrombozytenreaktivität unter Clopidogreltherapie gewählt [33]. Schließlich wurde die plättchenhemmende Therapie nicht anhand wiederholter Messungen individualisiert, sondern die Thrombozytenreaktivität lediglich einmalig gemessen und dann in 2 unterschiedliche Clopidogrel-Dosierungen randomisiert.

Ähnliche Limitationen fanden sich auch bei der TRIGGER-PCI-Studie, in deren Rahmen schlecht auf Clopidogrel ansprechende Patienten zu Clopidogrel (75 mg/Tag) oder Prasugrel (10 mg/Tag) randomisiert wurden und die wegen zu geringer Ereignisraten frühzeitig abgebrochen wurde [34]. In der ARCTIC-Studie wurden 2440 Patienten mit geplantem koronarem Stenting zu 2 Therapiegruppen randomisiert: Eine Gruppe erhielt die konventionelle plättchenhemmende Therapie, während die Thrombozytenhemmung der zweiten Gruppe mithilfe von wiederholten Thrombozytenfunktionstests individualisiert wurde [35]. Auch hier fand sich keine signifikante Reduktion ischämischer Ereignisse in der intensivierten Therapiegruppe.

Während die großen randomisierten Studien keine überzeugenden Argumente für eine Individualisierung der plättchenhemmenden Therapie liefern konnten, zeigten mehrere kleinere Studien mitunter Vorteile einer Therapieumstellung nach Erhebung der Thrombozytenreaktivität [36, 37]. Eine rezente Meta-Analyse kommt sogar zum Schluss, dass durch die Intensivierung der plättchenhemmenden Therapie auf Basis von Thrombozytenfunktionstests eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Rate an Stentthrombosen nach koronaren Interventionen möglich ist [38]. Die Datenlage zur

Therapieindividualisierung anhand von Thrombozytenreaktivitätstests ist somit insgesamt heterogen und klare Empfehlungen für oder gegen ein derartiges Vorgehen können zum momentanen Zeitpunkt nicht gegeben werden.

### ■ Gesteigertes Ansprechen auf Thrombozytenaggregationshemmer

Mittlerweile existieren neben Studien, die ein ungenügendes Ansprechen auf plättchenhemmende Therapie mit ischämischen Ereignissen assoziieren konnten, auch Analysen, die den Fokus auf jene Patienten richten, deren Thrombozytenreaktivität besonders stark durch Thrombozytenaggregationshemmer unterdrückt ist. Bei Letzteren zeigt sich ein Zusammenhang von besonders niedrigen Testwerten, d. h. einer stark gehemmten Thrombozytenreaktivität, mit einem signifikant erhöhten Blutungsrisiko [39–41]. Dieser Zusammenhang konnte sowohl bei Clopidogrel-behandelten Patienten als auch bei Patienten, die Prasugrel oder Ticagrelor erhielten, nachgewiesen werden. Die Rate an besonders stark supprimierten Patienten dürfte bei Verwendung eines der beiden neuen ADP-Rezeptor-Antagonisten jedoch deutlich höher sein [40, 41], was letztlich auch das gesteigerte Blutungsrisiko mit Prasugrel und Ticagrelor im Vergleich zu Clopidogrel in den großen klinischen Studien erklärt [4, 5]. Die Daten zum gesteigerten Ansprechen auf plättchenhemmende Therapie zeigen deutlich, dass bei der Wahl des Thrombozytenaggregationshemmers nicht nur die Verhinderung atherothrombotischer Ereignisse, sondern auch die Minimierung des Blutungsrisikos im Blick behalten werden sollte.

Die Entscheidung für einen bestimmten Thrombozytenaggregationshemmer sollte daher stets individuell anhand des ischämischen Risikos und Blutungsrisikos des jeweiligen Patienten erfolgen. Inwieweit bei dieser Entscheidung Thrombozytenfunktionstests hilfreich sein können, ist durch die vorliegenden Studien nicht letztgültig geklärt.

### ■ Relevanz für die Praxis

Das Ansprechen auf thrombozytenhemmende Therapie zeigt eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität und wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst. Starke Thrombozytenaktivierung und -aggregation trotz plättchenhemmender Therapie gehen mit einer Zunahme an ischämischen Ereignissen einher, während eine besonders ausgeprägte Thrombozytenhemmung zu einem erhöhten Blutungsrisiko führt. Möglicherweise gibt es ein therapeutisches Fenster der Plättchenhemmung, das eine optimale Nutzen-/Risikorelation gewährleistet [42]. Bislang haben Versuche einer Individualisierung der thrombozytenhemmenden Therapie jedoch größtenteils keine Vorteile für die behandelten Patienten erbracht, weshalb weitere klinische Studien auf diesem Gebiet unerlässlich sind.

### ■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



## Literatur:

- Gremmel T, Frelinger AL 3rd, Michelson AD. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42: 191–204.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
- Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
- Gremmel T, Koppensteiner R, Panzer S. Comparison of aggregometry with flow cytometry for the assessment of agonists – induced platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy. *PLoS one* 2015; 10: e0129666.
- Born GV. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 1962; 194: 927–9.
- Toth O, Calatzis A, Penz S, Losonczy H, Siess W. Multiple electrode aggregometry: a new device to measure platelet aggregation in whole blood. *Thromb Haemost* 2006; 96: 781–8.
- Michelson AD. Flow cytometry: a clinical test of platelet function. *Blood* 1996; 87: 4925–36.
- Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Bhatt DL, Topol EJ. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 246–51.
- Cattaneo M. P2Y12 receptor antagonists: a rapidly expanding group of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2006; 27: 1010–2.
- Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. Calcium-channel blockers decrease clopidogrel-mediated platelet inhibition. *Heart* 2010; 96: 186–9.
- Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256–60.
- Sibbing D, von Beckerath N, Morath T, Stegherr J, Mehili J, et al. Oral anticoagulation with coumarin derivatives and antiplatelet effects of clopidogrel. *Eur Heart J* 2010; 31: 1205–11.
- Gremmel T, Kopp CW, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, et al. Differential impact of cytochrome 2C9 allelic variants on clopidogrel-mediated platelet inhibition determined by five different platelet function tests. *Int J Cardiol* 2013; 166: 126–31.
- Gremmel T, Kopp CW, Moertl D, Seidinger D, Koppensteiner R, et al. Influence of cytochrome 2C19 allelic variants on on-treatment platelet reactivity evaluated by five different platelet function tests. *Thromb Res* 2012; 129: 616–22.
- Gremmel T, Panzer S. Clinical, genetic and confounding factors determine the dynamics of the in vitro response/non response to clopidogrel. *Thromb Haemost* 2011; 106: 211–8.
- Hobl EL, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 630–5.
- Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2261–73.
- Cattaneo M. New P2Y12 blockers. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 1): 262–5.
- Gremmel T, Eslam RB, Koppensteiner R, Lang IM, Panzer S. Prasugrel reduces agonists' inducible platelet activation and leukocyte-platelet interaction more efficiently than clopidogrel. *Cardiovasc Ther* 2013; 31: e40–5.
- Bonello L, Pansieri M, Mancini J, Bonello R, Maillard L, et al. High on-treatment platelet reactivity after prasugrel loading dose and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 467–73.
- Siller-Matula JM, Akca B, Neunteufl T, Maurer G, Lang IM, et al. Inter-patient variability of platelet reactivity in patients treated with prasugrel and ticagrelor. *Platelets* 2016; 27: 373–7.
- Hobl EL, Reiter B, Schoergenhofer C, Schwameis M, Derhaschnig U, et al. Morphine decreases ticagrelor concentrations but not its antiplatelet effects: a randomized trial in healthy volunteers. *Eur J Clin Invest* 2016; 46: 7–14.
- Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled IMPRESSION trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 245–52.
- Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1710–3.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230–5.
- Frelinger AL 3rd, Furman MI, Linden MD, Li Y, Fox ML, et al. Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation* 2006; 113: 2888–96.
- Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961–5.
- Chen WH, Lee PY, Ng W, Tse HF, Lau CP. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1122–6.
- Siller-Matula JM, Delle-Karth G, Christ G, Neunteufl T, Maurer G, et al. Dual non-responsiveness to antiplatelet treatment is a stronger predictor of cardiac adverse events than isolated non-responsiveness to clopidogrel or aspirin. *Int J Cardiol* 2013; 167: 430–5.
- Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 1097–105.
- Price MJ, Angiolillo DJ, Teirstein PS, Lillie E, Manoukian SV, et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011; 124: 1132–7.
- Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2159–64.
- Collet JP, Cuisset T, Range G, Cayla G, Elhadad S, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012; 367: 2100–9.
- Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, Jilma B, Maurer G, et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2018–23.
- Aradi D, Tornyo A, Pinter T, Vorobcsuk A, Konyi A, et al. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1061–70.
- Aradi D, Komocsi A, Price MJ, Cuisset T, Ari H, et al. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2140–8.
- Sibbing D, Koch W, Gebhard D, Schuster T, Braun S, et al. Cytochrome 2C19\*17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement. *Circulation* 2010; 121: 512–8.
- Siller-Matula JM, Hintermeier A, Kastner J, Kreiner G, Maurer G, et al. Distribution of clinical events across platelet aggregation values in all-comers treated with prasugrel and ticagrelor. *Vascul Pharmacol* 2016; 79: 6–10.
- Aradi D, Kirtane A, Bonello L, Gurbel PA, Tantry US, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2015; 36: 1762–71.
- Sibbing D, Steinhubl SR, Schulz S, Schomig A, Kastrati A. Platelet aggregation and its association with stent thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients: initial evidence of a therapeutic window. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 317–8.

# Kongressbericht: 12. Königsberger Gefäßdialog

## 5. November 2016, Bad Schöna

E. Minar

### ■ Einleitung

Am 5. November 2016 fand in Bad Schöna der **12. Königsberger Gefäßdialog** statt. Das Ziel dieser vor mehr als 10 Jahren von der „Plattform Lebensadern – Initiative für gesunde Gefäße“ erstmals durchgeführten Veranstaltung ist es, allen an der Gefäßmedizin Interessierten eine Fortbildung auf hohem Niveau zu ermöglichen. Zwischenzeitlich hat sich dieser Gefäßdialog als eine der wichtigsten Veranstaltungen in Österreich auf dem Gebiet der Gefäßmedizin etabliert. Die Veranstaltung stand – ebenso wie in den vergangenen 8 Jahren – auch heuer wieder unter dem Generalthema **„Kontroversen in der Gefäßmedizin“**. Im Folgenden werden die Stellungnahmen der jeweiligen Pro- und Kontra-Referenten für die insgesamt 4 behandelten Kontroversen angeführt. Es soll dabei betont werden, dass die Aufgabe der Referenten primär in der Zusammenstellung von Argumenten für die unterschiedlichen Standpunkte bestanden hat und nicht unbedingt die persönliche Meinung des Vortragenden in allen Punkten widerspiegelt.

### ■ 1. Kontroverse: LDL-Cholesterin – „The lower – the better?“

**Ja – meine Patienten leben dann länger**  
(Dr. Elisabeth Singer, FA für Innere Medizin und Angiologie, Wien)

Low density lipoprotein (LDL) ist unmittelbar mit der Atheroskleroseentstehung verknüpft. Die LDL-Senkung geht mit einer Verringerung der kardiovaskulären Eventrate einher, führt aber längerfristig auch zu einem Survival-Benefit.

In der Primärprävention liegen mehrere Studien (HOPE-3, JUPITER, CARDS, ASCOT-LLA, MEGA, AFCAPS und WOSCOPS) zur Verbesserung von kardiovaskulären Eventraten vor. Eine Verringerung der Mortalität durch pharmakologische LDL-Senkung in einem mittleren Risikokollektiv konnte im kürzlich publizierten 20-Jahres-Follow-up der WOSCOPS-Studie gezeigt werden. Eine diätetische und pharmakologische LDL-Senkung wird in den europäischen Richtlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit niedrigem und mittlerem CV-Risiko mit einem LDL-Zielwert von < 100 mg/dl empfohlen. In der Sekundärprävention konnte in Hochrisikokollektiven (PAVK, akuter MI/instabile AP) bereits vor Längerem ein Überlebensvorteil für Patienten unter pharmakologischer LDL-Senkung auf Werte um 100 mg/dl gezeigt werden. Hinsichtlich Mortalität zeigen die kürzlich publizierte FAT-Studie sowie das 18-Jahre-Follow-up der SMART-Studie statistisch signifikante Verbesserungen der Mortalität bei noch weiterer LDL-Senkung auf Zielbereiche um die 70 mg/dl. In diesem Sinne empfehlen die europäischen Richtlinien zur kardiovaskulären Krankheitsprävention eine Senkung der LDL-Spiegel auf Zielwerte < 70 mg/dl, um Ereignisraten und Mortalität zu vermindern.

**Nein – meine Patienten wollen keine bittere Pille**  
(Univ.-Prof. Dr. Mirko Hirschl, Leiter der Angiologischen Ambulanz, Hanusch-Krankenhaus Wien)

Zwei Hauptargumente kann man gegen die Forderung, einen möglichst niedrigen LDL-Zielwert zu erreichen, anführen:

1. Abseits zweifelsfrei übertriebener Argumente aus Werken wie die „Cholesterinlüge“ muss doch festgestellt werden, dass der Zusammenhang zwischen Lipidtherapie und Senkung der kardiovaskulären Mortalität (dem einzig wirklich harten Endpunkt) viel unsicherer ist als zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen – diese sind aber in Studien oft sehr heterogen definiert – und einer Statintherapie. In zahlreichen, darunter auch den prominentesten Lipidstudien konnte kein Benefit bezüglich LDL-Senkung und Verringerung der Mortalität gefunden werden. Ein rezent Review im *British Medical Journal* zeigt sogar, dass bei Menschen > 60 Jahren ein umgekehrter Zusammenhang zwischen LDL-Senkung und Verringerung der Mortalität besteht.

Weiters muss man das hohe Restrisiko, das auch nach einer Statintherapie bleibt, berücksichtigen. Auch hier gibt es eine rezente Analyse die zeigt, dass der Effekt der Statintherapie auf die Senkung der Gesamtmortalität in der westlichen Welt zwischen 2–15 % ausmacht. Der weit größere Effekt wird durch Änderung des Lebensstils erreicht. Medikamentöse und nicht-medikamentöse lipidsenkende Maßnahmen erreichen eine Risikoreduktion von 10–40 % des Gesamtrisikos – dementsprechend hoch bleibt das Restrisiko. Zusammenfassend kann man sagen, dass man keine dubiosen halbwissenschaftlichen Quellen braucht, um die Bedeutung von LDL als zentralen Zielpunkt zu relativieren.

2. Sogar in den Richtlinien der Fachgesellschaften ist „the lower – the better“ umstritten. Vergleicht man die ESC-Guidelines 2016 und die ACC/AHA-Guidelines 2013 ergeben sich bedeutende Unterschiede. Beiden Fachgesellschaften kann man eine positive Haltung zur medikamentösen Lipidsenkung ganz sicher nicht absprechen. Während die ESC-Guidelines „the lower – the better“ forcieren, argumentieren die amerikanischen Guidelines, dass es hierfür keine Evidenz gibt. Es wird bezweifelt, dass die lineare Korrelation zwischen Risiko und LDL-Konzentration ebenso auf die Korrelation zwischen Benefit der Therapie und LDL-Konzentration zutrifft. Es wird schlichtweg bezweifelt, dass eine maximale Therapie einen maximalen Effekt für ein Maximum der Patienten bedeutet. Als Alternative zu „the lower – the better“ wird eine benefitbasierte, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Therapie („benefit-based tailored treatment“) angeboten. Nach diesem Prinzip wird die relative Risikoreduktion der Intervention mit der Einschätzung des Ausgangsrisikos des Patienten ohne Therapie errechnet. Dies ergibt eine personalisierte absolute Risikoreduktion.

Dieses Prinzip konnte in Studien bei arterieller Hypertonie eine deutliche Einsparung von Medikamenten und eine deutliche Senkung von Endpunkten zeigen. Dass dieses Prinzip auch in klinischen Studien nachvollziehbar ist, zeigt das Chillas-Trial. Hier wurde bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine moderate vs. einer doppelten Statindosis verglichen. Trotz signifikant niedrigeren LDL-Werten bei der hohen Statindosis fand sich kein Effekt in den Endpunkten.

Ein ähnliches Ergebnis zeigt eine Kohortenstudie aus Israel. Über 30.000 Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden über 1,6 Jahre beobachtet. Es zeigte sich, dass eine moderate LDL-Reduktion auf 70–100 mg/dl sogar bezüglich der Endpunkte besser war als eine LDL-Konzentration von < 70 mg/dl.

Zusammenfassend muss „the lower – the better“ kritisch betrachtet werden – hier ist ganz sicherlich ein Interesse der Pharmaindustrie vorhanden, nämlich ein Maximum an Patienten mit einer maximalen Dosis zu behandeln. „The lower – the better“ ist das Gegenteil einer personalisierten Medizin. Meine Patienten bekommen zwar bittere Pillen, von diesen aber nur die individuell notwendige Menge.

## ■ 2. Kontroverse: Kompressionstherapie nach Beinvenenthrombose?

### Ja – ein unverzichtbarer Standard (Univ.-Prof. Dr. Matthias Hoke, Medizinische Universität Wien, Abteilung Angiologie)

Seit Jahrzehnten galt die Kompressionstherapie mittels elastischer Kompressionsstrümpfe als Standard zur Verhinderung des postthrombotischen Syndroms (PTS) nach stattgehabter tiefer Beinvenenthrombose (TBVT). Die neuen ACCP-Guidelines von 2016 empfehlen dies zum ersten Mal nicht mehr (Empfehlungsgrad 2B) [1]. Allerdings bezieht sich diese Empfehlung nicht auf die Kompressionsbehandlung akuter Symptome bei TBVT, wie z. B. Schmerzen, die durch die Beinschwellung hervorgerufen werden. Daher ist der Kompressionsstrumpf in der initialen Therapie der TBVT nach wie vor Mittel der Wahl. Des Weiteren ist die Kompressionstherapie bei anderen Erkrankungen (welche unter Umständen auch begleitend mit einer TBVT auftreten können) – wie chronisch venöser Insuffizienz, Lymph- bzw. Mischödem – ebenso klar indiziert.

Die Frage, ob ein PTS durch das Tragen eines Kompressionsstrumpfs über den Zeitraum von 2 Jahren verhindert bzw. vermindert werden kann, wurde durch die SOX-Studie mit nein beantwortet [2]. Allerdings weist selbst diese, wenn auch große Studie, methodologische Schwächen auf. Das Durchschnittsalter (Alter = Risikofaktor für PTS) lag hier bei 55 Jahren, damit deutlich geringer als bei früheren randomisierten Studien zur PTS-Prävention. Auch war der Beobachtungszeitraum von 2 Jahren eher kurz. Daher sind weitere Studien nötig, um zu einer klaren Aussage zu kommen. Hier läuft im Moment die IDEAL-DVT-Studie, bei welcher speziell angepasste Kompressionsstrümpfe getestet werden [3].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Kompressionstherapie bei vielen Venen- und lymphatischen Erkran-

kungen weiterhin unabdingbar ist und bei akuter TVBT durchwegs die Symptome lindert. Ob und inwiefern Kompressionsstrümpfe das Auftreten eines PTS beeinflussen, muss noch anhand weiterer randomisierter, verblindeter Studien geklärt werden.

### Literatur:

1. Kearon C, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149: 315–52.
2. Kahn SR, Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014; 383: 880–8.
3. Ten Cate-Hoek AJ, et al. The IDEAL DVT study, individualised duration elastic compression therapy against long-term duration of therapy for the prevention of post-thrombotic syndrome: protocol of a randomised controlled trial. BMJ Open 2014; 4: e005265.

### Nein – siehe die neuen ACCP-Guidelines (OA Dr. Markus Haumer, Interne Abteilung, Landesklinikum Baden – Mödling)

Das American College of Chest Physicians (ACCP) veröffentlicht alle 4 Jahre Leitlinien zur antithrombotischen Therapie und aktualisierte 2016 die Empfehlungen zur Behandlung der venösen Thromboembolie [1]. Dabei wurde die Empfehlung zur Kompressionstherapie nach symptomatischer Beinvenenthrombose mit elastischen Kompressionsstrümpfen (EKS) zur Vermeidung des postthrombotischen Syndroms (PTS) neuerlich abgeschwächt. Noch 2008 war die Empfehlung zur frühestmöglichen Verwendung von EKS mit einem Knöcheldruck von 30–40 mmHg bzw. einer Kompressionsklasse II–III für eine Dauer von zumindest 2 Jahren eindeutig (Empfehlungsgrad 1B, d. h. „starke Empfehlung“; Nachweis eines klaren Benefits in randomisierten kontrollierten Studien mit methodischen Einschränkungen). Die in einer Meta-Analyse von 4 Studien mit 437 Patienten ermittelte „number needed to treat“ (NNT) betrug 4 [2]!

Im Jahr 2012 wurde der Empfehlungsgrad auf Basis einer weiteren randomisierten Studie eingeschränkt (Grad 2B; „schwache Empfehlung“; unklarer Benefit). In der Untersuchung von Aschwanden et al. konnte nämlich innerhalb von 3 Jahren kein Vorteil einer Verlängerung der Kompressionsbehandlung über die ersten 6 Behandlungsmonate nach Diagnosestellung hinaus gezeigt werden [3]. Schließlich wurde 2016 vorgeschlagen, EKS zur Vermeidung eines PTS nicht routinemäßig anzuwenden (Empfehlungsgrad 2B). Ausschlaggebend dafür war die kanadische/US-amerikanische randomisiert-multizentrisch und doppelblind-kontrolliert angelegte SOX-Studie [4]. In dieser Untersuchung wurden insgesamt 810 Patienten 2 Wochen nach Diagnose einer erstmaligen symptomatischen proximalen Beinvenenthrombose mit EKS der Kompressionsklasse III oder einem Placebo-Strumpf (Knöcheldruck < 5 mmHg) versorgt. Überraschenderweise konnte dabei in Hinblick auf die Entwicklung eines PTS überhaupt kein Vorteil durch die Anwendung der EKS nachgewiesen werden. Die kumulative Inzidenz eines PTS innerhalb von 2 Jahren war in beiden Gruppen gleich hoch (PTS gem. Ginsberg-Kriterien 14,2 vs. 12,7 %, HR: 1,13, 95%-CI: 0,73–1,76; p=0,58 bzw. PTS gem. Villalta-Skala 52,6 vs. 52,3 %, HR: 1,00, 95%-CI: 0,81–1,24; p = 0,96). Somit wäre die NNT unendlich hoch! Darüber hinaus konnte in den ersten Wochen der Kompressionstherapie auch keine Reduktion der Schmerzen nachgewiesen werden [5]. Erwartungsgemäß wurden Methodik und Durchführung dieser Studie kritisch bewertet [6, 7].



Die Bedenken der deutschen Gesellschaft für Angiologie gegen die SOX-Studie sind so groß, dass sie beschlossen hat, ihre bisherige Empfehlung zu einer Kompressionstherapie nach Venenthrombose gegen die Evidenz der bisher größten Studie zur Primärprävention des PTS weiterhin aufrechtzuerhalten [8].

Bemängelt wird vorrangig die Verordnung der Studienstrümpfe erst 2–3 Wochen nach Diagnosestellung sowie eine vermutet mangelhafte Beratung und Schulung der Studienteilnehmer in Bezug auf die Anwendung der Strümpfe und die daraus resultierende geringe Therapietreue. Die Strümpfe wurden bestenfalls nur von der Hälfte der Patienten zumindest 3 Tage pro Woche getragen! Eine bessere Therapiekonkordanz ist wohl wünschenswert, aber im klinischen Alltag nur mit erheblichem Aufwand zu erreichen [9]. Weder war eine Kompressionsbehandlung unmittelbar nach Diagnosestellung ein Ausschlusskriterium zur Studienteilnahme, noch ist der Nutzen einer konsequenten Kompressionsbehandlung sofort nach Diagnosestellung eindeutig belegt [10]. Schließlich wird selbst der Diagnosezeitpunkt einer Beinvenenthrombose häufig verschleppt. Zweifellos kann das bestmögliche Behandlungsergebnis im Einzelfall nur durch eine frühzeitige individuelle Betreuung, welche weit über das in einer pragmatisch durchgeführten klinischen Studie geübte Maß hinaus geht, erzielt werden. Durch den evidenzbasierten Vorschlag, EKS nicht routinemäßig anzuwenden, wird der mögliche Nutzen einer Kompressionsbehandlung auch in den gültigen ACCP-Leitlinien nicht in Abrede gestellt.

#### Literatur:

1. Kearon C, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149: 315–52.
2. Kakkos SK, et al. Review on the value of graduated elastic compression stockings after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2006; 96: 441–5.
3. Aschwanden M, et al. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae: a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2008; 47: 1015–21.
4. Kahn SR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 880–8.
5. Kahn SR, et al. Graduated compression stockings to treat acute leg pain associated with proximal DVT. A randomised controlled trial. *Thromb Haemost* 2014; 112: 1137–41.
6. Schwahn-Schreiber C, et al. Das Tragen von Kompressionsstrümpfen nach tiefer Beinvenenthrombose ist weiterhin sinnvoll. Analyse einer Publikation in *The Lancet*, Dezember 2013. *Phlebologie* 2014; 43: 137–9.
7. Partsch H. Compression – from thrombosis to postthrombotic syndrome. *Phlebologie* 2014; 3: 227–31.
8. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA) (Hrsg). Venenthrombose und Lungenembolie: Diagnostik und Therapie. AWMF-Leitlinie Nr. 065/002. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-002.html> (Zuletzt gesehen: 14.11.2016).
9. Moffatt C, et al. Venous leg ulcers: patient concordance with compression therapy and its impact on healing and prevention of recurrence. *Int Wound J* 2009; 6: 386–93.
10. Roumen-Klappe EM, et al. Multilayer compression bandaging in the acute phase of deep-vein thrombosis has no effect on the development of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27: 400–5.

### ■ 3. Kontroverse: Antithrombotische Sekundärprophylaxe des Patienten mit PAVK

**Aspirin ist aktueller denn je**  
(Prim. Dr. Johannes Schuh, Ärtzl. Leiter im Gesundheitsresort Königsberg, Ärtzl. Direktor im Lebens.Med Zentrum Bad Erlach)

Thrombozyten spielen eine entscheidende Rolle in der arteriosklerotischen Thrombusbildung. Ein wichtiger Mediator der Thrombozytenaktivierung ist Thromboxan-A<sub>2</sub>. Aspirin (ASS)

kann die COX- (Cyclooxygenase-) vermittelte Thromboxanbildung aus Arachidonsäure irreversibel hemmen. Die Wirksamkeit von ASS zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse ist seit vielen Jahren bekannt.

Der Effekt ist abhängig vom Ausgangsrisiko der Betroffenen und besonders ausgeprägt in der Sekundärprophylaxe. Hier kann eine Risikoreduktion von ca. 25 % erreicht werden. Das entspricht einer NNT („number needed to treat“) von 60–70 Patienten, um ein neuerliches CV-Ereignis zu verhindern.

In entsprechenden Guidelines (S3-Leitlinie) wird ASS in der Sekundärprophylaxe für Patienten mit PAVK empfohlen.

Die Rolle von Aspirin in der Primärprophylaxe ist umstritten bzw. auf bestimmte Patientengruppen beschränkt. Ein positiver Effekt zeigt sich bei längerer Einnahme von ASS vor allem in der Patientengruppe, deren kardiovaskuläre 10-Jahres-Ereigniswahrscheinlichkeit > 10 % liegt.

In einem Positionspapier der ESC Working Group on Thrombosis wird ein praktisches, stufenweises Vorgehen vorgeschlagen, um jene Patienten zu identifizieren, die von der Primärprophylaxe profitieren.

Darüber hinaus scheint Aspirin eine bedeutsame Rolle in der Prävention verschiedener Krebserkrankungen zu spielen. Besonders ermutigende Daten gibt es für das kolorektale Karzinom. Auch hier lässt sich der positive Effekt der Behandlung erst nach mehrjähriger Einnahme des Medikamentes nachweisen. In einem Entwurf der USPSTF (US Prevention Service Task Force 2015) wird eine Empfehlung zur Aspirineinnahme bei Patienten mit erhöhtem CV-Risiko (> 10 %) in der Altersgruppe von 50–60 Jahren gegeben. Laufende Studien werden in den nächsten Jahren zu diesem Thema mehr Klarheit bringen.

In der Sekundärprophylaxe nach unprovoked Venenthrombose zeigt Aspirin einen Vorteil gegenüber Placebo, sodass es eine Alternative zu LMWH oder einer Antikoagulation in der Langzeittherapie darstellen kann.

#### Konklusion:

Die Erfolgsgeschichte des Aspirins dauert an. In Zukunft könnten sich die Indikationen neben der Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen noch erweitern und ganz neue Einsatzgebiete wie z. B. die Onkologie dazukommen. Bei einer Dauertherapie mit Aspirin muss der Nutzen aber stets gegenüber dem erhöhten Blutungsrisiko abgewogen werden, sodass immer eine individualisierte Therapieentscheidung zu treffen ist.

#### Ich bevorzuge Clopidogrel wegen der besseren Wirksamkeit

(Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann, Abt. Angiologie, Medizinische Universität Graz)

Prinzipiell muss man gleich zu Beginn dieser Thematik anführen, dass es einen großen Mangel an Übereinstimmung darüber gibt, welche Art der Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten mit peripherer Verschlusskrankung (PAVK) adäquat ist. Die PAVK betrifft 10–20 % der westlichen Bevölkerung,

die Symptome reichen von Claudicatio intermittens bis zur kritischen Extremitätenischämie und Patienten mit PAVK haben ein 6-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskulären Tod. Zusätzlich zur Risikofaktoren-Minimierung werden diese Patienten angewiesen, Thrombozytenfunktionshemmer einzunehmen, um kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall zu minimieren. Aber welcher Thrombozytenfunktionshemmer soll verwendet werden, und wenn dann wie? Als Monotherapie oder als duale Therapie?

Wir wissen, dass eine singuläre plättchenhemmende Therapie zu einer 25%igen Risikoreduktion bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko, wieder ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, führt, jedoch waren in diesen Untersuchungen Patienten mit expliziter PAVK nicht eingeschlossen. Und die duale Therapie ist sowieso nur empirisch, geschweige denn gibt es genaue Untersuchungen zu spezifischen Fragestellungen wie die Handhabung nach peripheren Gefäßeingriffen.

Was ist der Grund dafür? Zuallererst die äußerst flauere Datenlage.

Worauf stützt sich die Evidenz von ASS in der Therapie von PAVK-Patienten überhaupt? Im Jahr 2002 wurden die Ergebnisse der „Antithrombotic Trialists' Collaboration“ publiziert, die in der Subgruppe der PAVK-Patienten einen Vorteil für die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch aktive Therapie mit ASS im Vergleich zu keiner Therapie ergab.

#### Wie ist nun ASS in Guidelines abgebildet?

In den gültigen ESC-Guidelines wird lediglich von „Antiplatelet-Therapie“ als Grad-IC-Empfehlung gesprochen. Hier wird erstmals auch ausführlich auf die einzige randomisierte Studie, die 2 verschiedene Plättchenhemmer vergleicht, hingewiesen, nämlich die CAPRIE-Studie, in der Patienten mit PAVK durch Clopidogrel eine signifikante Risikoreduktion erreichen konnten, vor allem aber die Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus profitierte.

Was ist nun 2016 die Datenlage und warum sage ich, dass Clopidogrel besser ist? Ich stütze mich hierbei auf eine rezente Meta-Analyse, die 49 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 34.518 Patienten mit 88.358 „person-years of follow-up“ mit Placebo als Referenztherapie analysiert hat.

Dabei kamen folgende Schlüsselergebnisse zustande:

- Aspirin, Cilostazol, Vorapaxar und Picotamid waren ineffektiv in der Reduktion von MACE-Ereignissen.
- Eine signifikante Reduktion von MACE konnte erzielt werden mit:
  - Ticagrelor plus Aspirin
  - Clopidogrel
  - Ticlopidin
  - Clopidogrel und Aspirin

Dies aber um den Preis einer relevanten Erhöhung von signifikanten Blutungen, außer durch die Monotherapie mit Clopidogrel. Die Autoren schließen, dass die Monotherapie mit Clopidogrel das beste Nutzen-Risiko-Profil hat. Dem schließe ich mich aus der derzeitigen Datenlage und Sicht an.

## ■ 4. Kontroverse: Thrombophiliediagnostik nach venöser Thromboembolie

### **Ja – das hat ja Konsequenzen**

(Univ.-Prof. Dr. Herwig Niessner, Em. Vorstand der Ersten Inneren Abteilung, KH Wiener Neustadt)

Die wichtigsten und am meisten von Laboratorien angeforderten venösen Thromboembolieparameter sind: natürliche Gerinnungshemmer (Antithrombin, Protein C und Protein S); genetische Mutationen: Faktor-V-Leiden-Mutation, Faktor-II- (Prothrombin-) Mutation, heterozygot oder homozygot (auch doppelt heterozygot); hohe Gerinnungsfaktoren: Faktor VIII; Fibrinogen; Hyperhomocysteinämie; Antikörper gegen Phospholipide; Kombination mehrerer Thrombophilieparameter.

Rationale für Thrombophilie-Screening: Es gibt verschiedene Situationen und Fragestellungen, für die Thrombophilieparameter angefordert werden: Abschätzen des venösen Thromboembolie- (VTE-) Rezidivrisikos. Es ist dies insofern eine besonders wichtige Fragestellung, weil man Hinweise erwarten möchte, wie lange eine Antikoagulation wünschenswert ist. Eine weitere Indikation für die Bestimmung venöser Thromboembolieparameter ist das Abschätzen des „primären“ VTE-Risikos in bestimmten Situationen wie bei einer Hormontherapie/Ovulationshemmer, Gravidität, positive Familienanamnese, präoperativ, maligne Erkrankungen, Chemotherapie.

Venöse Thrombophilieparameter und Risiko für VTE-Rezidiv: Generell muss gesagt werden, dass in den publizierten Studien eine beträchtliche Streubreite auffallend ist. Bei der heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation wird ein 1,5-fach höheres Risiko für VTE-Rezidive angegeben. Bei homozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation ein 1,2–2,5-faches VTE-Rezidivrisiko. Bei der heterozygoten Faktor-II-Mutation wird über ein 1,2–1,7-fach höheres Rezidivrisiko berichtet. Bei der „kombinierten“ Faktor-II- + Faktor-V-Mutation (heterozygot) schwanken die Angaben über das VTE-Rezidiv zwischen 1,0 und 4,4.

Bei verminderten Gerinnungsinhibitoren (Antithrombin, Protein C, Protein S) wird über ein 1,8–2,8-fach erhöhtes VTE-Rezidivrisiko berichtet, wobei insbesondere bei einem Antithrombinmangel mit einer erhöhten Rezidivrate gerechnet werden muss.

Bei hohem Faktor VIII (> 230 %) muss (auch hier gibt es widersprüchliche Publikationen) mit einem 1,7–6,0-fachem Rezidivrisiko gerechnet werden. Es sollte hier auf die Problematik der großen Variation der Faktor-VIII-Bestimmungen in den Laboratorien hingewiesen werden. Bei hohem Fibrinogen (> 4,1 g/l) wird über ein 1,7-fach höheres VTE-Rezidivrisiko berichtet. Ein erhöhtes Rezidivrisiko (0,9–2,7-fach) wird auch bei der Hyperhomocysteinämie angegeben. Es sollte hier allerdings erwähnt werden, dass durch die Gabe von Vitaminen zwar der Homocysteinspiegel gesenkt werden kann, die klinischen Ereignisse aber nicht vermindert werden. Schließlich sei noch auf ein 1,4–2,8-fach höheres VTE-Rezidivrisiko bei Antikörpern gegen Phospholipide hingewiesen.

Besonders eindrucksvolle Daten gibt es für das relative Risiko einer (initialen) VTE unter oralen Kontrazeptiva mit Östrogen: bei heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation wird das Risiko mit 2,4–15 angegeben, bei der heterozygoten Prothrombin-genmutation wird über ein Risiko von 3,6–8,6 berichtet. Bei dem kombinierten Defekt von Faktor V- + Faktor-II-Mutation (heterozygot) finden sich Angaben über ein 3,8–76-faches (!) VTE-Risiko. Beim Protein-C-Mangel wird über ein Risiko für eine initiale Thrombose von 1,7–24 berichtet, beim Protein-S-Mangel wird das Risiko in der Größenordnung von 1,4–17 angegeben. Beim Antithrombinmangel gibt es Berichte über ein relatives Risiko für eine (initiale) VTE unter oralen Kontrazeptiva mit Östrogen bis zu 115-fach (!). Dennoch sollte man klar formulieren, dass es keine Empfehlungen für ein Thrombophiliescreening vor/unter einer Therapie mit oralen Kontrazeptiva mit Östrogen gibt. Man müsste zigtausend Frauen etwa mit einer eventuellen heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation screenen, um eine (auch schwere) VTE in einzelnen Fällen zu verhindern. Die Kosten für ein derartiges Screening werden als extrem hoch angegeben (hunderte Millionen Dollar).

Zusammenfassend sollte ein Thrombophiliescreening in folgenden Situationen nicht durchgeführt werden: „Routine“-Screening; nach einer „provoked“ VTE (z. B. post-operativ, Malignom etc.); während einer „akuten“ VTE; unter einer Antikoagulation; bei Thrombosen in atypischer Lokalisation (obere Extremität, zerebrale Thrombosen, Pfortaderthrombosen, Retinathrombosen).

Dagegen sollte ein Thrombophiliescreening in folgenden Situationen in Betracht gezogen werden: Bei positiver VTE-Familienanamnese, insbesondere bei einer Hormontherapie mit Östrogenen oder aber auch während einer Gravidität. Nach dem 1. (2.) VTE-Rezidiv. Hier sollte generell festgehalten werden, dass, unabhängig von dem Ergebnis eines Thrombophiliescreenings, nach dem 1. (spätestens nach dem 2.) VTE-Rezidiv eine „Dauertherapie“ mit einem Antikoagulans indiziert ist. Eine besondere Situation ist auch der rezidivierende (frühe) Fruchtverlust (APLA).

Unabhängig von einem Thrombophiliescreening ist zu hoffen, dass die so wichtige Frage der Dauer einer Antikoagulation nach einer VTE durch laufende Studien besser beantwortet werden kann. In einer Studie (CHOICE) wird die Wirksamkeit und Sicherheit eines NOAKs in 2 verschiedenen Dosierungen mit einer Aspiringruppe verglichen.

### **Nein – ein verzichtbarer Luxus** (Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary, Abteilung Angiologie, Medizinische Universität Graz)

Bereits seit mittlerweile 8 Jahren (seit den American College of Chest Physicians Guidelines 2008) ist das flächendeckende Abklären einer Thromboseneigung (Thrombophilie) bei Patienten mit venösen Thromboembolien (VTE) ohne therapeutische Konsequenz. Noch in den vorgehenden Guidelines dieser Gesellschaft von 2004 wurde sehr detailliert auf unterschiedliche Thrombophiliekonstellationen und die daraus re-

sultierende Antikoagulationsdauer eingegangen. Derzeit stehen die Umstände für eine VTE (spontan oder in einer typischen VTE-Risikosituation) als Parameter für die Antikoagulationsdauer im Vordergrund. Wenn eine VTE also in einer klaren VTE-Risikosituation (z. B. Gipsbein) entstanden ist, ist auch eine etwaige Thrombophilie nicht Grund genug, eine Antikoagulation fortzusetzen, da das Blutungsrisiko der Antikoagulation größer eingeschätzt wird als das Rezidivrisiko der VTE.

Speziell bei jungen Frauen wird häufig vor Verschreibung einer oralen Kontrazeption bei positiver Familienanamnese für VTE darüber diskutiert, eine familiäre Thromboseneigung abzuklären. Das ist sicherlich möglich, eine unmittelbare therapeutische Konsequenz ergibt sich aber auch bei diesen Angehörigen bei einem genauen Blick auf die Guidelines nicht. So wird in den 2010 publizierten Guidelines der British Society of Haematology bei erstgradigen weiblichen Verwandten von VTE-Patienten eine alternative Verhütungsmethode zur klassischen hormonellen Kontrazeption empfohlen, und zwar komplett unabhängig von einem Thrombophiliescreening. Das heißt, selbst wenn das Thrombophiliescreening negativ ausfällt, sollten diese weiblichen Verwandten eine alternative Verhütungsmethode wählen.

Eine Studie von Coppens et al. hat bereits 2008 aus Daten der MEGA-Studie gezeigt, dass die Durchführung eines Thrombophiliescreenings auch für VTE-Patienten keinen unmittelbaren Benefit hat. In den beiden verglichenen Gruppen (Thrombophiliescreening-Gruppe mit VTE und Nicht-Thrombophiliescreening-Gruppe mit VTE) war das VTE-Rezidivrisiko gleich. Für das Rezidivrisiko und damit für die Dauer der Antikoagulation sind die Umstände, unter denen die VTE entstanden ist, entscheidend: spontan (hohes Rezidivrisiko) versus in Risikosituation (niedriges Rezidivrisiko).

Eine seltene und von den klassischen VTE-Patienten strikt zu trennende Indikation für ein Thrombophiliescreening existiert in der Pädiatrie: Hier wird bei Neugeborenen mit Purpura fulminans eine Abklärung auf Protein-C- und Protein-S-Mangel empfohlen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das klassische Thrombophiliescreening bei VTE-Patienten mangels unmittelbarer therapeutischer Konsequenz ausgedient hat. Sollte man trotz der erhöhten Kosten aus Interesse eine Thromboseneigung bei VTE-Patienten abklären wollen, sollte dieser Wunsch nach Möglichkeit auf jüngere Patienten mit spontanen VTE-Ereignissen beschränkt bleiben.

### **Korrespondenzadresse:**

Univ.-Prof. Dr. Erich Minar  
Abteilung Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II  
Medizinische Universität Wien  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: erich.minar@meduniwien.ac.at



# News-Screen

S. Steiner

Aus der Abteilung für Interventionelle Angiologie, Universitätsklinikum Leipzig

## ■ Risk of Aortic Dissection in the Moderately Dilated Ascending Aorta

Kim JB, et al. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1209–19.

### Abstract

**Background:** Recent studies have demonstrated that many patients with acute type A aortic dissection (AD) have aortic diameters of < 55 mm at presentation, prompting discussion of lowering the prophylactic surgical guidelines. However, risk of dissection at these smaller diameters is poorly defined.

**Objectives:** The purpose of this study is to understand the risk of AD in moderately dilated ascending aortas using a large echocardiographic data set.

**Methods:** Using an institutional echocardiography database, we identified 4,654 nonsyndromic adults (age:  $68.6 \pm 13.1$  years; 1,003 women) with maximal ascending aortic diameters of 40 to 55 mm. We performed competing risk analysis to determine the independent risk factors of AD or aortic rupture.

**Results:** Five hundred eighty-six individuals (12.6%) had bicuspid aortic valves (BAVs). During follow-up (14,431.5 patient-years), AD and rupture occurred in 13 and 1 patients, respectively, which demonstrated a linearized incidence of AD and/or rupture of 0.1% per patient-year. Elective ascending aortic repair was performed in 176 individuals. On multivariable analyses, independent predictors of AD and/or rupture were age (hazard ratio [HR]: 1.06; 95% confidence interval [CI]: 1.01 to 1.12;  $p = 0.024$ ) and baseline aortic diameters (HR: 1.20; 95% CI: 1.05 to 1.36;  $p = 0.006$ ). The presence of a BAV was not a significant factor (HR: 0.94; 95% CI: 0.10 to 8.40;  $p = 0.95$ ). Estimated risks of AD and/or rupture within 5 years were 0.4%, 1.1%, and 2.9% at baseline aortic diameters of 45, 50, and 55 mm, respectively.

**Conclusions:** Risks of AD and/or rupture were significantly correlated with the aortic diameter and age in patients with moderately dilated ascending aortas. However, the risks were low for diameters < 5.0 cm when timely elective aortic repair was performed, regardless of the morphology of the aortic valve.

in Bezug auf die Endpunkte Dissektion/Ruptur der Aorta ascendens nachverfolgt. Patienten mit Bindegewebserkrankungen (Marfan/Ehlers-Danlos/Loeys-Dietz-Syndrom) waren ausgeschlossen. Das 5-Jahres-Risiko für Dissektion/Ruptur lag bei 0,4 %, 1,1 % und 2,9 % für die Ausgangsdiameter von 45, 50 und 55 mm. Höheres Alter, jedoch nicht das Vorhandensein einer bikuspiden Aortenklappe war ein unabhängiger Prädiktor für das Erreichen der Endpunkte Ruptur/Dissektion.

### Praxisrelevanz

Die Studie unterstreicht das sehr niedrige Risiko für Ruptur/Dissektion bei Dilatation der Aorta ascendens < 50 mm.

◆ ◆ ◆

## ■ Retinal Vessel Calibers in Predicting Long-term Cardiovascular Outcomes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study

Seidemann SB, et al. *Circulation* 2016; 134: 1328–38.

### Abstract

**Background:** Narrower retinal arterioles and wider retinal venules have been associated with negative cardiovascular outcomes. We investigated whether retinal vessel calibers are associated with cardiovascular outcomes in long-term follow-up and provide incremental value over the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association pooled cohort equations (PCE) in predicting Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events (ASCVE).

**Methods:** 10,470 men and women without prior ASCVE or heart failure (HF) in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study underwent retinal photography at visit 3 (1993–1995).

**Results:** During a mean follow up of 16 years, there were 1779 incident CHD events, 548 ischemic strokes, 1395 HF events and 2793 deaths. Rates of all outcomes were higher in those with wider retinal venules and narrower retinal arterioles. Subjects with wider retinal venules [hazard ratio (HR) 1.13 (95% CI: 1.08–1.18), HR 1.18 (1.07–1.31) and HR 1.10 (1.00–1.20) per standard deviation (SD) increase] and narrower retinal arterioles [HR 1.06 (1.01–1.11), HR 1.14 (1.03–1.26) and HR 1.13 (1.03–1.24) per SD decrease] had a higher risk of death and stroke in both sexes as well as incident CHD in women but not men (interaction  $p = 0.02$ ) after adjustment for the PCE risk-score variables. The association between retinal vessel caliber and HF was non-significant after adjustment for systolic blood pressure. Among women with PCE-predicted 10-year ASCVE risk < 5% (overall risk 3.9%), women in the

### Kommentar

Bei aneurysmatischer Veränderung der Aorta ascendens wird eine prophylaktische chirurgische Sanierung ab einem Durchmesser von 55 mm empfohlen. Allerdings zeigte sich in rezenten Studien, dass sich eine relevante Anzahl von Patienten mit akuter Dissektion der Aorta ascendens präsentiert, bei denen der Diameter deutlich geringer ist. Daher stellte sich die Frage, ob der Grenzwert von 55 mm revidiert werden sollte. In dieser Studie wurden nun 4654 Patienten mit moderat dilatierter Aorta ascendens (40–55 mm) retrospektiv identifiziert und

narrowest arteriolar quartile had a 10-year event-rate of 5.6% compared to 2.8% for the widest quartile (5.0% vs 3.4% for wider vs narrower venules). Retinal vessel caliber reclassified 21% of low-risk women (11% of all women) as intermediate-risk (> 5%).

**Conclusions:** Narrower retinal arterioles and wider retinal venules conferred long-term risk of mortality and ischemic stroke in both genders and CHD in women. These measures serve as an inexpensive, reproducible biomarker that added incremental value to current practice guidelines in ASCVE risk prediction in low-risk women.

### Kommentar

Diese Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Durchmesser der Netzhautgefäße und kardiovaskulären Ereignissen bei über 10.000 Teilnehmern der ARIC- (Atherosclerosis Risk in Communities-) Studie. Veränderungen im Kaliber der retinalen Arteriolen (enger) und Venolen (weiter) waren assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Mortalität und ischämischen Schlaganfall bei Männern und Frauen, sowie von koronarer Herzerkrankung bei Frauen. Der Marker zeigte einen zusätzlichen Nutzen bei der Bestimmung des kardiovaskulären Risikos.

### Praxisrelevanz

Veränderungen der Netzhautgefäße stellen einen kardiovaskulären Risikomarker dar, der sehr leicht erfasst werden kann und in der klinischen Routine Berücksichtigung finden könnte.



## ■ Sodium Intake and All-Cause Mortality Over 20 Years in the Trials of Hypertension Prevention

Cook NR, et al. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1609–17.

### Abstract

**Background:** The relationship between lower sodium intake and total mortality remains controversial.

**Objectives:** This study examined the relationship between well-characterized measures of sodium intake estimated from urinary sodium excretion and long-term mortality.

**Methods:** Two trials, phase I (1987 to 1990), over 18 months, and phase II (1990 to 1995), over 36 months, were undertaken in TOHP (Trials of Hypertension Prevention), which implemented sodium reduction interventions. The studies included multiple 24-h urine samples collected from pre-hypertensive adults 30 to 54 years of age during the trials. Post-trial deaths were ascertained over a median 24 years, using the National Death Index. The associations be-

tween mortality and the randomized interventions as well as with average sodium intake were examined.

**Results:** Among 744 phase I and 2,382 phase II participants randomized to sodium reduction or control, 251 deaths occurred, representing a nonsignificant 15% lower risk in the active intervention (hazard ratio [HR]: 0.85; 95% confidence interval [CI]: 0.66 to 1.09;  $p = 0.19$ ). Among 2,974 participants not assigned to an active sodium intervention, 272 deaths occurred. There was a direct linear association between average sodium intake and mortality, with an HR of 0.75, 0.95, and 1.00 (references) and 1.07 ( $p$  trend = 0.30) for < 2,300, 2,300 to < 3,600, 3,600 to < 4,800, and  $\geq 4,800$  mg/24 h, respectively; and with an HR of 1.12 per 1,000 mg/24 h (95% CI: 1.00 to 1.26;  $p = 0.05$ ). There was no evidence of a J-shaped or nonlinear relationship. The HR per unit increase in sodium/potassium ratio was 1.13 (95% CI: 1.01 to 1.27;  $p = 0.04$ ).

**Conclusions:** We found an increased risk of mortality for high-sodium intake and a direct relationship with total mortality, even at the lowest levels of sodium intake. These results are consistent with a benefit of reduced sodium and sodium/potassium intake on total mortality over a 20-year period.

### Kommentar

Die Nachteile eines hohen Kochsalzkonsums wurden in vielen Untersuchungen nachgewiesen. Kontroversiell wurde bislang allerdings diskutiert, wie weit ein sehr niedriger Kochsalzkonsum im Sinne einer non-linearen Beziehung oder J-Kurve schädlich sein könnte. In dieser Studie wurden nun Langzeitergebnisse vorgestellt, die unterstreichen, dass ein linearer Zusammenhang zwischen Kochsalzaufnahme und Mortalität besteht. Im Rahmen der TOHP-Studien I und II bei prä-hypertensiven Erwachsenen wurde die Natriumausscheidung im Urin gemessen und in dieser Analyse nun mit der Sterberate über einen mittleren Zeitraum von 24 Jahren in Verbindung gesetzt. Pro 1000 mg/Tag zusätzlicher Natriumaufnahme (entspricht ca. ½ Löffel Kochsalz) stieg das Risiko für einen frühzeitigen Tod um 12 % (95%-CI: 100–126;  $p = 0,05$ ).

### Praxisrelevanz

Diese Studie unterstreicht die lineare Beziehung zwischen Mortalität und erhöhtem Kochsalzkonsum. Die entsprechenden Empfehlungen sollten in der kardiovaskulären Prävention dem Patienten weitergegeben werden.

### Korrespondenzadresse:

PD Dr. Sabine Steiner  
Abteilung für Interventionelle Angiologie  
Universitätsklinikum Leipzig  
D-04103 Leipzig, Liebigstraße 18  
E-Mail: sabine.steiner@medizin.uni-leipzig.de

## 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 Wirksamkeitseffekt 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](mailto:service.at@sanofi.com)  
[www.lipidmanagement.at](http://www.lipidmanagement.at)

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf der 2. 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.**



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

**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 zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktions Einschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die gleichzeitig 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 gleichzeitig mit Dronedaron behandelt werden; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten; bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal-/Epiduralanästhesie; 10 mg zusätzlich: mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosisempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptyse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, 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.

**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 H<sub>2</sub>O (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 sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

**SPEZIELL AUCH FÜR  
ALLGEMEINMEDIZINER!**

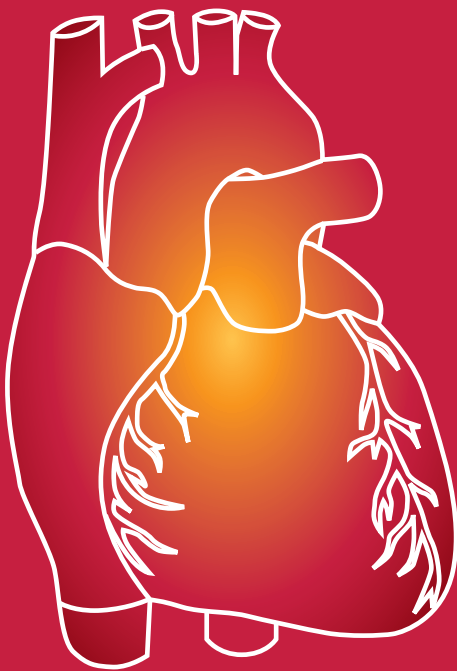
# 17. Consensus Meeting

**DER AG HERZINSUFFIZIENZ**

## **Neue Guidelines in der Herzinsuffizienz**

**Sa 21. Jänner 2017  
9.00–13.00 Uhr**

**Hofstallung des MuseumsQuartiers Wien**



**Wissenschaftliche Leitung und Vorsitz:**

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl

**Diagnostik in der Herzinsuffizienz**

Prim. Priv.-Doz. Dr. Rudolf Maximilian Berger

**Medikamentöse Therapie der systolischen Herzinsuffizienz**

Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stefenelli

**Devices in der Herzinsuffizienz**

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger

**Akute Herzinsuffizienz**

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl

**Kaliumhaushalt bei Herzinsuffizienz – neue Therapieoptionen**

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann



**med Congress**

**ANMELDUNG:**

medCongress, Gabriele Rech  
2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1  
Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99  
E-mail: [office@medcongress.at](mailto:office@medcongress.at)  
[www.medcongress.at](http://www.medcongress.at)

**Die Teilnahme ist kostenlos.**

**Anmeldung per Mail an [office@medcongress.at](mailto:office@medcongress.at).**

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.



**Herzinsuffizienz**

Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz  
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

# Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern<sup>2</sup>

**SIGNIFIKANTE  
REDUKTION**

von  
**Schlaganfällen/  
systemischen  
Embolien**  
vs. einem VKA\*<sup>1</sup>

**SIGNIFIKANTE  
REDUKTION**

von  
**schweren  
Blutungen**  
vs. einem  
VKA\*<sup>1†</sup>

**ELIQUIS<sup>®</sup>**  
Apixaban

## NUR ELIQUIS<sup>®</sup> VERBINDET BEIDES

Nur ELIQUIS<sup>®</sup> bietet eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien und schweren Blutungen vs. Warfarin.<sup>1†</sup>



**Bristol-Myers Squibb**



ELIQUIS<sup>®</sup> (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  $\geq 75$  Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse  $\geq$  II) angezeigt ist.<sup>2</sup>

\* Warfarin

† Primärer Wirksamkeitsendpunkt in ARISTOTLE war Schlaganfall oder systemische Embolie; Das Auftreten einer schweren Blutung war der primäre Sicherheitsendpunkt, 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<sup>®</sup> (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version.  
Fachkurzinformation siehe S. 18