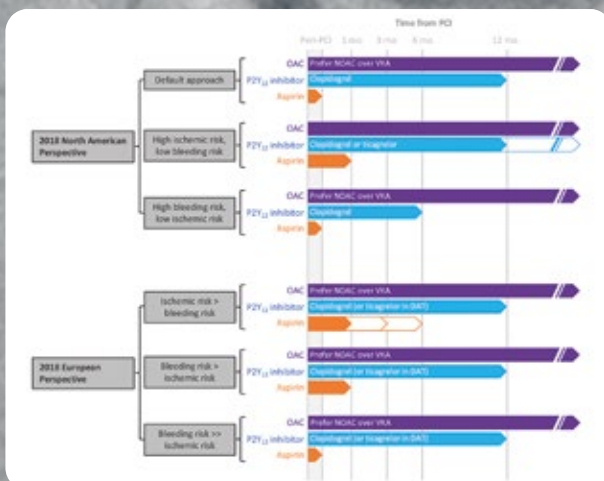


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Schwerpunktheft: Antithrombotische Therapie bei kardiovaskulären Erkrankungen



Editorial-Serie: Die neuen Guidelines der ESC

2019 ESC/EAS-Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to reduce cardiovascular Risk

R. Zweiker

Neue ESC-Guidelines bezüglich Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen der ESC – entwickelt in Zusammenarbeit mit der EASD

P. Fasching

Antikoagulation bei Herzinsuffizienz

C. Adlbrecht

Cangrelor – Indikationen 2019

M. Droppa, T. Geisler

Plättchenhemmer in der Primär- und Sekundärprävention bei kardiovaskulären Erkrankungen

K. Huber, B. Jäger, C. C. Kaufmann

Rubriken

Abstracts

Neue Rubrik: From Bench to Bedside

EPU-Corner

EKG-Beispiel

Echokardiographie aktuell

Aktuelles

Pharma-News



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Rosa lebt gerne.



GENERICON



**Erste Fixkombination
aus Rosuvastatin und Ezetimib!**
Coming soon

© De Visu/Shutterstock.com, 2019_11_Rosamib®_I_JK_01

Rosamib®

Rosuvastatin und Ezetimib

Fachkurzinformation siehe Seite 354

291 Brief des Herausgebers

K. Huber

293 Nachruf auf einen großen Kardiologen: em. Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger 1944–2019

H. Alber, K. Huber

Editorial-Serie: Die neuen Guidelines der ESC

295 2019 European Society of Cardiology (ESC) / European Society of Atherosclerosis (EAS) Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to reduce cardiovascular Risk

R. Zweiker

299 Neue ESC-Guidelines bezüglich Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen der ESC – entwickelt in Zusammenarbeit mit der EASD

P. Fasching

Schwerpunktheft: Antithrombotische Therapie bei kardiovaskulären Erkrankungen

305 Antikoagulation bei Herzinsuffizienz

C. Adlbrecht

307 Cangrelor – Indikationen 2019

M. Droppa, T. Geisler

312 Plättchenhemmer in der Primär- und Sekundärprävention bei kardiovaskulären Erkrankungen

K. Huber, B. Jäger, C. C. Kaufmann

Rubriken

Abstracts

317 Kardiologie im Zentrum, 11.–12. Oktober 2019

From Bench to Bedside

328 The CAST Trial (Safety and Efficacy of Cardiac Shockwave Therapy in Patients undergoing CABG surgery)

F. Nägele, L. Pölzl, J. Hirsch, M. Graber, D. Lobenwein, M. Mitrovic, A. Mayr, M. Theurl, M. Schreinlechner, M. Pamminer, C. Dorfmueller, M. Grimm, C. Gollmann-Tepeköylü, J. Holfeld

EPU-Corner

332 Sympathektomie als Bailout-Therapie bei elektrischem Sturm

M. Manninger-Wünscher, A. Maier, C. Theuermann, E. Bisping, P. Lercher, G. Prenner, U. Rohrer, M. Sereinigg, F.-M. Smolle-Jüttner, W. Toller, A. Zirlik, D. Scherr

EKG-Beispiel

334 Schrittmacher-EKG: Palpitationen bei Belastung

M. Nürnberg

Echokardiographie aktuell

336 Rechtsatrialer Thrombus nach Implantation eines Port-a-Cath

W. Weihs

 **A14534** Softlink

Aktuelles

338 Highlights 2019: LDL-Cholesterin und Basalinsuline der 2. Generation

T. Metzner

341 hATTR-Polyneuropathie

W. Löscher

346 Pharma-News

291 Impressum

Titelbild: Time from PCI. Aus K. Huber, B. Jäger, C. C. Kaufmann, Plättchenhemmer in der Primär- und Sekundärprävention bei kardiovaskulären Erkrankungen, Abb. 2, S. 314.

Hintergrundbild: Eine präoperative Angiographie bei bekannter koronarer Herzkrankheit zeigte Stenosen von LAD und Diagonalästen. Aus: C. Tepeköylü, J. Holfeld, L. Müller, J Kardiol 2017; 24 (1–2): 18–9, Abb. 2, S. 18.

Der Toujeo®-Effekt

Optimierte Wirkung durch subkutanes Kompaktdepot¹⁻³




Toujeo®
Insulin glargin 300 E/ml

Hält die Balance



Gleichmäßiger verteilte Freisetzung über 24 Stunden
vs. Insulin glargin 100 E/ml¹

Schafft Freiraum



Flexibilität beim Injektionszeitpunkt von ± 3 Stunden⁴

Bietet Stabilität



Weniger Blutzuckerschwankungen vs. Insulin glargin 100 E/ml⁵

Gibt Sicherheit



Geringeres Hypoglykämierisiko bei Typ-2-Diabetespatienten
vs. Insulin glargin 100 E/ml⁶

Fachkurzinformation siehe Seite 340

¹ Becker RH *et al.* *Diabetes Care* 2015; 38: 637–43; Ergebnisse einer Crossover-Clamp-Studie bei Typ-1-Diabetespatienten (n=17) nach Injektion von je 0,4 E/kg Insulin;
² Dailey G *et al.* *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1107–14; ³ Owens DR. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 977–87; ⁴ Toujeo® Fachinformation, Stand Jänner 2019;
⁵ Bergenstal RM *et al.* *Diabetes Care* 2017; 40: 554–60; Ergebnisse einer Phase-II-Studie (Crossover-Parallelgruppen-Design) bei T1DM zur kontinuierlichen Glukoseüberwachung mit Toujeo® vs. Insulin glargin 100 E/ml. Insuline wurden morgens oder abends injiziert (n=59); ⁶ Ritzel R *et al.* *Diabetes Obes Metab* 2015; 9: 859–67.

SANOFI 

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

J. Auer, Braunau
G. Delle-Karth, Wien
F. Glaser, Krems
J. Holfeld, Innsbruck

W. Kaltenbrunner, Wien
M. Nürnberg, Wien
H. Pürerfellner, Linz
W. Weihs, Graz

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2019:

Ch. Adlbrecht, Wien	E. Mahla, Graz	J. Siller-Matula, Wien
H. Gabriel, Wien	B. Metzler, Innsbruck	W. Speidl, Wien
St. Harb, Graz	T. Michalski, Salzburg	M. Stühlinger, Innsbruck
K. Krychtiuk, Wien	V. Mühlberger, Innsbruck	Th. Sturmberger, Linz
E. Kunschitz, Wien	A. Niessner, Wien	W. Weihs, Graz
I. Lang, Wien	M. Pavone-Gyöngyösi, Wien	
H. Mächler, Graz	T. Schachner, Innsbruck	

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2019:

H. Alber, A	M. Grimm, A	B. Podesser, A
J. Auer, A	D. Gulba, D	F. X. Roithinger, A
A. Bauer, D	C. Hengstenberg, A	H. Schühlen, D
H. Baumgartner, D	U. Hoppe, A	P. W. Serruys, NL
R. Berger, A	F. Hoppichler, A	P. Siostrzonek, A
R. Binder, A	R. Koppensteiner, A	J. Sipötz, A
Ch. Bode, D	A. N. Laggner, A	C. Steinwender, A
H. Darius, D	G. Laufer, A	Th. Stefanelli, A
G. Delle-Karth, A	P. Lechleitner, A	F. W. Verheugt, NL
H. Drexler, A	Th. F. Lüscher, UK	F. Weidinger, A
B. Eber, A	H. Mayr, A	J. Wojta, A
L. Fiedler, A	B. Meier, CH	G. Zenker, A
H. Frank, A	H.-J. Nesser, A	A. Zirlik, A
M. Frick, A	T. Neunteufl, A	
M. Grabenwöger, A	A. Podczeczek-Schweighofer, A	

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds
Member of the ESC-Editors' Club
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Österreichische Kardiologie hat einen schweren Verlust hinzunehmen:

Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger ist im Oktober nach langer schwerer Krankheit verstorben. Sehen Sie dazu den Nachruf auf den Doyen der Österreichischen Kardiologie.

Naturngemäß treten die anderen Schwerpunkte dieser Ausgabe der JOURNALES etwas in den Hintergrund: der Schwerpunkt „Antithrombotische Therapie“, zwei Editorials zu den jüngsten ESC-Leitlinien („Lipidsenkung“ und „Diabetes“), sowie die anderen spannenden Themen aus den beliebten Rubriken.

Ich darf Ihnen schon jetzt für die kommende Adventzeit und die Weihnachtsfeiertage viel Kraft und innere Ruhe wünschen wie auch einen guten Rutsch ins Neue Jahr, in dem wir unsere Aktivitäten für Sie auch weiterhin mit Freude intensivieren werden.

Mit besten Grüßen, Ihr
Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
und Erstversorgung
Wilhelminenspital der Stadt Wien
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
Tel. 01/49150-2301, Fax DW -2309
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: www.kup.at/kardiologie

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei
und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 Gröbming,
Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 6× im Jahr

Abonnement: EUR 60,-/Jahr (im Ausland zuzügli-
ch Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthal-
tenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind
urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die
nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zu-
gelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen
Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Überset-
zungen, Mikroverfilmungen und die Einspei-
cherung und Verarbeitung in elektronischen Sys-
temen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch
Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Ma-
gnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege blei-
ben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-

schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Na-
men im Sinne der Warenzeichen- und Marken-
schutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten
wären und daher von jedermann benützt 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 spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persön-
lichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
gefordert eingesandte Manuskripte.

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



Langfristige K⁺-Kontrolle¹

- Na⁺-frei⁴
- Patientenfreundliche Anwendung⁴
- Der K⁺-Binder für die Dauertherapie⁴

**Sichern Sie für Ihre Patienten Kontinuität
in der Therapie mit RAAS*-Hemmern^{1,2,3}**

Fachkurzinformation siehe Seite 350

1: Bakris GL et al. JAMA 2015;314(2):151–61

2: Weir MR et al. N Engl J Med 2015; 372:211–221

3: Pitt B et al. Eur Heart J. 2011;32:820–828

4: Veltassa® Fachinformation

*RAAS-Hemmer umfassen: ACE-Hemmer, Angiotensin-converting Enzyme-Hemmer;
ARB, Angiotensin-Receptor Blocker; ARNi, Angiotensin-receptor Neprilysin Inhibitor;
MRA, Mineralocorticoid Receptor-Antagonist; dRI, Direct Renin-Inhibitor.

Nachruf auf einen großen Kardiologen: em. Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger 1944–2019

Einer der Pioniere der interventionellen Kardiologie in Österreich, em. Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger, hat am 7. Oktober 2019 seinen mit größter Geduld und stoischer Ruhe geführten Kampf nach langer schwerer Krankheit verloren.

Prof. Pachinger wurde am 29. März 1944 in Wels als einer von vier Brüdern in eine Zeit geboren, welche seinen stets bescheidenen Lebensstil sehr prägen sollte. Die Möglichkeit, in Wien studieren zu können, war nicht allen Brüdern vergönnt, sodass Prof. Pachinger sein Studium als großes Geschenk ansah. Vielleicht war es die örtliche Nähe seines Elternhauses zum Krankenhaus Wels, die ihn schlussendlich zum Medizinstudium führte, oder war es vielleicht die Tatsache, im Beruf des Arztes seine beiden alternativen Berufswünsche – nämlich den eines Lehrers bzw. eines Priesters – am besten vereinen zu können. Seinen Dokortitel erhielt Prof. Pachinger nach seiner „*summa cum laude*“-Promotion im Juni 1968 von Bundespräsident Franz Jonas verliehen.



Foto: privat

Seine postpromotionelle Ausbildung begann er von 1968–1970 als Assistent an der I. Medizinischen Universitätsklinik Wien bei Prof. Dr. E. Deutsch sowie an der Kardiologischen Univ.-Klinik Wien bei Prof. Dr. F. Kaindl. Danach wechselte er an das Physiologische Institut der Universität Freiburg im Breisgau, ein Aufenthalt, der sich als lebensbestimmend erweisen sollte, lernte er doch dort seine zukünftige Frau Carolyn kennen, eine amerikanische Germanistik-Absolventin, die zum Unterrichten nach Baden-Württemberg kam. Der Hochzeit folgten Jahre der Ausbildung in den USA: von 1972–1974 zunächst an der University of Southern California bei Prof. Dr. R. J. Bing. Darauf folgend war er „Fellow“ und später „Instructor“ am Cardiovascular Radiology Department an der University of Loma Linda, California, bei Prof. Dr. M. P. Judkins.

Der Name Judkins ist jedem interventionell tätigen Kardiologen bzw. jeder Kardiologin angesichts seiner Namensgebung für viele täglich verwendete Katheter ein Begriff. Die an der University of Loma Linda von Prof. Pachinger mitgestaltete Gründerzeit des modernen Herzkatheterismus begleitete ihn sein restliches Leben; sein biologisches und physiologisches Grundverständnis für die vielen Facetten des gesunden und kranken Herzens, sein exzellentes handwerkliches Geschick, sein Gefühl für die Grenzen der Technik und der medizinischen Vernunft, sowie sein stets von Demut geprägtes Handeln am Menschen zeichneten Prof. Pachinger einzigartig aus.

Nach seiner Rückkehr an die Kardiologische Univ.-Klinik in Wien 1975, wurde Prof. Pachinger 1985 zum ao. Univ.-Prof. der Medizinischen Fakultät in Wien ernannt. Durch seine in den USA gemachten Erfahrungen war es eine logische Folge, dass er einer der Wegbereiter der invasiven Kardiologie in Österreich wurde. Als Teilnehmer bei den frühen PTCA-Kursen bei Prof. Grüntzig in der Schweiz gehörte er zu einer höchst erlesenen Elite der jungen Disziplin der interventionellen Kardiologie.

In Wien wurde auch seine Familie mit der Geburt seiner drei Töchter Linda, Christine und Lisa komplettiert.

Im Jahr 1986 kehrte er als Vorstand der I. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses Wels für mehr als 11 Jahre in seine Geburtsstadt zurück, ehe sein exzellenter Ruf als Kardiologe ihn schließlich nach Innsbruck führte, wo er im Februar 1997 zum Ordinarius für Kardiologie an der Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Innsbruck, gefolgt von der Funktion des geschäftsführenden Direktors des Departments für Innere Medizin im Jahr 2008 ernannt wurde; eine Position, welche er bis zu seiner Emeritierung im Jahr 2013 inne hatte.

Bereits 2010 übernahm Prof. Pachinger die Präsidentschaft im Österreichischen Herzfonds, dessen Geschicke er mit großem Einsatz bis kurz vor seinem Tod lenkte.

Sein Einsatz, sein klinisch-akademisches Denken und vor allem seine Liebe zur Kardiologie in all ihrer Vielfalt wurden von einem vortrefflichen Gespür für Menschen und deren Bedürfnisse sowie Leiden ergänzt, sodass die Kardiologie in Innsbruck in kürzester Zeit zu einer nationalen und internationalen Topadresse wurde.

„*Es muss von Herzen kommen, was auf Herzen wirken soll!*“ Dieser von Johann Wolfgang v. Goethe verfasste Satz findet sich auf Prof. Pachingers Parte und widerspiegelt in aller Reinheit das, was Prof. Pachinger sein Leben lang ausgemacht hat – ein immer Hilfe leistender, empathischer, Problem lösender und dabei Ruhe ausstrahlender Mensch zu sein. Das traf nicht nur für seine unzähligen Patientinnen und Patienten, sondern auch für seine vielen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter und seine Schülerinnen und Schüler zu.

Trotz der unzähligen administrativen Aufgaben eines Universitätsprofessors und seiner aufopferungsvollen Patientenbetreuung lag ihm seine Rolle als Lehrender der Inneren Medizin und Kardiologie ganz besonders am Herzen. Die Auszeichnung „Teacher of the Year“ im Jahr 2006 war daher für ihn eine große Freude, hat sie doch den Kreis zu einem seiner initialen alternativen Berufe schließen können.

Wenn man das Glück hatte, Prof. Pachinger als Lehrer gehabt zu haben, sieht man ihn als Vorbild mit seiner Liebe zur Kardiologie, seinem klinischen Blick, seinem einfühlsamen Zugang zu Patienten, seinen exzellenten Vorträgen, kurz gesagt mit seiner Performance als Arzt und Lehrer in allen Facetten.

Wir trauern um einen grandiosen Pionier der Kardiologie, einen beherzten universitären Lehrer und Freund. Wir und seine zahlreichen anderen Schüler werden sein Vorbild weiterleben.

PD Dr. Hannes Alber

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

THE LOWER THE BETTER:
Jetzt Repatha®
und wirksam LDL-C senken!¹

Effektiver Gefäßschutz
mit Repatha®, um weitere
kardiovaskuläre Ereignisse
zu verhindern^{2,3}



STATIN THERAPIE

LDL-Cielgerade 55

100 mg/dl

55 mg/dl



AMGEN®

Cardiovascular

1. Giugliano RP et al. Lancet. 2017; 390: 1962–71
2. Veröffentlichte Repatha® Fachinformation. Fachkurzinformation siehe Seite 354
3. Nicholls et al. JAMA. 2014; 311: 1870–882
AT-P-145-0618-065818(2)

 **Repatha®**
(evolocumab)

2019 European Society of Cardiology (ESC) / European Society of Atherosclerosis (EAS) Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to reduce cardiovascular Risk

R. Zweiker

■ Einleitung

Die herausragende Bedeutung von erhöhten Blutfettwerten als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Atherosklerose ist unumstritten. In großen epidemiologischen Studien können sämtliche gefäßassoziierten Ereignisse wie akute und chronische Koronarsyndrome, zerebrovaskuläre Ereignisse oder die arterielle Verschlusskrankung der unteren Extremitäten mit erhöhten LDL-Spiegeln, dem Apolipoprotein B, aber auch anderen weniger bekannten Blutfettwerten wie dem Lipoprotein(a) korreliert werden. Es ist somit nicht mehr von einer LDL-„Hypothese“ als wesentlichen treibenden Faktor der Atherosklerose auszugehen. Dieser Zusammenhang kann als gesichert angesehen und LDL mit einem „Toxin“ [persönliche Kommunikation H. Drexel, Feldkirch] verglichen werden. Als Konsequenz aus dieser Datenlage wurden zahlreiche Studien zur Auswirkung der Lipidsenkung auf atherosklerotische Ereignisse durchgeführt, wobei vor allem durch die Einführung der PCSK9-Antikörper-Therapie mit der Veröffentlichung von Endpunktstudien mit 46.000 Patienten ein neuer wesentlicher Meilenstein in der Lipidtherapie gesetzt werden konnte.

Aus diesen Gründen wurde die neue ESC-Richtlinie zur Abklärung und Behandlung von erhöhten Lipidwerten Anfang September 2019 in Paris beim Weltkongress für Kardiologie vorgestellt und gleichzeitig im *European Heart Journal* veröffentlicht [1]. Das Dokument umfasst 78 Seiten, die Bibliographie 608 Zitate, es wurde somit eine ausführliche Darstellung der Evidenzlage und der daraus ableitbaren Empfehlungen vorgelegt.

■ Was sind die wesentlichen Neuerungen 2019?

Risikostratifizierung

Die Entwicklung der Atherosklerose wird als Kontinuum angesehen, im Rahmen dessen es zu einer über die Lebenszeit kumulierten Belastung des Gefäßsystems durch LDL-Cholesterin (und sämtlicher weiterer Risikofaktoren wie Blutdruck, Blutzucker etc.) kommt. Dem entsprechend wird der individuellen Risikostratifizierung breiter Raum eingeräumt. Dies deshalb, weil bei besonders hohem atherosklerotischem Risiko noch größere Vorteile aus einer gravierenden Reduktion von LDL gezogen werden können. Selbstverständlich können auch bei Niedrigrisikopatienten Ereignisse durch eine medikamentöse Lipidsenkung vermieden werden, der absolute Behandlungsvorteil ist auf kurze Sicht geringer und tritt später zutage. Um



Univ.-Prof.
Dr. Robert Zweiker

das Risiko besser einschätzen zu können, ist eine scharfe Trennlinie zwischen Primärprävention (= Personen ohne Atherosklerose) und Sekundärprävention (= Patienten nach durchgemachtem atherosklerotischem Ereignis) nicht mehr aufrecht zu erhalten, da auch eine subklinische Atherosklerose erhöhte Risiken bedeutet. Diesbezüglich wird in den Richtlinien eine differenzierte Bildgebung vorgeschlagen: Koronar-CT mit Agatston-Score >100 | FCDS der Karotis oder der Femoralis mit > 50 % lumeneinengenden Plaques bedeuten ein

erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Ansonsten wird für die Risikostratifizierung in der Primärprävention die Verwendung der graphischen SCORE- (Systematic Coronary Risk Estimation-) Tabelle empfohlen. Plakativ wird die Verwendung des „Risikoalters“ in der Primärprävention vorgeschlagen (die Ereigniswahrscheinlichkeit bei einem 40-jährigen Raucher mit Risikofaktoren ist ident mit der eines 65-jährigen ohne manifeste Risikofaktoren). Patienten mit bereits manifester atherosklerotischer Erkrankung sowie Diabetiker werden durch das SCORE-System nicht erfasst, sie weisen ohnehin ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko auf (Tab. 1).

Lipoproteine

Lipoproteine mit einer Größe < 70 nm können die Endothelbarriere überwinden und somit zur Cholesterinablagerung beitragen. Dies betrifft vor allem ApoB-haltige Lipoproteine. Über diese und vor allem über die LDL-Konzentration im Plasma ist die lebenslange atherosklerotische Gesamtbelastung

Tabelle 1: Atherosklerose: Risikostratifizierung. Mod. nach [1]. © R. Zweiker

Sehr hohes Risiko	– Atherosklerotische Erkrankung – Herz-CT: 2 Plaques > 50 % Agatston-Score > 100 – FCDS Karotis/Femoralis: Plaque > 50 % – Diabetes + Endorganschaden oder 3 Risikofaktoren – Niereninsuffizienz GFR < 30 – SCORE > 10 % – Familiäre Hyperlipidämie + Risikofaktor
Hohes Risiko	– Triglyzeride > 310 oder LDL > 190 – Familiäre Hyperlipidämie – Diabetes > 10 Jahre – Niereninsuffizienz GFR 30–59 – SCORE > 5 % < 10 %
Moderates Risiko	– Diabetes < 10 Jahre – Niereninsuffizienz GFR 30–59 – SCORE > 1 % < 5 %
Niedriges Risiko	– SCORE < 1 % < 5 %

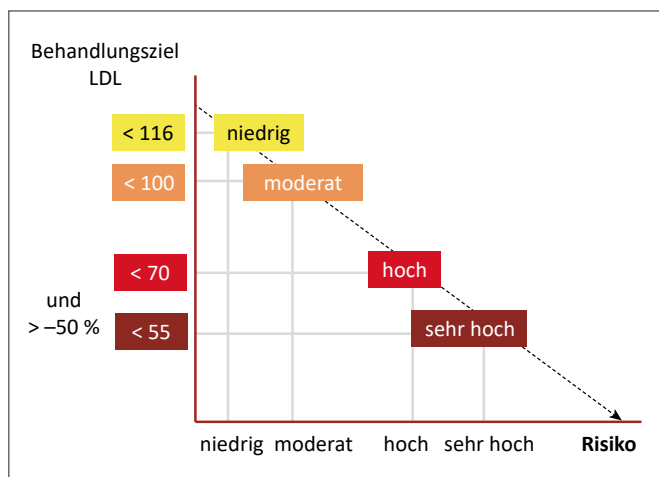


Abbildung 1: LDL-Zielwerte für die Lipidtherapie in Abhängigkeit vom atherosklerotischen Risiko. Erstellt nach [1]. © R. Zweiker

für den Organismus definierbar. Beachtung verdient auch das Lipoprotein(a), extrem erhöhte Spiegel (> 180 mg/dl) bedingen ein stark erhöhtes Atheroskleroserisiko, 90 % des Lp(a)-Spiegels sind erblicher Natur. Für die Messung der Blutfettwerte sind im Allgemeinen keine Nüchtern-Werte erforderlich.

Empfohlen wird die Messung von Gesamtcholesterin, HDL und Triglyzeriden. Bei Triglyzeridspiegeln < 400 kann LDL mittels der Friedewald-Formel berechnet werden. Bei Triglyzeriden > 400 , sehr niedrigen LDL-Spiegeln, Diabetes oder Übergewicht wird eine Bestimmung des Non-HDL-Cholesterins empfohlen. Apo-B-Spiegel sind unabhängiger von Begleitfaktoren und weisen eine erhöhte Genauigkeit in der Prognose des atherosklerotischen Risikos auf. Lp(a) soll einmal im Leben gemessen werden, um Personen mit sehr hohem Risiko (> 180 mg/dl) zu erkennen.

Zielwertdefinition

Daten aus den großen multizentrischen Studien zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen der Reduktion des LDL-Spiegels und dem dadurch erzielbaren Rückgang von atherosklerotischen Ereignissen. Dies ist konsistent für Therapiestudien mit Statinen, Ezetimib und den PCSK9-Inhibitoren. Es kann bislang kein Grenzwert für das LDL festgemacht werden, unter dem das Risiko wieder ansteigt. In Abstimmung auf das individuelle Risiko wird daher ein individuelles Behandlungsziel festgelegt, wobei sich die durch die Evidenzlage abgesicherten Zielwerte seit den Richtlinien 2016 deutlich nach unten bewegt haben. So wird bei Hochrisikopatienten ein LDL-Ziel < 55 mg/dl, jedenfalls aber eine Reduktion von -50 % angestrebt, bei Rezidivereignissen wird sogar < 40 mg/dl als LDL-Zielwert definiert (Abb. 1).

Als sekundäres Therapieziel wird ein Non-HDL-Cholesterinziel angestrebt, das jeweils 30 mg/dl über den LDL-Zielwerten liegt.

Nicht-medikamentöse Lipidsenkung

Epidemiologische Studien zeigen, dass eine frucht- und gemüseriche Kost mit Nüssen, Fisch, Joghurt und Vollkorn und eine Reduktion von rotem Fleisch, Kohlenhydraten und Salz die kardiovaskuläre Ereignisrate reduzieren. Weiters wirken sich pflanzliche anstelle von tierischen Fetten sowie das Ver-

wenden von mehrfach ungesättigten Fetten sowie Olivenöl günstig auf Atherosklerose-Endpunkte aus.

Gesättigte Fettsäuren haben den stärksten Effekt auf das LDL. Je 1 % mehr Energie-Zufuhr steigt das LDL um 0,8–1,6 mg/dl. Erhöhte Zufuhr von ungesättigten Fetten gewonnen aus Sonnenblumen, Raps, Oliven etc. reduzieren das LDL um 0,26–0,4 mg/dl. Bei Übergewicht reduziert eine Gewichtsabnahme von 10 kg das LDL nur um 0,2 mg/dl. Auch vermehrte körperliche Bewegung bewirkt eine Senkung des LDL-Wertes. Beides führt jedoch zu einer Steigerung der HDL-Werte (4 mg/dl bei -10 kg Körpergewicht).

Die ideale Kost besteht aus ca. 45–55 % Kohlenhydraten, < 35 % Fett (va. pflanzlich) und aus Proteinen.

Nahrungsergänzungsmittel

Eine geringe Senkung von erhöhten Lipidwerten ist durch folgende Nahrungsergänzungen gezeigt:

Phytosterole (LDL -7 bis 10 %) | Roter Hefereis (LDL bis zu -20 %) | Ballaststoffe (LDL -3 bis 5 %).

Medikamentöse Lipidsenkung

Auf Basis der breit etablierten Therapie mit Statinen, dem Resorptionshemmer Ezetimib sowie mit Einschränkungen von Fibraten und den Gallensäurehemmern Cholestyramin bzw. Cholestipol stellen die PCSK9-Inhibitoren eine bislang unerreichte Qualität in Bezug auf die Erreichbarkeit niedrigerer Ziellipidwerte dar.

Die mittels Statintherapie erzielte LDL-Senkung um 1 mmol (ca. 39 mg/dl) bewirkt eine Reduktion von -22 % der Gefäßereignisse, -23 % der koronaren Ereignisse, -20 % koronare Todesfälle, -17 % weniger Schlaganfälle und -10 % Gesamtmortalität innerhalb von 5 Jahren. Die Ereignisreduktion ist im ersten Jahr der Statineinnahme geringer, verdoppelt sich aber bereits ab dem 2. Jahr. Nebenwirkungen wie Myopathien treten in randomisierten klinischen Studien sehr selten auf. Sie sollten nur in seltenen Fällen als tatsächliche Statinunverträglichkeit gewertet werden.

Studien mit den Antikörpern gegen das Protein PCSK9 (Evolocumab, Alirocumab) wurden an > 46.000 Patienten umfassenden Trials (FOURIER, ODYSSEY-OUTCOME) untersucht. PCSK9 bewirkt den lysosomalen Abbau von LDL-Rezeptoren, die von der Leberzellmembran in den Hepatozyten gelangen. Mit dessen Hemmung gelangen mehr LDL-Rezeptoren wieder an die Leberzelloberfläche, wodurch eine Senkung des LDL-Spiegels um bis zu -60 % kann erreicht werden. Kardiovaskuläre Endpunkte konnten trotz kurzer Studiendauer in eindrucksvoller Weise reduziert werden (-15 % MACE-Rate). Befürchtete Auswirkungen von sehr stark erniedrigten LDL-Spiegeln auf die Kognition konnten in Studien nicht gezeigt werden, sodass es bislang für den LDL-Spiegel keinen Hinweis auf einen unteren Grenzwert gibt. PCSK9-Inhibitoren sind indiziert, wenn es mit der maximal tolerierten Statindosis in Kombination mit Ezetimib nicht gelingt, den durch das Ausgangsrisiko definierten LDL-Zielwert zu erreichen (Tab. 2).

Der vorgeschlagene Therapiealgorithmus findet sich in Abbildung 2.

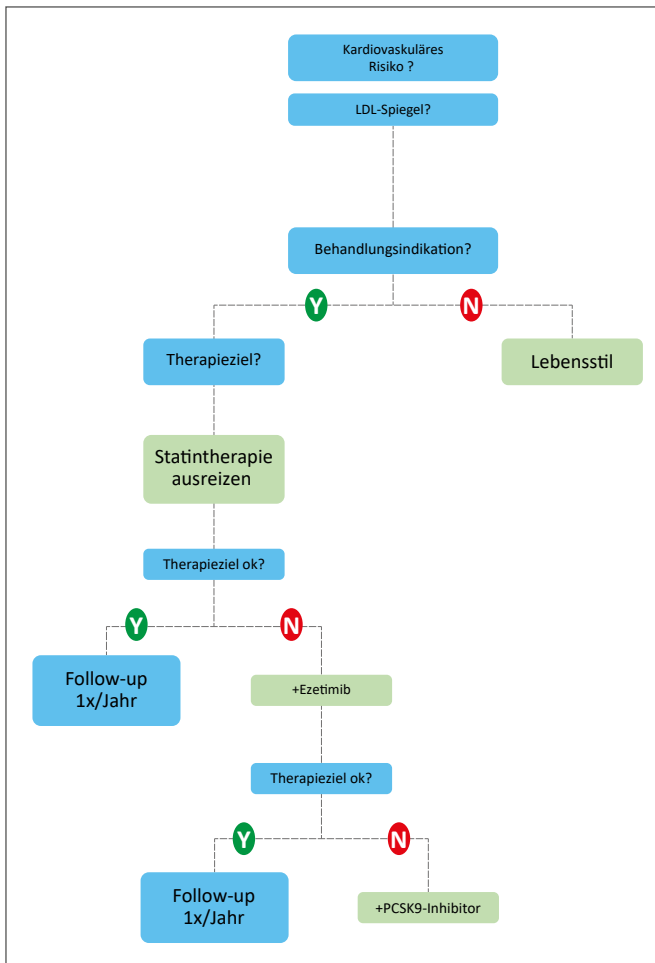


Abbildung 2: Therapiealgorithmus für die Therapie mit Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko und dem LDL-Zielwert. Erstellt nach [1]. © R. Zweiker

Literatur:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskiran MR, Tokgozoglul L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019. pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455 [E-pub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker

Abteilung für Kardiologie

Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: robert.zweiker@medunigraz.at

Tabelle 2: LDL-Senkung durch Statine/Ezetimib/PCSK9-Inhibitoren bzw. Kombinationen. © R. Zweiker

Cholesterinsenker	Ausmaß der LDL-Senkung
Niedrig-wirksames Statin	–30 %
Hoch-wirksames Statin	–50 %
Hoch-wirksames Statin + Ezetimib	–65 %
PCSK9-Inhibitor	–60 %
PCSK9-Inhibitor + hoch-wirksames Statin	–75 %
PCSK9-Inhibitor + hoch-wirksames Statin + Ezetimib	–85 %

Zusammenfassung

1. Die Rolle des LDL in der Entstehung der Atherosklerose sowie die Ereignisverminderung durch eine entsprechende LDL-Senkung sind eindrucksvoll belegt.
2. PCSK9-Inhibitoren ermöglichen in kardiovaskulären Hochrisikopatienten zusätzlich zur Basistherapie mit Statinen und Ezetimib eine klinisch signifikante Ereignisreduktion.
3. Durch bessere bildgebende Techniken ist eine frühzeitige Erfassung einer subklinischen Atherosklerose und somit eines erhöhten Ereignisrisikos möglich.
4. Die Messung des Apolipoprotein-B-Spiegels stellt bei speziellen Patientenkollektiven (Übergewicht, hohe Triglyzeride, sehr niedrige LDL-Spiegel, Diabetes) ein genaueres Maß für die atherosklerotische Risikobeurteilung dar.
5. Eine einmalige Messung von Lipoprotein(a) kann eine Hochrisikopopulation erfolgreich identifizieren.
6. Der LDL-Zielwert liegt bei Hochrisikopatienten bei –50 % vom (unbehandelten) Ausgangs-LDL und absolut bei < 55 mg/dl bei sehr hohem und < 70 mg/dl bei hohem Risiko.
7. Wenn nach einem akuten Koronareignis nach 4–6 Wochen der Zielwert trotz Hochdosisstatin + Ezetimib nicht erreicht ist, ist ein PCSK9-Inhibitor indiziert.
8. Eine Statintherapie ist nicht indiziert bei Dialysepatienten ohne Vortherapie oder bei > 75-Jährigen mit einer primärpräventiven Indikation.

Der CV Tod kann bei Patienten mit Typ-2-Diabetes
und CV Erkrankung* jederzeit zuschlagen¹

TRETEN SIE DEM CV TOD ENTGEGEN – MEHR DENN JE!

38[%]
**RRR FÜR
CV TOD^{2,3}**

Jardiance[®]
(Empagliflozin)

Synjardy[®]
(Empagliflozin/
Metformin)

Fachkurzinformation siehe Seite 316

1) Di Angelantonio E et. al.; JAMA 2015;314:52-60, 2) Jardiance[®] Fachinformation,
3) Synjardy[®] Fachinformation

RRR: relative Risikoreduktion, OAD: Orales Antidiabetikum

* Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronarer Herzkrankheit, peripherer arterieller
Verschlusskrankheit, vorangegangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

Prävention kardiovaskulärer Mortalität

AT/JAR/0319/PC-AT-100580

**JARDIANCE[®]/
SYNJARDY[®]**

**Das erste OAD mit
bestätigter Wirkung auf CV
Ereignisse in der Zulassung^{2,3,#}**

Neue ESC-Guidelines bezüglich Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen der ESC – entwickelt in Zusammenarbeit mit der EASD

P. Fasching

■ Einleitung

Im Jahre 2019 wurden vor allem im Rahmen des Jahreskongresses der European Society of Cardiology (ESC) in Paris einige wichtige neue Leitlinien, Empfehlungen oder „Updates“ bereits bestehender Leitlinienempfehlungen vorgestellt und zeitgleich publiziert. Die aktuellen Leitlinienempfehlungen werden von der Seitenanzahl und der Menge an Zitaten immer umfangreicher und sind in der derzeit vorliegenden Form eher als Publikationen zur „Nachlese“ als als praxisnah verwendbare Quellen für rasche Unterstützung bei klinischen Fragestellungen zu sehen. Diese Beschreibung trifft auch auf die aktuelle ESC-2019-Leitlinie bezüglich Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskulären Erkrankungen zu, welche einen Umfang von 69 Druckseiten mit insgesamt 579 Zitaten umfasst [1]. Das Leitlinienwerk wurde in „Collaboration“ mit der europäischen Gesellschaft zur Erforschung des Diabetes (European Association for the Study of Diabetes – EASD) entwickelt, wobei von den insgesamt 24 Einzelpersonen in der Autorenliste 5 davon der EASD fachlich zugeordnet werden. Zweifellos handelt es sich dabei um hervorragende prominente Forscher und Kliniker des Fachbereiches Diabetologie, welche einen kardiovaskulären Arbeitsschwerpunkt aufweisen.

Wie der Abstimmungsprozess genau abgelaufen ist, habe ich dem Leitlinienpapier nicht entnommen. Fakt ist aber, dass dies keine offizielle gemeinsame Leitlinienempfehlung der beiden Fachgesellschaften ESC und EASD zu sein scheint.



Univ.-Prof.
Dr. Peter Fasching

■ Offizielle EASD/ADA-Diabetes mellitus Typ-2-Therapieempfehlungen 2018

Dies wäre auch etwas widersprüchlich, da die EASD erst vor ca. 1 Jahr Anfang Oktober 2018 eine gemeinsame Leitlinie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit der amerikanischen Diabetesgesellschaft ADA publiziert hat, welche doch hinsichtlich der medikamentösen Therapiealgorithmen beim Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit

kardiovaskulären Erkrankungen von den jüngst vorgestellten ESC-Leitlinien abweicht [2].

Bemerkenswert ist in diesen Zusammenhang, dass seit Herbst 2018 neue Endpunkt-Studien bei Patienten mit, aber auch ohne Diabetes mellitus mit einzelnen Antidiabetika publiziert wurden, welche Reduktionen kardiovaskulärer und nephrologischer Endpunkte zeigten, sodass natürlich immer die Frage der jeweiligen „Aktualität“ und „Gültigkeit“ der einzelnen Leitlinienempfehlungen entsteht.

Die amerikanische Diabetesgesellschaft ADA hat sich daher nach der letzten Vollpublikation der Leitlinien in Druckversion im Oktober 2018 entschlossen [3], jeweils im Bedarfsfall (also kurz nach Publikation einer relevanten Studie) ihre Therapieempfehlungen inhaltlich zu aktualisieren und nur online zu veröffentlichen. Einmal jährlich soll es eine umfassende Druckversion des aktuellen Wissensstandes geben.

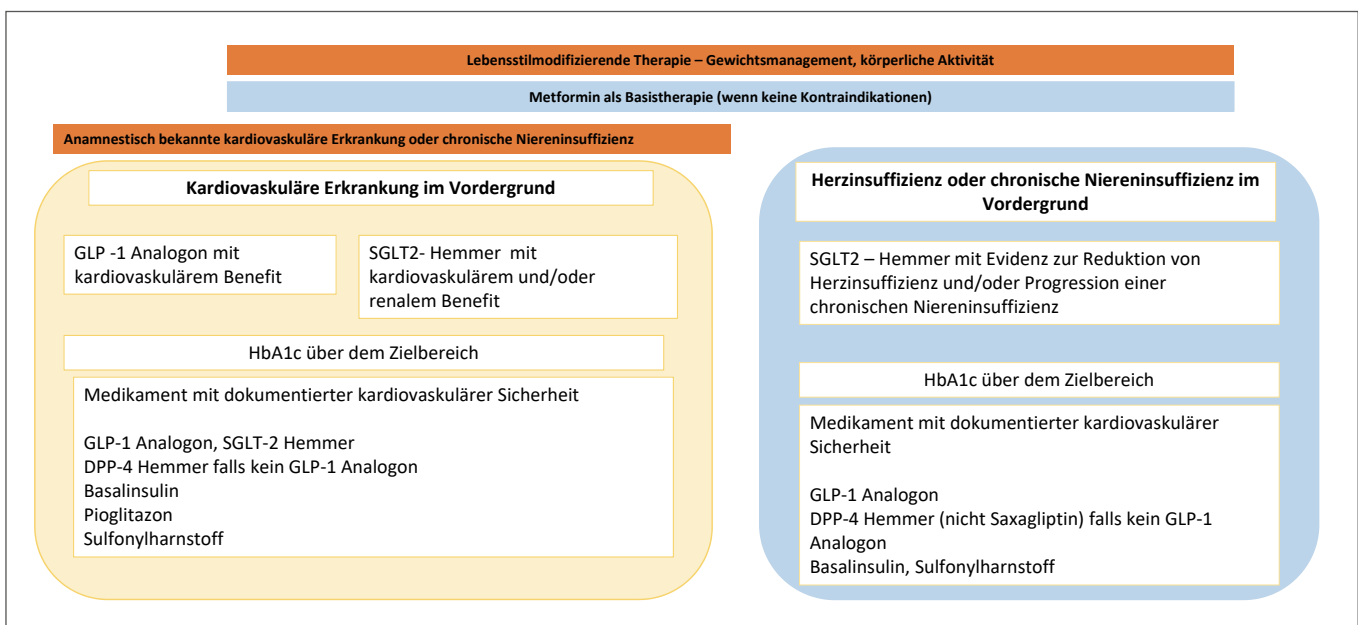


Abbildung 1: Blutzuckersenkende Therapie bei Diabetes mellitus. Aus [4], Creative Commons Lizenz CC BY.

■ Therapieempfehlungen der Österreichischen Diabetesgesellschaft ÖDG 2019

Auch die österreichische Diabetesgesellschaft ÖDG hat im April 2019 ihre aktuellen Leitlinien „Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis 2019“ publiziert (www.oedg.org) [4]. Dabei kam es hinsichtlich des Therapiealgorithmus im Vergleich zu den EASD/ADA-Empfehlungen zu einer Vereinfachung (Abb. 1).

In den EASD/ADA-Leitlinien 2018 wurden hinsichtlich der Therapieabfolge der eingesetzten Antidiabetika 4 übergeordnete Ziele definiert. Neben der grundsätzlichen Frage, ob beim individuellen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine kardiovaskuläre Vorerkrankung bekannt ist oder nicht, wurde die Priorisierung der empfohlenen Medikamenten auch geordnet nach deren Risiko bezüglich Induktion von Hypoglykämien, deren Effekt auf das Körpergewicht und deren Preis.

Die ÖDG hat in ihrem Algorithmus das Vorhandensein einer kardiovaskulären Komorbidität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hervorgehoben und zusätzlich zwischen vordergründiger kardiovaskulärer Morbidität (in erster Linie arteriosklerotisch bedingt) und/oder vordergründiger Herzinsuffizienz-Problematik bzw. bestehender Nierenerkrankung unterschieden.

Diese Unterteilung erscheint mir didaktisch sinnvoll, da die bisher publizierten Endpunktstudien doch für die Präparate aus der Gruppe der GLP-1-Rezeptor-Agonisten in erster Linie anti-arteriosklerotische Wirkungen (Studien- und Präparate-abhängig) bezüglich Reduktion von Myokardinfarkten, Schlaganfällen oder kardiovaskulärer Mortalität zeigten, während die Vertreter der Gruppe der SGLT-2-Inhibitoren vorwiegend Herzinsuffizienz-assoziierte Parameter und nephrologische Endpunkte günstig beeinflussten, wobei die Wirkungen auf einzelne kardiovaskuläre Endpunkte geringer ausfielen. Dennoch ist festzustellen, dass Empagliflozin und Canagliflozin in den entsprechenden Studien EmpaReg und Canvas-Program auch den klassischen 3-fach kardiovaskulären Endpunkt (zusammengesetzt aus kardiovaskulärem Tod, nicht fatalem Myokardinfarkt oder Schlaganfall) signifikant in einem ausschließlich bzw. überwiegend kardiovaskulär vorerkrankten Kollektiv senken konnten.

■ ESC-Empfehlungen zu Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen 2019

Hinsichtlich der therapeutischen Empfehlungen gehen nun erstmals die ESC-Empfehlungen 2019 einen klaren Schritt weiter, der meiner persönlichen Meinung nach aber nicht ausreichend durch wissenschaftliche Evidenz abgesichert ist [1] (Abb. 2): Seit Publikation der englischen UKPDS (Studie mit neudiagnostizierten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) im Jahre 1998 bildete Metformin die medikamentöse Basistherapie nach Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 gemeinsam mit entsprechenden Lebensstil-Modifikationen, solange die Gabe von Metformin zulässig war (zugelassen derzeit bei Nierenfunktionseinschränkung bis GFR 30 ml/min mit max. 1000 mg Tagesdosis) und vom Patienten vertragen wurde (10–15 % der Patienten gegeben gastrointestinale Nebenwirkungen an).

Auch wenn die Evidenz für kardiovaskuläre Protektion durch Metformin nach heutigen Maßstäben nicht adäquat abgesichert ist [5] (Abb. 3), sind bis zum heutigen Tage (also mehr als 20 Jahre nach dem Metformin-„Durchbruch“) keine ungünstigen Nebenwirkungen in größerem Stil aufgetreten (mit Ausnahme einer möglichen Reduktion von Vitamin-B12-Konzentrationen durch Resorptionshemmung und spekulierten Assoziationen bezüglich eines erhöhten Risikos für Demenz- und Parkinsonentwicklung).

Auch wenn dies nicht wissenschaftlich zweifelsfrei gesichert ist, zeigen doch zahlreiche retrospektive und prospektive Registerstudien eine geringere Gesamt-, CV- und Krebsmortalität für jene Patienten, welche Metformin chronisch einnahmen. Ob diese Beobachtungen lediglich durch einen Selektionsbias bei der Therapieauswahl zu erklären sind, der trotz multipler statistischer Standardisierung durchschlägt, oder ob Metformin an sich konkrete protektive Eigenschaften aufweist, ist Gegenstand laufender Studien und heißer wissenschaftlicher Diskussionen. Jüngst fand eine prospektive Beobachtungsstudie gefäßprotektive Effekte bei diabetischen Patienten nach Herztransplantation [6].

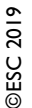
Unbestritten bleibt die Tatsache, dass Metformin ein prinzipiell sehr kostengünstiges Arzneimittel ist (Tagestherapiekosten in Österreich 10–15 Cent) und dass die HbA_{1c}-Senkung in Mono- und Kombinationstherapie je nach Dosis und Ausgangs-HbA_{1c} zwischen –0,5 und 1,5 % liegt. Zudem wirkt Metformin durch Appetitzügelung gewichtsreduzierend, senkt die hepatische Insulinresistenz und in Folge auch die morgendliche Glukoseproduktion der Leber.

In den aktuellen ESC-Leitlinien 2019 wird nun erstmals in den medikamentösen Therapieempfehlungen zur Behandlung des neu diagnostizierten bzw. bisher medikamentös naiven Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf Metformin verzichtet, wenn eine kardiovaskuläre Vorerkrankung vorliegt (Abb. 2). In diesem Fall wird als Erstlinien-Medikation ein Präparat aus der Gruppe der GLP1-Rezeptor-Agonisten oder der SGLT-2-Inhibitoren **IN MONOTHERAPIE** empfohlen und dem zufolge auf die Gabe von Metformin (in der Primärtherapie) verzichtet.

Meines Erachtens entspricht diese Empfehlung nicht der aus den aktuell publizierten Endpunktstudien hervorgegangenen Evidenz, da in diesen Studien bei 90 % der eingeschlossenen Patienten Metformin in der Basistherapie enthalten war und somit die jeweilige Prüfsubstanz quasi nie in Monotherapie evaluiert wurde.

Auch die kürzeren Phase-3-Zulassungsstudien der jeweiligen Präparate haben die metabolische Wirkung der Substanzen in Monotherapie bei Therapie-naiven Patienten nur in kleinen Fallzahlen überprüft, um die prinzipielle blutzuckersenkende Wirkung in Monotherapie versus Placebo zu zeigen.

Generell ist davon auszugehen, dass langwirksame GLP-1-Rezeptoragonisten eine stärkere HbA_{1c}-Senkung in Monotherapie erzielen (etwa –1 %) als SGLT-2-Inhibitoren (etwa –0,5 bis –0,7 %), was etwa der blutzuckersenkenden Wirkung von Metformin entspricht, das in Kombination synergistisch wirkt. Wäre ich persönlich in der Leitlinien-Kommission der ESC ge-



wesen, so hätte ich Folgendes vorgeschlagen: „Bei jedem kardiovaskulär vorerkrankten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (entweder Therapie-naiv oder vorbehandelt) sollte entweder ein SGLT-2-Inhibitor oder ein GLP-1-Rezeptoragonist mit nachgewiesener kardioprotektiver Wirkung in der antihyperglykämischen Therapie enthalten sein.“

Wird hingegen aufgrund der ESC-Empfehlung für eine Monotherapie bewusst auf Metformin verzichtet, so verschenkt

■ Und was ist mit dem HbA_{1c}?

Bemerkenswert ist, dass im ESC-Therapie-Algorithmus (Abb. 2) kein konkretes HbA_{1c}-Ziel genannt ist. Auf Seite 19 der Leitlinie [1] wird als „Klasse-I-Level-A“-Empfehlung angeführt, dass das angestrebte HbA_{1c} unter 7,0 % liegen sollte, um das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen zu verringern. Hinsichtlich der Prävention makrovaskulärer Komplikationen wird für das gleiche HbA_{1c}-Ziel von < 7,0 % lediglich eine

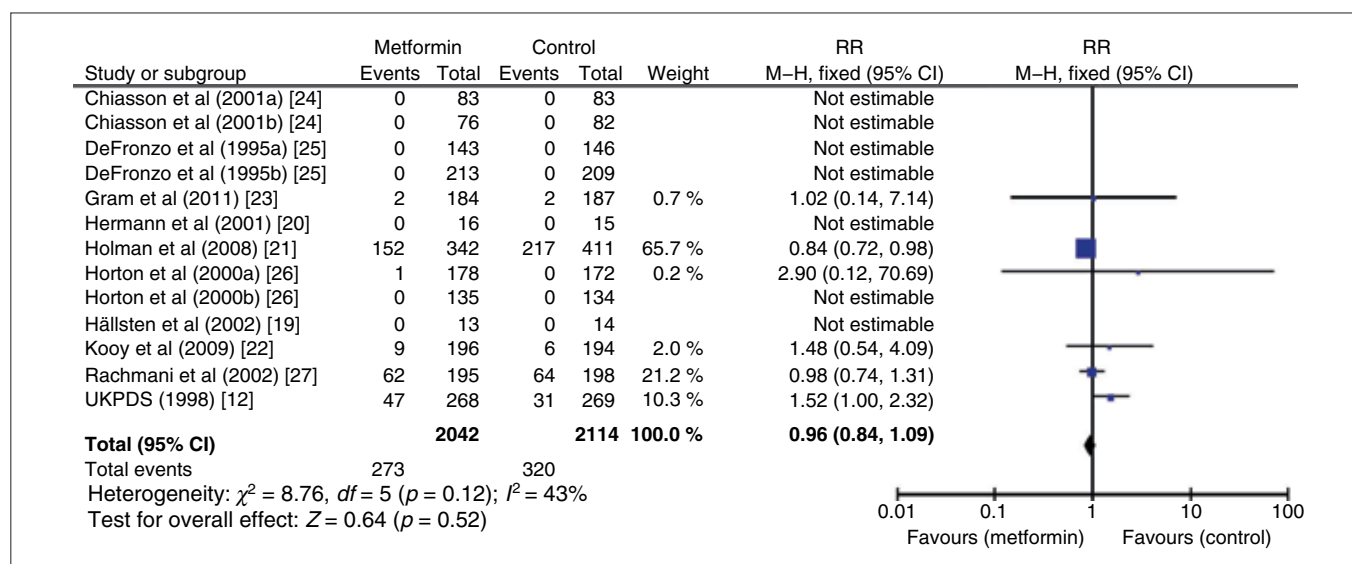


Abbildung 3: Wirkung von Metformin hinsichtlich des Mortalitätsrisikos. Aus [5], Creative Commons Lizenz CC BY 4.0

„Klasse-IIa-Level-C“-Bewertung ausgesprochen. Generell sollen die HbA_{1c}-Ziele entsprechend der bekannten Diabetesdauer, bestehender Komorbiditäten und dem Lebensalter „individualisiert“ werden. Das Auftreten von Hypoglykämien ist tunlichst zu vermeiden.

Prinzipiell ist bei Verfehlen des vereinbarten HbA_{1c}-Zieles auch in den ESC-Leitlinien eine Therapieintensivierung durch Kombination vorgesehen. Einschränkend ist anzumerken, dass derzeit für die klinischen Effekte einer Kombination von SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Rezeptoragonisten so gut wie keine Daten aus Endpunkt-Studien vorliegen. Auch die Frage bleibt offen, ob die Therapieeinleitung mit einem SGLT-2-Inhibitor oder GLP-1-Rezeptoragonisten bei Vorliegen einer kardiovaskulären Komorbidität HbA_{1c}-unabhängig erfolgen soll, also z. B. bei einem HbA_{1c}-Ausgangswert von 6,6 % und darunter bei Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 oder eines „Prädiabetes“ (z. B. im Rahmen einer Koronarkatheter-Intervention nach akutem Koronarsyndrom).

Für den Therapiebeginn mit SGLT-2-Inhibitoren ist dies jedenfalls vorstellbar, da bereits jetzt hinsichtlich der Diagnose

Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Linksventrikelfunktion beeindruckende günstige Therapieeffekte auch bei Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus und bei Patienten mit Prä-Diabetes vorliegen [8]. Die Datenlage für GLP-1-Rezeptor-Agonisten hingegen ist deutlich unklarer. Einerseits waren bei den meisten klinischen Studien mit GLP-1-Rezeptoragonisten die Ausgangs-HbA_{1c}-Werte höher als 8,0 % und andererseits gibt es derzeit keine Evidenz oder größere klinische Studien, welche GLP-1-Rezeptoragonisten bei nicht-diabetischen Patienten hinsichtlich kardiovaskulärem Endpunkt evaluiert haben. Eine Endpunktstudie mit hoch dosiertem Semaglutid bei nicht-diabetischen adipösen Patienten mit zusätzlich kardiovaskulären Risikofaktoren ist derzeit im Laufen.

■ Neue Studien – neue Antworten und Fragen

Auch die Therapiefestlegung in Abhängigkeit vom Vorbestehen einer kardiovaskulären Erkrankung geriet jüngst etwas ins Wanken, da im Rahmen der REWIND-Studie (Abb. 4) auch für ein Patientenkollektiv, welches nur zu einem Drittel manifest kardiovaskulär vorerkrankt war, eine signifikante Senkung

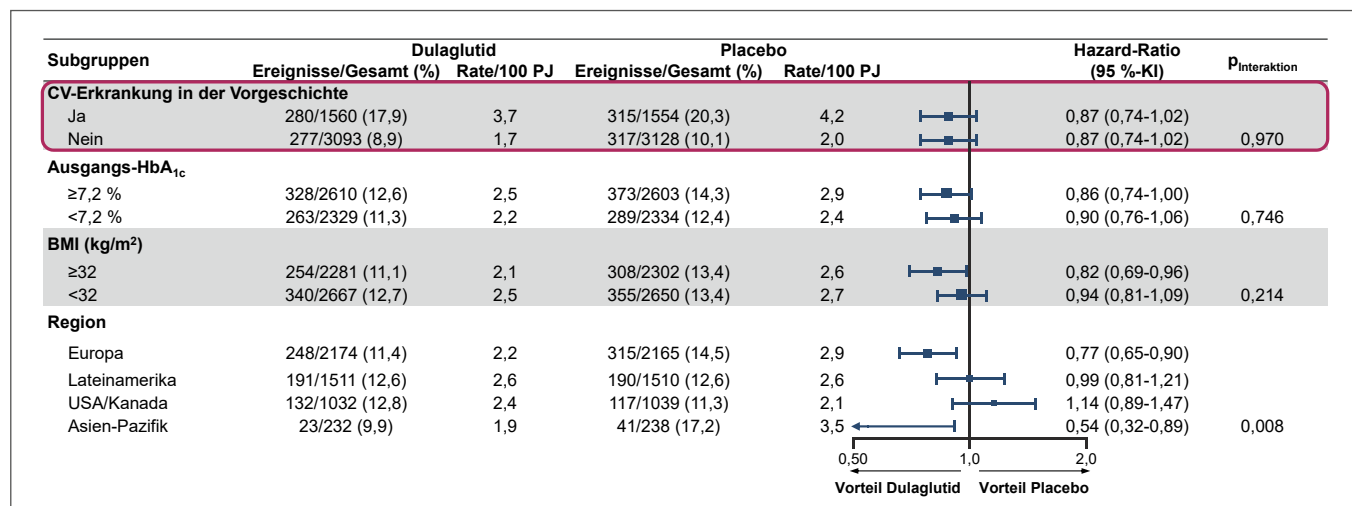


Abbildung 4: REWIND-Subgruppenanalysen des primären CV-Endpunktes. Mod. nach [9]. BMI: Body-mass-Index; CV: kardiovaskulär; KO: Konfidenzintervall; PJ: Patientenjahre.



Richtig GUT* nur mit Victoza®**1



**Prävention
von CV-
Ereignissen**^{2,3}



**Unübertroffene
HbA_{1c}-
Senkung**⁴⁻¹⁰



**Überlegene
Gewichts-
reduktion**⁴⁻¹⁰

* GLP-1-RA-Unterstützte Therapie.

** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung sollte die antihyperglykämische Therapie [...] eine Substanz beinhalten, die nachweislich schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiovaskuläre Mortalität reduziert (derzeit Empagliflozin und Liraglutid) [Evidenzgrad A].

1. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S73-S85. 2. Victoza® Fachinformation Stand 08/2019. 3. Marso SP et al. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322. 4. Pratley R et al. Int J Clin Pract. 2011;65(4):397-407. 5. Nauck M et al. Diabetes Care. 2016;39(9):1501-1509. 6. Buse JB et al. Lancet. 2013;381(9861):117-124. 7. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):289-297. 8. Buse JB et al. Lancet. 2009;374(9683):39-47. 9. Dungan KM et al. Lancet. 2014;384(9951):1349-1357. 10. Pratley RE et al. Lancet. 2010;375(9724):1447-1456.

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. * Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet: - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist, - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten. ATC-Code: A10BJ02. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 08/2019. **Weitere Angaben** zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0.

Victoza® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 2019 © Novo Nordisk Austria.

AT19VZ00048

des 3-fachen kardiovaskulären Endpunktes (MACE) gezeigt werden konnte (getrieben in erster Linie durch eine signifikante Reduktion des nicht hämorrhagischen Insultes) [9]. Bei genauer Betrachtung der Studie wird aber offensichtlich, dass beim überwiegenden Teil der Studienteilnehmer zumindest eine „subklinische“ Atherosklerose vorhanden war, welche durchaus – zumindest hinsichtlich der aktuellen Lipidleitlinien – als kardiovaskuläre Vorerkrankung im Sinne eines „very high risk“-Kollektivs zu deuten wäre [10].

Diesbezüglich ist auch darauf hinzuweisen, dass auf Seite 10 in Tabelle 4 der ESC-Guidelines Endpunkt-bezogene Empfehlungen zur Glukose-senkenden Therapie gemacht werden, die nicht immer genau die Datenlage der einzelnen Studien repräsentieren und auch nicht explizit auf die unterschiedlichen untersuchten Patientenkollektive hinweisen, insbesondere auf den jeweiligen relativen Anteil der bekannt kardiovaskulär erkrankten Probanden, der je nach Studie zwischen ca. 33 % und 99 % schwankt und aufgrund des unterschiedlichen kardiovaskulären Hintergrundrisikos wesentlich das Ergebnis beeinflusst

■ Und was ist sonst neu?

Bezüglich weiterer Neuerungen in den ESC-Empfehlung 2019 ist zu ergänzen, dass die Behandlungsziele einer Lipidtherapie entsprechend den ESC/EAS-Lipidleitlinien 2019 modifiziert wurden [10], also bei Patienten mit Diabetes mellitus mit moderatem Risiko ein LDL-Cholesterin von < 100 mg/dl, für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko ein Ziel < 70 mg/dl und für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko (also insbesondere jenen mit bereits bestehender kardiovaskulärer Erkrankung) ein Therapieziel von < 55 mg/dl fordern, welches nach Ausschöpfen einer oralen Therapiekombination mit Statin und Ezetimib den Einsatz von PCSK-9-Hemmern nach sich ziehen soll.

Der systolische Blutdruckzielwert sollte bei 130 mmHg liegen, falls gut toleriert sogar < 130 mmHg, aber nicht < 120 mmHg; das diastolische Blutdruckziel ist < 80 mmHg, aber nicht < 70 mmHg. Bei älteren Patienten > 65 Jahre wird ein Therapiekorridor von 130–139 mmHg für den systolischen Blutdruck vorgeschlagen.

■ Konsequenzen für die Praxis in Österreich?

Wie oben diskutiert, wird von der ESC Metformin als Erstlinien-Therapie nur für übergewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung und mit moderatem kardiovaskulären Risiko empfohlen.

Diese ESC-Therapieleitlinien 2019 berücksichtigen nach eigener Aussage die aktuelle Zulassungs- bzw. Erstattungssituation in den einzelnen Länder nicht.

In Österreich ist aktuell ohne Kontraindikation für Metformin eine „Firstline“-Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren nicht erstattungsfähig. Zudem erfordert derzeit die Erstverordnung eines SGLT-2-Inhibitors eine Nierenfunktion mit einer GFR von > 60 ml/min.

Für die Verschreibung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten bestehen zur Zeit noch komplexere Erstattungskriterien, welche an das Vorliegen eines Body-mass-Indexes von > 30 kg/m² und eines HbA_{1c}-Ausgangswert von > 8 % als Drittlinien-Therapie geknüpft sind.

(Auch) aus diesem Blickwinkel bleibt es unwahrscheinlich, dass die kardiologische „Community“ – zumindest in Österreich – als Erstlinien-Therapie bei bisher unbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 GLP-1-Rezeptor-Agonisten verordnen wird (inklusive der erforderlichen Einschulung und notwendigen Dosistitration bei den meisten subkutanen GLP-1-RA-Präparaten). Die Erstverschreibung von SGLT-2-Inhibitor-Präparaten ist dagegen deutlich einfacher, auch wenn dabei auf das bestehende Risiko der Entwicklung einer euglykämischen Ketoazidose auch bei Diabetes mellitus Typ 2 in Sondersituationen nicht vergessen werden sollte.

Zusammenfassend sind die rezent publizierten ESC-Empfehlungen zum Diabetes und Prädiabetes bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ein hervorragendes aktuelles Nachschlagewerk zur Thematik. Die vorgeschlagenen Therapiealgorithmen werden sicherlich noch länger in Diskussion bleiben. Bezüglich deren raschen Umsetzung bzw. Umsetzbarkeit in der klinischen Praxis (nicht nur in Österreich) bin ich skeptisch.

Literatur:

1. Cosentino F, et al. for the Task Force for diabetes, pre-diabetes, cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019; 1–69 [E-pub ahead of print].
2. Davies MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2019. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018; 12: 2461–98.
3. Davies MJ, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2019. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2018; 12: 2669–701.
4. Clodi M, et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2019). Wien klin Wochenschr 2019; 131 (Suppl.1): S27–S38. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-1471-z>.
5. Griffin SJ, et al. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials among people with type 2 diabetes. Diabetologia 2017; 9: 1620–9.
6. Ram E, et al. Metformin therapy in patients with diabetes mellitus is associated with a reduced risk of vasculopathy and cardiovascular mortality after heart transplantation. Cardiovasc Diabetol 2019; 18: 118.
7. Mathews DR, for the VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicenter, randomised, double-blind trial. Lancet 2019; 394: 1519–29.
8. McMurray M, et al for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019; [E-pub ahead of print].
9. Gerstein HC, et al for the REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2019; 394: 121–30.
10. Mach F et al, for the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019; [E-pub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching
Vorstand der 5. Medizinischen Abteilung mit Endokrinologie,
Rheumatologie und Akutgeriatrie Wilhelminenspital der Stadt Wien
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: peter.fasching@wienkav.at

Antikoagulation bei Herzinsuffizienz

C. Adlbrecht

Kurzfassung: Selbst mit der heute zur Verfügung stehenden Therapie weist die Herzinsuffizienz eine mit malignen Erkrankungen vergleichbare Mortalität auf. Die neurohumorale Aktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion kann über Thrombin-Pathways zu Thromboseneigung führen. Dieser Mechanismus wäre grundsätzlich dazu in der Lage, die ohnehin schon beklagenswerte Prognose der Herzinsuffizienz weiter zu verschlechtern. Subgruppenanalysen der ATLAS-ACS-2-TIMI-51- und der COMPASS-Studie hatten gezeigt, dass Patienten mit HI in der Anamnese mehr von der Antikoagulation profitierten als solche ohne. Da auch Hinweise vorlagen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Vorhofflimmern von einer gut eingestellten Antikoagulation mit einem

Vitamin-K-Antagonisten profitieren, wurde spekuliert, dass das mit einem NOAK möglicherweise noch leichter zu demonstrieren wäre. In der randomisierten COMMANDER-HF-Studie profitierten Patienten mit chronischer HI ohne Vorhofflimmern jedoch nicht von der zusätzlichen Gabe eines NOAK.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Sinusrhythmus, Antikoagulation, NOAK

Abstract: Anticoagulation in Heart Failure. Even under current guideline directed therapy the mortality rate of patients with heart failure remains comparable to that of cancer. The mechanism of neurohumoral activation may lead to thrombotic events mediated by thrombin pathways. This mechanism might wors-

en the already poor prognosis of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. Sub group analyses from the large ATLAS-ACS-2-TIMI 51 and the COMPASS-trial showed a more pronounced effect in patients who had heart failure in their medical history. Positive data on heart failure patients in sinus rhythm who received a vitamin K antagonist and were well within the therapeutic range promoted the speculation that such an effect may be well detectable when using a NOAC instead. However, in the randomized COMMANDER-HF trial heart failure patients in sinus rhythm did not profit from additional therapy with a NOAC. **J Kardiol 2019; 26 (11–12): 305–6.**

Key words: heart failure, sinus rhythm, anticoagulation, NOAC

Auf einen Blick:

- Die neurohumorale Aktivierung bei chronischer Herzinsuffizienz (HI) mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion kann über Thrombin-Pathways zu Thromboseneigung führen.
- Subgruppenanalysen der ATLAS-ACS-2-TIMI 51 und der COMPASS-Studie hatten gezeigt, dass Patienten mit HI in der Anamnese mehr von der Antikoagulation profitierten als solche ohne.
- In der randomisierten COMMANDER-HF-Studie profitierten Patienten mit chronischer HI ohne Vorhofflimmern nicht von der Gabe eines NOAK.

■ Neurohumorale Aktivierung bei Herzinsuffizienz und das Gerinnungssystem

Der Teufelskreis der neurohumoralen Aktivierung stellt einen Schlüsselprozess in der Progression der chronischen Herzinsuffizienz (HI) mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion dar. Dort setzt auch die in den aktuellen Guidelines empfohlene medikamentöse, HI-spezifische medikamentöse Therapie an [1]. Trotz optimierter medikamentöser Therapie und kardialer Resynchronisations- (CRT-) Device-Versorgung bzw. Implantation eines Cardioverter Defibrillators (ICD), bleibt die Prognose von Patienten mit HI in vielen Fällen schlechter als bei bekannten malignen Erkrankungen [2]. Besonders nach einer Episode der klinischen Verschlechterung bzw. eines Krankenhausaufenthaltes wegen einer kardialen Dekompensation ist die Rehospitalisierungs- und die Mortalitätsrate hoch. Die Aktivierung des Thrombin-Pathways kann über Interaktion mit Entzündungsmediatoren, endothelialer Dysfunktion und arteriell, wie auch venöser Thromboseneigung

die Krankheitsprogression vorantreiben [3]. Bei Patienten mit HI hat sich in Studien gezeigt, dass der CHA₂DS₂-VASC-Score sowohl bei denjenigen mit Vorhofflimmern als auch bei Patienten im Sinusrhythmus mit dem Risiko für Schlaganfall, Thromboembolien und Tod assoziiert war [4]. Die Ergebnisse von randomisierten Studien mit Vitamin-K-Antagonisten an HI-Patienten ohne Vorhofflimmern waren enttäuschend: Die orale Antikoagulation führte zu keiner signifikanten Senkung des klinischen Endpunktes, war jedoch mit einer Zunahme der Blutungskomplikationen vergesellschaftet [5–8].

Letztlich wurde in einer Subanalyse nachgewiesen, dass Patienten, die mit ihrer INR innerhalb des therapeutischen Zielbereiches waren, ein besseres Outcome unter Antikoagulation hatten [9]. Somit verstärkte sich die Annahme, dass Patienten, die gut mit einem Vitamin-K-Antagonisten eingestellt wären, doch profitieren könnten. Konsequenterweise wurde die Hypothese der Antikoagulation bei Patienten mit HI ohne Vorhofflimmern daher in der COMMANDER-HF-Studie mit dem „non vitamin k antagonist oral anticoagulant“ (NOAK) Rivaroxaban geprüft [10].

Unterstützt wurde die Hypothese der COMMANDER-HF-Studie noch zusätzlich von zwei Subgruppenanalysen: So hatten Subanalysen der ATLAS-ACS-2-TIMI-51-Studie [11] an Patienten mit kürzlich stattgehabtem akuten Koronarsyndrom und auch der COMPASS-Studie [12], die Patienten mit stabiler KHK oder PAVK untersuchte, gezeigt, dass in beiden Studien Patienten mit HI in der Anamnese mehr von der Antikoagulation profitierten als Patienten ohne HI [Zannad F, ESC-Kongress München, 2018].

■ Die COMMANDER-HF-Studie

COMMANDER-HF war eine randomisierte, doppelblinde Studie an > 5000 Patienten mit chronischer ischämischer HI mit einer linksventrikulären Auswurffraktion von 40 % oder weniger und mit erhöhten natriuretischen Peptiden als Ausdruck des Risikos. Die Patienten hatten allesamt kein Vorhof-

Eingelangt am 10. November 2018; angenommen am 6. Juni 2019

Korrespondenzadresse: PD Dr. Christopher Adlbrecht, MBA, FHFA, FESC Krankenhaus Nord – Klinik Florsdorf und Karl-Landsteiner-Institut für kardiovaskuläre und intensivmedizinische Forschung, A-1210 Wien, Brünner Straße 68; E-Mail: christopher.adlbrecht@wienkav.at

flimmern. Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine vorangegangene Verschlechterung/Dekompensation der HI. Als Basisbehandlung erhielten alle Patienten die in den Guidelines empfohlene Therapie der HI. Sie wurden zu zusätzlich Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich oder Placebo randomisiert. Der kombinierte primäre Endpunkt für Wirksamkeit war Tod aus allen Gründen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Der zentrale Sicherheitsendpunkt war die Kombination aus tödlicher Blutung oder Blutungen in einen kritischen Organbereich, die eine permanente Behinderung zur Folge haben. Nach einer medianen Nachverfolgungszeit von über 20 Monaten trat der primäre Endpunkt bei 25,0 % der Patienten unter Rivaroxaban und in 26,2 % der Patienten unter Placebo auf (HR 0,94; 95%-CI: 0,84–1,05; $p = 0,27$). Es fand sich weiters kein signifikanter Unterschied in der Mortalität aus allen Gründen (HR 0,98; 95%-CI: 0,87–1,10). Der zentrale Blutungs-Sicherheitsendpunkt zeigte keinen signifikanten Unterschied (HR 0,80; 95%-CI: 0,43–1,49; $p = 0,48$). Die Definition der Blutung macht häufig einen bedeutsamen Unterschied. So wurden schwerwiegende Blutungen nach der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH-) Definition häufiger in der Rivaroxaban-Gruppe beobachtet.

Aktuelle Real-world-Daten vom US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) hatten zuletzt, bei aller Einschränkung durch den rein observierenden Charakter, eine höhere Gesamtmortalität, Myokardinfarktrate

und Schlaganfallrate bei Herzinsuffizienzpatienten mit Vitamin-K-Antagonisten im Vergleich zu mit NOAKs behandelten Patienten gezeigt [13]. Nach der erfolgten Publikation der ENTRUST-AF-PCI-Studie [14] ist nun die klinische Prüfung von Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban bei Patienten nach Myokardinfarkt abgeschlossen. Von dem nun verfügbaren Datensatz werden im Sinne einer Meta-Analyse spannende Ergebnisse zu erwarten sein. Eine dazu bereits erfolgte Publikation, die aber noch keine Daten von ENTRUST-AF-PCI beinhaltet, fokussierte allerdings nicht auf Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz [15].

■ Fazit

In der untersuchten Hochrisikopopulation von Patienten mit chronischer HI und hohen Nt-proBNP-Werten (um die 3000 pg/mL) ohne Vorhofflimmern war die Gabe von Rivaroxaban 2,5 mg 2× täglich nicht mit einer Reduktion des kombinierten klinischen Endpunktes assoziiert. Wahrscheinlich stehen Thrombin-medierte Ereignisse in dieser schwer herzinsuffizienten Population weniger im Vordergrund als der Tod durch Pumpversagen oder Arrhythmie.

■ Interessenkonflikt

Referentenhonorare der Firmen Bayer und Daiichi Sankyo. Kongressreisen von Daiichi Sankyo

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
2. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1095–104.
3. Borissoff JI, Spronk HM, Heeneman S, ten Cate H. Is thrombin a key player in the „coagulation-atherogenesis“ maze? *Cardiovasc Res* 2009; 82: 392–403.
4. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, et al. Assessment of the CHA2DS2-VASc Score in predicting ischemic stroke, thromboembolism, and death in patients with heart failure with and without atrial fibrillation. *JAMA* 2015; 314: 1030–8.
5. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 157–64.
6. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, Toutouzas PK. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 428–32.
7. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009; 119: 1616–24.
8. Homma S, Thompson JL, Pulicino PM, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *New Engl J Med* 2012; 366: 1859–69.
9. Homma S, Thompson JL, Qian M, et al. Quality of anticoagulation control in preventing adverse events in patients with heart failure in sinus rhythm: Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction trial substudy. *Circulation Heart Fail* 2015; 8: 504–9.
10. Zannad F, Greenberg B, Cleland JG, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, event-driven, multicentre study comparing the efficacy and safety of oral rivaroxaban with placebo for reducing the risk of death, myocardial infarction or stroke in subjects with heart failure and significant coronary artery disease following an exacerbation of heart failure: the COMMANDER HF trial. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 735–42.
11. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 2012; 366: 9–19.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.
13. von Lueder TG, Atar D, Agewall S, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with non-vitamin k oral anticoagulants versus warfarin in patients with heart failure in the food and drug administration adverse event reporting system. *Am J Ther* 2019; 26: e671–e678.
14. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1335–43.
15. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019 Jun 19. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1880. [E-pub ahead of print].

Cangrelor – Indikationen 2019

M. Droppa, T. Geisler

Kurzfassung: Cangrelor ist ein selektiver reversibler P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor mit einer sehr kurzen Halbwertszeit unter kontinuierlicher intravenöser Applikation. In mehreren großen randomisierten Studien wurde gezeigt, dass Cangrelor bei nicht vorbehandelten Patienten die ischämischen Ereignisse im Vergleich zur Therapie mit Clopidogrel reduziert. Es gibt keine randomisierten Studien bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und neuen P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor, die pharmakologischen Studien zeigen eine bessere Plättcheninhibition unter Cangrelor. Nach aktueller Studienlage ist es sinnvoll, Cangrelor bei nicht vorbehandelten stabilen Patienten, die sich einer Hochrisiko-PCI unterziehen, anzuwenden.

Patienten mit ACS, insbesondere ST-Hebungsinfarkt, die ein erhöhtes Risiko für rekurrente atherothrombotische Ereignisse haben, werden den größten Nutzen haben, insbesondere wenn eine effektive, zeitgerechte Plättchenhemmung durch orale Plättchenhemmer nicht gewährleistet werden kann. Klinische „real-world“ Register zeigen, dass Patienten mit ACS – vor allem STEMI – im Gegensatz zu den randomisierten Studien derzeit die häufigste Behandlungsgruppe für Cangrelor darstellen. Eine besondere Gruppe, die von Cangrelor profitieren kann, stellen die hämodynamisch instabilen Patienten mit kardiogenem Schock dar,

bei denen zusätzlich die orale P2Y₁₂-Rezeptor-Gabe durch Intubation erschwert wird. Weitere Indikation ist das Bridging bei notwendiger Pausierung der oralen P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren bei einem dringlichen operativen Eingriff, hier besteht der Vorteil einer besseren Steuerbarkeit durch die kurze Halbwertszeit im Vergleich zu Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren. Bei ausgewählten Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko kann Cangrelor „off-label“ eingesetzt werden, um die Plättchenhemmung im Fall einer Blutung besser zu steuern.

Schlüsselwörter: Cangrelor, P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor, stabile Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom, kardiogener Schock

Abstract: Cangrelor – Indication 2019. Cangrelor is selective reversible P2Y₁₂-receptor inhibitor with very short plasmatic half-life, administered as a continuous intravenous infusion. In large randomized clinical trials was shown, that in P2Y₁₂-receptor inhibitor naïve patients cangrelor reduces ischemic events in comparison to clopidogrel. There are no randomized studies comparing cangrelor with new P2Y₁₂-receptor inhibitors (prasugrel and ticagrelor) in patients with acute coronary syndromes (ACS), however pharmacological studies show better platelet inhibition with cangrelor. According to current evidence, cangrelor should be considered in

the therapy in patients not pretreated with oral P2Y₁₂-receptor inhibitors. In patients with stable angina pectoris, the highest net clinical benefit would have patients undergoing complex high-risk procedures.

Patients with ACS, especially ST-elevation myocardial infarction (STEMI) who have high-risk for recurrent atherothrombotic events, should also profit from cangrelor therapy, especially in cases of difficult administration of oral medication. According to current real-world register studies, most of cangrelor treated patients are presenting with ACS especially STEMI in contrast to randomized studies. Patients in cardiogenic shock with difficult oral administration of drugs due to mechanical ventilation could also profit from cangrelor therapy. Further possible indication of cangrelor is bridging in high-risk patients requiring discontinuation of oral P2Y₁₂-receptor inhibitors due to surgery. The advantage of cangrelor is shorter half-life in comparison to Glycoprotein IIb/IIIa-inhibitors. As off-label therapy, cangrelor can be considered in selected patients with high bleeding risk, to allow postponing of oral platelet inhibition and better guidance of the antiplatelet therapy. **J Kardiol 2019; 26 (11–12): 307–10.**

Key words: Cangrelor, P2Y₁₂-receptor inhibitor, stable angina pectoris, acute coronary syndrome, cardiogenic shock

■ Einleitung

Nach perkutanen koronaren Interventionen mit Stentimplantation wird eine duale antithrombozytäre Therapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem oralen P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor initiiert. Diese reduziert das Risiko von erneuten ischämischen Ereignissen im Sinne eines Infarktrezidivs bzw. einer Stentthrombose. Es stehen aktuell 3 orale P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren zur Verfügung – Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor. Durch die orale Applikation und insbesondere bei Clopidogrel notwendige metabolische Aktivierung besteht eine Verzögerung der Wirkung nach der oralen Gabe sowie eine irreversible Thrombozytenblockade bzw. eine prolongierte Wirkung über mehrere Tage. Cangrelor ist ein intravenöser P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor, der die o. g Limitationen überwindet. Es ist charakterisiert durch einen sofortigen Eintritt der Wirkung nach Infusionsbeginn und einer sehr kurzen Halbwertszeit. Nachfolgend wird die aktuelle Datenlage zu Indikationen für die Cangrelor-Anwendung im klinischen Alltag diskutiert.

■ Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Cangrelor

Cangrelor ist ein direkter reversibler P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor, der die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation hemmt. Nach der intravenösen Gabe tritt die Wirkung praktisch sofort ein. Cangrelor wird durch eine plasmatische Dephosphorylation unabhängig von Leberenzymen schnell inaktiviert. Die plasmatische Halbwertszeit beträgt nur 3–6 Minuten, weshalb sich innerhalb von einer Stunde nach Absetzen die Thrombozytenfunktion vollständig erholt [1]. Cangrelor wird mit einem Bolus von 30 µg pro Kg Körpergewicht und nachfolgender kontinuierlicher Infusion von 4 µg/Kg KG über mindestens 2 Stunden verabreicht.

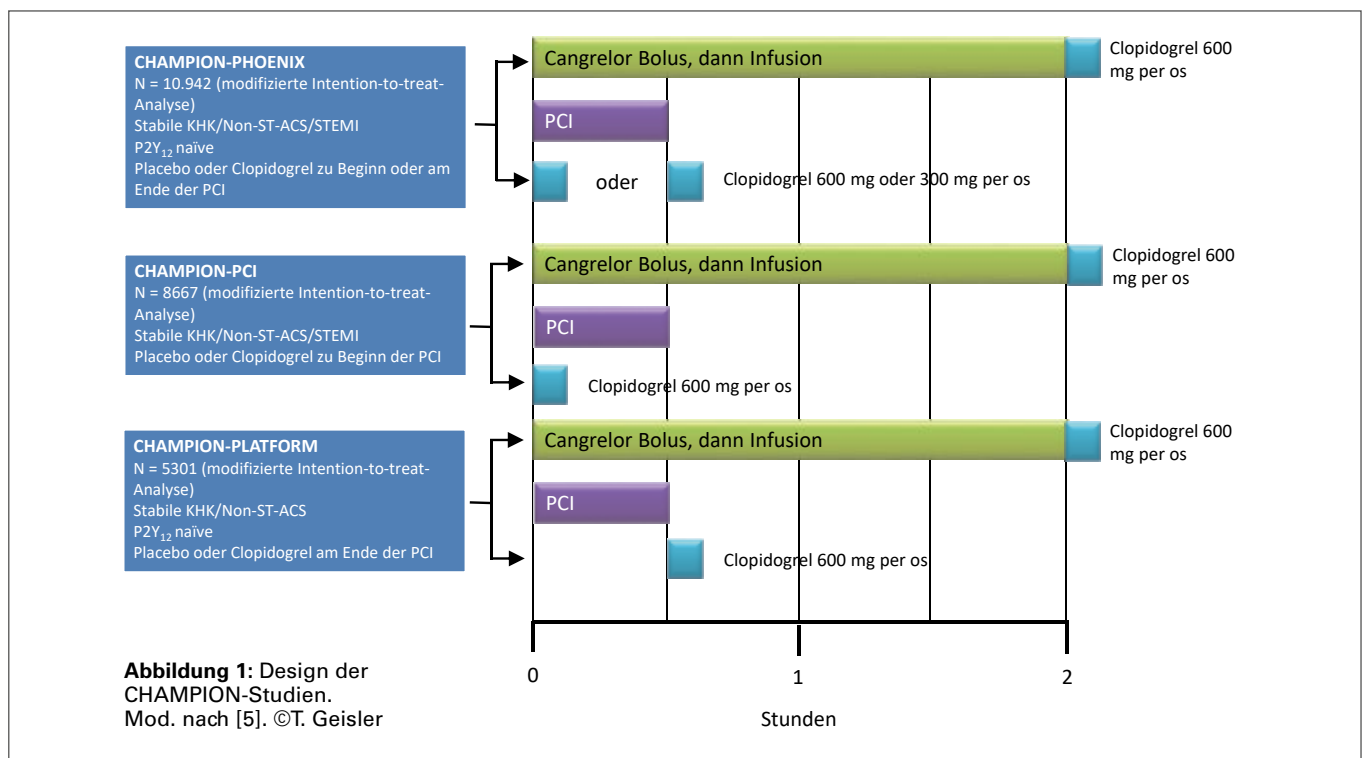
■ Studienlage

Cangrelor wurde in 3 großen randomisierten Studien, den CHAMPION-Studien, im Vergleich zu Clopidogrel getestet. Insgesamt fast 25.000 Patienten, die nicht mit einem oralen P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor behandelt waren, wurden in der CHAMPION-PLATFORM- [2], der CHAMPION-PCI- [3] und der CHAMPION-PHOENIX-Studie [4] auf eine periinterventionelle Behandlung mit Cangrelor randomisiert. Es wurden sowohl stabile Patienten mit elektiver PCI als auch Patienten mit akuten Koronarsyndromen (ACS) eingeschlossen. Es gab geringe Designunterschiede in Bezug auf den Zeitpunkt des Clopidogrel-Loadings und die Endpunktdefinition (Abb. 1). In der gepoolten Analyse zeigte sich eine Reduktion des kombi-

Eingelangt am 22. März 2019; angenommen am 6. Juni 2019, Pre-Publishing Online am 16. August 2019

Aus dem Deutschen Herzkompetenzentrum am Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik III – Kardiologie und Kreislauferkrankungen

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Tobias Geisler, FESC, MHBA, Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik III, Kardiologie, Deutsches Herzzentrum, D-72076 Tübingen, Otfried-Müller-Straße 10; E-Mail: tobias.geisler@med.uni-tuebingen.de



nierten Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, einer ischämisch getriggerten Revaskularisation und Stentthrombose innerhalb von 48 Stunden nach PCI; 3,8 % vs. 4,7 % für Cangrelor und Kontrollgruppe, $p = 0,0007$) sowie den einzelnen Endpunkten innerhalb der 48 Stunden in der Cangrelor-Gruppe (Abb. 2). Die nach GUSTO definierten leichten Blutungsereignisse traten öfter in der Cangrelor-Gruppe auf (16,8 vs. 13 %, $p < 0,001$), es gab keinen Unterschied bezüglich schwerer und mittelschwerer Blutungen (0,8 vs. 0,6 %, $p = 0,08$).

Es gibt keine randomisierten Studien zum direkten Vergleich von Cangrelor mit neuen P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren

Ticagrelor und Prasugrel. Eine Meta-Analyse zeigte in einem indirekten Vergleich ähnliche Effekte von Cangrelor und neuen P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren auf klinische Endpunkte [6]. Pharmakologische Studien zeigten jedoch eine bessere peri-interventionelle Plättcheninhibition bei der Behandlung mit Cangrelor bei nicht-vorbehandelten Patienten [7, 8].

Durch die gute Plättcheninhibition kann man vermuten, dass Hochrisikopatienten besonders von der Therapie profitieren. Insbesondere Patienten mit kardiogenem Schock und kardiopulmonaler Reanimation, die durch die maschinelle Beatmung nicht vorbehandelt werden und bei denen eine orale Applikation der Medikation erschwert ist, profitieren von der intravenösen Gabe.

In den retrospektiven Analysen konnte eine gute Effektivität von Cangrelor bei Patienten mit kardiogenem Schock nachgewiesen werden [9, 10]. In einem skandinavischen „real-world“-Register zeigten Hochrisikopatienten mit STEMI und teilweise kardiopulmonaler Reanimation seine sehr niedrige Inzidenz von Stentthrombosen unter Cangrelor [11].

Bridging mit Cangrelor bei Patienten mit geplantem herzchirurgischen Eingriff und Pausieren von P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren wurde in der BRIDGE-Studie untersucht. 210 Patienten wurden entweder zum Bridging mit Cangrelor oder Placebo randomisiert. Es konnte mit einer Dosis von 0,75 µg/kg/min eine signifikant bessere Plättcheninhibition in der Cangrelorgruppe ohne Anstieg von Blutungen gezeigt werden.

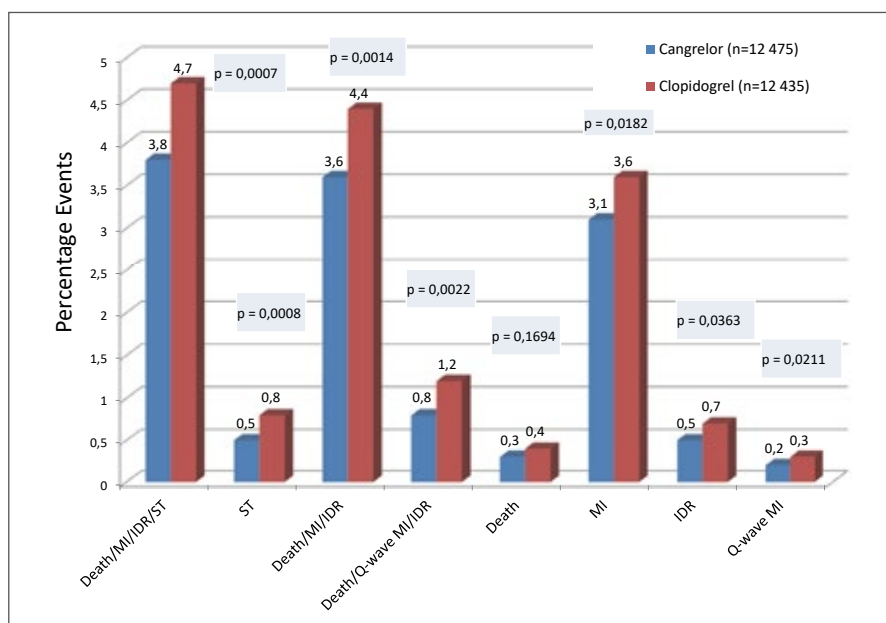


Abbildung 2: Ergebnisse der gepoolten Daten der CHAMPION-Studien. Mod. nach [5]. ©T. Geisler
ST: Stentthrombose; IDR: Ischämie getriebene Revaskularisierungen, Q-wave MI: Q-Wellen-Myokardinfarkt

Tabelle 1: Indikationen für Cangrelor bei mit P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor nicht vorbehandelten Patienten und aktuelle Evidenz.

Indikation	Studienlage	Bemerkung
Stabile Angina pectoris	Große randomisierte Studien CHAMPION PHOENIX [4], CHAMPION PCI [3], CHAMPION PLATFORM [2]	Sinnvoll insbesondere bei Hochrisiko-Interventionen (Hauptstamm, Mehrgefäß-PCI, Bifurkationen)
Akutes Koronarsyndrom	Große randomisierte Studien im Vergleich zur Clopidogrel CHAMPION-Studien [2–5] Retrospektive Analysen und pharmakologische Studien im Vergleich zu neuen P2Y ₁₂ -Rezep- tor-Inhibitoren [6–8, 11].	
Kardiogener Schock, Reanimation	Retrospektive Analysen [9, 10]	Bei intubierten Patienten ist der Wirkungseintritt im Vergleich zur oralen Gabe wesentlich verkürzt
Bridging bei Unterbrechung der dualen Plättchentherapie	Eine randomisierte Studie mit pharmakodyna- mischen Endpunkt. BRIDGE [23]	„off-label use“
Blutungsrisiko	Fallberichte [9, 21]	„off-label use“

■ Klinische Praxis (Tab. 1)

Stabile Angina pectoris

Wie oben beschrieben, wurde Cangrelor im Rahmen von randomisierten Studien bei Patienten mit elektiver PCI getestet und konnte eine Reduktion der ischämischen Ereignisse in den 48 Stunden nach PCI zeigen. In dieser Indikation werden die Patienten mit Clopidogrel behandelt, was auch dem Design der CHAMPION-Studien entspricht. Clopidogrel ist durch eine große interindividuelle Variabilität des Wirkeintritts sowie der Wirkung der Plättcheninhibition gekennzeichnet. Somit kann bei nicht vorbehandelten Patienten die Zeit bis zum maximalen Wirkungseintritt von Clopidogrel durch Cangrelor überbrückt werden. Bei einfachen Interventionen ist jedoch das Risiko eines akuten ischämischen Ereignisses sehr gering, was den Nutzen von Cangrelor in dieser Gruppe niedrig hält. Vielmehr kann Cangrelor bei Patienten mit komplexen Koronarinterventionen (Hauptstamm, Bifurkationen, Mehrgefäß-PCI) einen Vorteil bringen [12]. Bei diesen Patienten wäre auch das Gesamtrisiko durch ein potentiell ischämisches Ereignis, z. B. Stentthrombose, hoch.

Akutes Koronarsyndrom

Aktuell gibt es keine randomisierten Studien zum Vergleich von Cangrelor und neuen P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren (Prasugrel und Ticagrelor), die laut aktuellen Leitlinien bei ACS präferiert werden [13]. Patienten mit ACS haben ein deutlich erhöhtes Risiko im Vergleich zu jenen mit stabiler Angina pectoris, sodass der erwartete klinische Benefit einer zuverlässigen periinterventionellen Plättcheninhibition höher sein sollte. Tatsächlich zeigte sich in den pharmakodynamischen Studien eine bessere Plättchenhemmung unter Cangrelor im Vergleich zur Prasugrel und Ticagrelor. Vor allem Patienten mit STEMI, bei denen im Vorfeld kein Loading erfolgte und die eine insgesamt hohe Thrombozytenaktivierung aufweisen, können von Cangrelor profitieren. Auch besteht beim STEMI unter Cangrelor kein verzögerter Wirkungseintritt, was gerade unter oralen P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, wie in pharmakodynamischen Studien gezeigt wurde, der Fall ist [14, 15]. Ein möglicher Grund hierfür ist eine verzögerte Absorption durch eine gestörte gastrointestinale Motilität und verlangsamten Metabolismus durch die Gabe von Opioiden

und durch die zentralisierte und instabile Kreislauftsituation [16, 17].

Cangrelor zeigte sich auch durchaus vorteilhaft im Vergleich zu Glykoprotein (GP) IIb/IIIa-Inhibitoren. Das betrifft auch jene Patienten, die eine „bailout“-Gabe von GPIIb/IIIa-Inhibitoren während der PCI erhalten, wie die Subanalysen der CHAMPION-Studien belegen [18]. Eine höhere Rate von Immunthrombozytopenien wurde zudem unter von GPIIb/IIIa-Inhibitor-Gabe im Gegensatz zu Cangrelor beobachtet [19].

Kardiogener Schock

Die Mortalität bei Patienten mit einem kardiogenen Schock bleibt trotz früher Revaskularisation mit fast 50 % sehr hoch. Der kardiogene Schock führt zu einem deutlich höheren Risiko für Stentthrombosen, die die Prognose weiter verschlechtern [20]. Neben der Wichtigkeit einer schnellen und effektiven Plättcheninhibition spielt hier auch die Verabreichungsform der Therapie eine wichtige Rolle. Die Patienten wurden im Vorfeld oft kardiopulmonal reanimiert und intubiert, sodass die akute orale Applikation von Medikamenten unmöglich ist. Hier zeigt Cangrelor einen klaren Vorteil durch einfache intravenöse Gabe und somit sofortiger Wirkung. Aktuelle retrospektive Studien und „real-world“-Register unterstützen den Nutzen von Cangrelor bei diesen Hochrisikopatienten [9–11].

Bridging bei geplanten nichtkardiologischen Operationen oder vor Bypass-Op

Cangrelor mit seiner sehr kurzen Halbwertszeit (3–6 Minuten) ist ein guter Kandidat für das perioperative Bridging bei Patienten mit implantierten Stents, die sich einem operativen Eingriff unterziehen und eine Pausierung der oralen P2Y₁₂-Inhibitoren benötigen. In der Vergangenheit wurde ein Bridging oft mit GPI durchgeführt, selbst kurzwirksame GPIIb/IIIa-Antagonisten (Eptifibatid, Tirofiban) haben jedoch eine deutlich längere und von der Nierenfunktion abhängige plasmatische Wirkung (2–4 Stunden), sodass die präzise Planung des perioperativen Settings schwieriger ist. Trotz der o. g. BRIDGE-Studie besteht keine offizielle Zulassung für diese Indikation, der Einsatz für GPIIb/IIIa-Antagonisten für diese Indikation ist jedoch daher „off-label“.

Blutungsrisiko

Eine Herausforderung stellt nach wie vor die Behandlung von Patienten dar, bei denen wegen des hohen Blutungsrisikos ein Loading mit langwirksamen oralen P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren sofort nach der PCI problematisch scheint. Hierzu gehören zum Beispiel Patienten mit Traumata, Patienten unter perkutaner Kreislaufunterstützung oder Patienten, die in der perioperativen Phase einen Myokardinfarkt entwickeln. Obwohl die Cangrelorgabe in den CHAMPION-Studien mit erhöhtem Risiko von GUSTO definierten milden Blutungen assoziiert waren, gab es keinen Unterschied hinsichtlich schwerer und moderater Blutungen [5]. Durch die günstige Pharmakokinetik mit einer sehr kurzen Halbwertszeit bietet Cangrelor eine gute Option, im Falle einer Blutung die antithrombozytäre Therapie schnell zu pausieren. Diese Option bleibt bei nach Fachinformation bestehender Kontraindikation bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko eine „off-label“-Therapie und kann daher nur als „bailout“-Behandlung bei streng selektierten Patienten in Erwägung gezogen werden. Bis dato gibt es vereinzelte Berichte mit erfolgreichem Management von solchen Patienten [9, 21].

■ Zusammenfassung

Cangrelor ist ein selektiver reversibler P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitor mit einer sehr kurzen Halbwertszeit unter kontinuierlicher intravenöser Applikation. In mehreren großen randomisierten Studien wurde gezeigt, dass Cangrelor bei nicht vorbehandelten Patienten ischämische Ereignisse im Vergleich zur Therapie mit Clopidogrel reduziert. Es gibt keine randomisierten Studien bei Patienten mit ACS und den neuen P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren Prasugrel und Ticagrelor, die pharmakologischen

Studien zeigen eine bessere Plättcheninhibition unter Cangrelor. Nach aktueller Studienlage ist es sinnvoll, Cangrelor bei nicht vorbehandelten stabilen Patienten, die sich einer Hochrisiko-PCI unterziehen, anzuwenden. Patienten mit ACS – insbesondere ST-Hebungsinfarkt –, die ein erhöhtes Risiko für rekurrente atherothrombotische Ereignisse haben, werden den größten Nutzen haben, insbesondere dann, wenn eine effektive, zeitgerechte Plättchenhemmung durch orale Plättchenhemmer nicht gewährleistet werden kann. Klinische „real-world“-Register zeigen, dass Patienten mit ACS, vor allem STEMI, im Gegensatz zu den randomisierten Studien derzeit die häufigste Behandlungsgruppe für Cangrelor darstellt [11, 22]. Klinische Outcome-Studien im Vergleich zu 3. Generation von P2Y₁₂-Inhibitoren (Prasugrel, Ticagrelor) fehlen derzeit allerdings. Eine besondere Gruppe stellen die hämodynamisch instabilen Patienten mit kardiogenem Schock dar, bei denen zusätzlich die orale P2Y₁₂-Rezeptorgabe durch Intubation erschwert wird. Weitere Indikation ist das Bridging bei notwendiger Pausierung der oralen P2Y₁₂-Rezeptor-Inhibitoren bei einem dringlichen operativen Eingriff, hier besteht der Vorteil einer besseren Steuerbarkeit durch die kurze Halbwertszeit im Vergleich zu GPI. Bei ausgewählten Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko kann Cangrelor „off-label“ eingesetzt werden, um die Plättchenhemmung im Fall einer Blutung besser zu steuern [9].

■ Interessenkonflikt

MD: kein Interessenkonflikt

TG: Honorare im Rahmen von Vorträgen und Teilnahme an Beratungsgremien von Chiesi, Ferrer, Astra Zeneca und Daiichi Sankyo.

Literatur

- Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a bolus and infusion of cangrelor: a direct, parenteral P2Y₁₂ receptor antagonist. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 27–35.
- Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2330–41.
- Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009; 361: 2318–29.
- Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013; 368: 1303–13.
- Steg PG, Bhatt DL, Hamm CW, et al. Effect of cangrelor on periprocedural outcomes in percutaneous coronary interventions: a pooled analysis of patient-level data. *Lancet* 2013; 382: 1981–92.
- Westman PC, Lipinski MJ, Torguson R, Waksman R. A comparison of cangrelor, prasugrel, ticagrelor, and clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis. *Cardiovasc Revascularization Med Mol Interv* 2017; 18: 79–85.
- Dropa M, Spahn P, Takhgiri K, et al. Periprocedural platelet inhibition with cangrelor in P2Y₁₂-inhibitor naïve patients with acute coronary syndromes – A matched-control pharmacodynamic comparison in real-world patients. *Int J Cardiol* 2016; 223: 848–51.
- Mohammad MA, Andell P, Koul S, et al. Cangrelor in combination with ticagrelor provides consistent and potent P2Y₁₂-inhibition during and after primary percutaneous coronary intervention in real-world patients with ST-segment-elevation myocardial infarction. *Platelets* 2016; 25: 1–3.
- Dropa M, Borst O, Rath D, et al. Impact of intravenous P2Y₁₂-receptor inhibition with cangrelor in patients presenting with acute coronary syndrome and cardiogenic shock – a case series. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* 2017; 42: 1336–41.
- Dropa M, Vaduganathan M, Venkateswaran RV, et al. Cangrelor in cardiogenic shock and after cardiopulmonary resuscitation: A global, multicenter, matched pair analysis with oral P2Y₁₂ inhibition from the IABP-SHOCK II trial. *Resuscitation* 2019; 137: 205–12.
- Grimfjård P, Lagerqvist B, Erlinge D, et al. Clinical use of cangrelor: nationwide experience from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5: 151–7.
- Stone GW, Généreux P, Harrington RA, et al. Impact of lesion complexity on periprocedural adverse events and the benefit of potent intravenous platelet adenosine diphosphate receptor inhibition after percutaneous coronary intervention: core laboratory analysis from 10 854 patients from the CHAMPION PHOENIX trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 4112–21.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.
- Parodi G, Valenti R, Bellandi B, et al. Comparison of Prasugrel and Ticagrelor Loading Doses in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1601–6.
- Alexopoulos D, Xanthopoulos I, Gkizas V, et al. Randomized Assessment of Ticagrelor Versus Prasugrel Antiplatelet Effects in Patients with ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 797–804.
- Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, 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.
- Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulos I, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 8: pii: e001593.
- Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW, et al. Cangrelor with and without Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 176–85.
- Groves EM, Bhatt DL, Steg PG, et al. Incidence, predictors, and outcomes of acquired thrombocytopenia after percutaneous coronary intervention: A pooled, patient-level analysis of the CHAMPION trials (Cangrelor versus standard therapy to achieve optimal management of platelet inhibition). *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e005635.
- Iqbal J, Sumaya W, Tatman V, et al. Incidence and predictors of stent thrombosis: a single-centre study of 5,833 consecutive patients undergoing coronary artery stenting. *EuroIntervention* 2013; 9: 62–9.
- Seelhammer TG, Wittwer ED, Nei SD, Skiba J. Maintenance of drug-eluting stent patency through use of a Cangrelor infusion in the clinical setting of massive pulmonary hemorrhage and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; 31: 2147–51.
- Vaduganathan M, Qamar A, Singh A, et al. Cangrelor use since FDA approval: A single-center, real-world experience at a tertiary care hospital. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 463–4.
- Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 265–74.

1 x täglich dran denken - das schaff' ich!



1 x täglich



28 Stück
greenbox



trinomia[®]
Acetylsalicylsäure • Atorvastatin • Ramipril

die **Drei in Eins** Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse

Plättchenhemmer in der Primär- und Sekundärprävention bei kardiovaskulären Erkrankungen

K. Huber^{1, 2}, B. Jäger¹, C. C. Kaufmann¹

Kurzfassung: Die antithrombozytäre Therapie zur Prävention ischämischer Ereignisse unterliegt einem steten Wandel, was sich in häufigen „Updates“ der internationalen Leitlinien niederschlägt. In diesem Artikel soll auf die neuesten Erkenntnisse eingegangen werden, welche entweder bereits zu einer Änderung der jüngst publizierten Leitlinien geführt haben oder mit hoher Wahrscheinlichkeit Einfluss auf zukünftige Leitlinien haben werden.

Schlüsselwörter: Primärprävention, Sekundärprävention, DAT, TAT

Abstract: Platelet inhibitors in primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Antiplatelet strategies in the prevention of ischemic events exhibit frequent changes, which is demonstrated by frequent updates of international guidelines. This article aims to summarize newest knowledge, either having

already impacted on recently published guidelines or most likely will influence future guidelines. *J Kardiologie* 2019; 26 (11–12): 312–6.

Key words: primary prevention, secondary prevention, dual therapy, triple therapy

■ Aspirin in der Primärprävention

Wenn auch in den vergangenen Jahren eine Dauertherapie mit niedrig dosiertem Aspirin als durchaus üblich bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil gegolten hat, so sollte diese Maßnahme entsprechend der neuesten Publikationen nicht mehr routinemäßig bei allen Patienten eingesetzt werden.

Die placebokontrollierte prospektive ASCEND-Studie [1] zeigte bei 15.480 Patienten mit diabetischem Risikoprofil, dass der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, TIA oder Schlaganfall zwar statistisch signifikant gegenüber der Nichtverwendung von Aspirin (100 mg/Tag) reduziert war (8,5 vs. 9,6 %, RR –12 %, $p = 0,01$), es jedoch zu einer statistisch höheren und klinisch inakzeptablen Rate an schweren Blutungen in der Aspirin-Gruppe kam (4,1 vs. 3,2 %, RR +23 %, $p = 0,003$). Die „number need to treat“ (NNT) lag bei 91 Patienten, die „number needed to harm“ (NNH) bei 122 Patienten.

In der ARRIVE-Studie (randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, multizentrisch) [2] mit 12.564 Patienten mit einem moderaten kardiovaskulären Risikoprofil konnte für die Einnahme von niedrig-dosiertem Aspirin (100 mg/Tag) kein signifikanter Vorteil hinsichtlich der Verhinderung von ischämischen Komplikationen (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, instabile Angina, Schlaganfall, oder TIA) gezeigt werden, während gastrointestinale Blutungen im Aspirin-Arm verdoppelt waren (0,97 vs. 0,46 %, $p = 0,0007$).

Eine Aspirin-Dauertherapie sollte daher auch bei Patienten mit einem hohen Risikoprofil wohl überlegt werden und nur

Patienten mit einem geringem Blutungsrisiko angeboten und von Jahr zu Jahr aufgrund des sich möglicherweise ändernden Risikoprofils neu überdacht werden [3].

Diese Erkenntnis ist in den rezenten „2019 ACC/AHA Guidelines on The Primary Prevention of Cardiovascular Diseases by Aspirin“ bereits festgehalten [4].

Der routinemäßige Einsatz von Protonenpumpen-Hemmer als Dauertherapie bei chronischer Aspirinanwendung hilft zwar, Blutungsereignisse signifikant zu reduzieren, hat aber keinen Einfluss auf ischämische Ereignisse oder die Sterblichkeit der Patienten [5].

■ Duale Antiplättchentherapie in der Sekundärprävention nach kardiovaskulären Ereignissen und/oder perkutanen koronar-interventionellen Eingriffen

Die Notwendigkeit einer dualen Antiplättchentherapie (DAPT) nach perkutanen Koronarinterventionen (PCI) mit/ ohne Stent-Implantation, aber auch bei primär medikamentös-konservativ behandelten Patienten ist seit vielen Jahren bekannt und gut etabliert. Generell kann davon ausgegangen werden, dass die DAPT nach elektiven perkutanen Koronarinterventionen (PCIs) mit Aspirin (75–100 mg/Tag) und Clopidogrel (75 mg/Tag) für maximal 6 Monate erforderlich ist, was im Speziellen für Stent-Implantationen mit den „new generation drug eluting stents“ (DES) zutrifft, während sie nach akuten Koronarsyndromen unabhängig von der therapeutischen Vorgangsweise 12 Monate durchgeführt werden soll, wobei Aspirin (75–100 mg/Tag) entweder mit Ticagrelor (Brilique®, 2×90 mg/Tag) oder Prasugrel (Effient®, 1×10 mg/Tag) kombiniert wird (Abb. 1) [6, 7].

In den vergangenen wenigen Jahren haben sich aber neue Erkenntnisse hinsichtlich der Dauer und Zusammensetzung der DAPT, der Kombination mit oralen Antikoagulantien, aber auch mit dem Versuch, frühzeitig auf Aspirin zu verzichten, ergeben.

Eingelangt und angenommen am 9. Oktober 2019

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, und der ²Sigmund-Freud-Privatuniversität, Medizinische Fakultät, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, MD, FESC, FACC, FAHA, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin des Wilhelminenspitals Wien und Sigmund-Freud-Privatuniversität, Medizinische Fakultät, Wien; E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Die THEMIS-Studie [8] hat gezeigt, dass stabile diabetische Patienten mit elektiver PCI von einer Therapie mit Ticagrelor im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Verhinderung ischämischer Endpunkte profitieren. Allerdings ist es auch zu einer signifikant erhöhten Blutungsneigung unter Ticagrelor-Behandlung gekommen. Es gilt daher, jene Diabetiker für eine Ticagrelor-Therapie zu definieren, deren Blutungsrisiko gering ist.

Die ISAR-REACT-5-Studie, die erste prospektive randomisierte Vergleichsstudie zwischen Ticagrelor und Prasugrel bei ACS-Patienten, die einer akuten PCI zugeführt wurden, hat wider Erwarten gezeigt, dass Prasugrel einen signifikanten Vorteil bei der Verhinderung ischämischer Ereignisse bei vergleichbarer Blutungsneigung aufweist [9]. Inwieweit diese Ergebnisse Einfluss auf zukünftige Leitlinien und damit auf die klinische Routine haben, muss abgewartet werden. Den interventionellen Kardiologen ist es derzeit vorbehalten, zwischen den beiden stärker wirksamen P2Y₁₂-Inhibitoren individuell zu entscheiden.

Mehrere Studien haben sich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit der De-Eskalation einer DAPT von stärker wirksamen P2Y₁₂-Inhibitoren zu Clopidogrel wenige Tage bis Wochen nach PCI beschäftigt. Während in der TOPIC-Studie und in der PRAGUE-18-Studie ohne Messung der Wirksamkeit von Clopidogrel – ca. 25 % der mit Clopidogrel behandelten Patienten sind „low-responder“ – mittels Plättchenfunktions-Testung (PFT) auf den weniger wirksamen P2Y₁₂-Inhibitor Clopidogrel umgestellt wurde [10, 11], wurden in der TROPICAL-ACS-Studie initial mit Prasugrel behandelte Patienten nach 2 Wochen auf Clopidogrel umgestellt und es wurde nur im Falle einer Clopidogrel-Resistenz wieder auf Prasugrel gewechselt [12]. All diesen Studien ist gemeinsam, dass eine Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel mit oder ohne Nachweis einer Clopidogrel-Resistenz zu signifikant weniger Blutungsereignissen im Studienverlauf bei vergleichbaren ischämischen Outcome-Daten geführt hat. Eine solche Vorgangsweise entspricht aber nicht den höchsten Leitlinien-Empfehlungen und sollte Ländern vorbehalten sein, in denen die stärker wirksamen P2Y₁₂-Inhibitoren nicht verfügbar oder nicht finanzierbar sind.

Eine Verlängerung der DAPT mit Aspirin und Ticagrelor (nur zu Ticagrelor gibt es diesbezüglich Daten) über die 12-Monats-Marke hinaus sollte bei Patienten mit sehr hohem Ischämie-Risiko (Tab. 1) [6], aber gleichzeitig niedrigem Blutungsrisiko erwogen werden, wobei in der PEGASUS-Studie eine Ticagrelor-Dosierung von 2 × 60 mg/Tag als die effektivste und sicherste Option gezeigt werden konnte [13], was auch für Diabetiker zutrifft [14].

Eine Verkürzung der DAPT von 6 auf 3 Monate bei elektiven Patienten und von 12 auf 6 Monate nach akutem Koronar-

Tabelle 1: Hochrisikofunktionen für ischämische Ereignisse. Nachdruck aus [6] mit Genehmigung der Oxford University Press.

Prior stent thrombosis on adequate antiplatelet therapy
Stenting of the last remaining patent coronary artery
Diffuse multivessel disease, especially in diabetic patients
Chronic kidney disease (i.e. creatinine clearance < 60 mL/min)
At least three stents implanted
At least three lesions treated
Bifurcation with two stents implanted
Total stented length > 60 mm
Treatment of a chronic total occlusion
History of STEMI

STEMI = ST-elevation myocardial infarction.

© ESC 2018

syndrom (Abb. 1) ist dann angezeigt, wenn ein individuell hohes Blutungsrisiko besteht [6, 7], wobei die Verwendung von DES der neuesten Generation diese Maßnahme – bedingt durch die kurze Re-Endothelialisierungsphase dieser Stents – begünstigt [15].

Die LEADERS-FREE-Studie [16, 17] und die SENIOR-Studie [18] haben „new-generation“ DES mit Bare-metal Stents (BMS) bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko und nur 1-monatiger DAPT verglichen und einen Ischämie-Vorteil der untersuchten DES gegenüber den vergleichenden BMS bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko gezeigt. Die ONYX-ONE-Studie ist die erste prospektive, verblindete und randomisierte Studie, die 2 DES der neueren Generation, einen Polymer-freien DES

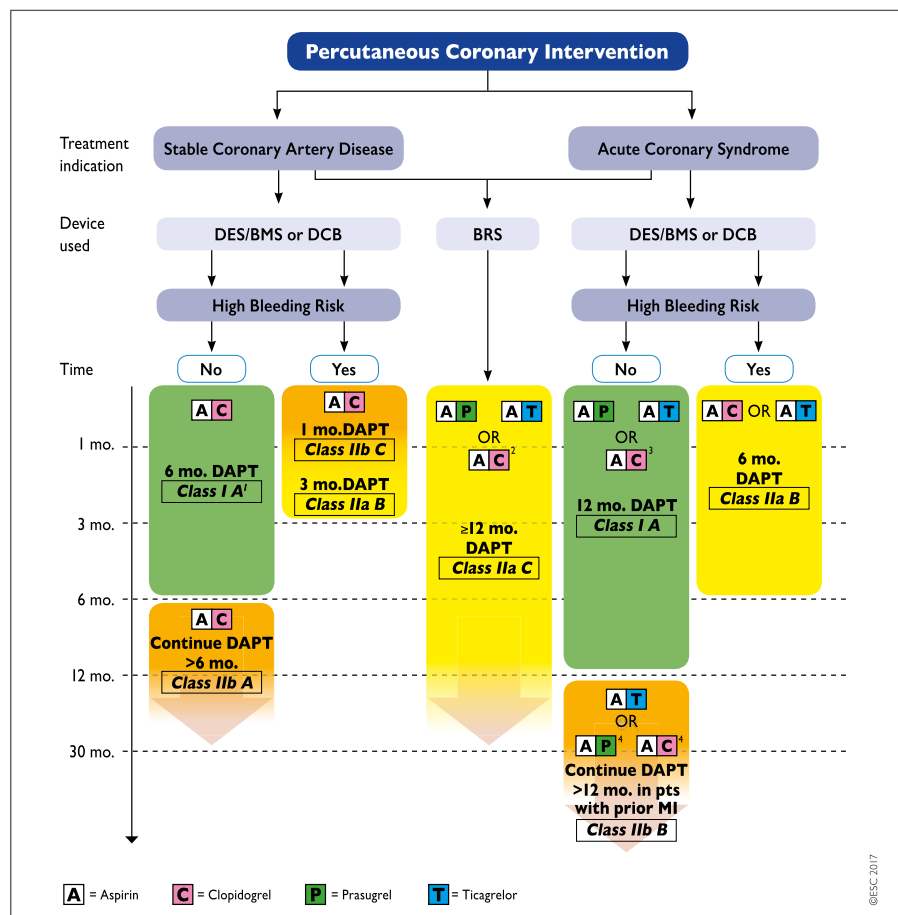


Abbildung 1: Nachdruck aus [7] mit Genehmigung der Oxford University Press.

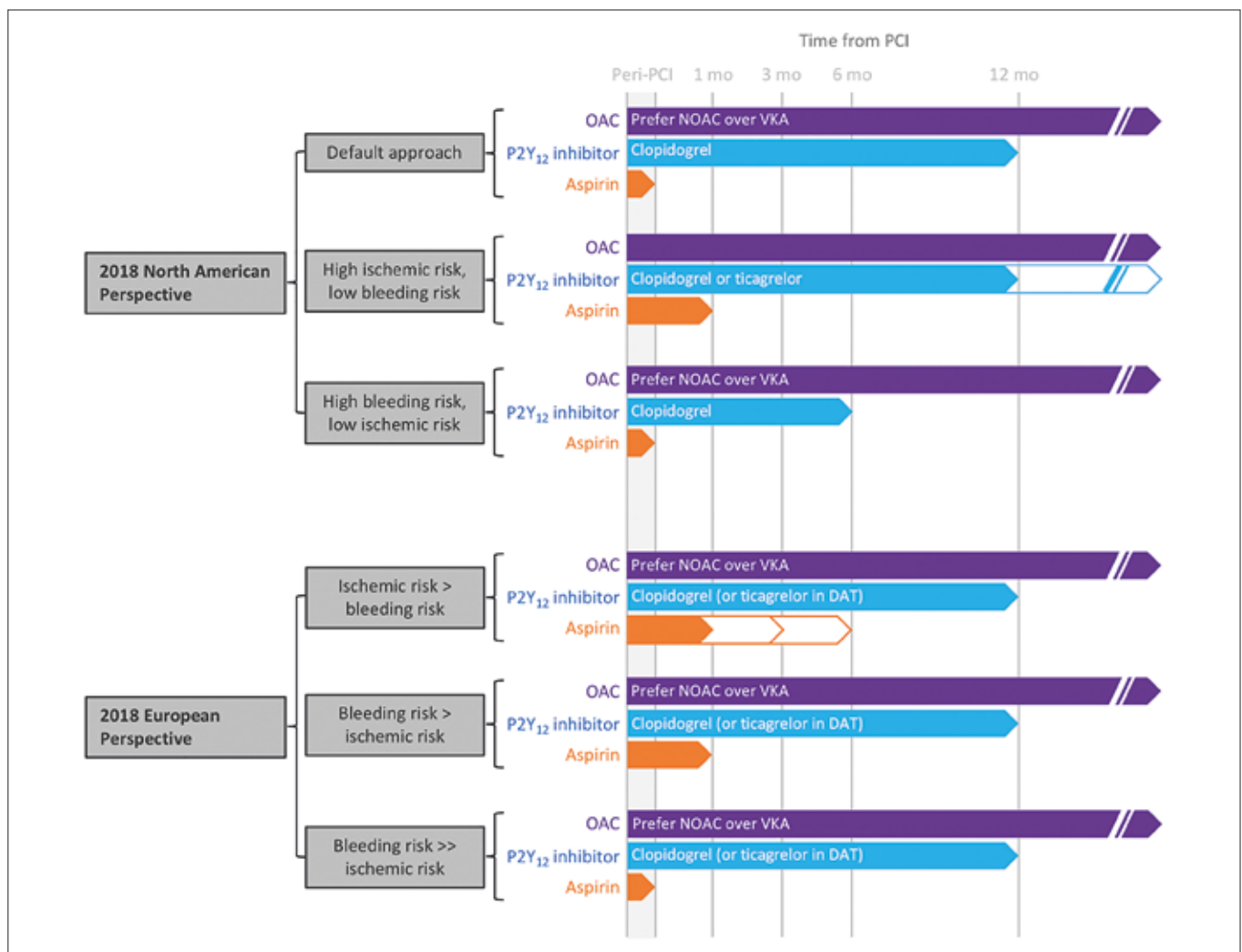


Abbildung 2: Mod. nach [28] mit Genehmigung von Elsevier.

und einen Polymer-„durable“ DES, bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung verglichen hat [19]. Die Daten wurden jüngst vorgestellt (September 2019, TCT-Meeting, San Francisco, USA) und haben eine Nicht-Unterlegenheit der beiden Stenttypen hinsichtlich Effektivität und Sicherheit ergeben. Diese Daten können insgesamt als Hinweis dafür genommen werden, dass DES der neueren Generation bei verkürzter DAPT-Dauer vergleichbar sind und BMS bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko überlegen sind.

■ Duale antithrombotische Therapie oder „triple“-Therapie in der Sekundärprävention nach kardiovaskulären Interventionen bei Patienten mit Vorhofflimmern

Unter „triple“-Therapie (TAT) versteht man die Kombination eines oralen Antikoagulans (wegen des Vorhofflimmerns) mit einer DAPT (wegen der PCI; regelhaft bestehend aus Aspirin und Clopidogrel). In Abhängigkeit von der Dauer der Durchführung einer TAT kommt es zu einer klinisch oft inakzeptablen Häufung von Blutungen, vor allem bei älteren und damit erhöht blutungsgefährdeten Patienten.

In der WOEST-Studie konnte das erste Mal gezeigt werden, dass eine Reduktion von einer TAT auf eine duale antithrombotische Therapie (VKA mit einer INR-Einstellung von

2,0–3,0 plus Clopidogrel 75 mg/Tag) zu einer Halbierung von Blutungskomplikationen ohne Benachteiligung hinsichtlich ischämischer Ereignisse führt [20].

Mittlerweile wurden auch die „non-VKA oral anticoagulants“ (NOAKs) Rivaroxaban (PIONEER-AF-PCI-Studie) [21], Dabigatran (RE-DUAL-PCI-Studie) [22], Apixaban (AUGUSTUS-Studie) [23] und Edoxaban (ENTRUST-PCI-Studie) [24] in Kombination mit Clopidogrel als duale antithrombotische Therapie (DAT) gegenüber einer TAT getestet.

Meta-Analysen aus WOEST, PIONEER AF PCI, RE-DUAL PCI und AUGUSTUS haben dabei die Ergebnisse der Einzelstudien untermauert und eine signifikant reduzierte Blutungskomplikationsrate unter DAT vs. TAT gezeigt, während ein kombinierter ischämischer Endpunkt (kardiovaskulärer Tod oder „all-cause death“, Myokardinfarkt, TIA oder Schlaganfall) nicht unterschiedlich war. Es zeigte sich aber numerisch (nicht-signifikant) ein Anstieg von Stentthrombosen und Myokardinfarkten [25, 26].

Diese Ergebnisse wurden von europäischen Experten dahingehend gedeutet, dass zumindest eine 1-monatige TAT erforderlich ist, während nordamerikanische Experten die DAT als „default strategy“ (also mehrheitlich anzuwenden) bezeichnen [27, 28] (Abb. 2).

Kürzlich wurden die Daten der ENTRUST-Studie publiziert [29]. Diese bestätigen den Vorteil einer DAT mit Edoxaban und Clopidogrel gegenüber einer konservativen TAT (Aspirin, Clopidogrel, VKA). Eine erste rezente Meta-Analyse aller 4 Studien ergab wiederum einen Vorteil der DAT mit NOAKs und Clopidogrel gegenüber einer TAT hinsichtlich der Verhinderung von Blutungsereignissen [29]. Diese Analyse wirft jedoch nach wie vor die Frage einer erhöhten Stentthrombose bzw. Myokardinfarkt-Rate in der DAT-Gruppe auf. Trotz „Pooling“ sämtlicher Daten aus den genannten Studien ist keine ausreichende statistische „Power“ zur Detektion von Unterschieden bei ischämischen Ereignissen gegeben. Indirekt scheinen diese Daten aber die ESC-Empfehlungen, bei Patienten mit ischämischem Hochrisiko eine TAT von zumindest 1 Monat nach PCI durchzuführen, zu bestätigen [6] (Abb. 2).

■ Sekundärprävention mittels dualer anti-thrombotischer Therapie

Die COMPASS-Studie [30] untersuchte die Wertigkeit einer DAT- (Rivaroxaban 2 × 2,5 mg/Tag plus Aspirin 100 mg/Tag) gegenüber einer Aspirin- (1 × 100 mg/Tag) oder Rivaroxaban- (2 × 5 mg/Tag) Monotherapie bei 27.395 stabilen Patienten lange nach stattgehabter PCI und/oder nach Myokardinfarkt im Vergleich zu einer Dauertherapie mit Aspirin. Die DAT-Kombination war gegenüber der Aspirin-Monotherapie hinsichtlich des primären kombinierten ischämischen Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) signifikant überlegen (4 vs. 6 %, $p < 0,0001$), führte aber zu einem signifikanten Anstieg schwerer Blutungen ($p < 0,0001$). Eine individuelle Abschätzung des Ischämie- und Blutungsrisikos ist erforderlich, wobei besonders Patienten mit PAVK von einer derartigen Vorgangsweise profitieren dürften [30].

■ Frühzeitiger Verzicht auf Aspirin in der Sekundärprävention nach PCI

Mehrere rezente Untersuchungen haben sich mit der Frage beschäftigt, eine DAPT nach erfolgreicher PCI (sowohl elektive als auch bei ACS) frühzeitig (nach 1–3 Monaten) abzusetzen, um Aspirin-induzierte Blutungskomplikationen hintanzuhalten, ohne die Ischämie-Ereignisrate zu erhöhen.

Die GLOBAL-LEADERS-Studie verglich bei „all-comers“ eine DAPT (mit Aspirin plus Ticagrelor) für 1 Monat gefolgt von 23 Monaten Ticagrelor-Monotherapie (experimenteller Arm) mit einer Leitlinien-gestützten DAPT (Clopidogrel+Aspirin bei stabiler KHK, Ticagrelor+Aspirin bei ACS) für 12 Monate, gefolgt von Aspirin-Monotherapie bis 24 Monate. Es zeigte sich zum primären Endpunkt nach 2 Jahren (basierend auf den Angaben der Untersucher) kein Unterschied im kombinierten ischämischen Endpunkt oder im Blutungsendpunkt [31]. In einer weiteren Analyse werden nun die Ergebnisse der 20 weltweit best-einschließenden Zentren der GLOBAL-LEADERS-Studie unter Adjudizierung der Endpunkte neuerlich analysiert (GLASSY-Studie [32]).

Die TWILIGHT-Studie [33] verglich bei ischämischen Hochrisikopatienten im experimentellen Studienarm eine 3-monatige DAPT (Aspirin plus Ticagrelor), gefolgt von Ticagrelor-Monotherapie bis zu 12 Monaten, mit einer 12-monatigen durchgehenden DAPT (Aspirin plus Ticagrelor). Die Studie zeigte eine signifikante Überlegenheit des experimentellen Armes bei Blutungskomplikationen und eine Nicht-Unterlegenheit im kombinierten ischämischen Endpunkt nach 1 Jahr (September 2019, TCT-Meeting, San Francisco, USA). Insgesamt geht man anhand der Datenlage davon aus, dass eine 3-monatige DAPT bei Hochrisikopatienten für ischämische Ereignisse eine interessante neue Therapiestrategie in der Sekundärprävention darstellt

■ Konklusion

Die zahlreichen Neuerungen in den antithrombozytären Maßnahmen der vergangenen Jahre in der Primär- sowie der Sekundärprävention machen es den behandelnden Ärztinnen und Ärzten nicht unbedingt einfach, eine optimale Therapieentscheidung zu treffen, ermöglichen es aber andererseits, auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten besser Rücksicht zu nehmen.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of Aspirin for primary prevention in persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379: 1529–39.
- Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1036–46.
- Christiansen M, Grove EL, Hvas AM. Primary prevention of cardiovascular events with Aspirin: Toward more harm than benefit. A systematic review and meta-analysis. *Seminars Thromb Hemostas* 2019; 45: 478–89.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: e177–e232.
- Dahal K, Sharma SP, Kaur J, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors in the long-term Aspirin users: A Meta-Analysis of randomized controlled trials. *Am J Ther* 2017; 24: e559–e569.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. and Group ESCSD. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al., Group ESCSD, Guidelines ESCCfP and Societies ESCNC. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–60.
- Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019; 394: 1169–1180.
- Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D, et al. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy—design and rationale of the IN-tracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. *J Cardiovasc Transl Res* 2014; 7: 91–100.
- Cuisset T, Deharo P, Quilici J, et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J* 2017; 38: 3070–8.
- Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, et al. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 371–81.
- Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017; 390: 1747–57.
- Bonaca MP, Goto S, Bhatt DL, et al. Prevention of stroke with Ticagrelor in patients with prior myocardial infarction: Insights from PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54). *Circulation* 2016; 134: 861–71.
- Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2732–40.

15. Byrne RA, Stone GW, Ormiston J, et al. Coronary balloon angioplasty, stents, and scaffolds. *Lancet* 2017; 390: 781–92.
16. Carrie D, Menown I, Oldroyd K, et al. Safety and efficacy of polymer-free Biolimus A9-coated versus Bare-Metal Stents in orally anticoagulated patients: 2-Year Results of the LEADERS FREE Oral Anticoagulation Substudy. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1633–42.
17. Urban P, Meredith IT, Abizaid A, et al. Polymer-free drug-Coated coronary stents in patients at high bleeding risk. *New Engl J Med* 2015; 373: 2038–47.
18. Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018; 391: 41–50.
19. Kedhi E, Latib A, Abizaid A, et al. Rationale and design of the Onyx ONE global randomized trial: A randomized controlled trial of high-bleeding risk patients after stent placement with 1 month of dual antiplatelet therapy. *Am Heart J* 2019; 214: 134–41.
20. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–15.
21. Cannon CP, Lip GYH, Oldgren J. Dual antithrombotic therapy with Dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2018; 378: 485–6.
22. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with Dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *New Engl J Med* 2017; 377: 1513–24.
23. Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A Network Meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA Cardiol* 2019; [E-pub ahead of print].
24. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J* 2018; 196: 105–12.
25. Byrne RA, Collieran R, Kastrati A. Omission of aspirin after ACS or stenting in patients with oral anticoagulation – why have the goalposts moved? *EuroIntervention* 2019; 14: e1793–e1795.
26. Haller PM, Sulzgruber P, Kaufmann C, et al. Bleeding and ischemic outcomes in patients treated with dual or triple antithrombotic therapy – systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2019; 5: 226–36.
27. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2018; 138: 527–36.
28. Capodanno D, Huber K, Mehran R, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing PCI: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 83–99.
29. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 12: 13335–43.
30. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 205–18.
31. Vranckx P, Valgimigli M, Juni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018; 392: 940–9.
32. Leonardi S, Franzone A, Piccolo R, et al. Rationale and design of a prospective substudy of clinical endpoint adjudication processes within an investigator-reported randomised controlled trial in patients with coronary artery disease: the GLOBAL LEADERS Adjudication Sub-Study (GLASSY). *BMJ Open* 2019; 9: e026053.
33. Baber U, Dugas G, Cohen DJ, et al. Ticagrelor with aspirin or alone in high-risk patients after coronary intervention: Rationale and design of the TWILIGHT study. *Am Heart J* 2016; 182: 125–34.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 298

Jardiance 10 mg Filmtabletten. Jardiance 25 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Jardiance 10 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. *Jardiance 25 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 1074 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BK03 **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) **Anwendungsgebiete:** Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet – als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** Februar 2019

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten:* Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) *Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten:* Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenkern:** Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172) **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD20 **Anwendungsgebiete:** Synjardy ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt: – bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind – in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind – bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose). – Diabetisches Präkoma. – Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min). – Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. – Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock. – Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholisismus. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** März 2017

Kardiologie im Zentrum

Fortbildung der Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin Kepler Universitätsklinikum Linz

11.–12. Oktober 2019, Design Center Linz

Abstracts

(in alphabetischer Reihenfolge nach Erstautoren)



Die Preisverleihung.
Foto: © Roman Kneidinger

1. Preis

Incidence of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients with Severe Aortic Stenosis

A. Fellner, T. Lambert, C. Reiter, A. Nahler, J. Kammler, J. Kellermair, D. Hrnčić, H. Blessberger, M. Grund, S. Schwarz, J. Starnawski, C. Steinwender
Department of Cardiology, Medical Faculty, Johannes-Kepler-University Linz

Background Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in elderly patients, especially in patients with severe aortic stenosis. In the last years, transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has become an alternative treatment option for these patients. However, AF might lead to left atrial appendage (LAA) thrombus, which is a well known risk factor for periprocedural stroke, even in case of TAVR. We aimed to investigate the incidence of thrombotic formations in the LAA in a consecutive series of patients scheduled for TAVR and a history of AF.

Methods Transesophageal echocardiography (TEE) was performed in all patients with severe aortic stenosis and AF prior to TAVR since

June 2018. The left atrial appendage (LAA) was visualized in a mid-esophageal two chamber view using a commercially available echocardiography system (Epiq7[®], Philips Health Systems, Amsterdam, The Netherlands). Absence or presence of an LAA thrombus was assessed in two orthogonal planes (xPlane function). Live 3D imaging of the LAA and echo contrast (SonoVue[®], Bracco International BV, Amsterdam, The Netherlands) was used if deemed necessary. The findings were classified into three categories: 1. well circumscribed LAA thrombus, 2. spontaneous echo contrast (SEC, not well circumscribed), and 3. LAA free of thrombus or SEC. Patients with LAA thrombi or SEC were not deemed eligible for TAVR before modification of the antithrombotic medication and TEE reassessment.

Results From June to December 2018, 38 patients (mean age: 81.55 ± 4.57 years; 42% female) were examined. According to the 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation, AF was classified as permanent in 26 patients (68.4%), as persistent in 5 patients (5%), and as paroxysmal in 7 patients (18.4%), respectively. All patients were on sufficient oral anticoagulation for at least 4 weeks prior to the TEE (73.7% on novel oral anticoagulants and 23.7 % on phenprocoumon; no intake interruptions and all INRs in therapeutic range, respectively). TEE revealed LAA thrombi or SEC only in patients with permanent AF. Thrombi were found in 4 patients and SEC in 5 patients, respectively (23.7% of all studied patients and 34.6% of patients with permanent AF, respectively). In patients with paroxysmal or persistent fibrillation no thrombi or SEC were found.

Conclusion In patients scheduled for TAVR and a history of AF, TEE revealed a high incidence of LAA thrombotic formations despite sufficient oral anticoagulation in those with permanent AF (thrombi or SEC in 9/26 patients; 34.6%). No thrombotic formations were found in patients with paroxysmal or persistent AF. These findings underscore the importance of diligent pre-procedural cardiac imaging as well as post-procedural anticoagulation management in TAVR patients with permanent AF (Tab. 1, Fig. 1).

Table 1. A. Fellner, et al.

	Paroxysmal AF (n = /%) 7/18,4	Persistent AF (n = /%) 5/13,2	Permanent AF (n = /%) 26/68,4
LAA Thrombus	0	0	4
Spontaneous echo contrast (SEC)	0	0	5
LAA free of thrombus and SEC	7	5	17

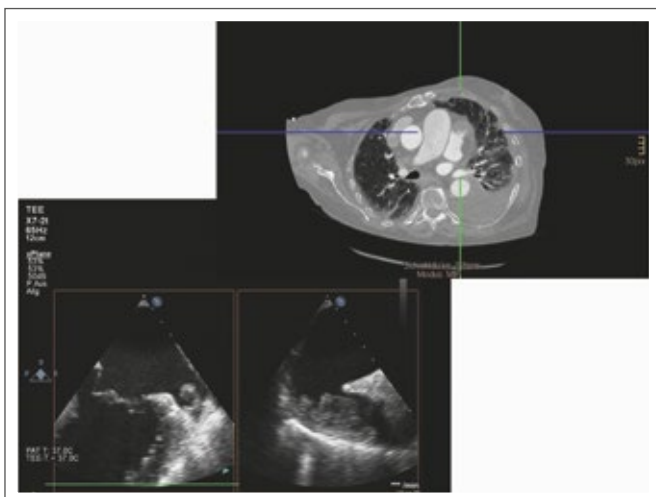


Figure 1. A. Fellner, et al.

2. Preis

Laktat zur Mortalitätsprädiktion bei septischen Patienten: Baselinewerte versus Laktatclearance

K. Höfer¹, B. Wernly¹, N. Heramvand², R. Rezar¹, M. Masyuk², R. R. Bruno², M. Kelm², M. Lichtenauer¹, U. C. Hoppe¹, J. Bakker³, C. Jung²

¹Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich; ²Klinik für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ³Department of Intensive Care Adults, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Niederlande

Hintergrund Die Höhe der Laktatkonzentration im Blut beim kritisch kranken Patienten ist proportional zur Schwere der Erkrankung und korreliert mit der Prognose. Ziel dieser Studie war es, die Baseline-Laktatkonzentration mit der Laktatclearance in Hinblick auf die Mortalitätsprädiktion bei Patienten, die aufgrund einer Sepsis auf einer Intensivstation (ICU) behandelt wurden, zu vergleichen.

Design Retrospektive Analyse, Registerstudie mit den Daten der MIMIC-III-Datenbank.

Setting 6430 kritisch kranke Patienten mit dem Bild einer Sepsis, die auf einer ICU behandelt wurden.

Methodik 3583 (56 %) Patienten zeigten eine initiale Laktatkonzentration $< 2,0$ mmol/L, bei 2847 Patienten war diese $> 2,0$ mmol/L. Die Assoziation in Bezug auf die Mortalität wurde mit Hilfe der logistischen Regressionsanalyse und der „Area under the curve“ (AUC) berechnet. Wir analysierten die Laktatkonzentration bei Aufnahme und die Laktatclearance bei 0, 2, 6, 12, 18 und 24 Stunden.

Resultate Die Mortalität im Gesamtkollektiv lag bei 19 % und war höher bei Patienten mit einem initialen Laktatspiegel von $> 2,0$ mmol/L (23 % vs. 11 %; $p < 0,001$). Im Kollektiv der Patienten mit einem initialen Laktat von $> 2,0$ mmol/L wiesen Non-Survivor höhere SAPS-Scores auf und waren klinisch kränker ($p < 0,001$). Zu allen Zeitpunkten waren die Laktatwerte höher in Non-Survivors ($p < 0,001$) und die Laktatclearance geringer ($p < 0,001$). Sowohl die Laktatkonzentration als auch die Laktatclearance waren assoziiert mit der Mortalität. Die Laktatclearance nach 2, 6 und 12 Stunden zeigte keine bessere Prädiktion als die Baseline-Laktatwerte.

Konklusion Die Laktatkonzentration war ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität zu allen Zeitpunkten. Für die Prädiktion der Mortalität von Patienten mit Sepsis war die Baseline-Laktatkonzentration nicht-inferior zur Laktatclearance. Verglichen mit der Laktatclearance ist die Bestimmung der Baseline-Laktatkonzentration einfacher, leichter verfügbar und daher praktischer für den Einsatz in der klinischen Praxis.

3. Preis

Metabolomic and MALDI Profiling of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections – Implications for Pathophysiology and Biomarker Discovery

C. Doppler¹, K. Arnhard², K. Heinz³, B. Messner⁴, K. Danz⁵, H. Oberacher², T. Müller⁶, D. Bernhard¹

¹Institute for Pathophysiology, Johannes-Kepler-University Linz; ²Institute of Legal Medicine and Core Facility Metabolomics, Innsbruck Medical University; ³Cardiac Surgery Research Laboratory, University Clinic for Cardiac Surgery, Innsbruck Medical University; ⁴Cardiac Surgery Research Laboratory, Department of Cardiac Surgery, Vienna Medical University; ⁵Institute of Organic Chemistry, University of Innsbruck

Background A deeper understanding of the pathogenesis of ascending thoracic aortic aneurysms (ATAA) and dissections is highly demanded for a better risk prediction, diagnosis and treatment. Modern clinical imaging cannot sufficiently predict the individual risk for dissection and ruptures; only disease progression can be observed. Metabolomic analyses offer an opportunity to increase our understanding of the ATAA and to find disease and progression markers.

Methods Using a targeted FIA-MS/MS metabolomics approach, we analysed the metabolic profiles of ascending thoracic aortic wall tissue of age-matched controls ($n = 8$), bicuspid aortic valve-associated aneurysms (BAV-A; $n = 9$), tricuspid aortic valve-associated aneurysms (TAV-A; $n = 14$), and tricuspid aortic valve-associated aortic dissections (TAV-Diss; $n = 6$). All together, the metabolite concentration of 182 single metabolites from various substance groups (sphingomyelins, glycerophospholipids, ceramides, amino acids, acylcarnitines) was determined.

Further, matrix-assisted laser desorption/ionisation (MALDI) imaging was used to investigate metabolite distribution in 60 μ m diameter microdomains across unfixed cryostat sections of aortic wall tissue.

Results Out of 182 analysed metabolites only 5 could be used as markers to differentiate between controls, ATAA and dissections. Interestingly, MALDI screening revealed that many metabolites are not distributed equally across the aortic wall; some occurring only in the tunica media or the tunica adventitia, other metabolites show a characteristic distribution pattern within the tunica media.

Conclusions The analyses of aortic tissue revealed the usability of sphingolipids and glycerophospholipids for the identification and differentiation of ATAAs and dissections. MALDI imaging revealed that the aortas' tunica media is everything but a metabolically homogeneous structure, arguing for distinct functionally different sublayers within the aortic tunica media, which by means of classical histology seems to be a homogenous structure.

Quantitative definition of severe functional mitral regurgitation – a matter of intercontinental debate

G. Spinka, P. E. Bartko, G. Heitzinger, H. Arfsten, N. Pavo, J. Mascherbauer, C. Hengstenberg, M. Hülsmann, G. Gollasch
Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, Medical University of Vienna

Background Recent divergence between AHA/ACC and ESC/EACTS guidelines of the quantitative definition for severe functional mitral regurgitation (sFMR) introduced uncertainty, inconsistency and continuing debate. The relation of each threshold with long-term outcome, in patients under guideline directed therapy (GDT) remains however uncertain.

Methods We enrolled 269 heart failure patients with reduced ejection fraction (HFrEF) and graded sFMR according to both guideline recommendations [AHA/ACC: effective regurgitant orifice area (EROA) ≥ 40 mm² or regurgitant volume (RegVol) ≥ 60 ml/beat and ESC/EACTS: EROA ≥ 20 mm² or RegVol ≥ 30 ml/beat]. All-cause mortality was defined as the primary endpoint.

Results According to AHA/ACC guidelines sFMR occurred in 17% by EROA with a median EROA of 0.5 mm² (IQR 0.4–0.6) and in 13% by RegVol with a median RegVol of 76 ml/beat (IQR 69–101). According to ESC/EACTS guidelines sFMR occurred in 53% by EROA with a median EROA of 0.4 mm² (IQR 0.2–0.4) and 40% according to RegVol with a median RegVol of 51 ml/beat (IQR 37–69). During 8-years follow-up, 165 patients died. We observed a significant association with outcome for sFMR according to AHA/ACC guidelines quantified by EROA (HR 1.66, 95%-CI 1.13–2.43, $P = 0.009$) as well as RegVol (HR 2.02, 95%-CI 1.34–3.05, $P = 0.001$). In contrast, the ESC/EACTS definition of sFMR was related with outcome exclusively if quantified by RegVol (HR 1.46, 95%-CI 1.05–2.05, $P = 0.026$) but not for EROA (HR 1.30, 95%-CI 0.91–1.86, $P = 0.15$).

Conclusion In this contemporary HFrEF cohort under GDT, there is significant association of the ACC/AHA proposed cut-off for severe FMR and long-term mortality. The ESC/EACTS definitions are associated with mortality exclusively for the RegVol. The lack of association between sFMR based on ESC/EACTS EROA cut-offs with mortality potentially results from incorporating patients where the regurgitant burden may still be compensated and has not yet become a driving force of disease progression. Contemporary definition of sFMR entails decision making for surgical/transcatheter repair. Cut-offs need to account for the competing risks of the procedure versus the potential benefit of reducing mortality. Lower thresholds may expose a significant proportion of patients to unnecessary risk of futile procedures and higher thresholds may withhold potentially life-extending therapies. The disagreement between the two guidelines does not only convey a source of uncertainty for treating physicians but also lead to inconsistent treatment allocation thereby hindering comprehensive and comparable research. Future studies need to approximate to the true nature of severe functional mitral valve disease in an attempt to facilitate a unifying definition of sFMR.

Sonderpreis Medizindidaktik

Needs Assessment of Residents in Cardiology at the Kepler University Hospital Linz

T. Lambert, A. Nahler, C. Steinwender

Department of Cardiology, Johannes-Kepler-University Hospital Linz

Background In 2015 medical training regulations have been restructured for postgraduate medical training in Austria. Additionally, a restriction of working hours was implemented and both aspects affect the framework of postgraduate medical training in Austria so far. For adoption of the residency in cardiology at the Johannes-Kepler-University Hospital Linz a needs assessment of current residents was performed.

Method All residents of the Department of Cardiology were invited to participate at a needs assessment by a two-round Delphi method. In the first round, the residents were asked to draw up two lists each with positive and negative aspects of their cardiovascular training. Within four weeks the participants had to submit their results anonymously, and all issues were by categorized by two medical educators.

Table 2. T. Lambert, et al.

Positive Aspects of Residency	Negative Aspects of Residency
High case load	Schedule of rotations
Possibility to take over responsibility	Missing of goals and objectives
Working atmosphere/climate	Missing mentorship
Support of attending physicians	Missing preparation for special tasks (cardiac consultations; device consultations)
Rotation in intensive care medicine	Missing discussion of complex cases

In the second round, the list with all categories was transferred to residents again. The residents were able to review all issues and award a total of five points for prioritization. The second round was also conducted anonymously. This resulted in a ranking of the residents about the most important aspects of the cardiovascular training.

Results: All seven residents took part in both rounds of the needs assessment. The results of the second round were ranked and discussed together with the head of the department. The five most important positive and negative points are listed in **Table 2**.

Discussion Our assessment revealed important positive and negative aspects about the residency in cardiology. According to a high-volume center for cardiovascular diseases, the residents mentioned the high number of cases and the possibility of assuming responsibility in patient care as positive aspects. On the other hand, there are a lack of a mentoring program and deficits in the area of structured training.

In addition, the residents' feedback also underlines the need for a competency-based curriculum while at the same time moving away from a time-based concept in order to meet the challenges of demanding training and the needs of young physicians.

Conclusion Our needs assessment provides relevant information about the situation of our residents. Based on the results, a reform of the cardiovascular curriculum was initiated with the aim of better adapting the training to the needs of our young physicians.



Retrospective evaluation of pulmonary rehabilitation outcome parameters in 2595 consecutive patients – a single center experience

G. Ablinger^{1,2}, D. Lang¹, A. Horner¹, K. Fellner², W. Purkarthofer², B. Lamprecht^{1,2}

¹Department of Pulmonology, Johannes-Kepler-University Hospital, Linz;

²Rehabilitation Clinic Enns, Enns

Introduction Pulmonary rehabilitation (PR) has become an essential part in the management of COPD and other chronic respiratory diseases, supported by growing evidence about its efficacy.

In extension of a former study [1] evaluating first year results, we now report on the assessment of pulmonary rehabilitation outcome parameters collected within 44 months at the "Rehaklinik Enns", a PR center in close cooperation with a tertiary care university hospital.

Methods Patients attended an individually tailored three-week inpatient PR program according to the 2013 ATS/ERS guidelines [2] between June 2015 and January 2019. Spirometry, a 6-minute walk test (6MWT) and a COPD assessment test (CAT) were performed at the beginning and the end of the program. Changes were compared to the validated minimal clinically important difference (MCID) [3–5]. Additionally the smoking cessation rate and its association with outcome parameters were analyzed.

Results Among 2595 patients (mean age 61.9 y, 42.9% female) the most frequent diagnosis was COPD (64.1%), followed by asthma (13.5%), lung cancer (5.9%) and pulmonary embolism (2.7%). An increase in 6MWT above the MCID of 30 meters was observed in

51.8% of all patients. Greater benefits were seen in younger patients. A reduction in CAT score of at least the MCID of 2 points was evident in 74.4% of all patients. There were no differences for sex or baseline smoking status concerning 6MWT or CAT changes.

Of a total of 639 current smokers 166 (26.0%) stopped smoking at the end of PR, independent of age or sex. Successful cessation resulted in a greater increase in 6MWT (41.4 m vs. 30.1 m).

Conclusions PR showed beneficial effects irrespective of the entity and severity of pulmonary disease, sex and age. Patients who accomplished smoking cessation during PR had a greater 6MWT improvement than those who did not.

References:

- Lang D, Gatterer C, Purkarthofer W, Lamprecht B. Effects of Pulmonary Rehabilitation – a first year experience and evaluation of important outcome parameters. *Pneumologie* 2017; 71: S1–125.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13–64.
- Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 382–6.
- Kon SSC, Canavan JL, Jones SE, et al. Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 195–203.
- Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2017; 23: 377–81.

Large thrombus burden and persistently compromised flow in primary percutaneous coronary intervention

J. Auer^{1,2}

¹Department of Cardiology and Intensive Care, St. Josef Hospital Braunau;

²Department of Cardiology, Johannes-Kepler-University of Medicine Linz

Case presentation A 47-year-old man was referred for evaluation of recent-onset chest pain and shortness of breath during the previous three weeks. Medical history was unremarkable. Atherosclerotic cardiovascular risk factors included hypercholesterolemia and smoking.

Clinical findings and results At admission, the heart rate was 92 beats per minute and the patient had elevated jugular venous pressure. Blood pressure was 110/70 mmHg. ECG revealed AF with T-wave inversion in leads aVL, and V4 to V6 without ST-segment elevation or depression. Hs-troponin I was elevated.

A transthoracic echocardiogram showed severely reduced global left ventricular (LV) function with a calculated LV-ejection fraction of 24%. Wall motion abnormalities were present in all LV segments and not confined to a single coronary artery territory.

Angiographic results Urgent coronary angiography revealed occlusion of the circumflex artery (LCX) and a moderate stenosis in the proximal LAD. The occlusion of the proximal LCX could be crossed easily with a BMW wire. After inflation of a small semi-compliant balloon, TIMI I flow could be restored.

However, the entire vessel was filled with a huge thrombotic mass. ACT-guided heparin and abciximab were added to aspirin and ticagrelor. Several attempts of manual aspiration thrombectomy could only remove small thrombotic particles but were not successful to restore flow. Aspiration via the deeply engaged guiding catheter failed to remove the large thrombotic mass. However, the giant thrombotic mass migrated backward to the ostium of the LCX and jeopardized flow in the left main coronary artery (**Fig. 2**).

Procedural results We proceeded with stenting using 2 metallic second generation drug eluting stents and succeeded to restore TIMI III flow without significant distal embolisation and a TIMI myocardial perfusion grade 2 to 3. Recovery was uneventful.

Medical Therapy and Follow up Beyond antiplatelet treatment, heart failure therapy including an angiotensin converting enzyme inhibitor, a beta blocking agent and eplerenone was started. Left ventricular ejection fraction markedly improved during 2 months follow up (LVEF 39%) and wall motion abnormalities remained in all LV segments.

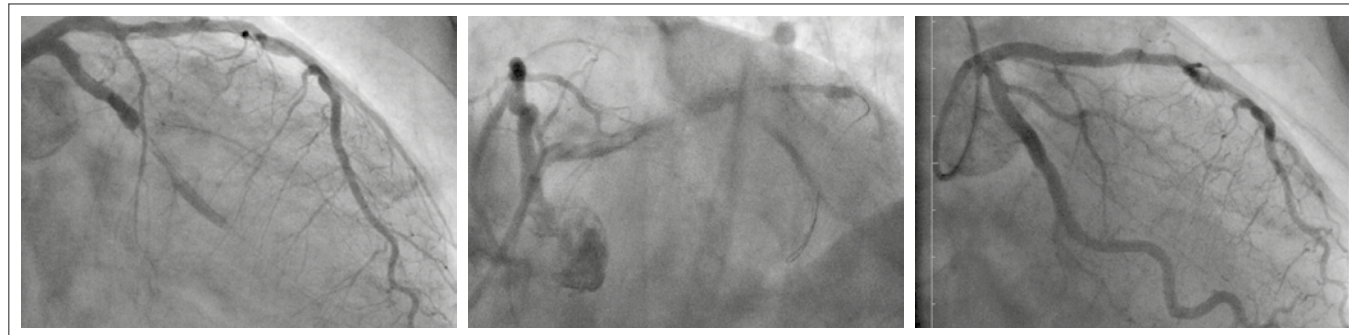


Figure 2. J. Auer

Conclusion Thrombus aspiration in the presence of antithrombotic and antiplatelet drugs is the default strategy to treat occluded coronary vessels with a large thrombus burden in the setting of an acute coronary syndrome. If thrombus aspiration fails, mechanical thrombectomy, stenting with drug eluting stents or novel mesh covered stents should be considered and can result in appropriate restoration of microvascular and tissue level perfusion.

Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: Advancing a Conceptual Framework to Clinical Practice

P. Bartko, G. Heitzinger, H. Arfsten, N. Pavo, G. Spinka, M. Andreas, J. Mascherbauer, C. Hengstenberg, M. Hülsmann, G. Gollasch
Department for Internal Medicine II, Cardiology, Medical University of Vienna

Introduction A recently proposed conceptual framework [1] seeks to rearrange the effective regurgitant orifice area (EROA) and regurgitant volume (RegVol) cut-offs according to left ventricular end-diastolic volume (LVEDV) and left ventricular ejection fraction (LVEF) in functional mitral regurgitation introducing “disproportionate FMR” to describe clinically meaningful FMR. The conceptual framework, however, remains hypothetical [1] (Fig. 3).

Purpose To test the significance of disproportionate FMR.

Methods Data of 291 heart failure patients with reduced ejection fraction (HFrEF) under guideline directed therapy were embedded into this conceptual framework (Fig. 4, Panel A and C). The black line represents a regurgitant fraction (RegFrac) of 50% at the median LVEF (25%) of the study population. For the EROA, the black line

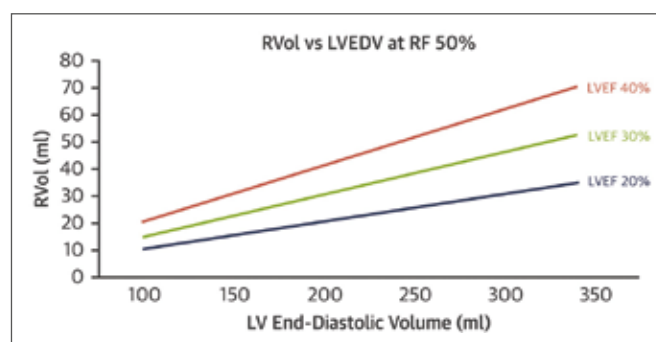


Figure 3. P. Bartko, et al. RegVol plotted versus LVEDV at a RegFrac of 50% by LVEF. Adapted from [1].

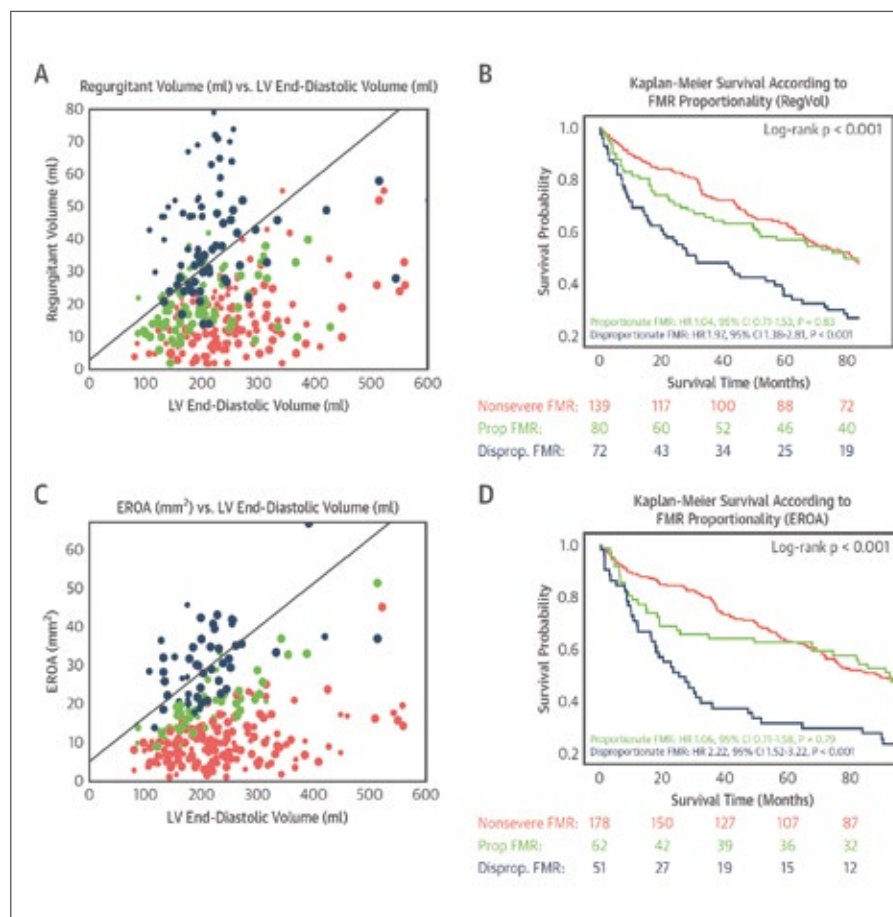


Figure 4. P. Bartko et al. **A:** Bubbleplot that plots disproportionate (blue) proportionate (green), and nonsevere (pink) functional mitral regurgitation according to left ventricular end-diastolic volume and FMR regurgitant volume. Bubble size is coded according to ejection fraction (large depicts an ejection fraction $\geq 35\%$; intermediate-sized, an ejection fraction of 25% to 35% ; and small, an ejection fraction $< 25\%$). The black line depicts a regurgitant fraction of 50% at the median ejection fraction (25%). **B:** Kaplan-Meier analysis according to nonsevere (pink), proportionate (green), and disproportionate functional mitral regurgitation (blue) as defined by regurgitant volume (RegVol) (log-rank $p < 0.001$). **C:** Bubbleplot plotting disproportionate (Disprop) (blue), proportionate (Prop) (green), and nonsevere (pink) functional mitral regurgitation according to left ventricular end-diastolic volume and FMR effective regurgitant orifice area (EROA) assuming a median left ventricular ejection fraction of 30%. Bubble size is coded according to groups of maximum velocity (large depicts a maximum velocity ≤ 4 m/s; intermediate, a maximum velocity $< 4-6$ m/s; and small, a maximum velocity ≥ 6 m/s). The black line depicts a regurgitant fraction of 50% at the median maximum velocity (4.3 m/s). **D:** Kaplan-Meier analysis according to nonsevere (pink), proportionate (green), and disproportionate functional mitral regurgitation (blue), as defined by effective regurgitant orifice area ($p < 0.001$). A and C are adapted from [1].

represents a RegFrac of 50% at the median maximum velocity (4.3 m/sec) of the study population. Thus, above each individual center line, (illustrated by different bubble sizes), FMR severity is disproportionate. The gray area (not displayed because it is different for each individual patient) approximates the degree of uncertainty that is determined by the imprecision of the measurements defined as 2SD for inter- and intraobserver variability by Bland-Altman analysis (equals $\pm 6.6\%$). The bubble size is coded according to groups of EF/ $V_{\max}$: largest EF $\geq 35\%$, $V_{\max} \leq 4$ m/s; intermediate EF 25% to 35%, $V_{\max} < 4$ to 6 m/s, and small EF $< 25\%$, $V_{\max} \geq 6$ m/s.

Results Median age was 68 years (IQR 61–75), 77% were male. Median LVEF was 25% (IQR 18–33) and LVEDV was 214 ml (IQR 165–267). During a median follow-up of 84 months (IQR: 84 to 136 months), 166 patients died. Disproportionate FMR was associated with excess mortality (RegVol HR: 1.97; 95%-CI: 1.38–2.81; $P < 0.001$; EROA HR: 2.22; 95%-CI 1.52–3.22; $P < 0.001$) (Fig. 4 B and D) whereas proportionate FMR was not associated with increased long-term mortality: (RegVol HR: 1.04; 95%-CI 0.71–1.53; $P = 0.83$; EROA HR: 1.06; 95%-CI 1.71–1.58; $P = 0.79$) (Fig. 4 B and D).

Conclusions In this contemporary cohort with heart failure and reduced ejection fraction, every fifth patient suffers from disproportionate FMR which conveys a two-fold increased risk of mortality that provides evidence for the validity of the conceptual framework. At the time of study enrollment, percutaneous mitral valve interventions were unavailable; therefore a selection bias can be excluded. Advancement of the conceptual framework to clinical practice has several implications: 1) EROA and RegVol are metrics that do not account for the contextual variability in LVEDV and LVEF; and 2) the RegFrac – not incorporated into the European Society of Cardiology guidelines – provides a metric proportionated to LV size and function, thus supporting its use to define clinically FMR. However, technical limits suggest its use on top of more robust metrics such as the EROA and RegVol. Future studies need to clarify whether disproportionate FMR reflects the subgroup of patients who would benefit from mitral valve repair and provide a robust algorithm [2] that integrates metrics of FMR severity in a complementary manner.

References:

1. Grayburn PA, Sannino A, Milton P. Proportionate and disproportionate functional mitral regurgitation: A new conceptual framework that reconciles the results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 353–62.
2. Bartko PE, Arfsten H, Heitzinger G, et al. A unifying concept for the quantitative assessment of secondary mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2506–517.

Influence of NT-PRO-BNP Serum levels on the long-term outcome after cryo pulmonary vein isolation

H. Blesberger, A. Nahler, D. Hrnčić, J. Kellermaier, S. Rechberger, A. Windhager, M. Etzelstorfer, V. Kaltenberger, K. Saleh, S. Schwarz, C. Reiter, J. Kammiller, C. Steinwender
Department of Cardiology, Johannes-Kepler-University Hospital, Linz

Introduction Especially in the early course of atrial fibrillation (AF), pulmonary vein isolation (PVI) is an effective treatment modality to maintain sinus rhythm and is therefore endorsed by current guidelines. Both techniques, PVI using radiofrequency ablation or cryoablation, have recently been shown to be equivalent in terms of clinical outcomes. However, despite being more effective than conservative drug treatment, there is still a relapse rate of up to 35% in the first year after the procedure. Therefore, it is crucial to identify predictors of long-term outcome to provide a better individually-tailored treatment approach for patients. NT-pro-BNP is secreted into the bloodstream by atrial myocytes as a response to distension. NT-pro-BNP may thereby represent a surrogate parameter reflecting atrial stress or dilatation caused by increased atrial volume, pressure or a high atrial fibrillation burden. All these factors may, in turn, be associated with an inferior long-term outcome after PVI. The aim of this study was to assess baseline NT-pro-BNP serum levels as a predictor for long-term outcome after PVI using cryoablation.

Methods Data were retrieved from our institution's Atrial Fibrillation Cryo Ablation Registry (AFCAR). Patients were eligible if they had undergone a first-ever cryoablation for atrial fibrillation at least three months ago at our department and baseline NT-pro-BNP serum levels from the index stay prior to the ablation procedure were avail-

able. At first, demographic and peri-procedural data were collected retrospectively from the hospital's records. In a second step, follow-up data were collected by conducting telephone interviews (structured questionnaires) and by reviewing patients' charts. The primary outcome was defined as a combined endpoint of an ECG-documented relapse of an atrial arrhythmia or electrical cardioversion because of an atrial arrhythmia or a redo PVI procedure. Events within the first 90 days after the PVI were blanked out from the analysis. An exception to this rule was only made if a redo PVI was performed within three months after the index procedure. The impact of pre-procedural NT-pro-BNP serum levels on the primary endpoint was assessed with Kaplan-Meier survival analysis. Clinically significant effect modifiers, such as the type of atrial fibrillation, age, left ventricular ejection fraction, body mass index, kidney function or a history of coronary artery disease, were accounted for by applying a multivariate Cox proportional hazards model.

Results We identified 404 eligible patients. Of those, 4 (1%) patients refused the telephone follow-up, and 25 patients were alive, but no contact could be established (6.2% loss to follow-up). Three hundred seventy-five subjects were finally analyzed (median follow-up time: 2.1 years, IQR: 0.8–4.1 years, age 59.1 ± 10.8 years, 108 [28.8%] female, 327 diagnosed with [87.2%] paroxysmal and 48 [12.8%] with persistent or long persistent atrial fibrillation). One or more of the conditions pre-defined as combined endpoint were reached by 189 individuals (50.4%). An AF relapse was associated with persistent or long persistent AF, a history of coronary heart disease and intake of antiarrhythmic drugs at the time of follow-up. Baseline NT-pro-BNP levels ranged between 5 pg/ml and 3,309 pg/ml (tertile 1 ≤ 123.8 pg/ml, tertile 2 ≤ 342.2 pg/ml, tertile 3 > 342.2 pg/ml). The Kaplan-Meier survival analysis revealed a 1.45-fold risk to meet the primary endpoint per increase of one NT-pro-BNP tertile (Hazard ratio [HR] 1.45, 95%-CI: 1.21–1.74, $p = 0.0001$). This statistically significant effect was preserved in the multivariate analysis that adjusted for major confounders (HR 1.40, 95%-CI: 1.12–1.75, $p = 0.003$).

Conclusion NT-pro-BNP serum levels prior to a cryo pulmonary vein isolation may be used as a surrogate parameter of atrial stress. They proved to be a robust predictor of AF relapse in our cohort of patients.

Association of adipocytokines with left atrial remodelling and thrombus formation in atrial fibrillation

H. Blesberger¹, P. Mueller², H. Makimoto², A. Meissner², M. Kelm², C. Gemein³, J. Schmitt⁴, T. Deneke⁴, F. Fochler⁴, F. Schiedat⁵, A. Muegge⁵, M. Gabriele⁶, C. Steinwender¹
¹Department of Cardiology, Johannes-Kepler-University Hospital, Linz; ²Department of Cardiology, Pneumology and Angiology, University Hospital Duesseldorf, Germany; ³Department of Cardiology, University Hospital Giessen, Germany; ⁴Department of Cardiology, Heart Center (Herz- und Gefäßklinik GmbH), Bad Neustadt a. d. Saale, Germany; ⁵Department of Cardiology, BG University Hospital Bergmannsheil, Bochum, Germany; ⁶Department of Nuclear Medicine, Johannes-Kepler-University Hospital, Linz

Introduction Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia affecting 1.5–2.0% of the adult population on average. As low blood flow velocities in the left atrium during atrial fibrillation predispose to intra-cardiac thrombus formation, oral anticoagulation is an important and powerful therapeutic intervention in patients deemed to be at high thromboembolic risk. As every means of anticoagulation also bears the risk of bleeding, both the risk of thromboembolism and bleeding have to be balanced in every single patient. Risk scores like the CHA₂DS₂VASc were shown to perform better in predicting thromboembolic risk in high-risk patients than in patients who are only at low risk. Thus, a further refinement would be desirable to better target oral anticoagulation therapy, especially in low risk patients. Novel serum markers reflecting the activation of platelets as a surrogate for intra-cardiac thrombus formation and subsequent thromboembolic events may be a possibility to accomplish this endeavor. Adipocytokines, like leptin, adiponectin, resistin or visfatin, are cell signaling proteins produced by human adipose tissue that are released into the blood stream. They were shown to influence platelet activation as well as arterial and venous thrombus

formation. By doing so, adipocytokine serum levels may predict the risk of intra-cardiac thrombus formation that may, in turn, lead to debilitating ischemic strokes.

Methods We conducted a prospective cross-sectional multi-center trial to assess the association between adipocytokine serum levels and the presence of spontaneous echo contrast (SEC) or left atrial thrombi as surrogate parameters for thromboembolic events. Participating centers were located in Germany (Heart Center Bad Neustadt a.d. Saale, University Hospitals in Duesseldorf, Bochum and Giessen) and Austria (University Hospital Linz). Patients were eligible for inclusion if they were diagnosed with paroxysmal or persistent atrial fibrillation and were referred to a transesophageal echocardiography (TEE) either before undergoing electrical cardioversion or pulmonary vein isolation. TEE was performed according to the respective standards at each institution. All patients had to be on some kind of oral anticoagulation. The primary outcome was defined as the presence of either spontaneous echo contrast (SEC) or left atrial appendage (LAA) or left atrial (LA) thrombus on TEE. Serum blood samples were drawn after an overnight fasting period and stored at -80°C until analysis. Members of the study team administered questionnaires to record baseline characteristics. Adipocytokine serum levels were measured by using commercially available ELISA kits. A logistic regression model was fitted to evaluate the association between adipocytokine serum levels and markers of intra-cardiac thrombosis.

Results 189 patients were enrolled in the study (33% females, mean age: 67.2 ± 11.1 years, BMI 28.6 ± 4.7). The majority of patients were diagnosed with persistent atrial fibrillation (102 [54.0%]). 48 individuals (25%) exhibited the primary outcome (one or more pre-defined endpoints on the transesophageal echocardiogram – 41 (21.7%) SEC, 3 (1.6%) LA thrombus, 13 (6.9%) LAA thrombus, group 1 (G1), whereas the others did not (group 2 = G2). The BMI was not statistically significantly different between both groups. Affected individuals were more likely to be in persistent atrial fibrillation ($p = 0.009$), diagnosed with chronic kidney disease ($p < 0.0001$), to have a lower left ventricular ejection fraction ($p < 0.00001$), to be on an oral anticoagulation with phenprocoumon (vs. NOAC, $p = 0.027$) or to have a history of stroke ($p = 0.018$). As opposed to adiponectin (G1: $31.3 \mu\text{g/ml}$, G2: $26.9 \mu\text{g/ml}$, $p = 0.126$) and visfatin (G1: 31.7 ng/ml , G2: 36.8 ng/ml , $p = 0.470$), leptin (G1: 22.6 ng/ml , G2: 12.0 ng/ml , $p = 0.025$) and resistin (G1: 6.52 ng/ml , G2: 5.31 ng/ml , $p = 0.016$) serum levels were significantly higher in patients with the primary outcome. In the logistic regression analysis, only resistin was statistically significantly associated with the primary outcome (OR 1.13, 95%-CI: 1.02–1.25, $p = 0.021$), whereas leptin marginally missed statistical significance (OR 1.01, 95%-CI: 0.99–1.02, $p = 0.061$).

Conclusion Leptin and resistin serum levels were associated with surrogate parameters of thromboembolic events in our cohort of patients with atrial fibrillation and may constitute a link between obesity and thromboembolism. These promising new serum parameters should be further investigated in larger prospective trials with hard endpoints.

Leadless Pacemaker Implantation after Transcatheter Aortic Valve Replacement – Results of a Single Center Patient Cohort

A. Fellner, H. Blessberger, K. Saleh, S. Schwarz, C. Reiter, J. Kammler, J. Kellermair, A. Nahler, D. Kiblböck, T. Lambert, M. Grund, C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Medizinische Fakultät, Johannes-Kepler-Universität Linz

Leadless pacemakers (LP) have been recently introduced into clinical practice to overcome pocket- and lead-related complications of conventional pacing systems. The only commercially available LP today is the Micra[®] (Medtronic Inc.), an MR-conditional single-chamber LP with VVIR pacing capabilities. It is delivered to the right ventricle with a catheter through the femoral vein. Intermediate-term results of the Micra Investigational Device Exemption study and the Micra Post-Approval Registry demonstrated excellent safety and efficacy performance in more than 2,500 patients. Compared to a historical dataset of patients with conventional transvenous systems, major complications occurred 63% less often. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has become a valid treatment option for selected

patients (P) with severe symptomatic aortic valve stenosis. However, there still is a considerably high rate of postinterventional conduction disturbances caused by the valve prosthesis necessitating permanent pacemaker implantation. We investigated the safety and efficacy of LP implantation in P with a pacing indication after recent TAVR.

All P with recent (< 10 days) transfemoral TAVR and postinterventional conduction disturbances requiring pacemaker implantation were screened for LP implantation. As pacing indications were defined: (1) The new onset of a second-degree Mobitz II or third-degree AV-block, (2) development of left-bundle-branch block (LBBB) plus prolongation of the PR-interval ($> 200 \text{ ms}$) in P with sinus rhythm (SR) or (3) LBBB plus bradycardia or pauses in P with atrial fibrillation (AF). As suitable for LP implantation were defined: (1) P with preserved left ventricular ejection fraction ($> 50\%$) and AF, (2) P with SR, if a low pacing rate was expected (back-up pacing for new LBBB plus PR-interval prolongation). Two experienced operators performed LP implantation during the same hospital stay like TAVR. Procedural, electrical and clinical follow-up data were prospectively collected for all P. As serious adverse events were defined: (1) Cardiac effusion requiring pericardiocentesis or surgery, (2) groin hematoma requiring transfusion, (3) LP dislocation after implantation, (4) loss of LP function after implantation due to a significant rise of the pacing threshold, (5) device infection. A Micra[™] LP was implanted in 32 P with a pacing indication after TAVR. The sex was balanced ($n = 16/50\%$ males and females, respectively) and the mean age was 81 ± 4 years. All P had received a self-expanding TAVR (Evolut[™], Medtronic or Portico[™], Abbott) 7 ± 2 days before. All LP implantations were performed in a cathlab equipped for cardiac implantable electronic device implantations via the right femoral vein without serious adverse events. The mean implant procedure duration was $31 \pm 6 \text{ min}$ with a mean fluoroscopy time of $5.9 \pm 2.3 \text{ min}$. After a mean of 1.5 ± 0.8 positions (100% septal), the LP showed a mean threshold of $0.49 \pm 0.22 \text{ V}$, impedance of $805 \pm 231 \Omega$ and sensing of $10.9 \pm 4.7 \text{ mV}$. No groin complications (hematoma, arterio-venous fistula, infection) occurred. All P could be discharged one to four days after LP implantation. At a mean follow-up of 1.1 ± 0.8 years, 31 P (97%) were alive. One P (3%) died 2 years and 10 months after LP implantation at home (cause of death unknown). Pacing thresholds and sensing remained stable in all P. No device-related serious adverse events occurred. In suitable patients with a pacing indication after TAVR, LP may be an attractive alternative to conventional transvenous systems due to the less invasive procedure and favorable intermediate-term results.

Aluminium depleting anodisation of laser treated titanium as barrier against fibroblast overgrowth

A. W. Hassel, S. A. Lone, M. Muck, P. Fosodeder, C. Florian, A. Weth, J. Krüger, C. Steinwender, W. Baumgartner, J. Bonse, J. Heitz
Johannes-Kepler-Universität Linz

Miniaturized cardiac heart pacemakers are usually made from an aluminium and vanadium containing titanium alloy. Femtosecond pulse laser treatment followed by electrochemical anodisation yields a surface that is depleted in aluminium and effectively hinders an overgrowth by fibroblasts. In this way an explantation of the pacemaker is drastically simplified.

Katheterablation von Herzrhythmusstörungen ohne Röntgenstrahlung – Wie wirkt sich der Einsatz von Zero-Fluoro-Technologien auf den klinischen Alltag aus?

B. Hauer, A. Nahler, C. Hrnčić, S. Hönig, T. Lambert, M. Patrasso, S. Unterberger, S. Kastner, H. Blessberger, C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Johannes-Kepler-Universitätsklinikum Linz

Tachykardie Herzrhythmusstörungen werden in der interventionellen Elektrophysiologie untersucht und therapiert. Ablationen können bei betroffenen Personen eine Heilung bewirken. Konventionell werden Katheterablationen unter Röntgenkontrolle durchgeführt. 3D-Mappingsysteme unterstützen bei der Orientierung im Herzen und ermöglichen Zero-Fluoro-Untersuchungen.

Diese Arbeit vergleicht anonymisierte Untersuchungsdaten von konventionellen elektrophysiologischen Untersuchungen und Zero-Fluoro-Prozeduren hinsichtlich der Untersuchungsdauer, -sicherheit und Dosis.

CLARA – COPD in Österreich/Austria – Lebensqualität und Einschränkungen im Alltag – Quality of Life and Limitations in Daily Life

A. Horner^{1,2,3}, O. C. Burghuber⁴, S. Hartl⁵, M. Studnicka⁶, M. Merkle⁷, H. Olschewski⁸, B. Kaiser¹, E. M. Wallner⁹, B. Lamprecht^{1,2}

¹Department of Pulmonology, Johannes-Kepler-University Hospital, Linz; ²Faculty of Medicine, Johannes-Kepler-University, Linz; ³Institute of General, Family and Preventive Medicine, Paracelsus Medical University, Salzburg; ⁴First Department of Respiratory and Critical Care Medicine, and Ludwig Boltzmann Institute of COPD and Respiratory Epidemiology, Otto Wagner Hospital and Sigmund Freud University, Medical School, Vienna; ⁵Second Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Otto Wagner Hospital and Sigmund Freud University, Medical School, Vienna; ⁶Department of Pulmonary Medicine, Paracelsus Medical University, Salzburg; ⁷Specialist Office for Pulmonology Dr. Merkle, Vienna; ⁸Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, and Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research, Graz; ⁹A. Menarini Pharma GmbH, Vienna

Background COPD patients suffer from respiratory symptoms and limitations in daily life. We aimed to characterize COPD outpatients regarding the impact of their disease on overall health, daily life, and perceived well-being.

Methods A national, multicentre, cross-sectional study was conducted in offices of pulmonologists and general practitioners. The St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C) was used. Inclusion criteria were spirometrically defined COPD and age ≥ 40 years. Subjects with a history of lung surgery, lung cancer or a last four weeks COPD exacerbation were excluded.

Results 67 pulmonologists and 6 general practitioners participated and collected data from 1,175 COPD patients; of those 77 were excluded due to missing data, and 248 patients were found unobstructed (FEV1/FVC ≥ 0.7). Finally, 850 patients (62.8% men; mean age 66.2 ± 0.3 [SE] years; mean FEV1%pred. 51.5 ± 0.6 [SE]) were analysed. 55.4% had at least one exacerbation in the last year, and 12.5% were therefore hospitalised. 50.3% reported not being able to do any sports and only 21.3% stated that their chest symptoms allow them doing anything they would like to do.

Conclusion In Austria, COPD patients are strongly symptomatic and experience grave limitations in daily life due to their disease (Fig. 5).

Acknowledgements The authors wish to express their gratitude to all investigators who contributed to the conduct of the CLARA study. Funding was provided by A. Menarini Pharma GmbH.

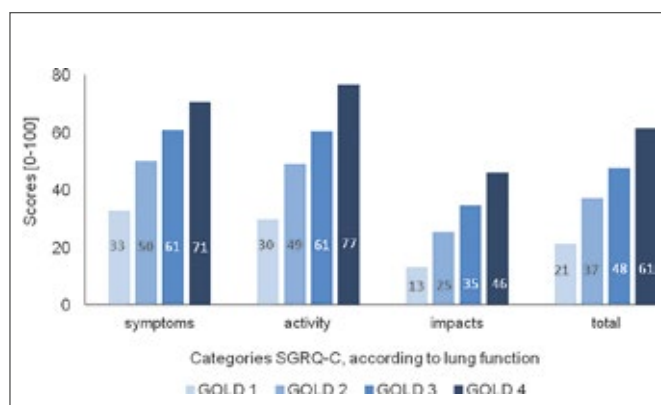


Figure 5. A. Horner et al. Components and total score of SGRQ-C (scores range from 0 to 100, with higher scores indicating more limitations).

Einfluss des Vorhofflimmerstatus auf das Langzeit-Outcome nach interventioneller ungeschützter Hauptstammintervention – ein retrospektives Langzeit Follow-up

D. Hrnčić, H. Blessberger, J. Kammler, J. Kellermair, T. Lambert, A. Nahler, C. Reiter, D. Kiblböck, A. Fellner, J. Bötscher, J. A. Starnawski, M. Grund, C. Steinwender

Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Johannes-Kepler-Universitätsklinikum Linz

Einleitung Die koronare Herzkrankheit ist ein Haupt-Risikofaktor für das Auftreten von Vorhofflimmern. Es ist wenig bekannt, wie das Langzeit-Outcome von Patienten nach perkutaner Intervention einer Stenose des Hauptstamms der linken Koronararterie durch das Vorliegen einer Vorhofflimmerdiagnose zum Interventionszeitpunkt beeinflusst wird.

Methoden Es wurden Patienten aus dem UNPROLEMA (UNPROtected Left MAin disease) Register unserer Klinik untersucht, bei denen zwischen 11/2002 und 08/2014 eine ungeschützte Hauptstammintervention durchgeführt wurde. Dabei wurden die Patientendaten durch Informationen aus Krankengeschichten sowie aus strukturierten Telefon-Interviews und Meldeamtsanfragen bzgl. Follow-up komplettiert. Die Patienten wurden anhand des Vorhofflimmerstatus zum Zeitpunkt der Intervention in eine Vorhofflimmer- (AF) und eine Sinusrhythmus-Gruppe (SR) unterteilt. Die Gesamt mortalität und das Auftreten von „major adverse cardiac and cerebrovascular events“ (MACCE: definiert als Myokardinfarkt, Zielgefäßrevaskularisation [interventionell oder mittels aortokoronarem Bypass], Insult/TIA oder Tod jedweder Genese) wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven analysiert. Ein Log-rank-Test wurde zur Prüfung der statistischen Signifikanz durchgeführt. Zudem wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell für potentielle Confounder (Alter, Diabetes-Status, linksventrikuläre Auswurf fraktion, Raucherstatus, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Hypercholesterinämie) adjustiert.

Resultate Insgesamt wurde bei 293 Patienten eine ungeschützte Hauptstammintervention durchgeführt. Davon war bei 237 zum Zeitpunkt der Intervention sowie aus der Anamnese kein Vorhofflimmern bekannt (SR-Gruppe, 80,9 %), während bei 56 (19,1 %) Vorhofflimmern bekannt war (AF-Gruppe: 30 paroxysmal, 5 persistierend und 21 permanent). Der CHA₂DS₂-VASc-Score, als Indikator einer größeren Komorbiditätslast, war in der AF-Gruppe mit $4,3 \pm 1,6$ signifikant höher, als in der SR-Gruppe mit einem virtuellen mittleren Score von $3,4 \pm 1,7$ ($p = 0,0002$). Während einer medianen Follow-up-Dauer von 3,4 Jahren (IQR 1,4–6,3, Spannweite 0–12,1 Jahre) zeigte die Kaplan-Meier-Analyse bei insgesamt 90 Todesfällen jedweder Ursache (30,7 %) einen signifikanten Unterschied ($p = 0,002$), wobei AF-Patienten ein 2,1-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen (Hazard Ratio [HR] 2,1, 95%-CI: 1,29–3,26). In der multivariaten Analyse mit Adjustierung für potentielle Confounder zeigte sich ein Verlust der statistischen Signifikanz (HR 0,46, 95%-CI: 0,09–2,37, $p = 0,350$). Von der MACCE-Analyse mussten 5 Patienten ausgeschlossen werden, da die Follow-up-Daten nicht vollständig erhoben werden konnten. Auch hier konnte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,046$) mit einem 1,51-fach erhöhten Risiko für das Auftreten von MACCE in der AF-Gruppe beobachtet werden (HR 1,51, 95%-CI: 1,00–2,28). Nach Adjustierung für Confounder wurde wiederum ein Verlust der statistischen Signifikanz festgestellt (HR 0,75, 95%-CI: 0,33–1,74, $p = 0,506$).

Schlussfolgerungen In der Analyse unserer Stichprobe beobachteten wir eine signifikante Erhöhung der Gesamt mortalität und der MACCE-Rate nach einer Hauptstammintervention bei Patienten mit Vorhofflimmern. Nach Adjustierung für potentielle Confounder konnte jedoch kein Einfluss des Vorhofflimmerns im Sinne eines unabhängigen Risikofaktors auf das Langzeit-Outcome festgestellt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass die erhöhte Gesamt mortalitäts- und MACCE-Rate durch die mit Vorhofflimmern assoziierten Komorbiditäten bedingt ist. Der Vorhofflimmer-Status kann als wichtiger Prädiktor für das Langzeit-Outcome bei Patienten nach Hauptstamminterventionen gesehen werden.

Exercise Cancer and Cognition – The ECCO-Study; Excerpt of the Study Protocol: High-Intensity-Interval-Training in Oncology Patients

M. Kuzdas-Sallaberger, D. Fuchs, D. Voskova, R. Kommenda, J. Kellermair, H. Blessberger, H. Hornich, P. Hofmann, P. Zimmer, R. Ghanem, K. J. Krenosz, C. Schmitt, H. Ocenasek, D. Kiesl, M. R. Vosko
Cardio-Med, Linz, Austria

For many decades cardiac-centric adverse consequences as arrhythmias, dose-dependent overt heart failure (HF), and/or sudden cardiac-related death in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy have been described in the literature. Especially cardio-respiratory fitness (CRF), seen as an assessment of global cardiovascular function, declines up to 26% during exposure to various systemic combination therapies, and may recover hardly after end of treatment. Such limitations may prone to non-cancer competing morbidities and its attendant symptoms persist for months or even years, after completion of medical treatment, impairing daily functioning, limiting ability to return to work and decreasing overall quality of life.

Exercise training, as a non-pharmacological therapy, has been introduced to improve CRF, quality of life and to reduce rehospitalization and death in oncology patients. Few interventional studies have included patients undergoing chemotherapy as the majority of conducted studies have involved women with breast cancer after completed cytostatic treatment. Further, studies typically investigated effects of moderate intensities, such as walking or low-intense cardiovascular training.

High intensive interval training (HIIT) accompanying systemic chemotherapy might be an effective and time efficient way to enhance patients' physical capacity and shows promising effects in pre-clinical and small sampled phase I-II studies.

Against this backdrop the ECCO study investigates the influence of an intensive, individualized, structured and supervised exercise program during chemotherapy on patients' cardiac performance and potential structural and mechanistic underpinnings.

Evaluation of Workload and Working Environment of Young Physicians at the Kepler University Hospital Linz

T. Lambert, A. Nahler, A. Fellner, C. Steinwender
Department of Cardiology, Medical Faculty, Johannes-Kepler-University Linz

Background Since 2015 the framework of postgraduate medical training in Austria has changed considerably. Through implementation of both, the new medical training regulations and the restriction of working hours according to the European Unions working hour limitation requirements the overall training duration was shortened. On the other hand, the clinical routine has also changed. The increase in complex and multimorbid patients represents a major challenge for the healthcare system in general and for young physicians in particular. That is why we have carried out a self-assessment of young physicians with regard to their professional burdens.

Method An in-hospital questionnaire was conducted anonymously between February and May 2019 at the Kepler University Hospital Linz, Austria. Most items were ranked on a 7-point Likert-scale. Participants were recruited from medical students in their sixth academic year who were attending their internship, physicians in their basic training (common trunk), physicians in training in general medicine and residents in their first 18-months of training.

Results While students rated their workload as moderate, the workload significantly increased during medical training, with the highest ratings in physicians in training in general medicine and residents ($p = 0.001$). This was also reflected by the questions of whether it is possible to take regular breaks and to have lunch in daily work-life. While almost all students take regular breaks and can eat lunch, this is only possible for about a third of physicians in training in general medicine and residents ($p = 0.001/p = 0.001$). These data were further supported by the results of the question about sleeping disturbances, in which physicians in general medicine training scored very high ($p = 0.023$).

Discussion It seems important to adapt the training programs for general medicine and residents in order to cope with the high workload and to improve the working environment. Especially in the transition zone after completion of basic medical training, the stress level of young physicians rises due to the challenges of their new roles. Mentoring and feedback as well as adapted clinical tasks depending on the level of competence could offer young physicians prospects for further significant improvement.

Standardized Semi-Quantitative Computed Tomography Findings and Associated Changes in FVC and DLCO in a Real-Life Cohort of Interstitial Lung Disease Patients

D. Lang¹, K. Akbari², A. Horner¹, B. Kaiser¹, B. Lamprecht¹
¹Department of Pulmonology; ²Central Radiology Institute, Johannes-Kepler-University Hospital, Linz

Background Forced Vital Capacity (FVC) and Diffusion Capacity for Carbon Monoxide (DLCO) are standard parameters used to measure functional impairment in interstitial lung diseases (ILD). Both correlate with disease severity and mortality and can be used to assess disease progression. Still, it is largely unknown which exact features routinely described in high-resolution computed tomography (HRCT) chest scans determine those functional alterations.

Methods HRCT scans of 128 subsequent patients (mean age 65 years, 65% male) discussed by the local ILD board were reviewed and scored by an expert ILD radiologist, creating a semi-quantitative mapping of HRCT findings: Each lung was divided into three equally large portions defined by the maximum cranio-caudal diameter, each part was subdivided into a subpleural (< 10mm within the pleura), central and peripheral area (separated by half distance hilus-supleural space). Standardized patterns included noduli, reticulation, honeycombing, ground glass, consolidations, emphysema, bronchiectasis, visual signs of volume reduction and pulmonary hypertension (pulmonary artery/aorta ≥ 1). Using the Akaike information criterion, cut-off values for each semi-quantified HRCT finding were created regarding FVC and DLCO. Multivariate stepwise regression-analyses were used to evaluate the predictive value of HRCT findings on FVC and DLCO.

Results FVC was significantly determined by the extent of bronchiectasis ($F = 8.25; p < 0.001$) and consolidations ($F = 6.53; p = 0.012$). Including age and sex into the model, bronchiectasis remained the only significant HRCT variable ($F = 11.49; p < 0.001$), next to age ($F = 10.43; p = 0.001$). DLCO was significantly influenced by the extent of emphysema ($F = 16.27; p < 0.001$), reticulation ($F = 4.99; p = 0.008$), bronchiectasis ($F = 3.61; p = 0.016$) and signs of pulmonary hypertension ($F = 5.34; p = 0.023$). Age and sex did not have significant implications on the DLCO model.

Conclusions FVC was found to be mainly determined by the extent of bronchiectasis and age, while emphysema, reticulation, bronchiectasis and signs of pulmonary hypertension predicted DLCO.

Zero-Fluoroscopy bei elektrophysiologischen Untersuchungen und Katheterablationen von rechtsseitigen Arrhythmien

A. Nahler, H. Blessberger, D. Hrnčić, S. Hönig, T. Lambert, C. Reiter, M. Patrasco, C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Medizinische Fakultät, Johannes-Kepler-Universität Linz

Einleitung Die Katheterablation ist bei supraventrikulären Tachykardien meist die Therapie der Wahl. Zur adäquaten endokardialen Positionierung und Darstellung der Katheter wird dabei eine fluoroskopische Bildgebung durchgeführt. Trotz zunehmend niedrigerer Strahlendosen in der Elektrophysiologie (EP) führt Röntgenstrahlung nachgewiesenermaßen bei langjähriger Anwendung mit hohen kumulativen Dosen bei dem im EP-Labor beschäftigten Team zu erhöhten Inzidenzen von zerebralen Tumoren oder einer Kataraktbildung. Weiters können die notwendigen Schutzmaßnahmen

(Bleischürzen) zu beträchtlichen muskuloskelettalen Beschwerden führen. Durch die rasante Entwicklung der virtuellen 3D-Mapping-Systeme ist inzwischen eine sehr akkurate Steuerung aller Katheter auch ohne Verwendung von Fluoroskopie möglich (Zero-Fluoroscopy-Technologie, ZF) und bereits in einigen wenigen EP-Laboren weltweit in Verwendung. An unserer Institution wurde im Verlauf des letzten Jahres damit begonnen, den Großteil der rechtsatrialen und -ventrikulären Katheterablationen mittels ZF durchzuführen. Ziel dieser Analyse war es, die Sicherheit und Effektivität der ZF bei einer konsekutiven Serie von Patienten zu evaluieren.

Methoden Seit September 2018 wurden in unserem EP-Labor alle geplanten Untersuchungen mit dokumentierter Tachykardie, welche ihren Ursprung im rechten Vorhof oder Ventrikel vermuten ließ, ohne Verwendung von Röntgenstrahlung (ZF) durchgeführt. Zur Steuerung der Katheter fand das NAVX Ensight Precision System (Abbott) Verwendung. Bei Notwendigkeit einer Kontrolle der Katheterführung mittels Fluoroskopie war dies zu jeder Zeit der Prozedur mittels einer monoplanen bodenmontierten Röntgenanlage (Artis Q Zen, Siemens) möglich.

Resultate Es wurden insgesamt 43 konsekutive Untersuchungen mittels ZF durchgeführt. Das mittlere Alter der Patienten war 61 ± 14 Jahre mit einem Frauenanteil von 42 %. An wesentlichen Komorbiditäten fand sich eine arterielle Hypertonie bei 22 (51 %), eine koronare Herzkrankheit bei 14 (32 %) und eine eingeschränkte Linksventrikelfunktion bei 7 (16 %) der Patienten. Folgende Arrhythmien wurden ablatiert: AV-Knoten-Reentrytachykardie ($n = 17/40$ %) und typisches Vorhofflattern ($n = 17/40$ %), Ektope rechts-atriale Tachykardie ($n = 2/4$ %), rechtsseitige akzessorische Leitungsbahn ($n = 2/4$ %) rechts-ventrikuläre Extrasystolie ($n = 1/2$ %). In vier Fällen wurde lediglich eine diagnostische Untersuchung durchgeführt (10 %). Alle Ablationen waren erfolgreich, keine Prozedur musste wegen Komplikationen abgebrochen werden, auch die peri- und postinterventionelle Komplikationsrate lag bei 0 %. Die mittlere Prozedurdauer betrug 98 ± 32 Minuten (Median 90 [75; 120] Minuten). In keinem Fall war von der ersten Lokalanästhesie bis zum Ziehen der Schleusen eine fluoroskopische Durchleuchtung erforderlich.

Konklusion Die Katheterablation von rechts-atrialen und ventrikulären Substraten mittels ZF ist sicher und effektiv. Durch die Vermeidung von Röntgenstrahlung stellt sie für das gesamte Team eines EP-Labors die Vorgangsweise der Zukunft dar. Ihre Anwendung auch bei linksseitigen Substraten wird derzeit untersucht.

The role of volume status in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: acute kidney injury and outcome

C. Nitsche, L. Sinnhuber, A. Eidenberger, N. Forutan, J. Mascherbauer
Department of Internal Medicine II, Division of Cardiology, Medical University of Vienna

Background Acute kidney injury (AKI) represents a major complication following transcatheter aortic valve replacement (TAVR). Low body fluid levels have been described to predispose for AKI after percutaneous coronary interventions. Conversely, volume overload and cardiac decompensation are cardinal signs indicating the necessity of intervention in patients with valvular heart disease. Systemic fluid status can be easily assessed by bioelectrical impedance spectroscopy (BIS). The impact of fluid status on AKI and outcomes in TAVR is unknown.

Methods Consecutive patients with aortic stenosis scheduled for TAVR underwent systemic fluid status assessment using BIS, serum and urine analysis on the day preceding intervention, and were prospectively followed. Fluid overload (FO) was defined as relative FO of $\geq 7\%$ (Rel. FO = FO/extracellular water $\times 100$). AKI was defined as a > 1.5 -fold and/or > 0.3 mg/dL increase in serum creatinine within 7 days post TAVR compared to baseline. AKI and a composite of death and heart failure hospitalizations were selected as study endpoints. Pearson correlation, binary logistic, Cox regression and Kaplan-Meier analyses were used as statistical methods.

Results 220 consecutive patients (81.1 ± 7.4 years; 46.7% female) with valid BIS data were included. Increased body fluid levels were associated with higher levels of serum creatinine and urine albumine/

creatinine ratios by Pearson correlation analysis ($r = 0.156$ and 0.203 , $p < 0.05$, respectively). AKI was diagnosed in 14.1% ($n = 31/220$), and during follow-up (26.7 ± 22.8 weeks) 18.2% ($n = 40/220$) experienced an event. By multivariate binary logistic regression, the use of low-osmolar contrast medium ($p = 0.000$), increased body mass index ($p = 0.007$), levels of C reactive protein ($p = 0.007$), and post-TAVR pacemaker implantation ($p = 0.016$), but not body fluid levels ($p > 0.05$) were significantly associated with AKI development. Patients with FO or AKI were more likely to experience an event, and subjects suffering from FO+AKI displayed the worst outcomes (log-rank, $p = 0.000$). Also, among all relevant cardiovascular and periprocedural characteristics, FO and AKI ($p = 0.003$ and 0.022 , respectively) had a significant impact on event-free survival by multivariate Cox regression.

Conclusions In TAVR, OH is associated with renal dysfunction. Post-TAVR AKI develops irrespective of volume status and significantly worsens the clinical course, as does the presence of fluid overload. Therefore, BIS-guided pre- and postprocedural decongestion therapy might help to improve outcomes following TAVR.

Klappenerhaltender Aortenwurzelersatz nach Ross-Operation bei Autograft-Aneurysmen

B. Opitz, T. Ratschiller, E. Sames-Dolzer, E. Mair, A. Zierer
Abteilung für Herz-, Gefäß-, Thoraxchirurgie, Johannes-Kepler-Universitätsklinikum Linz

Hintergrund Häufigste Langzeitkomplikation nach der Ross-Operation ist die aneurysmatische Dilatation des pulmonalen Autografts. In vorliegender Studie erfolgte eine retrospektive Analyse aller Ross-Operationen am Johannes-Kepler-Universitätsklinikum mit Fokus auf Reoperationen am Autograft.

Methodik Zwischen 1991 und 2016 erhielten 153 Patienten ($29,6 \pm 16,6$ Jahre; 29,4 % Kinder) eine Ross-Operation mit Implantation des pulmonalen Autografts als freier Wurzelersatz. Das Follow-up ist 98,7 % komplett mit einer mittleren Dauer von $12,2 \pm 5,5$ Jahren.

Ergebnisse Die 30-Tage-Mortalität war 2,0 %. Die echokardiographische Kontrolle bei Entlassung zeigte bei 99,3 % der Patienten keine oder eine nur minimale Aortenklappeninsuffizienz. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 85,4 % nach 20 Jahren. Es trat keine Endokarditis am Autograft auf. Die Freiheit von Reintervention am Autograft lag bei 75,3 % nach 15 Jahren. Die linearisierte Degenerationsrate des Autografts lag bei 2,01 % pro Patientenjahr. Eine Reoperation aufgrund einer aneurysmatischen Dilatation des Autografts war bei 35 Patienten (22,9 %) im Intervall von $11,1 \pm 4,6$ Jahren nach der Ross-Operation erforderlich. Ein klappenerhaltender Aortenwurzelersatz konnte bei 77 % dieser Patienten durchgeführt werden (17 Yacoub und 10 David-Operationen). Die perioperative Mortalität lag bei 0 %. Im Verlauf war bei 3 Patienten nach Yacoub-Operation aufgrund einer hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz ein prothetischer Klappenersatz erforderlich. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up hatten 92 % aller Patienten noch ihre Autograftklappe. Die Freiheit von prothetischem Klappenersatz lag bei 92,1 % nach 15 Jahren.

Schlussfolgerung Durch eine David- oder Yacoub-Operation kann die Autograftklappe bei der Mehrzahl der Patienten mit einem Aneurysma der Neoortenwurzel nach einer Ross-Operation erhalten werden. Diese Reoperationen können mit einer niedrigen Morbidität und Mortalität, einem guten funktionellen Ergebnis und einer geringen Reinterventionsrate durchgeführt werden.

Periinterventionelle Dynamik der kardialen Reizleitung bei transfemoralem Aortenklappenersatz

C. Reiter¹, T. Lambert¹, A. Fellner¹, T. Kirchmair¹, M. Zimmer¹, H. Rohringer¹, M. Grund¹, A. Nahler¹, R. Kneidinger¹, M. Patrasso¹, C. Steinwender^{1,2}
¹Johannes-Kepler-Universitätsklinikum Linz – Interne 1, Kardiologie;
²Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

Hintergrund Der transfemorale Aortenklappenersatz (TAVI) gilt seit Jahren als etablierte Behandlungsoption bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose. Trotz der seit Jahren vorangetriebenen technischen Evolution der am Markt befindlichen Klappenprothesen

ist die Rate an periinterventionellen Reizleitungsstörungen, die eine Herzschrittmacherimplantation erfordern, weiterhin beträchtlich.

Methodik Diesbezüglich wird im Zuge einer noch laufenden prospektiven klinischen Studie an unserer Abteilung bei PatientInnen, die sich einem transfemorale Aortenklappenersatz unterziehen, mittels mobilem EP-System (SJM WorkMate Claris 56 System) die Dynamik der AH-, HV- und QRS-Intervalle während unterschiedlicher Prozedurzeitpunkte ermittelt. Dazu ist eine zusätzliche Punktion einer Femoralvene erforderlich, über die ein His-Katheter eingeführt wird. Des Weiteren erfolgt bis zum dritten postinterventionellen Tag ein kontinuierliches Rhythmusmonitoring. Nach Abschluss der Studie sollen die EKG-Veränderungen mit diversen anatomischen und funktionellen Parametern, die vor Prozedurbeginn erhoben wurden, korreliert werden, um mögliche Prädiktoren für das Auftreten signifikanter Reizleitungsstörungen zu erheben.

Resultate Bis dato wurden 108 Patienten (66 Frauen, 42 Männer) mit einem mittleren Alter von 80,2 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die statische Aufarbeitung der erhobenen Parameter zeigt einen signifikanten Anstieg der infrasisären HV- und QRS-Intervalle sowohl unmittelbar nach Ballondilatation, als auch nach Implantation der Klappenprothese, während die AH-Zeit weitgehend konstant bleibt. Des Weiteren zeigt sich auch an den drei Folgetagen eine signifikante Zunahme der PQ- und QRS-Dauer (Abb. 6, Tab. 3).

Diskussion Soweit anhand der publizierten Studienlage bekannt, sind wir das erste Forschungsteam, welches mittels mobilem EP-System die intraprozeduralen Veränderungen am kardialen Reizleitungssystem während transfemoralem Aortenklappenersatz ermittelt. Bis dato wurde dies lediglich mittels eigenständiger EP-Prozeduren vor bzw. nach dem Eingriff durchgeführt. Die vorzeitige Analyse unserer erhobenen Daten nach Rekrutierung von nunmehr 108 Patienten zeigt eine hochsignifikante Beeinträchtigung der infrasisären Reizleitung durch die mechanische Einwirkung am His-Bündel bzw. dem linken Tawara-Schenkel infolge der Ballondilatation und Klappenimplantation. Da es sich bei den angewandten Prothesen um selbst-expandierende Systeme handelt, könnte die radiale Ausdehnungskraft neben einer möglichen Ödembildung am Myokard die Ursache für die Veränderungen der PQ- und QRS-Dauer an den Folgetagen sein. Deren klinische Relevanz spiegelt sich in verzögert auftretenden höhergradigen AV-Blockierungen wider. Ob sich ein Prädiktor für das Auftreten signifikanter periinterventioneller Reizleitungsstörungen herauskristallisiert, wird sich im Zuge der statischen Aufarbeitung nach Abschluss der Studie zeigen.

Erste Erfahrungen beim Aufbau eines HIS-Bündel-Pacing-Programms

K. Saleh¹, S. Schwarz¹, C. Reiter¹, M. Patrasso¹, R. Kneidinger¹, C. Steinwender^{1,2}

¹Johannes-Kepler-Universitätsklinikum Linz – Interne 1, Kardiologie;

²Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

Einführung Die rechtsventrikuläre Stimulation verursacht je nach Stimulationsanteil und Patientencharakteristika bei bis zu 15 % der Herzschrittmacher-Patienten eine Schrittmacher-induzierte Kardiomyopathie. Als Mechanismus wird die durch die Stimulation bedingte linksventrikuläre Dyssynchronie angegeben. Um diese zu verhindern, wird seit Jahren am Konzept des HIS-Bündel-Pacings (HBP) gearbeitet, bei dem die rechtsventrikuläre Stimulations Elektrode nicht ins Myokard, sondern direkt in das HIS-Bündel geschraubt wird. Damit sollen eine konzentrische Aktivierung der Ventrikel bewirkt und die deletären Folgen der linksventrikulären Dyssynchronie verhindert werden. Die Technik des HBP wurde und wird durch eine

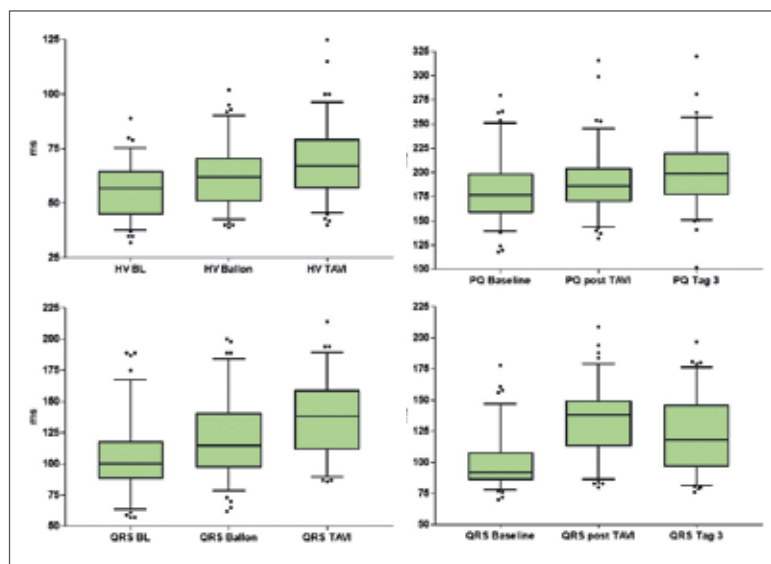


Abbildung 6: C. Reiter, et al.

Tabelle 3: C. Reiter, et al. Intra- bzw. periinterventionelle Dynamik der kardialen Reizleitung.

AH-Intervall (Intraprozedurale EP-Messung)

#1	Baseline	105,4 ± 33,3 ms	
#2	Post Ballondilatation	102,6 ± 29,8 ms	P = 0,178 (#1 vs. #2)
#3	Post Klappenimplantation	104,4 ± 29,4 ms	P = 0,164 (#2 vs. #3)
#4	Prozedurende	105,0 ± 29,6 ms	P = 0,983 (#3 vs. #4) P = 0,723 (#1 vs. #4)

HV-Intervall (Intraprozedurale EP-Messung)

#1	Baseline	56,7 ± 14,8 ms	
#2	Post Ballondilatation	63,2 ± 14,3 ms	P < 0,001 (#1 vs. #2)
#3	Post Klappenimplantation	69,1 ± 16,6 ms	P < 0,001 (#2 vs. #3)
#4	Prozedurende	69,8 ± 16,2 ms	P = 0,230 (#3 vs. #4) P < 0,001 (#1 vs. #4)

QRS-Intervall (Intraprozedurale EP-Messung)

#1	Baseline	105,8 ± 28,4 ms	
#2	Post Ballondilatation	120,8 ± 32,0 ms	P < 0,001 (#1 vs. #2)
#3	Post Klappenimplantation	137,6 ± 32,1 ms	P < 0,001 (#2 vs. #3)
#4	Prozedurende	138,2 ± 32,1 ms	P = 0,681 (#3 vs. #4) P < 0,001 (#1 vs. #4)

PQ-Intervall (12-Kanal-EKG)

#1	Baseline	180,9 ± 32,3 ms	
#2	Post TAVI-Prozedur	190,5 ± 31,5 ms	P < 0,001 (#1 vs. #2)
#3	Postinterventioneller Tag 3	200,6 ± 34,3 ms	P < 0,001 (#2 vs. #3) P < 0,001 (#1 vs. #3)

QRS-Intervall (12-Kanal-EKG)

#1	Baseline	100,1 ± 21,5 ms	
#2	Post TAVI-Prozedur	133,5 ± 27,5 ms	P < 0,001 (#1 vs. #2)
#3	Postinterventioneller Tag 3	122,7 ± 29,5 ms	P < 0,001 (#2 vs. #3) P < 0,001 (#1 vs. #3)

eingeschränkte Steuerbarkeit der Sonden bei der Implantation sowie hohe Reizschwellen des HIS-Bündels im Vergleich zum Myokard erschwert. Mit neuen verfügbaren Tools wie der 4F Schraubelektrode SelectSecure™ Model 3830 mit den entsprechenden Schleusen C315HIS™ oder C304Deflectable™ (Medtronic) kann das HIS-Bündel bei der Implantation leichter erreicht und mit Reizschwellen unter 2,5 V stimuliert werden. Mit dieser Technologie wurde an unserer Institution ein HBP-Programm initiiert.

Ziel dieser Analyse ist es, die Ergebnisse der ersten eigenen Serie von Patienten (P) mit HBP in Hinblick auf Machbarkeit und Sicherheit zu beleuchten.

Methoden Eingeschlossen wurden nur P mit Sick-Sinus-Syndrom und niedrigem Wenckebach-Punkt bei der atrialen Stimulation,

um Erfahrungen mit der neuen ventrikulären Sondenposition bei nicht Schrittmacher-abhängigen P zu sammeln. Mit der Helix der SelectSecure™-Elektrode in einer Schleuse wurde dabei mittels kleiner Bewegungen die HIS-Region gemappt, bis am Analysiergerät und einer Elektrophysiologie-Messeinheit ein eindeutiges HIS-Signal nachweisbar war. Dann wurde die Elektrode durch Einschrauben fixiert, die Schleuse in den Vorhof zurückgezogen und die Sensing- und Reizschwellenwerte ermittelt. Waren diese akzeptabel (Impedanz 400–2000 Ohm, Sensing >2 mV, Reizschwelle < 2,5 V@1,0 ms), wurde eine Reizschwelle mit entsprechender Sicherheits-Marge programmiert. Anhand der Breite der stimulierten QRS-Komplexe wurde das Ergebnis als (1) selektives HBP: QRS-Komplexe ident zu denen bei AV-Eigenüberleitung bzw. als (2) para-HBP: QRS-Komplexe breiter als bei AV-Eigenüberleitung definiert.

Sämtliche Prozeduren wurden von einem sehr erfahrenen Implantateur über einen linksseitigen Zugang durchgeführt. Es wurden die Prozedurdauer, Durchleuchtungszeit und periprozeduralen Komplikationen sowie die elektrischen Parameter und klinischen Ereignisse im Follow-up erfasst.

Ergebnisse Von Mai bis inklusive Dezember 2018 wurden 8 P (5 weiblich, mittleres Alter 72 ± 8 Jahre) in die prospektive Beobachtung eingeschlossen. Bei allen P gelang es, ein HIS-Potenzial abzuleiten und die Elektrode an dieser Stelle einzuschrauben. Eine stabile Reizschwel-

le < 2,5 V@1,0ms wurde bei 4 P (50 %) gesehen, während bei den anderen 4 P nach erfolglosen HBP-Versuchen eine septale rechtsventrikuläre Position mit jeweils guten Parametern gewählt wurde. Die mittlere Prozedurdauer betrug 115 ± 32 min, die Durchleuchtungszeit 19 ± 10 min. Bei den 4 P mit HBP waren die mittleren elektrischen Messwerte bei der Implantation: Reizschwelle $1,65 \text{ V@1,0ms}$, Impedanz $728 \pm 164 \Omega$, Sensing $7,4 \pm 2,7 \text{ mV}$. Der programmierte ventrikuläre Output war bei allen 4 P mit HBP jeweils $3,5 \text{ V@0,4ms}$ und führte bei 3 P (75 %) zu selektivem HBP und bei 1 P (25 %) zu para-HBP. Es traten keine peri- oder postinterventionellen Komplikationen – insbesondere keine Sondendislokationen – auf. Bei allen P wurde ein 3-Monats-Follow-up durchgeführt, das stabile elektrische Messwerte (im Trend sinkende Reizschwellen) und keine Komplikationen ergab.

Schlussfolgerungen Der Aufbau eines HBP-Programms erfordert neben einer großen Implantations-Expertise sorgfältige Vorbereitung, Material-Know-how und Geduld während der Prozeduren. Die HIS-Region ist über einen linksseitigen Zugang mit den beschriebenen Devices und Techniken gut erreichbar. Limitierend für das Erzielen eines anhaltenden selektiven HBP scheint weniger die Stabilität der Elektroden-Fixation als das Erreichen einer ausreichend niedrigen Reizschwelle zu sein. Die Ergebnisse der ersten Implantationen und vor allem das Potential des HBP rechtfertigen fortgesetzte Bemühungen in Richtung dieser Implantationstechnik.

Autorenverzeichnis (nur Erstautoren)

A	F	K	O
Ablinger G. 319	Fellner A. 317, 322	Kuzdas-Sallaberger M. 324	Opitz B. 325
Auer J. 319			
B	H	L	R
Bartko P. 320	Hassel A. W. 322	Lambert T. 318, 324	Reiter C. 325
Blessberger H. 321	Hauer B. 322	Lang D. 324	
	Höfer K. 317	N	S
D	Horner A. 323	Nahler A. 324	Saleh K. 326
Doppler C. 318	Hrncic D. 323	Nitsche C. 325	Spinka G. 318

Fachkurzinformation zum Insertat auf Seite 335 und zum Text auf Seite 347

Vastarel 35 mg – Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidindihydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE: Tabletten-Kern:** Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose 4000, Povidon, wasserfreies, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, **Tabletten-Überzug:** Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht. Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance [30–60] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). **WARNHINWEISE:** Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spitalweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN:** **SCHWANGERSCHAFT:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT:** **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN:** Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. **Selten:** Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. **Nicht bekannt:** Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-leg-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Vertigo, Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angio-ödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB15 **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 – 0, Fax: 01 524 39 99 – 9, E-Mail: office@at.netgrs.com **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig.

***Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Schwangerschaft und Stillzeit, Fertilität, Nebenwirkungen, Überdosierung sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Oktober 2017**



Safety and Efficacy of Cardiac Shockwave Therapy in Patients undergoing CABG surgery

F. Nägele¹, L. Pölzl¹, J. Hirsch¹, M. Graber¹, D. Lobenwein¹, M. Mitrovic², A. Mayr³, M. Theurl⁴, M. Schreinlechner⁴, M. Pamminer³, C. Dorfmueller⁵, M. Grimm¹, C. Gollmann-Tepeköylü¹, J. Holfeld¹

¹University Clinic of Cardiac Surgery, Medical University of Innsbruck; ²Clinical Trial Center, Medical University of Innsbruck; ³University Clinic of Radiology, Medical University of Innsbruck; ⁴University Clinic of Internal Medicine III, Medical University of Innsbruck; ⁵Heart Regeneration Technologies GmbH, Innsbruck, Austria

■ Introduction

Despite of modern revascularization techniques, coronary artery disease (CAD) remains a severe socio-economic burden as it still accounts for the majority of chronic heart failure patients not only in industrialized nations but worldwide. Ischemic heart disease and subsequently, chronic heart failure is the number one cause of death worldwide and has risen from 6.5 Mio per year in 2000 to nearly 9 Mio per year in 2016 [1]. 5-year mortality rates are as high as 50%, even with modern drug and device therapy [2]. Numerous studies, across a range of modalities, have clearly shown that most patients with ischemic heart disease suffer from reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF). In general, transmural infarction accounts for this myocardial dysfunction as contractile myocardium is replaced by fibrotic scar tissue upon coronary artery obstruction. Not all patients who are suffering from HFrEF have clinical or imaging evidence of acute infarction, and function is commonly impaired in myocardial segments that still show preserved metabolic activity surrounding the fibrotic area. These peri-infarction zones are also known as “hibernating myocardium”. Shahbudin Rahimtoola was the first to describe the theory of an adaptive functional down-regulation of ischemic myocardium to reduce oxygen demand and thereby prevent myocyte necrosis, namely hibernation,

in 1985 [3]. Three decades later, this attractive pathophysiological target in heart failure of dysfunctional myocardium that could be “switched back on” to reverse this fatal disease remains to be fully exhausted. Currently available therapeutic options, including (stem) cell therapy, gene therapy, cellular reprogramming, or tissue engineering, remain purely experimental.

Further, it has been discovered that some pioneering stem cell trials have unexplained discrepancies that drive doubt over their validity. In a systemic exploration, it could even be shown that clinical studies with progressively higher effects on ejection fraction upon stem cell therapy tend to show gradually more discrepancies [4]. Thus, there is an urgent clinical need for new options to target hibernating myocardium and thereby alleviate the symptoms, progression, mortality, and cost of heart failure (Fig. 1–3).

■ Shock wave therapy

Shockwaves are naturally occurring, specific types of sound pressure waves initiated by a sudden release of energy, e.g. thunder when lightning. For more than 30 years, shockwaves are used in clinical routine to disintegrate kidney stones, a procedure called lithotripsy. At low energy levels shockwaves

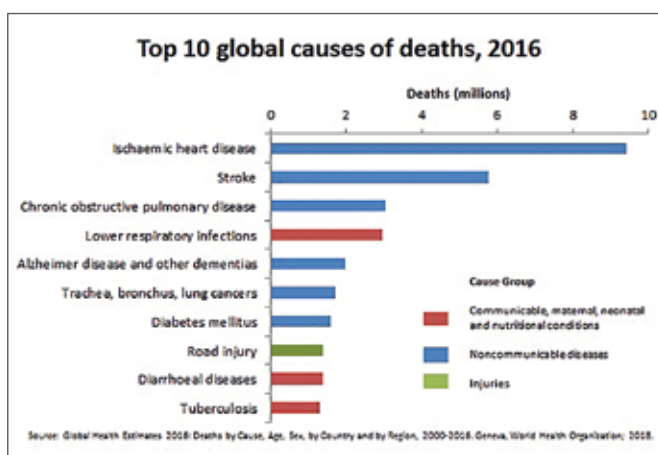


Figure 1. Top 10 global causes of death (WHO 2016). From [1], Creative Commons licence CC-BY-NC-SA 3.0 IGO.

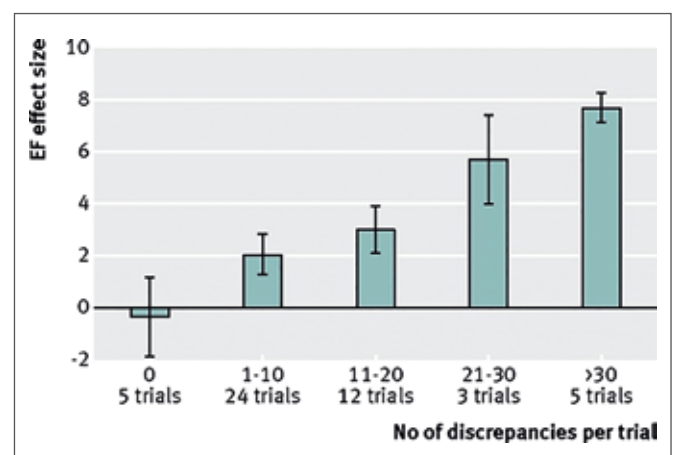


Figure 2. Discrepancy count is related to effect size in bone marrow stem cell therapy trials. From [4], Creative Commons licence CC-BY-NC.

were shown to have a regenerative effect on non-healing bone fractures, chronic tendon pathologies (e.g. tendonitis calcarea and heel spur) as well as in wound healing disturbances [5]. In some orthopedic and traumatologic indications shockwave therapy is considered the gold standard for treatment and in part reimbursed by public health insurance.

Although impressive effects of shockwave therapy were shown in numerous clinical trials and the indications in the daily clinical routine were continuously broadened, the underlying working mechanism remained largely unknown. Our group started working on elucidating the mechanisms of those regenerative effects with a particular interest in cardiac regeneration already in 2005. Numerous pre-clinical experiments in small and large animals showed encouraging results [6–8].

In animal models of acute and chronic ischemia shockwave therapy was shown to exert a marked improvement of left ventricular ejection fraction [7, 8]. An increased number of capillaries and arterioles within the hibernating myocardium was found as well as upregulation of pivotal angiogenic growth factors, such as VEGF and PlGF [8, 9]. Besides the outgrowth from existing vessels (angiogenesis) even de-novo vessel formation from endothelial progenitor cells recruited from bone marrow could be observed [8]. Ongoing studies further show a clear hint that transdifferentiation of cardiac fibroblasts towards endothelial cells may as well be involved.

The translation of the physical stimulus of shockwaves to a biological signal (“mechanotransduction”) is induced by a mechanical release of specific microvesicles from treated cells [6]. These so-called Exosomes carry proteins, enzymes, amino acids and other substances that lead to a stimulation of Toll-like receptor 3 (Tlr3). This receptor is part of the innate immune system and its signaling leads to the release of inflammatory cytokines which via the Akt/ERK pathway stimulate angiogenesis and vasculogenesis. The effect of shockwave therapy is completely abolished in mice lacking Toll-like receptor 3 (Tlr3^{-/-}) [10].

The fact that shockwaves indirectly stimulate a highly conserved innate immune receptor may explain why this new therapy is extremely powerful and at the same time shows no side-effects. In contrast to (stem) cell or gene therapy approaches shockwave therapy stimulates endogenous effects without adding or applying any foreign agent to the organism (Fig. 4, 5).

■ CAST-Trial

The mentioned preclinical findings provided the basis for translation into a clinical setting. In a first-in-man pilot study, ten patients with severe left ventricular dysfunction due to a post-infarctional transmural scar and an indication for CABG were treated with direct epicardial SWT in addition to standard CABG surgery. Direct cardiac shock wave therapy could successfully be performed in all patients. There were no severe side effects observed neither upon treatment

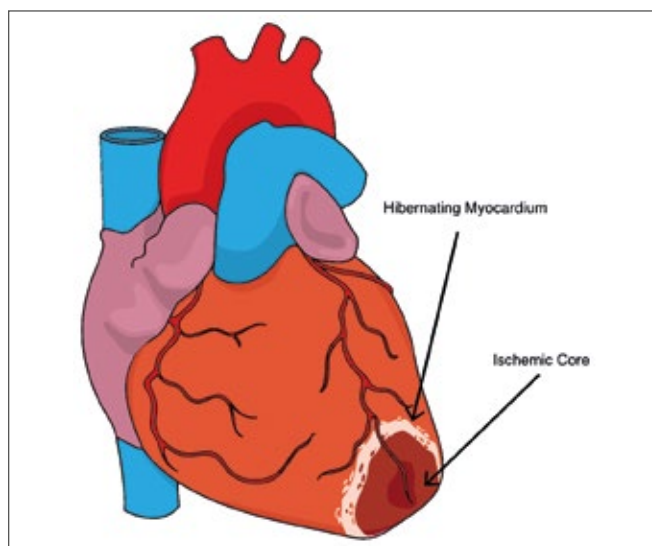


Figure 3. Hibernating myocardium shows reduced blood flow and contractile dysfunction, in the absence of acute ischemia or significant fibrosis. © J. Holfeld.

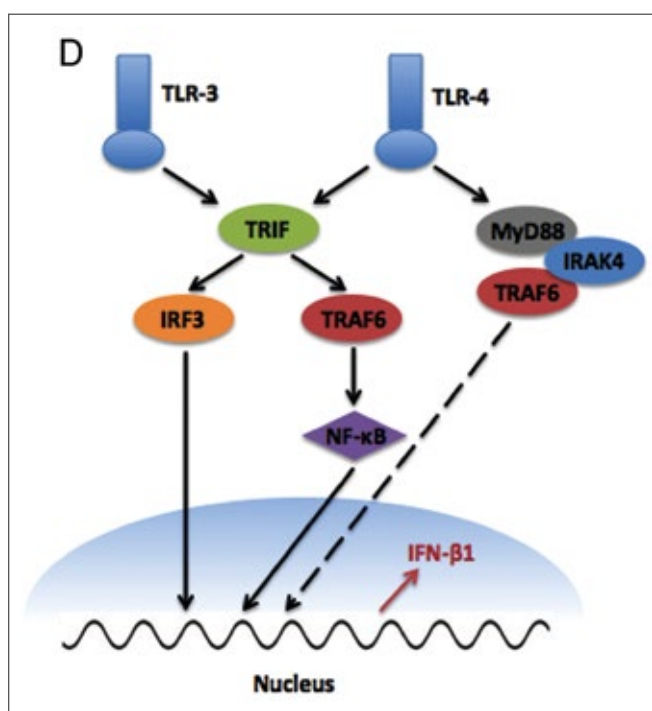


Figure 4. TLR3 and TLR4 signalling pathways both involve TRIF. TLR3 involves IRF3 and TRAF6, while TLR4 acts via MyD88 signalling as well. From [10], by permission of Oxford University Press.

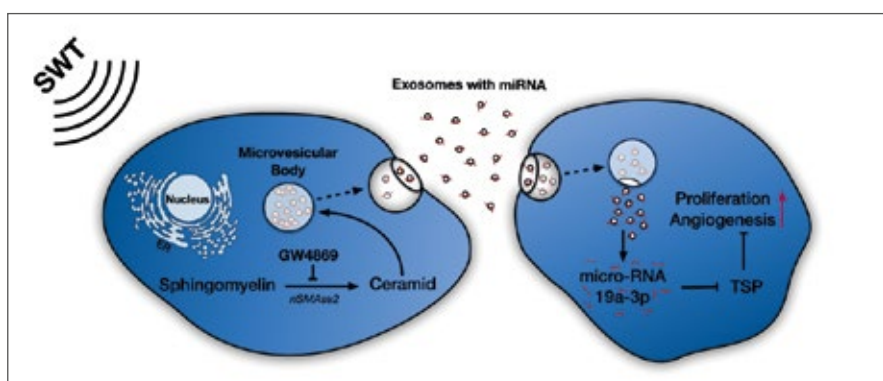


Figure 5. Suggested mechanism of angiogenic SWT effects. From [6], by permission of Oxford University Press.

(intraoperative arrhythmias, cardiac hematoma formation, lacerations with causal relation to shock wave therapy), nor in the six-month follow-up period. Hence, this first-in-men application proved safety and feasibility of the new therapy and the underlying medical device (study unpublished). We therefore hypothesized that direct cardiac SWT is a safe and feasible adjunctive therapy to CABG, in particular for patients with large areas of dysfunctional myocardium due to ischemia. Up to date, no published data on direct cardiac SWT in humans exist. The CAST trial (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03859466) is a prospective, single-blind, randomized controlled, single-center study assessing the efficacy and safety of cardiac shockwave therapy adjunctive to CABG. 80 male or female patients above 21 and under 80 years of age with reduced left ventricular function ($LVEF \leq 40\%$) and regional left ventricular wall motion abnormalities undergoing primary



Figure 6. Intra-operative shockwave therapy during coronary artery bypass surgery. Saline is used as a coupling medium between the shockwave applicator and the myocardium.

CABG are randomly assigned in a 1:1 ratio to receive additional cardiac SWT (intervention group; 40 patients) or CABG surgery alone (control group; 40 patients).

The CAST trial is a monocenter, prospective, randomized controlled, single-blind study.

The following null-hypothesis will be tested: There will be no difference in LVEF between the two study groups one year after treatment.

Alternative hypothesis: There will be a significant increase of the primary endpoint LVEF in the shockwave group compared to the control group one year after treatment.

Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
- Male or female patients above 21 and under 80 years of age undergoing primary coronary artery bypass grafting. - Patients have to present with reduced left ventricular function defined as $LVEF \leq 40\%$. - Patients have to present with regional left ventricular wall motion abnormalities. - Patients have to give written informed consent to participate in the study.	- Significant concomitant aortic valve disease in need of surgical treatment (except significant aortic valve disease not detected in preoperative cardiac ultrasound that is detected intra-operatively). - Serious radiographic contrast allergy. - Patients in cardiogenic shock. - Patients with a contraindication for cardiac MRI. - History of significant ventricular arrhythmias, except arrhythmias associated with MI. - Present co-morbidity which reduces life expectancy to less than 1 year. - Presence of ventricular thrombus. - Presence of a cardiac tumor. - Pregnancy.

The duration of the planned recruitment phase consists of 24 months. The Study will end 12 months after inclusion of the last patient. The duration of SWT for each patient is approximately 15 minutes (Fig. 6)

Conclusion

Currently, there is no therapeutic treatment option for chronic heart failure available. Doubts over stem cell therapies are increasing and further strategies remain purely experimental e.g. gene therapy. Shockwave therapy has been in medical routine use for over 30 years and is tested in millions of patients with various indications. It is proven to be safe and does not cause any (long-term) side effects. Our study group was able to elucidate

in-vitro mechanistic data, necessary to perform small animal mechanistic and efficacy studies which were then expanded to large animal efficacy and feasibility studies. A first-in men clinical pilot trial of cardiac shockwave therapy adjunctive to CABG surgery has already been successfully performed. In the currently ongoing CAST-trial we are evaluating on safety and feasibility of cardiac shockwave therapy in a monocenter RCT fashion.

www.cast-trial.com

References:

1. WHO. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (2018) (last seen 28.10.2019).
2. Ryan MJ, Perera D. Identifying and managing hibernating myocardium: What's new and what remains unknown? *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15: 214–23.
3. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211–21.
4. Nowbar AN, et al. Discrepancies in autologous bone marrow stem cell trials and enhancement of ejection fraction (DAMASCENE): weighted regression and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2688.
5. Schaden W, et al. Extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) – First choice treatment of fracture non-unions? *Int J Surg* 2015; 24: 179–83.
6. Gollmann-Tepeköylü C, et al. miR-19a-3p containing exosomes improve function of ischaemic myocardium upon shock wave therapy. *Cardiovasc Res* 2019; [E-pub ahead of print].
7. Tepeköylü C, et al. Shockwaves prevent from heart failure after acute myocardial ischaemia via RNA/protein complexes. *J Cell Mol Med* 2017; 21: 791–801.
8. Gollmann-Tepeköylü C, et al. Shock wave therapy improves cardiac function in a model of chronic ischemic heart failure: Evidence for a mechanism involving vegf signaling and the extracellular matrix. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e010025.
9. Holfeld J, et al. Epicardial shock-wave therapy improves ventricular function in a porcine model of ischaemic heart disease. *J Tissue Eng Regen Med* 2016; 10: 1057–64.
10. Holfeld, J. et al. Toll-like receptor 3 signalling mediates angiogenic response upon shock wave treatment of ischaemic muscle. *Cardiovasc Res* 2016; 109: 331–43.

Correspondence to:

Johannes Holfeld, MD

University Clinic of Cardiac Surgery, Medical University of Innsbruck

Innrain 52, 6020 Innsbruck, Austria

e-mail: Johannes.holfeld@i-med.ac.at

Xarelto®. Maßgeschneiderter Schutz für Ihre kardiovaskulären Patienten*

Schlaganfall-Prophylaxe
bei nv VHF²Tiefe Venen-
Thrombose³Lungenembolie³ACS mit erhöhten
kardialen
Biomarkern^{4**}Koronare
Herzkrankheit^{1,**}Symptomatische
periphere arterielle
Verschlusskrankheit^{1,**}
Xarelto®
rivaroxaban

* nv VHF: Prophylaxe v. Schlaganfällen und system. Embolien bei erwachsenen Patienten m. nicht valvulärem Vorhofflimmern. ACS: Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten n. einem akuten Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern zusätzlich zu ASS+/- Clopidogrel oder Ticlopidin. KHK/pAVK: Zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse in Kombination mit Acetylsalicylsäure. ** Indikationen derzeit nicht rückerstattungsfähig

1. Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten m. koronarer Herzkrankung (KHK) od. symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse, zusätzl. eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) 2. Prophylaxe v. Schlaganfällen und system. Embolien bei erwachsenen Patienten m. nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem od. mehreren Risikofaktoren wie kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 J., Diab.mell., vorherigem Schlaganfall od.transitorischer ischämischer Attacke i. d. Anamnese 3. Behandlung v. Tiefen Venen-Thrombosen (TVT) und Sekundär-Prophylaxe v. TVT und LE bei erwachsenen Patienten. Behandlung v. Lungenembolien (LE) und Sekundär-Prophylaxe v. TVT und LE bei erwachsenen Patienten. Nicht empfohlen bei Patienten m. einer LE, die hämodynamisch instabil sind od. eine Thrombolyse od. pulmonale Embolektomie benötigen 4. ACS: Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten n. einem akuten Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern zusätzlich zu ASS+/- Clopidogrel oder Ticlopidin

Sympathektomie als Bailout-Therapie bei elektrischem Sturm

M. Manninger-Wünscher¹, A. Maier², C. Theuermann³, E. Bisping¹, P. Lercher¹, G. Prenner¹, U. Rohrer¹, M. Sereinigg¹, F.-M. Smolle-Jüttner², W. Toller³, A. Zirlik¹, D. Scherr¹

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, der ²Klinischen Abteilung für Thoraxchirurgie und Hyperbare Chirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, und der ³Klinischen Abteilung für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgische Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz

Fallbericht

Ein 79-jähriger Patient mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie erhielt 2011 aufgrund einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie und symptomatischer Herzinsuffizienz mit Linkschenkelblock zur Primärprävention des plötzlichen Herztods ein CRT-D-Aggregat.

Im November 2017 wurde der Patient aufgrund eines elektrischen Sturms bei inzessanter Kammertachykardie stationär an unserer Abteilung aufgenommen (Abb. 1). Es erfolgte ein Elektrolytausgleich, die Einleitung einer Amiodaron-Therapie

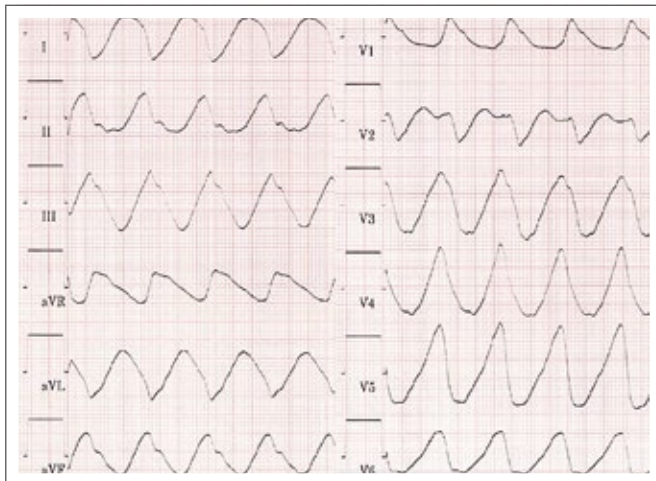


Abbildung 1: 12-Kanal-EKG der Kammertachykardie. Das EKG zeigt eine inferiore Achse (positiv in II, III, aVF) sowie eine Transition in V3.

und die vorbestehende Beta-Blocker-Therapie wurde gesteigert. Eine Katheterablation lehnte der Patient nach eingehender Aufklärung zu diesem Zeitpunkt ab. Nach 2 weiteren stationären Aufnahmen innerhalb von 2 Monaten bei neuerlichem elektrischem Sturm stimmte der Patient nun einer elektrophysiologischen Untersuchung und endokardialen Ablationstherapie zu. Das Substrat-Mapping zeigte von endokardial allerdings keine ausgedehnten Narben, keinen kritischen Isthmus und lediglich fraktionierte Signale linksventrikulär in diesen Bereichen: infero-basal, lateral-basal und mitt-anterior. Dort erfolgte die Substratmodifikation, die klinische Kammertachykardie war jedoch mittels programmierter Stimulation weiterhin induzierbar. Vier Tage später zeigte sich ein neuerlicher elektrischer Sturm und der Patient stimmte einer erweiterten invasiven Therapie mit epikardialer Ablation zu. Im epikardialen Mapping des linken Ventrikels zeigten sich lateral-basal Niedervoltagebereiche, ein Pacemap in diesem Bereich zeigte ein gutes Match. In diesem Bereich wurde eine Ablationslinie gezogen, die klinische Kammertachykardie war daraufhin nicht mehr induzierbar (Abb. 2).

Nach 12 Tagen zeigte sich ein neuerlicher elektrischer Sturm mit inzessanter Kammertachykardie mit anderer Morphe und Zykluslänge als zuvor und 5 adäquaten Schocks innerhalb von 8 Stunden. Ein palliatives Management der Arrhythmien wurde diskutiert, aber durch den Patienten und seiner Familie nach letzten therapeutischen Optionen gesucht. Es erfolgte die endotracheale Intubation und Allgemeinanästhesie mit transientem stabilisierendem Effekt.

Als Bailout-Therapie wurde daher die endoskopische thorakale bilaterale Sympathektomie gewählt und 3 Tage später erfolg-

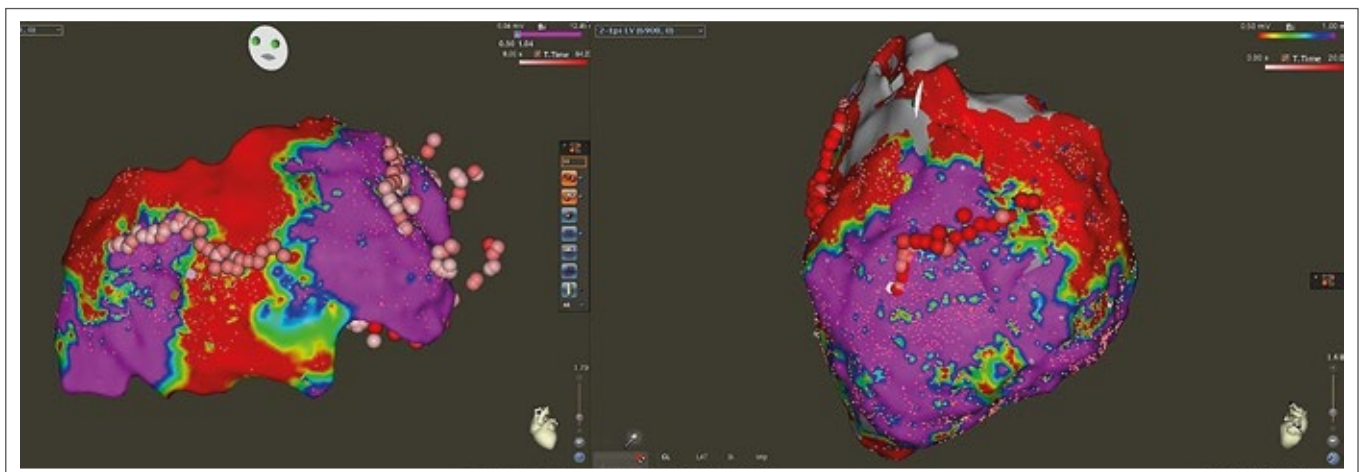


Abbildung 2: Epikardiales Mapping des linken Ventrikels. **Links:** modifizierte Ansicht in links lateral; **rechts:** modifizierte Ansicht in LAO. Normale Voltage zeigt sich in violett, Narbenareale in rot (Voltage-Cutoff 0,05 mV). Basolateral wurde eine Ablationslinie gesetzt.

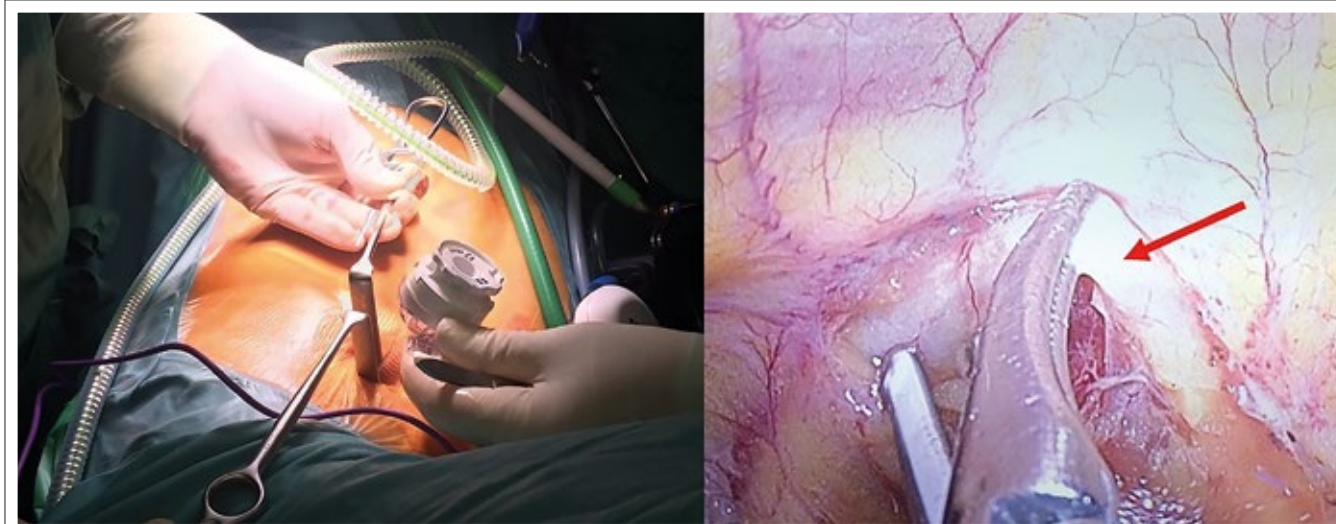


Abbildung 3: Sympathektomie. **Links:** thorakoskopischer Zugang; **rechts:** Darstellung des N. sympathicus vor segmentaler Resektion (roter Pfeil).

reich durchgeführt. Die Operationsdauer betrug 41 Minuten (Abb. 3). Der Patient entwickelte postoperativ einen Hämatothorax, der drainiert werden musste. Zwei Wochen später konnte der Patient nach Hause entlassen werden. Er blieb für 4 Monate arrhythmiefrei, verstarb jedoch nach 6 Monaten aufgrund der terminalen Herzinsuffizienz.

■ Diskussion

Der elektrische Sturm ist bei Patienten mit implantiertem Kardioverter-Defibrillator (ICD) definiert als 3 oder mehr abgegebene appropriate Therapien bei ventrikulären Arrhythmien innerhalb von 24 Stunden [1]. Die Wahrscheinlichkeit, einen elektrischen Sturm zu erleiden, liegt bei ICD-Trägern zwischen 2 und 10 % pro Jahr, zumeist ist die zugrunde liegende Arrhythmie eine Kammertachykardie [2]. In der MADIT-II-Studie war bei Patienten mit elektrischem Sturm die Mortalität um das 17,8-Fache erhöht [3].

Die therapeutischen Optionen im elektrischen Sturm beinhalten medikamentöse antiarrhythmische Therapie, Sedierung, Overdrive-Pacing und Katheterablation [4–6].

Für Fälle, in denen die Katheterablation ohne Erfolg bleibt, wurden in der Vergangenheit Fallberichte, Fallserien und kleine retrospektive Studien zur Stellatumblockade, renalen Denervation, stereotaktischen Bestrahlung und Herztransplantation vorgestellt [7–9].

In einer Fallserie mit 121 Patienten mit therapierefraktärem elektrischem Sturm, die zwischen 2009 und 2016 in 5 internationalen Zentren mittels linker oder bilateraler Sympathektomie behandelt wurden, konnte gezeigt werden, dass vor allem die bilaterale Sympathektomie Rezidive von Kammertachykardien und ICD-Schocks reduziert [10]. Auf Basis dieser Daten erfolgte beim oben beschriebenen Patienten die österreichweit erste Behandlung dieser Art. Diese erwies sich als antiarrhythmisch erfolgreich, konnte aber nicht den Tod im Rahmen der Grunderkrankungen verhindern.

■ Konklusion

Die endoskopische thorakale Sympathektomie nach ineffektiver endo- und epikardialer Ablation zeigt im elektrischen Sturm ein gutes Kurzzeit-Outcome und kann eine Therapieoption für selektierte Patienten sein.

Literatur:

1. Israel CW, Barold SS. Electrical storm in patients with an implanted defibrillator: a matter of definition. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007; 12: 375–82.
2. Credner SC, Klingenberg T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1909–15.
3. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1395–402.
4. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *Eur Heart J* 2015; 36: 2757–9.
5. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1677–749.
6. Haegeli LM, Della Bella P, Bruckhorst CB. Management of a patient with electrical storm: role of epicardial catheter ablation. *Circulation* 2016; 133: 672–6.
7. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, Mucic S, Lang A, et al. Noninvasive cardiac radiation for ablation of ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2017; 377: 2325–36.
8. Remo BF, Preminger M, Bradfield J, Mittal S, Boyle N, et al. Safety and efficacy of renal denervation as a novel treatment of ventricular tachycardia storm in patients with cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2014; 11: 541–6.
9. Meng L, Tseng CH, Shivkumar K, Ajjola O. Efficacy of stellate ganglion blockade in managing electrical storm: a systematic review. *JACC Clin Electrophysiol* 2017; 3: 942–9.
10. Vaseghi M, Barwad P, Malavassi Corrales FJ, Tandri H, Mathuria N, et al. Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 3070–80.

Korrespondenzadresse:

Assoz.-Prof. PD Dr. Daniel Scherr
LKH Universitätsklinikum Graz
Universitätsklinik für Innere Medizin
Abteilung für Kardiologie
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: daniel.scherr@medunigraz.at

Schrittmacher-EKG: Palpitationen bei Belastung

M. Nürnberg

Bei einer 67-jährigen Patientin wurde im Rahmen einer internistischen Routinekontrolle ein AV-Block III° mit schlanke-m Ersatzrhythmus diagnostiziert. Nach den aktuellen ESC-Guidelines 2013 wurde trotz subjektiver Beschwerdefreiheit bei einer Klasse-I-Indikation eine Schrittmacher-Implantation empfohlen und in einer auswärtigen Klinik durchgeführt (Etrinsa 6 DR MRI, Biotronik).

Wegen Palpitationen bei Belastung suchte die Patientin unsere Ambulanz auf. Die Messwerte (Sensing und Reizschwelle) atrial und ventrikulär waren regelrecht, es bestand ein ventrikulärer Stimulationsanteil von 100 %, im Speicher keine atrialen oder ventrikulären Tachyarrhythmien. Die obere Grenzfrequenz der körperlich aktiven Patientin wurde auf 150/min programmiert, eine Optimierung der AV-Zeit (AV sense

100 ms) aufgrund der Koglek-Formel und echokardiographisch durchgeführt.

Ein Kontrolltermin für eine Ergometrie wurde vereinbart. Die Patientin gab zwar eine verbesserte Leistungsfähigkeit an, die Palpitationen waren jedoch weiterhin vorhanden und unangenehm.

Im EKG der Ergometrie (Brustwandableitungen V₁–V₆) zeigte sich folgendes Verhalten, welches mit der klinischen Symptomatik korrelierte (Abb. 1):

Auffallend ist einerseits eine Verlängerung der AV-Zeit, ein plötzlicher ventrikulärer Frequenzabfall, andererseits eine intermittierende atriale Stimulation.

Die AV-Verlängerung ist durch das AV-Management zu erklären, bei Biotronik als IRSplus (AV-Scan-Hysterese) bezeichnet.

Nach 180 ventrikulär stimulierten Ereignissen wird für 5 Intervalle die AV-Zeit auf 400 (stimuliert)/350 (wahrgenommen) ms verlängert, danach bei fehlender eigener Überleitung wieder auf den optimierten Wert verkürzt (Abb. 2).

Bei einer Frequenz vom 60/min startet die AV-Verlängerung alle 3 Minuten, bei zunehmender Herzfrequenz früher. Bedingt durch die kürzere Zykluslänge bei zunehmender Frequenz bei gleichbleibend verlängertem AV-Intervall auf 350/400ms fallen die Sinus-P-Wellen in die Refraktärzeit (PVARB) und es wird daher atrial stimuliert.

Das während der Ergometrie über Telemetrie mitlaufende intrakardiale EKG bestätigt dieses Verhalten des Schrittmachers mit atrialer Stimulation bei davor in der Refraktärzeit wahrgenommener P-Welle (Abb. 3).



Abbildung 1: Ergometrie-EKG bei 50 W Belastung mit klinischer Symptomatik durch plötzlichen Frequenzsprung.

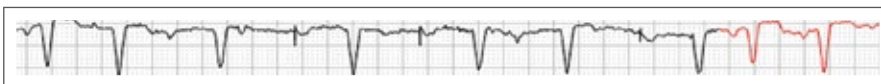


Abbildung 2: Detail des Ergometrie-EKGs (siehe Text)

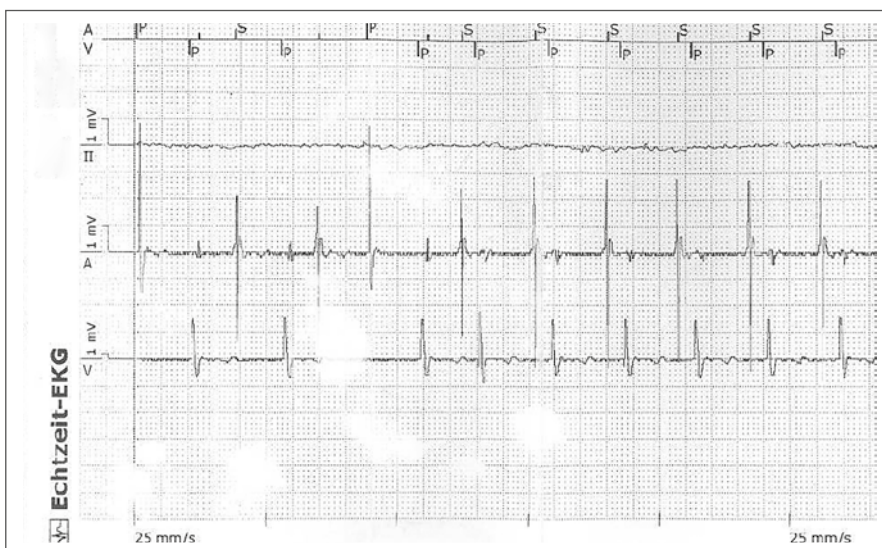


Abbildung 3: Intrakardiales EKG über Telemetrie während Ergometrie. Die 2. P-Welle des tachykarden SR fällt durch die AV-Verlängerung in die Refraktärzeit und führt daher zum 2:1-Blockverhalten durch Überschreiten der oberen Grenzfrequenz (TARP = AV + PVARB).

Seit Umprogrammierung auf die optimierte AV-Zeit ohne AV-Scan-Hysterese ist die Patientin komplett beschwerdefrei und körperlich gut belastbar.

Fazit

Der Schrittmacher funktionierte regelrecht und so, wie er programmiert wurde. Die Programmierung war für die zugrundeliegende Leitungsstörung nicht adäquat.

Dieser Fallbericht zeigt die Notwendigkeit der individuellen optimalen SM-Programmierung – nicht nur bei körperlich aktiven jüngeren Patienten. So sinnvoll und gut das AV-Management auch ist, um eine unnötige ventrikuläre Stimulation zu verhindern oder zu reduzieren, so unabdingbar ist auch das Wissen um den Reaktionsmechanismus der einzelnen Programmieroptionen, die sehr firmenindividuell sind. Die zugrundeliegende Reizleitungsstörung/Reizbildungsstörung sollte in die Entscheidung, ob und welche Form des AV-Managements gewählt wird, einfließen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Michael Nürnberg

Leiter der Device-Therapie (SM/ICD/CRT)

3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin

Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: michael.nuernberg@wienkav.at

VASTAREL® 35mg

1-0-1'

Für Ihre Angina pectoris Patienten



Mehr Energie fürs Herz!

Leistungssteigerung die andere gerne hätten...²

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



Grüne Box
kassenfrei

ESC GUIDELINES

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
empfiehlt Vastarel®

2013

Management of stable coronary artery disease⁴

2016

Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure⁵

1 Fachinformation Vastarel, Stand 10.2017.

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

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

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

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

Rechtsatrialer Thrombus nach Implantation eines Port-a-Cath

W. Weihs

Aus dem Echolabor des LKH Graz II, Standort West



Anamnese

Eine 63-jährige Patientin wird von der pulmologischen Ambulanz zur kardiologischen Abklärung zugewiesen. Sie ist wegen eines atypischen Karzinoids der Lunge rechts T2bN0M1c mit multiplen Metastasen (Knochen, Leber, Milz) in Behandlung. Im Vorfeld wurden bereits 2 Polychemotherapien (mit palliativem Ansatz) bei liegendem Port-a-Cath durchgeführt. Aufgrund zunehmender Schmerzen im Bereich der rechten Schulter wird ein Thorax-CT veranlasst, in welchem eine Raumforderung im rechten Vorhof diagnostiziert wird. Aus diesem Grund wird die Patientin zur transthorakalen Echokardiographie zugewiesen.

Als Begleiterkrankungen liegen eine arterielle Hypertonie, eine zentrale Schlafapnoe, ein Morbus Scheuermann sowie ein Restless-Leg-Syndrom vor.

Echokardiographie

In der transthorakalen Echokardiographie finden sich normale Dimensionen der Ventrikel und Vorhöfe. Die globale systolische Linksventrikelfunktion ist visuell gut, eine regionale Beurteilung ist aufgrund der mäßigen Schallqualität nicht mit Sicherheit möglich. Soweit einsehbar, sind die Klappen sowohl morphologisch als auch funktionell unauffällig. Es zeigt sich eine Separation von Peri- und Epikard, in erster Linie einem kleinen Perikarderguss entsprechend. Im apikalen Vierkammerblick stellt sich eine Raumforderung im rechten Vorhof

dar, welche in der Diastole in den rechten Ventrikel prolapiert (Abb. 1). Eine exakte Beurteilung, insbesondere des Ursprungs der Raumforderung, gelingt bei der transthorakalen Untersuchung nicht. Anhand der subkostalen Schnitte lässt sich zumindest ein Einwachsen einer Raumforderung über die Vena cava inferior ausschließen (Abb. 2). Aufgrund der eingeschränkten transthorakalen Beurteilbarkeit wird eine transösophageale Echokardiographie veranlasst.

In der transösophagealen Echokardiographie kann die Raumforderung klar abgegrenzt und hinsichtlich der Größe beurteilt werden (Abb. 3). Es zeigt sich, dass der Ursprung der Raumforderung nicht im rechten Vorhof, sondern in der Vena cava superior liegt. Es lässt sich ein eindeutiger Zusammenhang mit der ebendort befindlichen Spitze des Port-a-Caths herstellen (Abb. 4). Die dreidimensionale Rekonstruktion ist bei der räumlichen Orientierung der Raumforderung sehr hilfreich (Abb. 5).

Verlauf

Aufgrund der vorliegenden Befunde, insbesondere der transösophagealen Echokardiographie sowie der Anamnese, gehen wir von einem Thrombus an der Spitze des Port-a-Cath aus. Als Differenzialdiagnose käme eine Tumorabsiedelung in Frage. Es wird eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin in therapeutischer Dosierung begonnen. Die Chemotherapie wird fortgesetzt, wobei der Port-a-Cath vorerst nicht verwendet wird.



Abbildung 1: Apikaler Vierkammerblick. Rechtsatriale Raumforderung (Pfeil) mit diastolischem Prolabieren in den rechten Ventrikel. Kleiner Perikarderguss. RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel, LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel



Abbildung 2: Modifizierter subkostaler Vierkammerblick. Raumforderung (Pfeil) mit diastolischem Prolabieren in den rechten Ventrikel. RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel



Abbildung 3: Transthorakale Echokardiographie mit Querschnitt in Höhe der Aortenklappe. Länglich mobile Raumforderung im rechten Vorhof.
RA: rechter Vorhof, LA: linker Vorhof, Ao: Aortenklappe

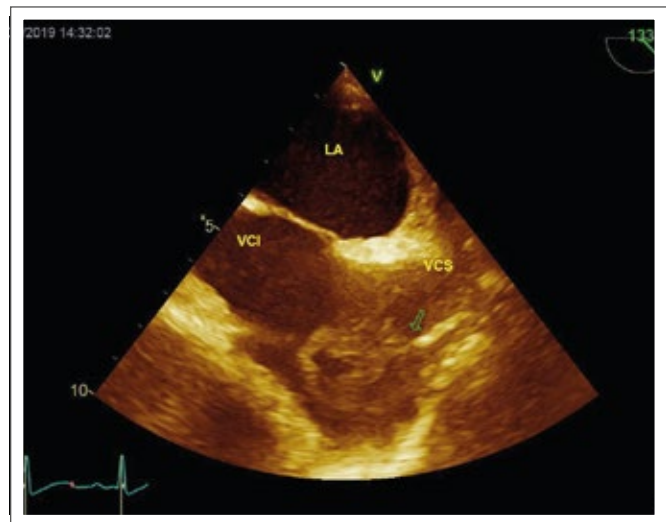


Abbildung 4: Transthorakale Echokardiographie mit bikavalem Schnitt. Raumforderung an der Spitze des Port-a-Cath.
RA: rechter Vorhof, VCI: Vena cava inferior, VCS: Vena cava superior

Kommentar

Bei der exakten Beurteilung von Raumforderungen im Bereich der Vorhöfe ist die transösophageale der transthorakalen Echokardiographie eindeutig überlegen. Die dreidimensionale Technik ist bei der gelegentlich schwierigen räumlichen Orientierung eine wertvolle Unterstützung.

Korrespondenzadresse:

DeptL Dr. Wolfgang Weihs
Department für Kardiologie und Intensivmedizin
Abteilung für Innere Medizin
LKH Graz II, Standort West
A-8020 Graz, Göstinger Straße 22
E-Mail: wolfgang.weihs@kages.at

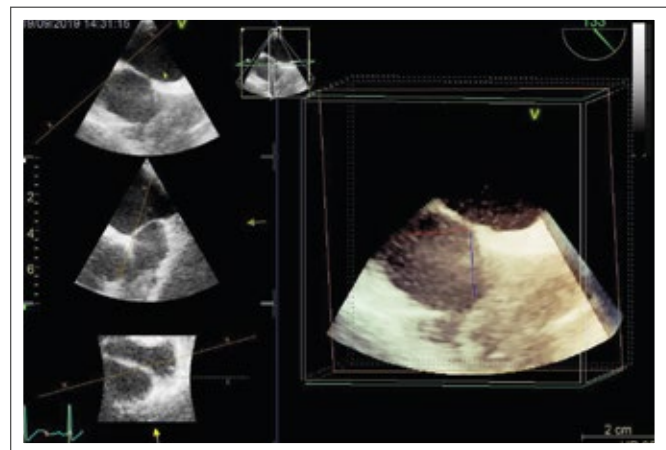


Abbildung 5: Transthorakale Echokardiographie mit dreidimensionaler Rekonstruktion der Raumforderung an der Spitze des Port-a-Cath.



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A14534 oder mittels Eingabe von A14534 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Highlights 2019: LDL-Cholesterin und Basalinsuline der 2. Generation

T. Metzner

Im Rahmen des *European Society of Cardiology (ESC)* Kongresses in Paris wurden die neuen Leitlinien für das Management von Dyslipidämien vorgestellt und gleichzeitig im *European Heart Journal* veröffentlicht. Die LDL-Cholesterin-Zielwerte wurden aufgrund neuer Studienergebnisse nach unten korrigiert. Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, zum Beispiel bei vorliegender kardiovaskulärer Erkrankung, haben jetzt einen LDL-Zielwert von < 55 mg/dl und eine 50%ige Senkung vom unbehandelten Ausgangswert zu erreichen [1].

■ Bei sehr hohem Risiko: LDL-Zielwert von < 55 mg/dl (Evidenzgrad: I/A)

Drei randomisierte klinische Prüfungen, sowie entsprechende Meta-Analysen, konnten zeigen, dass eine LDL-Cholesterinsenkung von ca. 70–100 mg/dl im Ausgangsmittel auf < 55 mg/dl mit einer signifikanten und klinisch relevanten Senkung von schweren, kardiovaskulären Ereignissen einhergeht [2–4]. Daher wird die Empfehlung auch mit dem höchsten Evidenzgrad von I/A angegeben [1]. Darüber hinaus konnte eine

rezente Meta-Analyse eine signifikante Senkung der Gesamt-Mortalität mit dem PCSK9-Antikörper Alirocumab zeigen (RR: 0,83; CI (95 %): 0,72–0,95; p-Wert: 0,008), und dies bereits bei einer mittleren Behandlungsdauer von unter 3 Jahren [5]. Auch die Verschreibung von PCSK9-Antikörpern wurde bei ausbleibender Zielwerterreichung, in der Sekundärprävention trotz maximaler oraler Lipidtherapie, mit dem Evidenzgrad I/A angeführt. Patienten mit einer raschen Progression der kardiovaskulären Erkrankung, definiert mit einem Folgeereignis innerhalb von 2 Jahren trotz maximal tolerierter Statintherapie, haben nun sogar eine Zielwertempfehlung von < 40 mg/dl (Evidenzgrad: IIb/B) [1]. Verschiedene Analysen der PCSK9-CV-Endpunktstudien konnten zeigen, dass eine weiteren LDL-Senkung auf bis < 20 mg/dl mit einer zusätzlichen Reduktion von schweren, kardiovaskulären Ereignissen korreliert, und dies ohne Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil der PCSK9-Antikörper [6–9]. Eine große Anzahl von Analysen beschäftigte sich mit der Frage des Einflusses eines Erreichens von sehr niedrigen LDL-Werten und neurokognitiven Ereignissen, sowie hämorrhagischen

Schlaganfällen – doch hier konnte kein Signal identifiziert werden [5, 9–11].

■ „The higher the risk – the lower the LDL target“

Die Evaluierung des persönlichen Ausgangsrisikos des Patienten ist gemäß aktualisierter Leitlinie besonders entscheidend für die Vereinbarung des individuellen LDL-Zielwertes. In der praktischen Umsetzung, auch hinsichtlich der Erfüllung von Erstattungskriterien, kommt es hier vor allem auf eine gute Dokumentation der Befundung an [1]. In einer Diskussion mit der Arbeitsgruppe der neuen Leitlinien wurde hier vor allem die Bedeutung der koronaren Computer-Tomographie hervorgehoben. Die Diagnostik von KHK-Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt konnte mittels CT um ca. 40 % reduziert werden (HR: 0,59; KI [95 %]: 0,41–0,84; p-Wert: 0,004) [12, 13]. Zusammenfassen ließ sich die Diskussion mit dem Statement: „The higher the risk – the lower the LDL target“. Wobei selbstverständlich auch eine rasche Zielwerterreichung, sowie die Dauer der anhaltenden LDL-Senkung hinsichtlich des Gesamtnutzens für den Patienten in der Diskussion Erwähnung fand [14]. Es ist aufgrund mehrerer Studien bekannt, dass die Zielwerterreichung in der Praxis zu langsam erfolgt und insgesamt deutlich zu gering ausfällt [15, 16]. LDL-Kontrolltermine werden daher auch in den Leitlinien genau mit einem Intervall von 4–6 Wochen vorgegeben, bis der definierte Zielwert erreicht wird [1] (siehe Abb. 1).

■ Basalinsuline der 2. Generation zur Reduktion des Hypoglykämierisikos

Auch bei der Behandlung des Diabetes mellitus (DM) ist in der klinischen Routine eine niedrige und verzögerte HbA_{1c}-Zielwerterreichung evident, obwohl eine Fülle an Langzeitstudien die eindeutigen Vorteile einer raschen Therapieeskalation hinsichtlich der Vermeidung von mikro- und makrovaskulärer

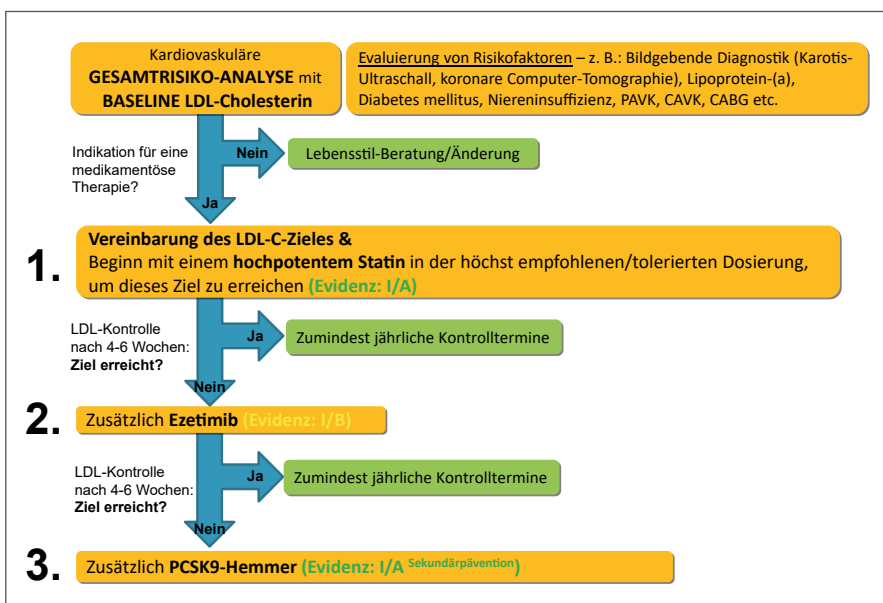


Abbildung 1: Evaluierung des kardiovaskulären Ausgangsrisikos, potentieller Therapie-Algorithmus und LDL-Zielwert-Kontrollen. Erstellt nach [1]. ©sanofi-aventis GmbH

Komplikationen aufzeigten [17–20]. In den vergangenen Jahren gab es jedoch enorme Fortschritte bei der Entwicklung von Basalinsulinen, die jetzt nur noch einmal täglich verabreicht werden müssen [21]. Möglich wird dies durch die sehr flachen und lang anhaltenden Wirkungskurven dieser Basalinsuline der 2. Generation [22].

In der klinischen Praxis ist neben der einfachen Handhabung mittels einmal täglicher Fertig-Pen-Applikation auch das deutlich geringere Hypoglykämierisiko von großem Vorteil [21]. Bei der Therapie des Typ-1-DM ist die Verabreichung des Insulins essentiell, allerdings gibt es auch beim Typ-2-DM als bekannt progressive Erkrankungsform den Zeitpunkt, an dem orale Therapiemöglichkeiten zur Zielwerterreichung ausgeschöpft sind und ein einfacher Insulineinstieg indiziert ist [23]. Hervorzuheben gilt es in diesem Zusammenhang vor allem die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT), bei der rezent auch eine praktische Anleitung zur Umsetzung mit Experten erarbeitet wurde [24].

■ Insulin glargin U300 ist lang anhaltend und Albumin-unabhängig in der Wirkungsweise

Im Rahmen der rezenten internationalen Diabetes-Kongresse wurden einige neue Head-to-Head-Studien der beiden langwirksamen Basalinsulin-Analoga der 2. Generation Insulin glargin U300 (U/ml) und Insulin degludec U100/U200 (U/ml) vorgestellt. In den beiden randomisierten Studien BRIGHT und CONCLUDE zeigte sich insgesamt eine klinisch vergleichbare HbA_{1c}-Senkung und Hypoglykämierate [25, 26]. Im Detail ergaben sich jedoch einige interessante Unterschiede, die sich großteils durch die unterschiedlichen Wirkmechanismen und Halbwertszeiten erklären könnten. Beim Insulin glargin kommt die lang anhaltende Wirkung durch eine subkutane Depotbildung, über die langsam und beständig Insulin ins Plasma abgegeben wird. Im Gegensatz dazu kommt die Wirkverzögerung beim Insulin degludec großteils über eine Albumin-gebundene Polymerbildung, bei der > 99 % des vorhandenen Insulins an das Plasma-Albumin ge-

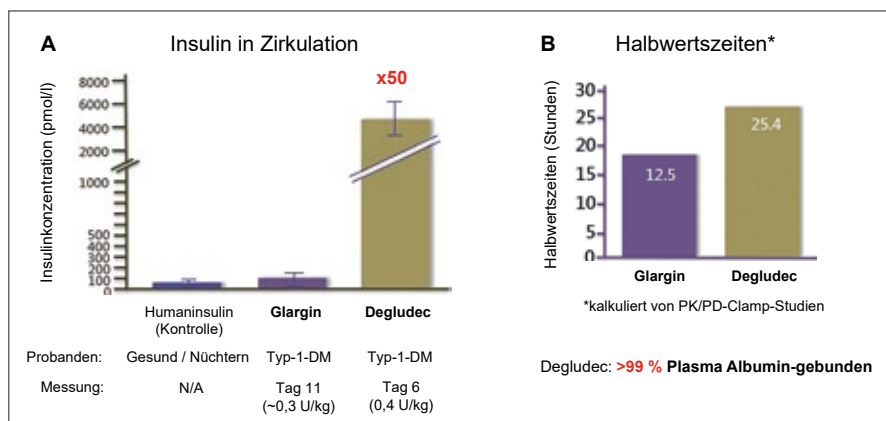


Abbildung 2: A: Insulinkonzentrationen in pmol/l in der Zirkulation. B: Insulinhalbwertszeiten in Stunden, kalkuliert von PK/PD-Clamp-Studien. Erstellt nach [27–30, 32, 33–37]. ©sanofi-aventis GmbH

bunden ist und nur ein kleiner Teil als wirksames Insulin dissoziiert vorliegt [27–37] (siehe Abb. 2). Nachdem die Albumin-Konzentration im Plasma vor allem abhängig von der Leberfunktion, Nierenfunktion und damit dem Alter ist, bleiben hier einige klinische Fragestellungen unbeantwortet. Ebenfalls ist bekannt, dass Albumin sehr viele unlösliche Substanzen und Medikamente (z. B. Hormone) bindet und es zu kompetitiven Interaktionen und Wechselwirkungen kommen kann – die bisher insgesamt aber kaum klinisch untersucht wurden [38].

In einer rezent publizierten, Head-to-Head-, Cross-Over-Studie mit kontinuierlichem Glukosemonitoring (CGM) bei Typ-2-Diabetikern korrelierte die Hypoglykämie-Rate von Insulin degludec sehr stark mit der Serum-Albumin-Konzentration, dies wurde bei Insulin glargin U300 nicht beobachtet [39]. In der großen, randomisierten und prominent publizierten Head-to-Head-Studie BRIGHT ist während der Titrationsphase ein signifikanter Hypoglykämie-Vorteil zugunsten des Insulin glargin aufgefallen, der sich eventuell durch die längere Halbwertszeit, Akkumulation und verzögerte Steady-State-Erreichung von Insulin degludec erklären ließe [25, 27–37].

Im Weiteren wurden im Rahmen des ADA 2019 auch einige BRIGHT-Subgruppen präsentiert. Bei älteren Patienten (> 70 Jahre) und bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) konnten signifikant bessere HbA_{1c}-Einstellungen mit Insulin glargin erreicht werden, ohne die Hypoglykämierate zu beeinflussen [40, 41].

Die klinische Bedeutung der Albuminbindung von Insulin degludec, hinsichtlich potentieller Hypoglykämien bei Konzentrationsschwankungen und Arzneimittelnebenwirkungen, sollte jedenfalls in größeren prospektiven Studien genauer untersucht werden müssen.

Literatur:

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455.
2. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
3. Schwartz GG, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–107.
4. Cannon CP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015 372; 25: 2387–97.
5. Guedeney P, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz430.
6. Giugliano RP, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390: 1962–71.
7. Steg PG, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes. *Circulation* 2019; 40: 103–12.
8. Schwartz GG. ODYSSEY Outcomes very low achieved LDLc. *Poster EFC11570*, 31.08.2019, ESC-Kongress, 31.08.–04.09.2019, Paris.
9. Shin J, et al. Achieved low-density lipoprotein cholesterol level and stroke risk: A meta-analysis of 23 randomised trials. *Eur J Prev Cardiol* 2019; [E-pub ahead of print].
10. Harvey PD, et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2018; 39: 374–81.
11. Giugliano RP, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377: 633–43.
12. SCOT-HEART Investigators et al. Coronary CT Angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018; 379: 924–33.
13. Clerc OF, et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 838–46.
14. Ference BA, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72.
15. De Backer G, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019; 285: 135–46.

16. Ferrieres J, et al. Predictors of LDL-cholesterol target value attainment differ in acute and chronic coronary heart disease patients: Results from DYSIS II Europe. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1966–76.
17. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
18. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.
19. Khunti K, et al. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013; 36: 3411–7.
20. Brown JB, et al. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1535–40.
21. Mauricio D, et al. Second-generation insulin analogues – a review of recent real-world data and forthcoming Head-to-Head Comparisons. *Eur Endocrinol* 2018; 14 (Suppl 1): 2–9.
22. Bailey TS, et al. Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2018; 44: 15–21.
23. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–701.
24. Karuza T. Leitfaden zur Initiierung und Intensivierung der Insulintherapie. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2017; 1: 17–19.
25. Rosenstock J, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The

- Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2147–54.
26. Tsimikas A.P. CONCLUDE. Oral Presentation. EASD 2019, 17.–20. 09.2019, Barcelona.
27. Monnier L, et al. The new long-acting insulin glargine U300 achieves an early steady state with low risk of accumulation. *Diabetes Metab* 2016; 42: 77–9.
28. Monnier L, et al. Basal insulin analogs: from pathophysiology to therapy. What we see, know, and try to comprehend? *Diabetes Metab* 2013; 39: 468–76.
29. Korsatko S, et al. A comparison of the steady-state pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of 100 and 200 U/mL formulations of ultra-long-acting insulin degludec. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 515–21.
30. Jonassen I, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012; 29: 2104–14.
31. Hochberg I. Insulin Detemir use is associated with higher occurrence of hypoglycemia in hospitalized patients with hypoalbuminemia. *Diabetes Care* 2018; 41: e44–e46.
32. Heise T, et al. No evidence for accumulation of insulin glargine (LANTUS): a multiple injection study in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 490–5.
33. Tresiba® (insulin degludec injection), for subcutaneous use 6 Initial U.S. Approval: 2015. Revised: 09/2015.
34. Fachinformation Tresiba®. Stand: 07/2018
35. Initial scientific discussion for the approval of Lantus®. © EMEA 2005.
36. Fachinformation Lantus®. <http://www.ema.europa.eu/>.
37. Fachinformation Toujeo 300 units/ml. <http://www.ema.europa.eu/>.
38. Yamasaki K, et al. Albumin-drug interaction and its clinical implication. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1830: 5435–43.

39. Kawaguchi Y, et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL vs insulin degludec in patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, cross-over study using continuous glucose monitoring profiles. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 343–51.
40. Charbonnel B, et al. Differences in HbA_{1c} reduction between insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) and insulin degludec 100 U/mL (IDeg-100) in adults ≥70 years of age with T2DM in the BRIGHT trial. Presented at American Diabetes Association Scientific Sessions. 7.–11. 06.2019, San Francisco, CA. 131-LB.
41. Haluzik M, et al. Differences in HbA_{1c} lowering effect and hypoglycemia risk between Gla-300 and IDeg according to renal function in the BRIGHT Trial. Presented at American Diabetes Association Scientific Sessions. 7.–11. 06.2019, San Francisco, CA. 146-OR.

Korrespondenzadresse:

Mag. Thomas Metzner
Sanofi-Aventis GmbH, Österreich
Medical Scientific Liaison
Diabetes & Cardiovascular
A-1220 Wien,
Leonard-Bernstein-Straße 10
E-Mail: thomas.metzner2@sanofi.com
www.sanofi.at.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 290

Toujeo 300 Einheiten/ml SoloStar, Injektionslösung in einem Fertigpen. Toujeo 300 Einheiten/ml DoubleStar, Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 10,91 mg). Ein SoloStar-Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten. Ein DoubleStar-Pen enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 900 Einheiten. (*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt) **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. **ATC-Code:** A10A E04 **Stand der Information:** Juni 2019.

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

Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. **Stand der Information:** Februar 2019.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. 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:** Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie 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 Statin Therapie 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. Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: – in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe die Fachinformation. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F – 75008 Paris, Frankreich **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX14 **Stand der Information:** März 2019.

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.

hATTR-Polyneuropathie

W. Löscher

Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte, systemische Erkrankung mit variabler Penetranz, die durch zahlreiche Mutationen im Transthyretin- (TTR-) Gen verursacht wird. Die hATTR-Amyloidose präsentiert sich bei ca. 50 % der Betroffenen mit einer Polyneuropathie („familial amyloid polyneuropathy“; FAP), bei 25 % mit einer Kardiomyopathie („familial amyloid cardiomyopathy“; FAC) und ca. 25 % mit Kardiomyopathie und Polyneuropathie [1].

■ Epidemiologie

Die hATTR ist im nördlichen Portugal und Schweden, in einigen Regionen Japans und Brasiliens sowie in Zypern und Mallorca eine endemische Erkrankung. Die Prävalenz in diesen endemischen Regionen beträgt 1–10/10.000. Außerhalb dieser Regionen wird die Prävalenz als geringer eingeschätzt mit ca. 1:100.000 in Europa [2]. Neuere Studien zeigen, dass die Prävalenz nicht bei wie lange angenommenen 5000–10.000, sondern bei 38.000 Personen liegen dürfte [3]. Allerdings liegt die Prävalenz in Österreich derzeit bei ca. 0,3/100.000, so dass von etlichen undiagnostizierten Fällen auszugehen ist.

■ Genetik und Pathophysiologie

Ursache der autosomal-dominant vererbten hATTR sind Mutationen in TTR-Gen, meistens in Form von Punktmutationen [2], von denen bis dato über 130 Mutation in der Literatur beschrieben wurden [1]. Diese Mutationen sowie der assoziierte Phänotyp werden in einer Datenbank gesammelt: <http://amyloidosismutations.com/>

Die weltweit häufigste und vor allem in den endemischen Regionen vorkommende Mutation ist die Substitution von Valin durch Methionin an der Position 30 des Proteins, in der Literatur weit verbreitet als p.Val30Met beschrieben. Obwohl die korrekte Bezeichnung auf Grund der inzwischen standardisierten

Nomenklatur p.Val50Met lauten müsste, wird in der Regel Val30Met verwendet [2].

Eine gewisse Genotyp-Phänotyp-Korrelation existiert, allerdings scheint es etliche „Modifier“ zu geben. So beginnt die Val30Met assoziierte hATTR in Portugal um das 30. Lebensjahr (Lj), in Schweden um das 60. Lj. Diese modifizierenden Faktoren erklären auch die variable, altersabhängige Prävalenz, die z. B. in Schweden bei 11 % bis zum 50. Lj. und in Portugal bei 80 % bis zum 50. Lj. liegt. In Österreich sind derzeit 5 Punktmutationen bekannt: p.His88Arg, p.Ile107Phe, p.Val20Ile, p.Val30Met und p.Val93Leu [4].

Transthyretin (TTR), das in Leber, Plexus choroideus und Retina synthetisiert wird, bildet ein stabiles Tetramer zum Transport von Thyroxin und des Retinol-bindenden Proteins / Vitamin-A-Komplexes. TTR-Mutationen verursachen eine Instabilität des Tetramers, so dass es in Monomere dissoziiert. Die gefalteten Monomere ändern ihre Konfiguration, bilden Oligomere und letztendlich Amyloidfibrillen, die sich im Gewebe ablagern und so dessen Struktur und Funktion beeinträchtigen [1, 5].

■ Klinisches Bild und Prognose

Männer sind in der Regel häufiger betroffen. Zusätzlich werden früh und spät beginnende FAPs beschrieben. Die früh beginnende Form tritt vor dem 50. Le-

bensjahr, im Mittel um das 33. Lebensjahr, vor allem in endemischen Regionen mit Ausnahme Schwedens auf, während in nicht-endemischen Regionen die spät beginnende Form dominiert [6].

Art der Mutation und geographische Region beeinflussen das klinische Bild. Eine längenabhängige Small-Fiber-Neuropathie mit früher und ausgeprägter kardialer, urogenitaler und gastro-intestinaler autonomer Beteiligung ist typisch für die früh beginnende FAP in endemischen Gebieten [2, 7, 8]. Die in nicht-endemischen Gebieten prävalente spät beginnende FAP ist initial eine vorwiegende Large-Fiber-Neuropathie, beginnend in den Beinen, die frühzeitig auch die Hände betrifft, ohne wesentliche autonome Symptome. Frühzeitig kommt es zu einer motorischen Beteiligung vor allem an den unteren Extremitäten. Die typischen Symptome sind daher sensible Ataxie, Hypästhesie, neuropathische Schmerzen, distal betonte Paresen der unteren Extremitäten und zunehmende Beeinträchtigung der Gehfähigkeit.

Sogenannte „Red Flags“, bei denen an eine FAP gedacht werden sollte, wurden beschrieben (Tab. 1) [8]. Vor allem eine rasche Progredienz, ein unerklärter Gewichtsverlust und ein beidseitiges Karpaltunnelsyndrom sind für die spät beginnende FAP richtungsweisend.

Der progressive Krankheitsverlauf ist durch eine progrediente Einschränkung bis zum Verlust der Gehfähigkeit gekennzeichnet. Nach ca. 3–5 Jahren wird eine, nach weiteren 2–3 Jahren werden zwei Gehhilfen benötigt und nach weiteren 1–2 Jahren haben die meisten Patienten die Gehfähigkeit verloren [9, 10]. Entsprechend wird der Schweregrad der TTR-FAP in drei Schweregrade eingeteilt (siehe Tabelle 2). Die Prognose hängt von der Mutation und dem Alter bei Krankheitsbeginn ab – so ist z. B. die Prognose der spät beginnenden Val30Met-FAP mit einer mittleren Überlebenszeit von 7 Jahren ungünstiger als die der früh beginnenden [9].

Tabelle 1: „Red flags“, bei denen an eine FAP gedacht werden soll

Rasch progrediente symmetrische sensorische Polyneuropathie + mindestens ein weiterer Faktor:

- Positive Familienanamnese
- Frühe autonome Störungen
- Gastrointestinale Beschwerden
- Unerklärter Gewichtsverlust
- Kardiomyopathie oder Rhythmusstörungen
- Beidseitiges Karpaltunnelsyndrom (vor allem bei Männern)
- Niereninsuffizienz
- Glaskörpertrübung

Tabelle 2: Stadieneinteilung der TTR-FAP

Stadium I	Selbständig ohne Hilfen gehfähig
Stadium II	Braucht eine oder zwei Gehhilfen
Stadium III	Rollstuhlpflichtig oder bettlägerig

■ Differentialdiagnose

Auf Grund der Seltenheit und der vielen Neuropathie-Ursachen sind initiale Fehldiagnosen häufig (in 32–74 % [2]) und entsprechend lang ist der diagnostische Delay von 2,9 (2,3–8,6) Jahren [11]. Die häufigsten Fehldiagnosen in einer Studie an 150 FAP-Patienten waren CIDP (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie), Spinalkanalstenose, paraproteinämische Neuropathie, AL-Amyloidose und seltener vaskulitische Neuropathie oder Motoneuronenerkrankung [12].

Die CIDP ist eine wichtige Differentialdiagnose für die sporadische spät beginnende FAP auf Grund der klinischen Ähnlichkeit mit Progredienz, Areflexie, Hypästhesie und distaler und rasch auch proximaler Schwäche. In einer Studie erfüllten 7/19 Patienten auch die elektrophysiologischen EFNS-Kriterien [13] für eine definitive Demyelinisierung und das Liquor-Eiweiß war in 5/7 – allerdings gering – erhöht [12].

■ Diagnose

Bei klinischem Verdacht auf eine FAP stehen mehrere diagnostische Möglichkeiten zur Verfügung: einerseits der Nachweis von Amyloid im Gewebe durch die Biopsie von z. B. Bauchfett, Speicheldrüsen oder Nerven oder der

Nachweis einer bekannten TTR-Mutation [14–16]. Im Fall einer Gewebeanalyse lassen sich Amyloidablagerungen in der Kongorot-Färbung nachweisen. Allerdings färbt sich jede Form von Amyloid, so dass immunhistochemische oder massenspektrometrische Untersuchungen notwendig sind, um den Amyloidtyp exakt zu bestimmen [16].

Viel wurde diskutiert, welches Gewebe zur Biopsie am geeignetsten ist. Am sinnvollsten scheint die Biopsie eines betroffenen Gewebes – im Fall einer FAP die Biopsie eines Nervs. Heutzutage ist eine genetische Testung als erster diagnostischer Schritt einer Biopsie vorzuziehen.

Ist die Diagnose einer FAP gestellt, muss eine Mitbeteiligung anderer Organsysteme, vor allem jener des Herzens, abgeklärt werden.

■ Therapie

Neben symptomatischen Therapien wurden zahlreiche krankheitsmodifizierende Therapien entwickelt (siehe Tabelle 3). Die erste dieser Therapien war die Lebertransplantation, um die Hauptquelle der Produktion von mutiertem Amyloid zu reduzieren. Eine große retrospektive Analyse von 1940 transplantierten Patienten hat eine 20-Jahres-Überlebensrate von 55,3 % gezeigt [17]. Allerdings ist das Outcome stark vom Genotyp abhängig [16], eine Progression von Kardio- und Neuropathie sowie von okulären Symptomen ist häufig und diese Therapieform scheint vor allem bei der früh beginnenden FAP erfolgreich zu sein [10].

Nachdem die Bildung von Amyloidablagerungen mit der mutationsbedingten Dissoziation des Transthyretin-

Tetramers beginnt, wurden Substanzen entwickelt, die dies verhindern sollen. Von den beiden TTR-Stabilisatoren Diflunisal und Tafamidis ist nur letzteres zur Behandlung der TTR-FAP im Stadium 1 zugelassen (siehe Tab. 2). In der Zulassungsstudie [18] wurde ein co-primärer Endpunkt nach 18 Behandlungsmonaten untersucht: Responder (< 2 Punkte Verschlechterung) im NIS-LL („Neuropathy Impairment Score Lower Limbs“; 0 = normal bis 88 = maximale Beeinträchtigung) und der „Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy Total Score“ (QOL-DN; -2 = bestmögliche Lebensqualität bis 138 = schlechtest mögliche Lebensqualität). In der Intention-to-treat-Analyse war dieser Endpunkt nicht signifikant, jedoch in der „Efficacy-Evaluable Population“. Auch waren etliche sekundäre Endpunkte signifikant, die Verträglichkeit gut. Die Wirksamkeit beschränkte sich allerdings auf eine langsamere Krankheitsprogression in der Behandlungs- als in der Placebogruppe. So verschlechterte sich in 18 Monaten die Verumgruppe um 2,81 und die Placebogruppe um 5,83 Punkte im NIS-LL.

In einer Studie an Patienten mit spät beginnender Val30Met-FAP und schwererem Erkrankungsstadium zeigte Tafamidis keine Wirkung. Insgesamt zeigte sich, dass Tafamidis die Progression zwar etwas verlangsamen, aber nicht aufhalten kann und dass die Wirksamkeit auf das frühe Krankheitsstadium begrenzt scheint [19–21]. Erwähnenswert ist der vor kurzem in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) nachgewiesene positive Effekt auf die Kardiomyopathie bei Wildtyp- und hereditärer TTR-Amyloidose [22].

Eine weitere Behandlungsstrategie ist die Reduktion der Bildung des TTR-Pro-

Tabelle 3: Wichtigste Eigenschaften zugelassener Medikamente

	Tafamidis	Inotersen	Patisiran
Wirkmechanismus	TTR-Stabilisator	Antisense-Oligonukleotid	Small-Interfering RNA
Indikation	FAP-Stadium 1	FAP-Stadium 1 & 2	FAP-Stadium 1 & 2
Applikation	oral	subkutan	intravenös
Dosis	20 mg / Tag	284 mg / Woche	0,3 mg/kg alle 3 Wochen
Prämedikation	keine	keine	Dexamethason 10 mg oder Äquivalent i.v. Paracetamol 500 mg p.o. H1-Blocker i.v. (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent) H1-Blocker i.v., (Ranitidin 50 oder Äquivalent)
Zusatzmedikation	keine	Vit. A 3000 IE / Tag	Vit. A 2500 IE / Tag
Sicherheitsmonitoring	keines	Bestimmung der Thrombozyten alle 2 Wochen und eine Kontrolle der Nierenfunktion alle 3 Monate	keines

teins auf RNA-Ebene. Derzeit sind zwei Substanzen zur Behandlung der FAP im Stadium 1 und 2 zugelassen: Inotersen und Patisiran.

Inotersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das TTR-prä-mRNA durch die nukleäre RNaseH1 degradiert [23]. Diese Reduktion betrifft auf Grund des Wirkmechanismus sowohl Wildtyp- wie auch mutiertes TTR und die mediane maximale Reduktion der TTR-Spiegel im Serum betrug in der Zulassungsstudie 79 % [24]. Diese Studie – NEURO-TTR – inkludierte 172 Patienten im Stadium 1 und 2 (Tab. 2), die Behandlungsdauer betrug 15 Monate und umfasste zwei primäre Endpunkte: die Änderungen im modifizierten „Neuropathy Impairment Score-7“ (mNIS+7; Range: -22,3 bis 346,3; höhere Punkte entsprechen einer schlechteren Funktion) und im QOL-DN (siehe oben). In der Inotersengruppe zeigte sich nur eine geringe mittlere Verschlechterung im mNIS+7 (5,8 Punkte) und QOL-DN (1 Punkt), verglichen mit der Placebogruppe (25,5 und 12,7 Punkte). Keine Verschlechterung oder eine Verbesserung wurde für den mNIS+7 und den QOL-DN in 36,5 bzw. 50 % in der Inotersen-Gruppe und in 19,2 bzw. 26,9 % in der Placebogruppe beobachtet. Echokardiographische Parameter wurden durch Inotersen nicht signifikant beeinflusst [24].

Inotersen wird wöchentlich subkutan in einer Dosis von 84 mg verabreicht. Häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost, Fieber, Anämie, erniedrigte Thrombozytenwerte bis hin zur Thrombozytopenie [24]. Auf Grund seltener Fälle schwerer Thrombozytopenie und Glomerulonephritis ist eine Bestimmung der Thrombozyten alle 2 Wochen und eine Kontrolle der Nierenfunktion alle 3 Monate notwendig (siehe Fachinformation). Eine orale Supplementierung von etwa 3.000 IE Vitamin A pro Tag wird empfohlen.

Patisiran ist eine „small-interfering RNA“, die über Aktivierung des zyttoplasmatischen „RNA-induced silencing complex“ (RISC) TTR-mRNA abbaut (RNA-Interferenz). Patisiran ist in lipophile Nanopartikel verpackt, die nach Opsonisierung durch Apolipoprotein E (ApoE) an ApoE-Rezeptoren von Hepatozyten binden und nach Endozytose Patisiran ins Zytoplasma frei-

setzen [10]. In der Zulassungsstudie APOLLO an 225 TTR-FAP-Patienten im Stadium 1 und 2 (Tab. 2), die über 18 Monate behandelt wurden, wurde unter Patisiran eine mediane Reduktion der TTR-Serum-Spiegel von 81 % erreicht [25]. Primärer Endpunkt war die Änderung im mNIS+7 und auch im QOL-DN als einem der sekundären Endpunkte. In der Patisiran-Gruppe kann es zu einer mittleren Reduktion im mNIS+7 von 6 Punkten, während es in der Placebogruppe zu einer Zunahme, d.h. Verschlechterung, von 28 Punkten kam. Ähnliches wurde in der Änderung des QOL-DN beobachtet, eine mittlere Reduktion von 6,7 Punkten in der Patisiran- und eine Zunahme von 14,4 Punkten in der Placebogruppe. Verbesserungen im mNIS+7 wurden in 56 % der mit Patisiran behandelten Patienten beobachtet und nur in 4 % in der Placebogruppe. Der QOL-DN verbesserte sich in 51,4 % (Patisiran) bzw. 10,4 % (Placebo). In einer prädefinierten kardialen Subpopulation besserten sich unter Patisiran einige echokardiographische Parameter und der NT-proBNP-Spiegel [25].

Patisiran wird intravenös, alle 3 Wochen in einer Dosis von 0,3 mg/kg verabreicht, mit einer maximalen Dosis von 30 g. Eine Prämedikation 1 Stunde vor der Infusion ist notwendig (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent iv; Paracetamol 500 mg p.o.; H1-Blocker i.v., Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent; H1-Blocker i.v., Ranitidin 50 oder Äquivalent). Häufige Nebenwirkungen waren periphere Ödeme und infusionsbezogene Reaktionen. Regelmäßige Kontrollen von Laborwerten sind nicht notwendig. Eine orale Supplementierung von etwa 2.500 IE Vitamin A pro Tag wird empfohlen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die FAP in nicht-endemischen Regionen eine sehr seltene, aber rasch-progrediente Neuropathie mit verkürzter Lebenserwartung darstellt. Bei jeder rasch-progredienten Neuropathie, für die in den Routineuntersuchungen keine Ursache gefunden wird, sollte frühzeitig eine genetische Testung des TTR-Gens erfolgen, in Einzelfällen auch eine Nervenbiopsie. Auch wenn eine CIDP nicht auf

die Standardtherapie anspricht, sollte eine FAP differentialdiagnostisch erwogen werden.

Derzeit sind drei Substanzen zur Therapie der FAP zugelassen: Tafamidis im Stadium 1, Inotersen und Patisiran im Stadium 1 und 2 (Tab. 3). Diese Substanzen unterscheiden sich hinsichtlich Wirkmechanismus, Applikationsform und Nebenwirkungsspektrum und erlauben so eine situationsangepasste Behandlung. Nachdem diese Substanzen die Erkrankung in erster Linie verlängern, sind eine frühzeitige Diagnose und Therapie entscheidend für den Erfolg.

Literatur:

1. Finsterer J, Iglseder S, Wanschitz J, et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. *Acta Neurol Scand* 2018; 86: 1036.
2. Adams D, Koike H, Slama M, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 387–404.
3. Schmidt HH, Waddington Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018; 57: 829–37.
4. Auer-Grumbach M, Duca F, Rettl R, et al. Genetic profiles of patients with hereditary transthyretin amyloidosis in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 132: 352–3.
5. Galant NJ, Westermarck P, Higaki JN, et al. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clin Sci* 2017; 131: 395–409.
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 31.
7. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011; 10: 1086–97.
8. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21: 5–9.
9. Adams D. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6: 129–39.
10. Kristen AV, Ajroud-Driss S, Conceição I, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic for the treatment of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Neurodegener Dis Manag* 2018; 62: 429.
11. Waddington Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 1: 34–7.
12. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2017; 88: 457–8.
13. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 1: 1–9.
14. Adams D, Lozeron P, Lacroix C. Amyloid neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 564–72.
15. Kapoor M, Rossor AM, Jaunmuktane Z, et al. Diagnosis of amyloid neuropathy. *Pract Neurol* 2018; 19: 250.
16. Gertz MA, Mauermann ML, Grogan M, et al. Advances in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis: A review. *Brain Behav* 2019; 9 (9): e01371.

17. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? Transplantation 2015; 99: 1847–54.

18. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. Neurology 2012; 79: 785–92.

19. Ando Y, Sekijima Y, Obayashi K, et al. Effects of tafamidis treatment on transthyretin (TTR) stabilization, efficacy, and safety in Japanese patients with familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) with Val30Met and non-Val30Met: A phase III, open-label study. J Neurol Sci 2016; 362: 266–71.

20. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. J Neurol 2017; 264: 268–76.

21. Coelho T, Maia LF, da Silva AM, et al. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. J Neurol 2013; 260: 2802–14.

22. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018; 379: 1007–16.

23. Ackermann EJ, Guo S, Benson MD, et al. Suppressing transthyretin production in mice, monkeys and humans using 2nd-Generation antisense oligonucleotides. Amyloid 2016; 23: 148–57.

24. Benson MD, Waddington Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018; 379: 22–31.

25. Adams D, González-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med 2018; 379: 11–21.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Wolfgang Löscher

Univ-Klinik für Neurologie

Medizinische Universität Innsbruck

A-6020 Innsbruck,

Anichstraße 35

E-Mail: wolfgang.loescher@i-med.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

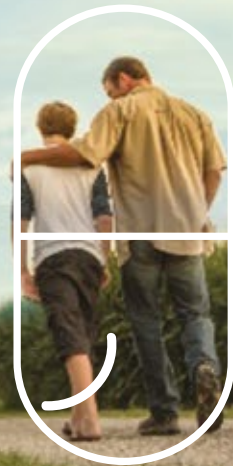
▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt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

Vyndaqel 20 mg Weichkapseln. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Weichkapsel enthält 20 mg mikronisiertes Tafamidis-Meglumin, entsprechend 12,2 mg Tafamidis. Sonstiger Bestandteil: Jede Weichkapsel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Titandioxid (E 171), Gereinigtes Wasser. Kapselinhalt: Macrogol 400 (E 1521), Sorbitanoleat (E 494), Polysorbat 80 (E 433), Drucktinte (Opacode purpur): Ethanol, 2-Propanol (Ph.Eur.), Gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglycol (E 1520), Carmin (E 120), Brillantblau FCF (E 133), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete:** Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX08. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** Juli 2019. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

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

 **ATTR-PN**
Transthyretin Amyloidose mit
symptomatischer Polyneuropathie

 Kann die **neurologische Progression**
bei Ihren Patienten **langfristig verzögern.**²



Vyndaqel[®] ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie (Stadium 1)¹



Seltene Erkrankungen

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
www.pfizer.at www.pfizermed.at

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

SimEz® – die Kombination aus Ezetimib und Simvastatin von Genericon

Ab 1. Oktober 2019 ist SimEz® (Referenzpräparat Inegy®) in 2 Dosierungen frei aus der Green Box mit OP III (3 Originalpackungen) auf einem Rezept zu verschreiben:

SimEz® 10 mg/20 mg

SimEz® 10 mg/40 mg

Eingesetzt wird SimEz® zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse, bei Hypercholesterinämie und bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Einnahme erfolgt einmal täglich am Abend.

SimEz® vereint zwei lipidsenkende Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen in einer Tablette, die gemeinsam eine LDL-Senkung bis zu 55 % und eine Triglyzerid-Senkung bis zu 32 % erreichen [1].

Das in der Kombination SimEz® enthaltene Simvastatin ist nach wie vor das einzige Statin mit zwei signifikant gesamt mortalitätssenkenden Studien. Simvastatin reduziert die Mortalität und Morbidität bei kardiovaskulär erkrankten Patienten unabhängig vom Cholesterinausgangswert [2, 3].

Im Rahmen der IMPROVE-IT-Studie wurden mehr als 18.000 Patienten mit akutem Koronarsyndrom untersucht. Die Studie zeigte, dass die Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin hinsichtlich der Reduktion von Ereignissen des primären kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärem Tod, schwerwiegenden koronaren Ereignissen sowie nicht-tödlichem Schlaganfall im Vergleich zu einer Behandlung mit Simvastatin allein einen zusätzlichen klinischen Nutzen aufweist [4].

Mit SimEz® steht Ärztinnen und Ärzten nun eine praktische Fixkombination vom führenden Simvastatin-Anbieter Österreichs [5] zur Verfügung.



Literatur:

1. Austria Codex Fachinformation SimEz®, Stand Oktober 2018
2. No authors listed. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 334: 1383–9.
3. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
4. Cannon CP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
5. Insight Health, in Einheiten MAT 2019.07, Stand Juli 2019

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Ges.m.b.H.

Mag. Kirstin Leitgeb

Produktmanagerin

E-Mail: genericon@genericon.at

in der Dosierung 10 mg Ezetimib/40 mg Simvastatin

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

SimEz® 10 mg/20 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 20 mg Simvastatin. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/20 mg Tablette enthält 113,262 mg Lactose-Monohydrat. **SimEz® 10 mg/40 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/40 mg Tablette enthält 236,524 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat; Hypromellose; Croscarmellose-Natrium; mikrokristalline Cellulose; Ascorbinsäure; Zitronensäureanhydrid; Butylhydroxyanisol; Propylgallat; Magnesiumstearat; Pigmentmischung PB-220001 Yellow bestehend aus Lactose-Monohydrat, gelbem Eisenoxid (E172), rotem Eisenoxid (E172) und schwarzem Eisenoxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Prävention kardiovaskulärer Ereignisse: SimEz® ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig davon, ob eine Vorbehandlung mit einem Statin stattfand. Hypercholesterinämie: SimEz® ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin alleine nicht ausreicht; Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH): SimEz® ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit HoFH angezeigt. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie Low-Density-Lipoprotein [LDL]-Apherese) erhalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen. Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelvinafir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung von Lomitapid und höheren SimEz® Dosen als 10 mg/40 mg bei Patienten mit HoFH (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, **ATC-Code:** C10BA02. **SimEz® 10 mg/20 mg Tabletten OP zu 30 Stück, SimEz® 10 mg/40 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at

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

2019_10_SimEz_PR_01_01

2019_10_SimEz_PR_01

Trimetazidin (Vastarel®) Mehr Energie fürs Herz*

Liegt eine ischämische bzw. koronare Herzerkrankung (KHK) vor, geht sie meist mit einer Angina pectoris, dem Leitsymptom der KHK, einher.

Trimetazidin ist ein antiischämischer Wirkstoff, der erfolgreich zur Behandlung der KHK/stabilen Angina pectoris eingesetzt wird. Trimetazidin besitzt ein völlig anderes Wirkungskonzept als die herkömmlichen Antianginosa: Als metabolischer Wirkstoff greift Trimetazidin nur in den myokardialen Stoffwechsel ein, jedoch nicht in die Regulation von Herzarbeit oder Gefäßtonus [1].

„Eine effektivere Strategie besteht darin, sich auf den Schutz der Kardiomyozyten vor Ischämie mit Trimetazidin zu konzentrieren – ungeachtet des auslösenden Mechanismus.“ [2]

Nachdem bei einer Myokardischämie die Energiegewinnung im Herzmuskel beeinträchtigt ist, sollte deren Zufuhr adäquat gesteigert werden. Die Energieproduktion steigt durch die Gabe von Trimetazidin um 33 %, auch bei niedrigen Sauerstoffspiegeln [3]. Aus diesem Grund – und nicht zuletzt auch wegen der fehlenden Wechselwirkungen – eignet sich Trimetazidin hervorragend als Kombinationspartner zur konventionellen pharmakologischen Therapie der KHK [1].



Abbildung 1: Trimetazidin – idealer Kombinationspartner, speziell mit Betablockern. Mod. nach [3].

Zahlreiche Studien bestätigen die klinische Wirksamkeit

Die Kombination mit Betablockern ist besonders vorteilhaft, da Trimetazidin die Energiezufuhr erhöht und Betablocker den Energiebedarf der Myokardzellen senken [3]. Dies resultiert in einer Reduktion der Anzahl der wöchentlichen Angina-Attacken um 77 % [4]. Bei Angina-Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz konnten ähnlich gute klinische Ergebnisse gezeigt werden. Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten wurden gesteigert [5, 6].

Dass Trimetazidin auch bei speziellen Patientenkollektiven hoch wirksam ist, zeigt eine Studie zu Diabetikern mit KHK: Eine signifikante Reduktion der

Angina-pectoris-Episoden ($p < 0,001$) und eine Steigerung der Belastungsfähigkeit gegenüber Baseline ($p < 0,02$) konnte nachgewiesen werden [6].

Trimetazidin erweist sich durch seine kardioprotektive Wirkung auch bei interventionellen Maßnahmen als vorteilhaft. So reduziert Trimetazidin effektiv die Restenose von Stents und MACCEs (Major adverse cardiac and cerebrovascular Events) nach Therapie mit medikamentenbeschichteten Stents [7].

Bestätigt durch zahlreiche klinische Studien und Meta-Analysen verbessert Trimetazidin folgende ischämische Parameter signifikant [4–6, 8]:

- Reduktion der Angina-Attacken,
- Verlängerung der Belastungszeit,
- Reduktion des wöchentlichen Nitratverbrauchs,
- Erhöhung der Auswurfraction (EF).

„Die direkte Kombination von Trimetazidin mit Betablockern ist der schnelle und effizienteste Weg, Anginaentlastung zu erreichen.“ [8]

Literatur:

1. Fachinformation Vastarel® Österreich, Stand: 10. 2017
2. Brown DA, et al. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 238–50.
3. Fragasso G, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 942–8.
4. Nesukay EG, et al. Treatment of stable angina in Ukraine: CLASSICA study. *Ukr J Cardiol* 2014; 2: 43–7.
5. Gao D, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–86.
6. Padial LR, et al. [A prospective study on trimetazidine effectiveness and tolerability in diabetic patients in association to the previous treatment of their coronary disease. DIETRIC study]. *Rev Clin Esp* 2005; 205: 57–62.
7. Chen J, et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: a 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174: 634–9.
8. Glezer M, et al. Real-world Evidence for the Antianginal Efficacy of Trimetazidine from the Russian Observational CHOICE-2 Study. *Adv Ther* 2017; 34: 915–24.

Fachkurzinformation siehe Seite 327

Weitere Informationen:

Sanova Pharma GmbH
Mag. Gerhard Leopold
A-1110 Wien, Haidestraße 4
E-Mail: gerhard.leopold@sanova.at

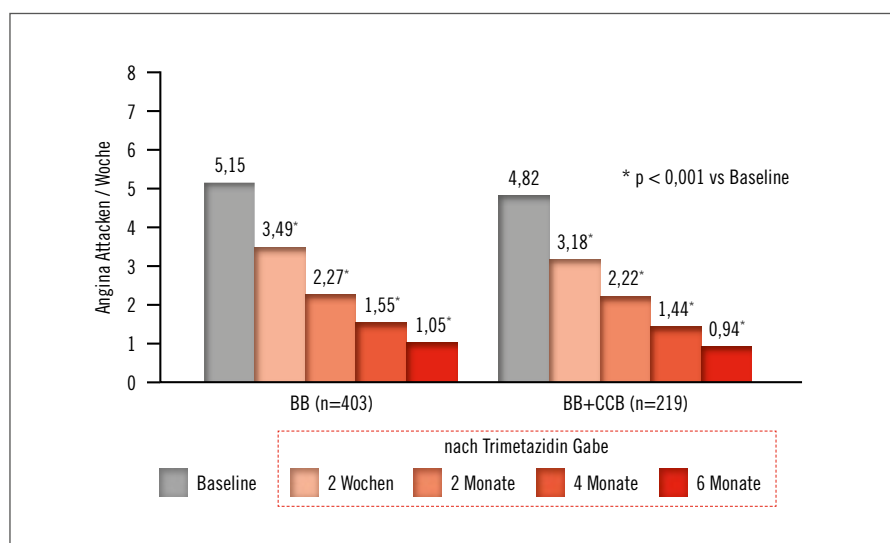


Abbildung 2: Effiziente Reduktion der Angina-Attacken durch Trimetazidin in Kombination mit BB (Betablocker) bzw. BB + CCB (Kalziumkanalblocker). Mod. nach [8].

Daiichi Sankyo stellt positive Ergebnisse der ENTRUST-AF-PCI-Studie zu Edoxaban an Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern vor

- Die Studie ENTRUST-AF PCI erreichte den primären Sicherheitsendpunkt der Nichtunterlegenheit einer Edoxaban-basierten dualen Therapie hinsichtlich der Blutungsrate im Vergleich zur VKA-basierten antithrombotischen Triple-Therapie (inklusive risikobasierter ASS-Anwendung von mindestens einem Monat) bei nvVHF-Patienten nach Platzierung eines Stents.
- Die Daten erweitern die Evidenzbasis, die die Anwendung von Edoxaban (LIXIANA®) in Kombination mit einem P2Y₁₂-Inhibitor als Alternative zur aktuellen VKA-Triple-Therapie unterstützt.
- Die Daten wurden im Rahmen einer Hot-Line-Session des ESC-Kongresses 2019 vorgestellt und parallel in *The Lancet* publiziert.

Daiichi Sankyo Europe (Daiichi Sankyo) gab im September 2019 die Ergebnisse der Studie ENTRUST-AF PCI bekannt, der ersten großen randomisierten Studie, in der die Wirksamkeit und die Sicherheit von einmal täglich Edoxaban (LIXIANA®) in Kombination mit einem P2Y₁₂-Inhibitor im Vergleich zu einem Therapieschema mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) in Kombination mit einem P2Y₁₂-Inhibitor plus Acetylsalicylsäure (ASS) bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) nach erfolgreicher perkutaner Koronarintervention (PCI) untersucht wurde. Die Studie hat gezeigt, dass das Edoxaban-basierte Therapieschema im Vergleich zur VKA-basierten Triple-Therapie hinsichtlich des zusammengesetzten Endpunkts aus schweren und klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen über einen Studienzeitraum von 12 Monaten hinweg nicht unterlegen ist [1, 2].

Die Ergebnisse wurden im Rahmen einer Late-Breaking-Präsentation bei der Hot-Line-Session auf dem ESC-Kongress in Paris vorgestellt und in der Fachzeitschrift *The Lancet* veröffentlicht.

Schätzungen zufolge besteht bei ungefähr 20–40 % der Patienten mit nvVHF auch eine koronare Herzkrankheit (KHK), und bei einem beträchtlichen Anteil von ihnen ist eine Revaskularisierung durch eine perkutane Koronarintervention (PCI) und die Implantation eines Stents erforderlich [3]. Die aktuellen Therapieleitlinien für diese Patienten empfehlen eine VKA-basierte Triple-Therapie inklusive eines P2Y₁₂-Inhibitors und ASS, allerdings ist die Triple-Therapie mit einem signifikant erhöhten Blutungs-

risiko in Zusammenhang gebracht worden [4]. ENTRUST-AF PCI war eine multinationale, multizentrische, randomisierte Open-Label-Studie der Phase IIb mit verblindeter Endpunkt-Evaluierung, bei der ein 12-monatiges antithrombotisches Therapieschema von Edoxaban 60 mg einmal täglich in Kombination mit einem P2Y₁₂-Inhibitor mit einer Kombination von VKA plus P2Y₁₂-Inhibitor plus 100 mg ASS (für eine nach Risiko angepasste Dauer von einem bis zu 12 Monaten) an Patienten mit nvVHF nach erfolgreicher Stent-Platzierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms (ACS) oder einer stabilen KHK verglichen wurde. Der primäre Sicherheitsendpunkt war zusammengesetzt aus schweren und klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen, nach der Definition der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [1].

„Für Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, bei denen eine PCI durchgeführt wird, ist eine antithrombotische Behandlungsstrategie zur Prävention von Blutungen und potenziellen koronaren Ereignissen von entscheidender Bedeutung“, sagte Dr. Andreas Götte, Chefarzt am St.-Vincenz-Krankenhaus, Abteilung für Kardiologie und Intensivmedizin in Paderborn sowie leitender Prüfarzt der Studie. „Diese Ergebnisse aus der ENTRUST-AF-PCI-Studie unterstützen die Anwendung einer dualen antithrombotischen Therapie mit Edoxaban plus einem P2Y₁₂-Inhibitor als alternative Option mit äquivalentem Sicherheitsprofil, das zu dem der VKA-basierten Triple-Therapie, inklusive eines P2Y₁₂-Inhibitors plus risikoadaptiertem ASS für die Dauer von ein bis 12 Monaten, vergleichbar ist.“

In die ENTRUST-AF-PCI-Studie wurden 1506 Patienten mit nvVHF nach erfolgreicher Stent-Platzierung aufgrund eines ACS (51,6 %) oder einer stabilen KHK (48,4 %) eingeschlossen. Die Patienten wurden auf eine Behandlung mit entweder einmal täglich Edoxaban (60 mg oder 30 mg gemäß den Kriterien zur Dosisreduktion) plus einem P2Y₁₂-Inhibitor oder mit einem VKA in Kombination mit einem P2Y₁₂-Inhibitor plus 100 mg ASS randomisiert; die Behandlungsdauer betrug jeweils 12 Monate. Eine schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung, der primäre Endpunkt der Studie, trat bei 128 Patienten (17,0 %; annualisiert: 20,7 %) in der Edoxaban-Gruppe und bei 152 Patienten (20,1 %; annualisiert: 25,6 %) in der VKA-Gruppe auf (HR: 0,83; 95%-CI: 0,654–1,047). Dies zeigt die Nichtunterlegenheit der Edoxaban-basierten dualen Therapie für die 12 Monate nach der PCI ($p = 0,001$; die Nichtunterlegenheitsgrenze war vorab auf 1,2 festgelegt worden). Es wurde ein Trend zu einer geringeren Blutungsrate unter Edoxaban festgestellt, die Ergebnisse zeigten aber keine statistische Überlegenheit ($p = 0,115$) [1]. Hinsichtlich des zusammengesetzten Hauptwirksamkeitseinkpunktes – kardiovaskulär bedingter Tod, Schlaganfall, systemische embolische Ereignisse, spontaner Myokardinfarkt und definitive Stent-Thrombose – wurden für das Edoxaban-basierte duale Therapieschema und das VKA-basierte Triple-Therapie-Regime vergleichbare Raten festgestellt.

„Diese Ergebnisse bekräftigen den Wert des zugelassenen Therapieschemas für Edoxaban zur nvVHF-Behandlung bei Patienten nach einer PCI, denn es bietet ein Potential für weniger Blutungen verglichen zum derzeitigen Behandlungsstandard mit VKA-basierten Triple-Therapien, ohne dass signifikante Unterschiede hinsichtlich der ischämischen Ereignisse bestehen“, so Dr. Hans Lanz, Vice President, Global Medical Affairs Specialty & Value Products bei Daiichi Sankyo. „ENTRUST-AF PCI ist ein Bestandteil von EDOSURE, unserem klinischen Forschungsprogramm zu Edoxaban, das darauf ausgelegt ist, ein breites Spektrum an kardiovaskulären Erkrankungen und Patiententypen, einschließlich älteren Patienten, näher zu untersuchen. Wir sind durch diese Ergebnisse ermutigt, denn sie stellen einen wichtigen Fortschritt in unserem Verständnis

dar, wie wir nvVHF-Patienten nach einer PCI am besten behandeln.“

Die Daten der ENTRUST-AF-PCI-Studie waren bezüglich der Blutungsereignisse bei Anwendung aller gängigen Definitionen für eine Blutung (ISTH, TIMI, BARC) konsistent. Eine intrakranielle Hämorrhagie trat bei 4 (0,58 % pro Jahr) der mit Edoxaban behandelten Patienten bzw. bei 9 (1,32 % pro Jahr) der mit VKA behandelten Patienten auf. Bei einem Patienten der Edoxaban- und bei 7 Patienten der VKA-Gruppe kam es zu Blutungen mit tödlichem Ausgang.

ENTRUST-AF PCI gehört zu dem klinischen Forschungsprogramm zu Edoxaban, EDOSURE, das über 10 randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs), Registerstudien und nicht randomisierte klinische Studien umfasst. Insgesamt wird mit über 100.000 Patienten weltweit gerechnet, die an den EDOSURE-Studien teilnehmen. Ziel des Programms ist es, sowohl neue klinische Studiendaten als auch Daten aus der täglichen Routinepraxis hinsichtlich der Anwendung von Edoxaban bei Patientenpopulationen mit Vorhofflimmern und venösen Thromboembolien zu gewinnen, um den Ärzten und Patienten weltweit mehr Vertrauen bei der Behandlung zu geben.

Literatur:

- Goette A, et al. Edoxaban-based versus vitamin-K-antagonist-based anti-thrombotic regimen following successful coronary stenting in atrial fibrillation patients. The ENTRUST-AF PCI trial. Presented at: ESC Congress 2019; September 03, 2019; Paris.
- Vranckx, P. et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. The Lancet 2019; 394: 1335–43.
- Lip GY, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Eur Heart J 2014; 35: 3155–79.
- Steffel J, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018; 39: 1330–93.

Weitere Informationen:

Mag. Annette Schwendemann,
PhD MBA

Product Manager

Daiichi Sankyo Austria GmbH

E-Mail:

annette.schwendemann

@daiichi-sankyo.at

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat
LIXIANA 15 mg Filmtabletten, LIXIANA 30 mg Filmtabletten, LIXIANA 60 mg Filmtabletten.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat). Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat). Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mannitol (E 421), Vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b). **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs; **15 mg- und 60 mg-Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172); **15 mg- und 30 mg-Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. Anwendungsgebiete: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung; Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte 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 sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen 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 (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Mai 2019. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmens in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

Vorhofflimmern hat viele Gesichter.
 LIXIANA® wurde gezielt für die individuellen Bedürfnisse Ihrer älteren nvVHF-Patienten entwickelt.¹
 Sagen Sie ja zu LIXIANA®: Patientenkomplexität und Schlaganfallprophylaxe* im Fokus.



Meine Wahl für ältere nvVHF-Patienten



*LIXIANA® 1 x tgl. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

1 Kato ET et al.: Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial; J Am Heart Assoc 2016;5(6): pii: e003432

Veltassa® (Patiromer) bei Hyperkaliämie [1] – jetzt in der gelben Box

Der Kalium-Binder Veltassa®, der eine langfristige Kontrolle einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten ermöglicht, wird mit 1. November 2019 in der dunkelgelben Box (RE1) erstattet.

Veltassa® ist natriumfrei und wurde speziell für Patienten entwickelt, bei denen eine Therapie mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) aufgrund einer Hyperkaliämie nicht angefangen oder fortgesetzt werden kann.

Hyperkaliämie ist eine schwerwiegende Elektrolyt-Entgleisung, die eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung auslösen und zum plötzlichen Tod führen kann. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und/oder Herzinsuf-

fizienz ist das Risiko einer Erkrankung an Hyperkaliämie besonders hoch. Insbesondere dann, wenn Patienten mit RAAS-Hemmern behandelt werden, deren Einnahme zur Erhöhung des Serumkalium-Spiegels führen kann.

Mit Veltassa® steht nun erstmals ein Kalium-Binder zur Verfügung, der nach modernen Anforderungen klinisch getestet und von der EMA zugelassen wurde. Veltassa® ist ein Polymer, das einmal täglich mit einer geringen Menge Wasser vermennt eingenommen wird. Es wird im Darm nicht absorbiert und wirkt, indem es Kalium primär im Kolon im Austausch gegen Kalzium bindet. Das gebundene Kalium wird anschließend über die normale Exkretion aus dem Körper ausgeschieden.



Literatur:

1. Veltassa® Fachinformation, Stand: August 2017.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Dr. Richard Voith
Senior Brand Manager Cardiology/
Nephrology
Vifor Pharma Österreich GmbH
A-1140 Wien, Linzer Straße 221
E-Mail: richard.voith@viforpharma.com

ATPAT-1900014

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 292

Veltassa 8,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Veltassa 16,8 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Veltassa 25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Zusammensetzung: Jeder Beutel enthält 8,4 g / 16,8 g oder 25,2 g Patiromer (als Patiromer Sorbitex Calcium). **Anwendungsgebiete:** Veltassa ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Arzneimittel zur Behandlung von Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie. ATC-Code: V03AE09. **Inhaber der Zulassung:** Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, 100–101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, Frankreich. Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** August 2017.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.
AG August 2017

Apixaban (Eliquis®) Auch unter Alltagsbedingungen überzeugend

Apixaban ist das einzige NOAK, für das in einer Phase-III-Studie sowohl eine Senkung des Schlaganfallrisikos als auch des Blutungsrisikos im Vergleich zu Warfarin gezeigt werden konnte [1–4]. Die ARISTOTLE-Studie [1] ist für Jeffrey M. Drazen, den langjährigen Herausgeber des *New England Journal of Medicine*, eine der herausragendsten zwölf dort veröffentlichten Studien seit dem Jahr 2000 [5]. NAXOS [14], eine der bis dato größten Real-World-Analysen zu NOAK, weist auf ein überlegenes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil für Apixaban auch unter Alltagsbedingungen hin.

In den europäischen, den US-amerikanischen und den kanadischen Leitlinien wird nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) schon seit Längerem der Vorzug gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) gegeben [7–9]. Diese Empfehlung basiert auf einer Reihe randomisierter klinischer Phase-III-Studien, die zeigen, dass NOAK zumindest eine vergleichbare Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweisen wie Warfarin [11]. Apixaban ist das einzige NOAK, das sowohl das Schlaganfallrisiko als auch das Blutungsrisiko im Vergleich zu Warfarin signifikant senkte [1]. Gezeigt wurde dies in der ARISTOTLE-Studie [1].

ARISTOTLE-Studie – eine von Drazen's Dozen

Diese Studie hob Dr. Stefan H. Hohnloser, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt, Deutschland, im Rahmen eines Symposiums* bei der ESC-Jahrestagung 2019 besonders hervor. Dies nicht nur, weil Apixaban aufgrund der ARISTOTLE-Studie [1] als eines der First-Line-Antikoagulanzen für Patienten mit nvVHF in die europäischen Guidelines aufgenommen wurde [7]. Den Stellenwert dieser Studie spiegelt auch eine spezielle Auszeichnung wider: ARISTOTLE [1] ist eine von „Drazen's Dozen“, also eine von zwölf im *New England Journal of Medicine* publizierten Studien, die nach Ansicht von Jeffrey M. Drazen, dem langjährigen Herausgeber des renommierten Journals, die Medizin seit 2000 am meisten beeinflusst haben [5]. Drazen zu seiner Auswahl: „Die he-

erausragendsten Publikationen sind die, auf deren Basis wir Ärzte sofort handeln können, um das Leben von Patienten zu verbessern und in manchen Fällen sogar zu retten.“

Das Wissen über den Nutzen von NOAK im Vergleich zu VKA setzt sich in der Praxis zunehmend durch. Wie Daten aus Deutschland zeigen, werden NOAK seit dem Jahr 2011 immer breiter eingesetzt, gleichzeitig sinkt sowohl der Anteil der unbehandelten Patienten mit einer Indikation für eine orale Antikoagulation (OAK) als auch der Anteil der mit VKA behandelten Patienten [11]. Schwedische Daten belegen ebenfalls, dass sich die Schlaganfallprävention seit Einführung der NOAK verbessert hat: Von 2012 bis 2017 stieg der Anteil der OAK-Verordnungen bei Patienten mit VHF von 51,6 % (51,2 % Warfarin; 0,4 % NOAK) auf 73,8 % (39,3 % Warfarin; 34,4 % NOAK), dies ohne eine Zunahme schwerer Blutungen [13]. Im Zuge der

verbesserten OAK verringerte sich die Schlaganfallinzidenz bei Patienten mit nvVHF, wie die Daten aus Deutschland sowie Schweden und auch eine Analyse aus UK zeigen [11–13].

Real-World-Daten – NAXOS

Real-World-Daten (RWD) ergänzen das Wissen aus klinischen Studien. Zu Apixaban liegen nun auch die Ergebnisse der großen französischen NAXOS-Studie [14] vor.

Vor der Präsentation dieser Daten verwies Gregory Y. H. Lip, Liverpool Centre for Cardiovascular Sciences, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom, auf die Limitationen von RWD. Zu beachten sei grundsätzlich, dass aus RWD statistische Assoziationen, jedoch keine Kausalitäten abgeleitet werden können. Aufgrund fehlender Randomisierung kann das Ergebnis durch Confounder beeinflusst sein, und selbst ein Propensity-Score-Matching kann Störfaktoren nicht vollständig eliminieren. Auch sind die Endpunkte anders definiert als in klinischen Studien, und die Datentiefe ist stark begrenzt (meist liegen nur Diagnosecodes und Abrechnungsdaten vor). Dennoch seien die Erkenntnisse aus RWD zur Anwendung der Substanzen im klinischen Alltag von Bedeutung.

Die **NAXOS-Studie** [14], eine landesweit durchgeführte retrospektive und behördlich auferlegte Kohortenstu-

Prophylaxe von Schlaganfällen/systemischen Embolien bei Patienten mit nicht valvulärem VHF (und einem oder mehreren Risikofaktoren) [6]

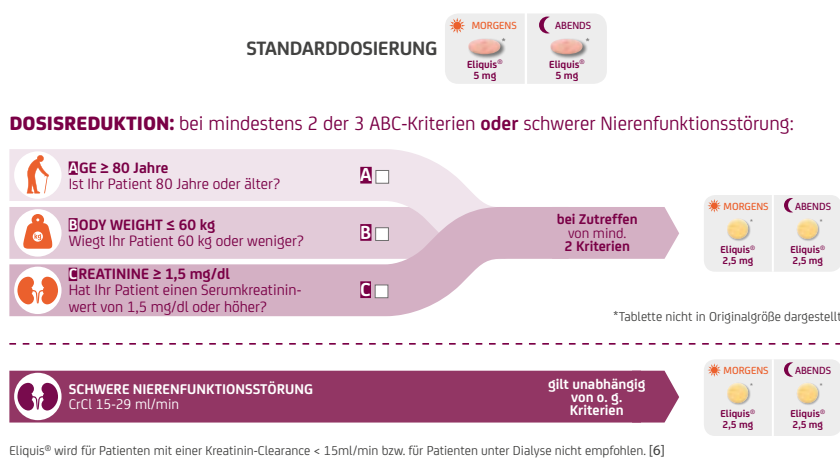


Abbildung 1: Dosierungsschema für Eliquis® in der Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Achtung: In anderen Indikationen gelten andere Dosierungsrichtlinien.

*Quelle: „Non-vitamin-K antagonist oral anti-coagulants (NOACs): From new evidence to improved patient outcomes in atrial fibrillation“, Symposium von BMS und Pfizer, ESC 2019, 1. 9. 2019, Paris, Frankreich.

die aus Frankreich, verglich die Versicherungsdaten von mit Apixaban ($n = 87.565$), Rivaroxaban ($n = 100.063$), Dabigatran (21.245) oder VKA (Fluindion, $n = 112.628$) behandelten nvVHF-Patienten nach einem Propensity-Score-Matching. Zum einen wurde gefordert, die Effektivität und die Sicherheit von Apixaban mit jener von VKA zu vergleichen, zum anderen verglich man auch die Outcomes der einzelnen NOAK untereinander. Der primäre Sicherheitsendpunkt (schwere, zur Hospitalisierung führende Blutungen) war bei mit Apixaban behandelten Patienten signifikant seltener als unter VKA (HR: 0,49; 95%-KI: 0,46–0,52), aber auch im Vergleich zu Patienten unter Rivaroxaban (HR für Apixaban: 0,63; 95%-KI: 0,58–0,67) und unter Dabigatran (HR für Apixaban: 0,85; 95%-KI: 0,76–0,95). Auch der primäre Effektivitätseindpunkt (Schlaganfälle und systemische Embolien) trat in der Apixaban-Gruppe signifikant seltener auf als bei Patienten in der VKA-Gruppe (HR: 0,67; 95%-KI: 0,62–0,72). Die Unterschiede der Apixaban-Gruppe gegenüber Patienten mit Dabigatran oder Rivaroxaban waren für diesen Endpunkt statistisch nicht signifikant [14].

NOAK bei kardialen Interventionen

Zunehmend wird die Frage nach der Sicherheit kardiologischer Interventionen bei Patienten unter Therapie mit NOAK beantwortet. Dazu zählt auch die Katheterablation. Wie Gilles Montalescot, Institut für Kardiologie, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, Frankreich, berichtete, ist eine kontinuierliche Antikoagulation mit NOAK in diesem Setting einer Metaanalyse zufolge VKA nicht unterlegen, mit einem Trend zu weniger schweren Blutungen [15]. Für Apixaban wurde dies in der AXAFA-Studie untersucht [16]. Ein Expertenkonsensus von HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE empfiehlt für mindestens zwei Monate nach einer Katheterablation eine Antikoagu-

lation mit Warfarin oder einem NOAK [17]. Noch unklar sei der Stellenwert von NOAK nach erfolgreicher Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) und nach erfolgreichem interventionellem Vorhofsherschluss, so Montalescot.

VHF-Screening: Wen, wo und wie?

Dr. Renate B. Schnabel, Universitäres Herzzentrum Hamburg, Deutschland, widmete sich dem Thema des VHF-Screenings. Die ESC empfiehlt bei Patienten > 65 Jahre ein opportunistisches Screening durch Pulsmessung oder Elektrokardiogramm (EKG) (IB-Empfehlung). Ein systemisches EKG-Screening kann laut ESC bei Patienten > 75 Jahre oder Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko überlegt werden (IIB-Empfehlung) [7].

Analog dazu betrachtet die internationale AF-SCREEN Collaboration ebenfalls ein einfaches VHF-Screening von Patienten > 65 Jahre als gerechtfertigt, bei Patienten > 75 Jahre oder jüngeren Hochrisikopatienten ein zweimal täglich durchgeführtes Screening über einen Zeitraum von 2 Wochen [18].

Sehr erfolgreich war das schwedische Massenscreening STROKESTOP [19], an dem 7173 von 13.331 eingeladenen Personen aus zwei schwedischen Regionen teilnahmen. Jeder Teilnehmer war angehalten, zwei Wochen lang zweimal täglich ein bestimmtes EKG-Handgerät zu verwenden. Bei 218 Personen (0,3 %) wurde ein bis dato unbekanntes VHF detektiert. Bei 90 % von ihnen wurde eine OAK begonnen.

In Zukunft könnte die VHF-Früherkennung durch neue Tools, die sich zum Teil bereits am Markt befinden, wie Smartphone-Apps, Smartwatches oder Wearables, erleichtert werden. Allerdings sind auch hier robuste Daten zur Validierung der einzelnen Tools notwendig.

Literatur:

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
2. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
3. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
4. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
5. Drazens JM. Drazens's dozen: Articles that changed practice since 2000. 2019; <https://cdn.nejm.org/pdf/Drazens-Dozen.pdf> (zuletzt gesehen: 07.10.2019).
6. Eliquis® Fachinformation in der aktuellen Fassung.
7. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
8. January CT, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019; 140: e125–e151.
9. Verma A, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2014; 20: 1114–30.
10. Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
11. Hohnloser SH. Uptake in antithrombotic treatment and its association with stroke incidence in atrial fibrillation: insights from a large German claims database. *Clin Res Cardiol* 2019; 108:1042–52.
12. Forslund T, et al. Improved stroke prevention in atrial fibrillation after the introduction of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke* 2018; 49: 2122–8.
13. Cowan JC, et al. A 10 year study of hospitalized atrial fibrillation-related stroke in England and its association with uptake of oral anticoagulation. *Eur Heart J* 2018; 39: 2975–83.
14. Steg PG. Late Breaking Science Session. ESC Congress 2019, 31.08.–04.09.2019, Paris
15. Romero J, et al. Uninterrupted direct oral anticoagulants vs. uninterrupted vitamin K antagonists during catheter ablation of non-valvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace* 2018; 20: 1612–20.
16. Kirchhof P, et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J* 2018; 39: 2942–55.
17. Calkins H, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 14: e275–e444.
18. Freedman B, et al. Screening for atrial fibrillation: A report of the AF-SCREEN international collaboration. *Circulation* 2017; 135: 1851–67.
19. Sennberg E, et al. Mass screening for untreated atrial fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation* 2015; 131: 2176–84.

Fachkurzinformation siehe Seite 356

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH Wien
Bristol-Myers Squibb GesmbH
www.eliquis.at

Effient® (Prasugrel) zeigte Überlegenheit bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom [1]

Die ISAR-REACT5-Studie [1] verglich die Gabe von Prasugrel mit der Gabe von Ticagrelor nach einem akuten Koronarsyndrom. Dabei zeigte sich Prasugrel gegenüber Ticagrelor als überlegen bei vergleichbarem Auftreten von Blutungsereignissen.

Ziel dieser multizentrischen, randomisierten, open-label Studie war in einem Direktvergleich den Vorteil von Ticagrelor gegenüber Prasugrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS), bei denen eine invasive Strategie geplant war, zu evaluieren. Die Ergebnisse der am diesjährigen ESC präsentierten Studie zeigten aber Prasugrel als Gewinner dieses Direktvergleichs.

Der zusammengesetzte Endpunkt bestand aus dem Auftreten von Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall über ein Jahr. Der Sicherheitsendpunkt war das Auftreten von Blutungen nach BRAC-

(Bleeding Academic Research Consortium scale-) Definition. Es wurden insgesamt 4018 Patienten randomisiert.

Ereignisse unter Ticagrelor höher

Mit 9,3 % (184 von 2012 Patienten) vs. 6,9 % (137 von 2006 Patienten) war die Rate für den primären Studienendpunkt nach einem Jahr in der Ticagrelor-Gruppe signifikant höher als in der Prasugrel-Gruppe (Hazard-Ratio, 1,36; 95%-Konfidenzintervall (KI), 1,09–1,70; $P = 0,006$). Schwere Blutungen (BRAC-Definition) konnten in 5,4 % der Patienten in der Ticagrelor-Gruppe und in 4,8 % der Patienten in der Prasugrel-Gruppe (Hazard-Ratio, 1,12; 95%-KI: 0,83–1,51; $P = 0,46$) beobachtet werden.

Fazit

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit oder ohne ST-Segment-Hebung reduziert eine Behandlung mit Prasugrel gegenüber Ticagrelor die



kombinierte Anzahl aus Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall signifikant. Dieser klinische Vorteil geht nicht auf Kosten einer Zunahme von Blutungskomplikationen.

Literatur:

1. Schüpke S, et al. Ticagrelor or Prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019; 381: 1524–34.

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Europlaza, J
A-1120 Wien, Kranichberggasse 2
<https://www.daiichi-sankyo.at/>

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Effient 10 mg Filmtabletten. Effient 5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Effient 10 mg:* Jede Tablette enthält 10 mg Prasugrel (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 2,1 mg Lactose. *Effient 5 mg:* Jede Tablette enthält 5 mg Prasugrel (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 2,7 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Tablettenkern:* mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (E464), Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen(III)oxid (E172) (nur für Effient 10 mg), Eisen(III)hydroxid-oxid x H₂O (E172), Talkum. **Anwendungsgebiete:** Effient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht ST (Strecken) Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST (Strecken) Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Aktive pathologische Blutung. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese. Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, excl. Heparin. ATCCode: B01AC22. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. Rezept- und apothekenpflichtig. Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** November 2018

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Rosamib® 20 mg/10 mg Tabletten. Rosamib® 10 mg/10 mg Tabletten. Rosamib® 5 mg/10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Rosamib® 20 mg/10 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Lactose-Monohydrat 228,29 mg. Rosamib® 10 mg/10 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Lactose-Monohydrat 238,39 mg. Rosamib® 5 mg/10 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** 243,89 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Povidon, Natriumdodecylsulfat und Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie: Rosuvastatin/Ezetimib ist als Ergänzung zur Diät bei der Behandlung einer primären Hypercholesterinämie als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten angezeigt, die mit den Einzelsubstanzen, die gleichzeitig in derselben Dosismenge wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, verabreicht werden, ausreichend kontrolliert sind. **Verbeugung von kardiovaskulären Ereignissen:** Rosuvastatin/Ezetimib wird angewendet, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Substitutionstherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer Vorgeschichte mit akutem Koronarsyndrom (ACS) zu senken, die mit den gleichzeitig verabreichten Einzelsubstanzen in der gleichen Dosierung wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, ausreichend kontrolliert werden. **Gegenanzeigen:** Rosamib® Tabletten sind kontraindiziert: bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs (ULN). während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min). bei Patienten mit Myopathie. bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. **ATC-Code:** C10BA06. Rosamib® 20 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Rosamib® 10 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Rosamib® 5 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** +pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at.

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.
2019_11_Rosamib®_I_JK_01_01

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 294

▼ 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. Fachkurzinformation

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie** Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. **Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung** Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet: in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** September 2019.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 331

Xarelto 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

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

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile: Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose 2910, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.); **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose 2910, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 33,92 mg/26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 2,5 mg: Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern. Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse. 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. 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. **Gegenanzeigen:** 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Akute, klinisch relevante Blutungen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem 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 sein. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie 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 und Stillzeit. 2,5 mg: Gleichzeitige Behandlung nach ACS mit einer plättchenhemmenden Behandlung bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Gleichzeitige Behandlung von KHK/pAVK mit ASS bei Patienten mit früherem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall oder einem Schlaganfall im vergangenen Monat. **Inhaber der Zulassung:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, 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:** 07/2019

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

KARDIOLOGISCHE FORTBILDUNGSSEMINARE

SIGMUND FREUD PRIVATUNIVERSITÄT, MEDIZINISCHE FAKULTÄT



Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen

7. Dezember 2019

Veranstalter: Verein zur Förderung der Forschung auf dem Gebiet der
Arteriosklerose, Thrombose und Vaskulären Biologie (ATVB)

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
Univ.-Prof. Dr. Harald Darius

Patroniert durch die Sigmund Freud PrivatUniversität (SFU)



www.cardio-congress.com

Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln. Zusammensetzung: *Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 40 mg Atorvastatin (als 43,38 mg Atorvastatin-Calcium Trihydrat) und 10 mg Ramipril. *Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 40 mg Atorvastatin (als 43,38 mg Atorvastatin-Calcium Trihydrat) und 5 mg Ramipril. *Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 10 mg Ramipril. *Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 5 mg Ramipril. *Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 2,5 mg Ramipril. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Enthält 79,40 mg Lactose-Monohydrat und 0,48 mg Sojalecithin. **Hilfsstoffe:** **Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid **Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid **Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid **Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack-Glasur, Schwarzes Eisenoxid **Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Schwarzes Eisenoxid, Rotes Eisenoxid, Schellack-Glasur, Schwarzes Eisenoxid **Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Schwarzes Eisenoxid, Schellack-Glasur, Schwarzes Eisenoxid **Anwendungsgebiete:** Trinomia wird angewendet zur Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe der Monokomponenten in äquivalenten therapeutischen Dosierungen ausreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen andere Salicylate, gegen nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR), gegen andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme) oder gegen Tartrazin. Überempfindlichkeit gegen Soja oder Erdnuss. Bei anamnestisch bekannten Asthmaanfällen oder anderen allergischen Reaktionen auf Salicylsäure oder andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika. Akutes oder anamnestisch gesichertes rezidivierendes peptisches Ulkus und/oder Magen-/Darm-Blutungen oder andere Blutungen wie zerebrovaskuläre Blutungen. Hämophilie und andere Blutungsstörungen. Stark eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Hämodialyse-Patienten (siehe Abschnitt 4.2). Schwere Herzinsuffizienz. Gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche (siehe Abschnitt 4.5). Gleichzeitige Anwendung von Trinomia mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min/1,73 m²) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Patienten mit Nasenpolypen im Zusammenhang mit Asthma, das durch Acetylsalicylsäure ausgelöst oder verschlimmert wird. Aktive Lebererkrankung oder unerklärte anhaltende Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwerts (siehe Abschnitt 4.4). Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Tipranavir oder Ritonavir (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem bei Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [AIIRAs]). Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. Ramipril darf nicht bei Patienten mit hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Zuständen angewendet werden. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren mit Fieber, Grippe oder Windpocken besteht die Gefahr für die Entwicklung des Reye-Syndroms. Patienten die mit den Virostatika Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, ATC-Code: C10BX06 **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** 14 Stück, 28 Stück **Kassenstatus:** Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg Hartkapseln, Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg Hartkapseln, Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln: No Box. Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln, Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln, Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln: 14 Stück: No Box, 28 Stück: Green Box **Zulassungsinhaber:** Ferrer Internacional SA, Gran Via de Carlos III, 94, 08028 Barcelona, Spanien **Vertrieb in Österreich:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn **Stand der Information:** 10/2018 **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATCCode: B01AF02 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug:** Lactose Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)hydroxidoxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). 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 (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** BristolMyers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APO-THEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 07/2019

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.

pci.live 2019

praktisch · kooperativ · interaktiv

Internationaler Kongress für Kardiologie, Herzchirurgie, Elektrophysiologie, Angiologie und Diabetologie mit Live Cases und Symposien - zum 12. Mal in München.

pci.live Kongress 2019 auch wieder via Live-Stream auf www.pci.live



LIVE-ÜBERTRAGUNGEN

aus Spanien und den
D-A-CH Ländern *

* Änderungen vorbehalten

KONGRESSLEITUNG

Prof. Dr. Sigmund Silber

PROGRAMMKOMMISSION

Prof. Dr. med. Michael A. Borger • Dr. med. Reza Ghotbi • Prof. Dr. med. Matthias Gutberlet
Prof. Dr. med. Kurt Huber • Prof. Dr. med. Ulrich Linsenmaier • Prof. Dr. med. Brigitte Mayinger
Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner • Prof. Dr. med. Christopher Reithmann
Prof. Dr. med. Sigmund Silber • Prof. Dr. med. Holger Thiele

Live Cases • State-of-the-art Vorträge • Symposien

Mittwoch - Donnerstag, 4. - 5. Dezember 2019

Jüdisches Zentrum • St.-Jakobs-Platz 18 • München

Eine Veranstaltung der pci kongress GmbH

pci kongress

Geschäftsführer:

Esther Silber-Rom
Karlheinz Gelhardt

pci kongress GmbH

Anwänden 15

82067 Zell / Schäftlarn

Tel.: + 49 8178 909 715

Fax: + 49 8178 909 713

office@pci-kongress.com

Sponsoring:

Johanna Hutterer

Tel.: + 49 177 490 4902

Tel.: + 49 8178 906 81 99

j.hutterer@pci-kongress.com

**Informationen und
Online-Registrierung:**

www.pci.live

ER ÜBERLEBTE EIN CV EREIGNIS. SENKEN SIE SEIN KARDIOVASKULÄRES RISIKO MIT PRALUENT®.



Einziger PCSK9-Hemmer, der mit einer Reduktion der Gesamtmortalität* assoziiert ist.

Praluent® ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit bestehenden atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusätzlich zu weiteren lipidsenkenden Therapien, um das kardiovaskuläre Risiko durch Senkung des LDL-Spiegels zu reduzieren.



Zentren für Erstverordnung von PCSK9-Hemmern

Zentren für Erstverordnung von PCSK9-Hemmern und Erstattungskriterien finden Sie auf www.erstattungskodex.at



Fachkurzinformation siehe Seite 340

Praluent® Fachinformation, Stand 03/2019.

*HR 0.85, 95% KI, 0.73, 0.98; p=0.026 nominal signifikant

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

www.lipidmanagement.at