

# Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

**Kongressbericht - 7. Königsberger**

**Gefäßdialog - 4.-5. November 2011**

**Bad Schönau**

Minar E

*Zeitschrift für Gefäßmedizin 2011;*

*8 (4), 19-26*

Homepage:

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

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft  
für Phlebologie und  
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen  
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für  
Internistische Angiologie (ÖGIA)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

## Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files der Zeitschrift für Gefäßmedizin und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

## Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe der Zeitschrift für Gefäßmedizin. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

## Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

## Das e-Journal

### Zeitschrift für Gefäßmedizin

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Kongressbericht – 7. Königsberger Gefäßdialog

## 4.–5. November 2011, Bad Schönau

E. Minar

### ■ Einleitung

Am 4. und 5. November 2011 fand in Bad Schönau der **7. Königsberger Gefäßdialog** statt. Das Ziel dieser vor 6 Jahren von der „Plattform Lebensadern – Initiative für gesunde Gefäße“ erstmals durchgeführten Veranstaltung ist es, allen an der Gefäßmedizin Interessierten eine Fortbildung auf hohem Niveau zu ermöglichen. Zwischenzeitlich hat sich dieser Gefäßdialog als eine der wichtigsten Veranstaltungen in Österreich auf dem Gebiet der Gefäßmedizin etabliert. Dieser Gefäßdialog gilt bei den Teilnehmern aufgrund der hervorragenden Organisation, des Umfeldes, der Themenauswahl und insbesondere auch wegen der Qualität der Referenten bereits als „die“ Top-Fortbildungsveranstaltung für alle an der Gefäßmedizin interessierten Kollegen. Die mit über 120 Teilnehmern sehr gut besuchte Veranstaltung stand – ebenso wie in den vergangenen 3 Jahren – auch heuer wieder unter dem Generalthema **„Kontroversen in der Gefäßmedizin“**. Die Diskussion verschiedener Fragestellungen aus dem Bereich der Gefäßmedizin – von der Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit über die Lipidtherapie bis zu den neuen Antithrombotika – durch jeweils 2 Referenten mit kontroversiellen Standpunkten war auch heuer ein sicherer Garant für eine spannende Fortbildung.

Im Folgenden werden die Stellungnahmen der jeweiligen Pro- und Kontra-Referenten für die insgesamt 5 behandelten Kontroversen angeführt. Es soll dabei betont werden, dass die Aufgabe der Referenten primär in der Zusammenstellung von Argumenten für die unterschiedlichen Standpunkte besteht und nicht unbedingt die persönliche Meinung des Vortragenden in allen Punkten widerspiegelt.

### ■ 1. Kontroverse: Soll ich den gut eingestellten Marcoumar-Patienten bei Verfügbarkeit auf die neuen Antikoagulantien umstellen?

**Ja – sie sind sicherer (Univ.-Prof. Dr. Herwig Niessner, Em. Vorstand der 1. Inneren Abteilung, Krankenhaus Wiener Neustadt)**

Bei nicht valvulärem Vorhofflimmern – zu der im Titel gestellten Frage soll anhand dieser wichtigen Langzeit-Antikoagulation Stellung genommen werden – besteht ein mit dem Alter zunehmendes Risiko für das Auftreten von systemischen Embolien, wobei etwa  $\frac{2}{3}$  das Zerebrum betreffen. Dieses Risiko für (ischämische) Schlaganfälle besteht sowohl bei paroxysmalem als auch bei persistierendem oder permanentem Vorhofflimmern. Zumindest bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren für eine systemische Embolie wie eine

Thromboembolie in der Anamnese, Hypertonie, Diabetes mellitus etc. (CHADS<sub>2</sub>-Score > 1) ist eine Dauerantikoagulation dringend indiziert.

Bisher standen für diese wichtige Indikation (sieht man von der wenig wirksamen Acetylsalicylsäure ab) praktisch nur Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (z. B. Marcoumar, Sintrom, Warfarin) zur Verfügung. Bei einer derartigen VKA-Therapie sind aber zahlreiche Probleme zu berücksichtigen: Es besteht ein enger therapeutischer Bereich, es sind regelmäßige Laborkontrollen (Bestimmung der INR) mit daraus eventuell resultierenden Dosis-Anpassungen erforderlich. Dennoch liegen in der Praxis < 50 % in dem angestrebten INR-Bereich. Die individuelle Dosierung ist nicht voraussagbar. Es gibt Situationen, in denen eine Einstellung auf VKA überhaupt nicht möglich ist (genetisch bedingt, Kurzdarm-Syndrom oder aber auch mangelnde Compliance). Weiters sind zahlreiche Arzneimittel- und Nahrungsmittelinteraktionen zu berücksichtigen. Im Falle eines operativen Eingriffs ist aufgrund der langen Halbwertszeit der VKA sowie des langsamen Wirkungseintritts ein kompliziertes „Bridging“ erforderlich. Wenn auch die Substanzen selbst billig sind, so sollte bei einem Kostenvergleich das erforderliche aufwendige Management berücksichtigt werden. Auch ist bei den VKA die Frage eines Antidots insofern problematisch, als Vitamin K erst nach langer Zeit (zumindest ein Tag) wirkt. Die in Notfällen verabreichten Prothrombinkomplexe sind teuer, thrombogen und haben ein Restrisiko im Hinblick auf virale Kontamination, da sie aus gepooltem Plasma gewonnen werden. Besonders aber sei das nicht wegzudiskutierende Blutungsrisiko hervorgehoben, wobei 40–50 % von schweren (zerebralen) Blutungskomplikationen auch bei „korrekter“ INR (2,0–3,0) auftreten können.

In den vergangenen Jahren sind nun (nach über 50 Jahren) neue orale Antikoagulantien entwickelt und auch in großen klinischen Studien geprüft worden. Gemeinsam ist diesen neuen Antikoagulantien (AK), dass sie, im Unterschied zu den VKA, nur gegen einen Gerinnungsfaktor (meist Faktor IIa oder Faktor Xa) gerichtet sind. Das pharmakodynamische und pharmakokinetische Profil erlaubt eine vorhersagbare reversible antikoagulatorische Wirkung. Die Dosierung ist für alle Patienten gleich, es ist daher keine regelmäßige Laborkontrolle für diese Therapie erforderlich. Auch gibt es keine bekannten Nahrungsmittelinteraktionen. In Folge der kurzen Halbwertszeit und dem raschen Wirkeintritt ist ein „Bridging“ etwa bei operativen Eingriffen wesentlich einfacher. Das Fehlen eines spezifischen Antidots wird durch die erwähnte kurze Halbwertszeit relativiert. Die Substanzen sind derzeit zweifelsohne wesentlich teurer als VKA. Es ist aber davon auszugehen, dass in Anbetracht der mehr auf den Markt drängenden neuen Antikoagulantien mit einer signifikanten Kostenreduk-

tion zu rechnen ist. Außerdem sollte bei einem Vergleich mit VKA das erwähnte komplizierte (und somit auch teure) Management berücksichtigt werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser neuen AK im Vergleich zu VKA wurden anhand von bisher 3 großen Studien an insgesamt über 50.000 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern untersucht. In der RE-LY-Studie [N Engl J Med 2009] wurde Dabigatran (Pradaxa®) mit VKA verglichen. Pradaxa® ist derzeit das einzige in Österreich für die Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern zugelassene neue Antikoagulans (derzeit in der roten Box). In der ROCKET-AF wurde Rivaroxaban (Xarelto®) mit VKA verglichen [N Engl J Med 2011].

Schließlich wurden heuer auch die Ergebnisse der ARISTOTLE-Studie im N Engl J Med (2011) publiziert, in der Apixaban mit VKA bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern verglichen wurde. Ergebnisse von weiteren Substanzen (z.B. Edoxaban, ebenfalls einem Inhibitor des Faktor Xa) sind bereits 2012 zu erwarten.

Die Ergebnisse der bisher publizierten 3 großen Studien lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Alle neuen oralen Antikoagulantien sind zumindest gleich gut („non-inferior“) oder aber besser („superior“) wirksam im Vergleich zu VKA. Bisher zeigten Substanzen mit 2× tgl. Gabe (Dabigatran, Apixaban) eine überlegene Wirkung im Vergleich zu VKA. Ganz entscheidend ist aber, dass alle bisher publizierten Phase-III-Studien eine eindrucksvolle Reduktion intrakranieller Blutungen zeigten. Dabigatran in der hohen Dosierung (2× 150 mg) und Apixaban erwiesen sich wirksamer als VKA. Als einziges neues Antikoagulans senkte Dabigatran (2× 150 mg tgl.) auch signifikant ischämische Insulte.

#### Welche Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sollen nun auf neue orale Antikoagulantien eingestellt werden?

Die Indikationsstellung sollte unabhängig davon erfolgen, ob es sich um paroxysmales, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern handelt. Zweifelsohne sollten Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen zum 1. Mal eine Antikoagulation eingeleitet wird, auf diese neuen oralen Antikoagulantien eingestellt werden. Es muss aber auch eine Umstellung von „gut“ auf VKA eingestellten Patienten auf neue orale Antikoagulantien empfohlen werden. Die Begründung dafür liegt in der bereits erwähnten Tatsache, dass auch bei einer „korrekten“ INR von 2–3 ein wesentlich höheres Risiko für schwere (intrakranielle) Blutungen unter VKA besteht. Zu diskutieren ist schließlich auch, ob Patienten mit einem niedrigen Risiko für systemische Embolien (CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq$  1) Kandidaten für eine Antikoagulation mit den neuen Substanzen sind. Diese Patienten wurden bisher entweder gar nicht antikoaguliert oder aber haben Acetylsalicylsäure (nur schwach wirksam) erhalten. In der RE-LY-Studie hat sich nun gezeigt, dass auch bei Patienten mit einem niedrigen CHADS<sub>2</sub>-Score eine deutliche Reduktion systemischer Embolien (etwa 30 %) erzielt werden konnte. Die Größenordnung dieser Reduktion ist somit vergleichbar mit der Verminderung des Embolierisikos bei Patienten mit einem höheren oder hohem CHADS<sub>2</sub>-Score. Es ist zweifelsohne sehr positiv zu sehen, dass nach über

50 Jahren VKA zum 1. Mal hochwirksame neue orale Antikoagulantien auch für Langzeitindikationen (nicht valvuläres Vorhofflimmern) zur Verfügung stehen.

#### **Nein – die zusätzlichen Kosten und möglichen Risiken sind nicht gerechtfertigt** (Prim. Univ.-Prof. Dr. Ansgar Weltermann, Leiter der 1. Internen Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen Linz)

Gemäß dem Spruch „Never change a winning team“ ist es nicht sinnvoll, eine gut funktionierende Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zu ändern. Warum ist das so?

1. Der klinische Benefit der neuen Studiensubstanzen gegenüber den VKA ist gering. Das liegt nicht zuletzt daran, dass Vitamin-K-Antagonisten bereits sehr effektive Medikamente sind. Die „Number of Patients to Treat“ (NNT) zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse, schwerer Blutungen und Tod liegt für VKA sowohl beim Vorhofflimmern wie auch in der Sekundärprophylaxe nach spontaner venöser Thromboembolie bei etwa 30. Der zusätzliche klinische Benefit der neuen oralen Antikoagulantien gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten fällt dagegen sehr niedrig aus (NNT: RE-LY 169; ROCKET 333; ARISTOTLE 303). In 2 Studien mit den neuen Substanzen wurde zudem gezeigt, dass gerade für Patienten mit gut eingestellter VKA-Therapie der klinische Benefit bei Umstellung auf ein neues Antikoagulans nochmals geringer ist bzw. nicht vorhanden ist.
2. Die Ergebnisse der Phase-III-Studien zum Blutungsrisiko entsprechen nicht der klinischen Realität: Erst kürzlich hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft einen „Rote-Hand-Brief“ herausgegeben, wonach in Japan bei mehreren Patienten unter Dabigatran schwere Blutungen beobachtet wurden, die in Zusammenhang mit einer Abnahme der Nierenfunktion stehen. In Studien ist dieses Problem mittels regelmäßiger Laboruntersuchungen, insbesondere der Nierenfunktion und gegebenenfalls einer Dosisreduktion bzw. Beendigung der Therapie, umgangen worden.
3. Vitamin-K-Antagonisten (VKA) werden im klinischen Alltag seit über 30 Jahren erfolgreich eingesetzt und das Nebenwirkungsprofil ist bestens bekannt. Warum sollte man Patienten, die eine VKA-Therapie gut vertragen, hier einem unnützen Risiko akuter Nebenwirkungen (z. B. 5 % Dyspepsie unter Dabigatran) aussetzen? Hinzu kommt, dass die Langzeittoxizität der neuen Antikoagulantien nicht bekannt ist. Es gibt zahlreiche Beispiele für Medikamente (wie der orale Thrombininhibitor Exanta® [Ximelagatran]), die nach initialer Zulassung wieder vom Markt genommen werden mussten.
4. Die Compliance in Bezug auf eine regelmäßige Medikamenteneinnahme war in den klinischen Studien zu den neuen Antikoagulantien hoch. Dies liegt vor allem an 3 Faktoren: (a) die Kürze der Einnahmedauer (die mediane Beobachtungszeit in den Studien lag bei nur 2 Jahren), (b) Studienpatienten sind besonders motivierte Patienten und (c) die in den Studien durchgeführten engmaschigen Kontrollen mit direktem Aushändigen der Studienmedikation und Patiententagebuch wird im klinischen Alltag durch zeitlich größere Abstände zwischen den Kontrollen

und Aushändigen eines gewöhnlichen Rezeptes ersetzt. Es ist daher sehr unwahrscheinlich, dass sich diese Compliance in der klinischen Realität umsetzen lässt. Es ist bekannt, dass die Compliance von Patienten mit der Zeit abnimmt und nach wenigen Jahren bei Werten oftmals < 50 % liegt. Auch wenn die INR-Kontrollen eine „lästige Pflicht“ darstellen, ist es meines Erachtens sicher, dass die langfristige Compliance unter den neuen Antikoagulantien geringer sein wird als bei einer VKA-Therapie. Wenn bei Einnahme neuer Antikoagulantien die Compliance um nur 5 % niedriger ist als bei einer VKA-Therapie, dann haben wir *de facto* eine höhere Schlaganfallrate zu erwarten.

5. Wenn nur die Hälfte aller Patienten auf ein neues Antikoagulans eingestellt wird, entstehen nach ersten Schätzungen pro Millionen Einwohner in Österreich Mehrkosten von € 20 Millionen jährlich (Medikamente, Labor). Dies ist etwas mehr als ein Zehntel des gesamten Medikamentenbudgets der Gebietskrankenkasse. Eine im Oktober 2011 veröffentlichte Kosten-Nutzen-Analyse zeigt für Patienten in UK keine Kosten-Nutzen-Gewinn für Patienten mit guter INR Kontrolle (£ 42.386 per QALY) [Pink J, BMJ 2011].

Zusammenfassend besteht daher derzeit eine klare Indikation zur Fortsetzung der gut eingestellten VKA-Therapie.

## ■ 2. Kontroverse: Cholesterin: HDL versus LDL

**Es kommt in erster Linie auf das LDL an (Univ.-Prof. Dr. Martin Schillinger, Abteilung Angiologie, Medizinuniversität Wien)**

Die Hypercholesterinämie hat eine fundamentale Bedeutung im Rahmen der Atherogenese. Die Wertigkeit von LDL vs. HDL wird nach wie vor kontroversiell diskutiert. Zusammenfassend sprechen jedoch 3 wesentliche Punkte für die übergeordnete Wertigkeit des LDL- gegenüber dem HDL-Cholesterin:

1. LDL wirkt direkt pro-atherogen. Dies konnte vielfach im Zellexperiment wie auch im Tierversuch gezeigt werden. LDL wird als das wichtigste Substrat für die Plaque-Entstehung betrachtet. Die proatherogene Wirkung von LDL kann durch HDL nicht vollständig aufgehoben werden.
2. LDL-Spiegel sind direkt mit dem Atheroskleroserisiko assoziiert, dies gilt für verschiedene kardiovaskuläre Endpunkte wie Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod. Für HDL-Spiegel ist dieser Zusammenhang invers zwar ebenfalls vorhanden, scheint aber vor allem in den extremen Perzentilen eine Rolle zu spielen, also bei Patienten mit sehr niedrigem HDL (hohes Risiko) oder sehr hohem HDL (niedriges Risiko).
3. Eine Senkung des LDL-Spiegels durch unterschiedliche Maßnahmen (Statine, Fibrate, Lebensstilmodifikation) führt zu einer Senkung des Atheroskleroserisikos. Hier konnte insbesondere gezeigt werden, dass eine Senkung des LDL-Spiegels durch Statine zu einer Plaqueression führt. Im Gegensatz hierzu können HDL-Spiegel pharmakologisch zwar gehoben werden, alle Endpunktstudien für HDL-hebende Substanzen waren jedoch bislang negativ. Aufgrund der klaren pathophysiologischen und klinischen Korrelation zwischen LDL und Atherosklerose und der

guten Behandelbarkeit der LDL-Hyperlipidämie ist in der klinischen Praxis das LDL sicherlich der wichtigste Zielparameter im Lipidstoffwechsel.

## Das HDL ist wichtiger (OA Dr. Markus Haumer, Interne Abteilung, LK Thermenregion Mödling)

Daten aus zahlreichen großen Longitudinalstudien belegen eindeutig, dass niedriges HDL-Cholesterin (HDL-C) ein unabhängiger Prädiktor des kardiovaskulären Risikos ist [The Emerging Risk Factors Collaboration. JAMA 2009; 302: 1993–2000]. Dennoch konnte bisher nicht konsistent gezeigt werden, dass therapeutische Interventionen durch Anhebung des HDL-C dieses Risiko verringern [Briel M et al. BMJ 2009; 338: b92]. Während Statine durch Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) einen vorrangigen Platz in der kardiovaskulären Risikoreduktion einnehmen, spielen Medikamente zur Vermehrung des HDL-C heute nur eine untergeordnete Rolle. Niacin, Fibrate, in geringerem Maße auch Pioglitazon und Power-Statine, greifen mit unterschiedlichen Mechanismen in den Metabolismus der Lipoproteine ein und haben einen komplexen Einfluss auf LDL-C, Triglyzeride sowie den HDL-C-Spiegel. Insbesondere bei der kombinierten Anwendung von Fibraten bzw. Niacin mit Statinen und/oder Ezetimib ist es wegen dieser pleiotropen Lipidwirkung kaum möglich, die prognostischen Auswirkungen einer isolierten Vermehrung des HDL-C zu analysieren. Die AIM-HIGH-Studie zur Anwendung von Niacin vs. Placebo in Kombination mit Simvastatin mit oder ohne Ezetimib an 3414 Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit und Dyslipidämie musste heuer wegen eines fehlenden Nutzens bei gleichzeitig erhöhter Inzidenz von Schlaganfällen nach einer Beobachtungsdauer von 32 Monaten vorzeitig beendet werden. Die Zukunft von Niacin als Modulator des Lipoproteinstoffwechsels wird daher von der mit etwa 25.000 Personen mit kardiovaskulärem Risiko und breit gefächertem Lipidprofil noch größer angelegten HPS2-THRIVE-Studie, deren Ergebnisse 2013 zu erwarten sind, abhängen. Die neue Substanzklasse der CETP-Hemmer steht auch nach der gescheiterten ILLUMINATE-Studie [Barter P et al. NEJM 2007; 357: 2109–22], bei der Torcetrapib vs. Placebo in Kombination mit Atorvastatin an 15.067 Patienten mit KHK oder einem Risikoäquivalent untersucht wurde, weiterhin auf dem Prüfstand. Negative Auswirkungen auf das Aldosteron-System, welche für die erhöhte Ereignis- und Todesrate in der Tocetrapib-Gruppe verantwortlich gemacht wurden, konnten mit Anacetrapib [Cannon CP et al. NEJM 2010; 363: 2406–15] und Dalcetrapib bisher nicht beobachtet werden. Während erste günstige Effekte auf die Gefäßwand berichtet wurden [dalPLAQUE. Lancet 2011; 378: 1547–59], sind die Ergebnisse klinischer Endpunktstudien [dalOUTCOME] noch ausständig. Weitere therapeutische Ansätze, beispielsweise durch selektive Erhöhung von Apo-AI (RVX-208) sind ebenfalls vielversprechend [Bailey D et al. JACC 2010; 55: 2580–9]. Ungeachtet dieser aktuellen Datenlage belegen zahlreiche In-vivo-Untersuchungen die besondere Rolle von HDL-C bei der Regression von atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen durch antioxidative und antithrombotische Mechanismen sowie den Cholesterintransport [Waksman R et al. JACC 2010; 55: 2727–35; Khera AV. NEJM 2011; 364: 127–35]. Diese Funktionen korrelieren

aber nicht direkt mit den HDL-C-Spiegeln. Daher wird in neueren Studien besonderes Gewicht auf die Charakterisierung und Optimierung der Funktionalität von HDL-C gelegt werden. Somit besteht immer noch gute Aussicht auf eine zukünftige Hauptrolle von HDL-C als therapeutisches Ziel in der Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen.

### ■ 3. Kontroverse: Perkutane renale Denervierung als neuer Therapiestandard bei therapieresistenter Hypertonie?

Ja – die Daten zeigen es  
(OA Dr. Hubert Wallner, Leiter des Katheterlabors, Kardinal-Schwarzenberg-Krankenhaus, Schwarzach im Pongau)

Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems stellen auch in Österreich die häufigste Todesursache dar. Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für Schlaganfall und Hirnblutung. Sie gehört zu den Hauptrisikofaktoren der koronaren Herzerkrankung und damit des Herzinfarkts, sowie der daraus oftmals resultierenden Herzinsuffizienz. Im Weiteren spielt der Blutdruck bei der Genese der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und der Niereninsuffizienz eine kausale Rolle. Trotz Fortschritten bei der medikamentösen Behandlung von Patienten mit arterieller Hypertonie, erreicht ein beträchtlicher Anteil der Patienten nicht die Zielwerte der Hypertonie-Leitlinien. In Österreich hat ca. jeder 4. Erwachsene einen erhöhten Blutdruck.

Lebensstiländernde Maßnahmen sind meist allein nicht ausreichend und durch mangelnde Compliance sowie zu geringe Dosierung bzw. mangelnde Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung wird eine leitliniengerechte Blutdruckeinstellung lediglich bei ca. 30 % erreicht. Bei einer Vielzahl der Patienten mit arterieller Hypertonie lässt sich trotz intensiver medikamentöser Therapie keine adäquate Einstellung erzielen. Wenn nun trotz Therapie mit 3 Substanzklassen inklusive einem Diuretikum keine Blutdrucknormalisierung gelingt, spricht man von therapieresistenter Hypertonie.

Oftmals können betroffene Patienten auch unter Verwendung von 4–5 antihypertensiven Medikamenten nur unbefriedigend kontrolliert werden. Nicht wenige Patienten sind auch von Medikamentennebenwirkungen betroffen. Dies führt wiederum oftmals zu einer Non-Compliance und zu einer unbefriedigenden Blutdruckkontrolle.

Die Pathogenese der Hypertonie ist multifaktoriell. An der Entwicklung der primären Hypertonie sind verschiedene hormonelle und neurohumorale Mechanismen sowie Organsysteme wie Herz, Gefäße und Nieren beteiligt. Den Nieren kommt durch eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) eine zentrale Bedeutung zu. Auch eine Überaktivität des sympathischen Nervensystems spielt bei der Entstehung einer arteriellen Hypertonie eine wesentliche Rolle. Sowohl afferente als auch efferente sympathische Nervenfasern verlaufen netzartig entlang der Nierenarterie in der Adventitia zur Niere. Über die efferenten Fasern wird direkt die Renin-Freisetzung stimuliert mit konsekutiver Natrium-Rückresorption sowie Wasserretention mit daraus resul-

tierenden steigenden Blutdruckwerten. Weiters wird über afferente Phasen der zentrale Sympathikotonus stimuliert.

Der therapeutische Ansatz einer sympathischen Denervierung in Form einer subdiaphragmalen Splanchniektomie wurde bereits in den 1930er-Jahren verfolgt. Aufgrund mangelnder pharmakologischer Therapiemaßnahmen wurden insbesondere Patienten mit hypertensiven Krisen der chirurgischen Sympathektomie zugeführt – mit dem erheblichen Risiko von ausgeprägten Blutdrucksenkungen und Folge einer orthostatischen Hypotonie sowie gastrointestinalen Beschwerden. Dennoch konnte in der Studie von Smithwick bei 2266 Patienten ein lebensverlängernder Effekt erkannt werden.

#### Durchführung der kathetergestützten renalen Sympathikus-Denervation

Die Vorbereitungsmaßnahmen gleichen denen einer diagnostischen Herzkatheteruntersuchung, wobei nach femoro-arterieller Punktion mittels einer 6-French-Schleuse eine selektive Darstellung der Nierenarterien erfolgt. Anschließend wird der Ablationskatheter (Simplicity™-Kathetersystem) in den distalen Abschnitt der ersten Arteria renalis (vor Aufzweigung in die Segmentarterien) platziert und an 4–6 Stellen über je 2 Minuten eine Temperatur von etwa 60° appliziert. Technisch erfolgt von distal nach proximal eine Rotation des Katheters, um insbesondere durch die applizierte Energie post-interventionelle Nierenarterienstenosen zu vermeiden und möglichst viele Nervenfasern zu erreichen. Nachfolgend wird die Prozedur an der kontralateralen Seite durchgeführt. Die Dauer des Eingriffs beträgt insgesamt ca. 40 Minuten. Durch die hohe Temperatur werden die in der Adventitia liegenden sympathischen Fasern verödet. Der Ablationskatheter ist an einen speziellen Stromgenerator (Simplicity™-Generator) angeschlossen. Nachdem die Prozedur von den meisten Patienten als schmerzhaft empfunden wird, ist eine ausreichende Analgosedierung erforderlich. Eine im Regelfall einmalige Gabe einer antiplättchenwirksamen Substanz ist ausreichend.

#### Klinische Studien:

##### *Simplicity-HTN-1-Studie*

2009 erfolgt die Veröffentlichung der multizentrischen HTN-1-Studie unter Behandlung von 45 Patienten mittels renaler Sympathikus-Denervierung. Die durchschnittliche Anzahl antihypertensiver Medikamente betrug 4,7 mit einem Blutdruck von durchschnittlich 177/101 mmHg. Die Patienten wurden bis 2 Jahre nachkontrolliert, wobei bereits nach 1 Monat in der Behandlungsgruppe eine signifikante Blutdrucksenkung dokumentiert werden konnte. In der letzten Nachkontrolle, 2 Jahre nach der Intervention, wurde eine maximale Blutdrucksenkung von 32 mmHg systolisch und 14 mmHg diastolisch gefunden.

##### *Simplicity-HTN-2-Studie*

106 Patienten wurden zusätzlich der renalen Sympathikus-Denervation zugeführt oder die medikamentöse Therapie als einzige Maßnahme unverändert fortgesetzt. Der primäre Studienendpunkt lag in einer Änderung des systolischen Blutdrucks nach 6 Monaten.

Durch die Nierenarterien-Denervation konnte der Office-Blutdruck nach einem 1/2 Jahr wieder hochsignifikant (–31/

-12 mmHg;  $p < 0,0001$ ) reduziert werden. Die 24-Stunden-Blutdruckwerte waren in der Gruppe der renalen Denervation geringer, jedoch noch statistisch hochsignifikant ( $-11/-7$ ;  $p = 0,006$ ) vermindert.

#### Zusammenfassung – Ausblick

Die renale Denervation stellt eine einfache und risikoarme Prozedur bei therapieresistenter Hypertonie dar. Eine Zielgruppe sind Patienten mit arterieller Hypertonie, die trotz Dreifach-Medikation (inklusive Diuretikum), systolische Blutdruckwerte  $> 160$  mmHg aufweisen. Die vorliegenden Daten lassen Hoffnung auf eine signifikante und dauerhafte Reduktion der Blutdruckwerte zu. In der zitierten HTN-2-Studie wurde eine Responderrate von 84 % festgestellt. Post-interventionelle Nierenarterienstenosen wurden ebenfalls im Beobachtungszeitraum nicht beobachtet. Eine mögliche Ausweitung der Indikationsstellung könnte auch in Zukunft für Patienten mit Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz möglich sein, sowie bei Patienten mit Metabolischem Syndrom. Eine kleine Studie belegte den positiven Einfluss auf die pathologische Glukosetoleranz, sowie den Diabetes mellitus durch eine erhöhte Insulin-Sensitivität.

Diese neue Methode muss allerdings noch im Langzeitverlauf mit Forderung nach doppelblinden, prospektiv randomisierten Studien besser dokumentiert werden. Die laufende HTN-3-Studie ist als Zulassungsstudie für den amerikanischen Markt Mitte 2012 abgeschlossen.

#### Nein – es geht (fast) immer mit Medikamenten (Univ.-Prof. Dr. Michael Wolzt, Klinische Pharmakologie und Klinik für Innere Medizin III/ Stoffwechsel und Endokrinologie, Medizinische Universität Wien)

Mit der Katheter-gesteuerten renalen Denervation ist in ausgewählten Zentren in Österreich eine neue Therapieoption für Patienten mit therapieresistenter Hypertonie verfügbar. In multizentrischen kontrollierten Studien konnte mit dieser Technik eine anhaltende Blutdrucksenkung dokumentiert werden. Es liegen Daten mit über 2-jähriger Nachbeobachtung vor, die beim Großteil der Behandelten eine deutliche Verbesserung der Blutdruckkontrolle ohne zunehmende Einschränkung der Nierenfunktion nach der Intervention zeigt. Bei einer periprozeduralen Komplikationsrate von rund 4 % (Dissektion, Pseudoaneurysma) erscheint dieser Eingriff in geübten Händen sicher und an Risiko vergleichbar mit anderen Katheterinterventionen. Aufgrund der überzeugenden Wirksamkeit sind die nicht unbeträchtliche Strahlenbelastung und das Risiko durch Kontrastmittel vertretbar. Das Prinzip einer Reduktion des lokalen Sympathikotonus ist als Behandlungsoption vielversprechend. Ähnliche Therapieansätze sind zur Beeinflussung der Karotis-Barorezeptoren mit Schrittmachersystemen bekannt. Interessanterweise scheint die lokale Therapie mit Verödung des adrenergen Nervengeflechts einer systemischen antisympathikotonen pharmakologischen Behandlung in Bezug auf Blutdrucksenkung deutlich überlegen.

Zur Einschätzung der Studienlage sollten die Charakteristika der eingeschlossenen Studienteilnehmer beachtet werden. Es

wurden Patienten behandelt, die im Mittel bei deutlich mehr als 4 antihypertensiven Medikamenten einen mittleren systolischen Ruheblutdruck über 175 mmHg hatten. Obwohl per Protokoll der Einschluss bereits bei geringerem Blutdruck und weniger Therapie möglich war, spricht dies für die gezielte Selektion eines Risikokollektivs, bei dem bisher eingesetzte Medikamente wenig erfolgreich waren und weitere medikamentöse Optionen bescheiden sind. Die Zahl der Non-Responder beträgt etwa 10 %. Bei manchen Patienten kann nach dem Eingriff die antihypertensive Medikation reduziert werden.

Es sollten jedoch bei den Patienten keine falschen Erwartungen geweckt werden: Nur bei 20 % dieser selektierten Population wurde trotz fortbestehender medikamentöser Behandlung der Zielblutdruck erreicht. Daher ist auch anzumerken, dass Morbiditäts- und Mortalitätsstudien für diese Therapie ausstehen. Alles andere als eine kardiovaskuläre Eventreduktion durch einen wirksamen Eingriff mit deutlicher Blutdrucksenkung wäre aber für Kliniker aufgrund bisheriger Erfahrungen aus Langzeitstudien mit Medikamenten eine große Überraschung. Entsprechende Anwendungsregister sind gefordert, solche Bestätigung zu liefern und eine Einschätzung der bestgeeigneten Patienten für diese Behandlungsoption zu ermöglichen.

Auch ist unklar, ob Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion, Veränderungen der Anatomie der Nieren oder Gefäße und Subgruppen mit Begleiterkrankungen, wie z. B. Diabetes mit Endorganschädigung, von der Behandlung profitieren können und ob eine Re-Intervention Nutzen bringt. Weiters ist nicht bekannt, ob die lumenale Verödung von gefäßumkleidenden Nerven mittels Hochfrequenz-Energie nicht durch andere Interventionen mit geringerem Schaden für Endothel und Muskularis der behandelten Nierenarterien ersetzbar oder der Applikationsort optimierbar ist. Schließlich darf bei der Auswahl von Patienten nicht der Ausschluss sekundärer Hypertonieformen vergessen werden, die kausal behandelt werden sollten oder primäre Kontraindikationen für einen Eingriff sind. Insbesondere sind hier Personen mit Hyperaldosteronismus oder anderen endokrinen Hypertonieursachen zu nennen, die in spezialisierten Zentren mit Funktionstests diagnostiziert werden können, aber auch mit Blutdruckerhöhungen durch Medikamente oder organische Ursachen.

#### ■ 4. Kontroverse: Soll ich dem PAVK-Patienten vasoaktive Pharmaka verordnen?

Ja – sie verbessern die schmerzfreie Gehstrecke (OA Dr. Johannes Schuh, Ärztl. Leiter im Gesundheitsresort Königsberg, Interne Abteilung, KH Wr. Neustadt)

Ziel der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) ist es, die lokale Progression der Erkrankung zu verhindern, klinische Symptome zu reduzieren, die Qualität des täglichen Lebens zu verbessern und allgemein die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität günstig zu beeinflussen.

Aufgrund der potenziellen Risiken der Revaskularisation werden Patienten mit Claudicatio intermittens meist konservativ behandelt. Dies soll sämtliche Maßnahmen der Sekundärprophylaxe beinhalten: Nikotinkarenz, Gehtraining, Diätmaßnahmen, Anti-Plättchentherapie, Kontrolle des Blutdrucks, Diabetes mellitus und Fettstoffwechsel.

Vasoaktive Medikamente können neben dem regelmäßigen Gehtraining die Gehleistung und damit die Lebensqualität der Patienten verbessern.

Die medikamentöse Therapie kann bei Patienten mit einer Claudicatio entsprechend den aktuellen ESC-Richtlinien erwogen werden. Gehstreckenverbesserungen konnten mit Vasodilatoren (Naftidrofuryl, Buflomedil), Phosphodiesterase-Inhibitoren (Cilostazol, Pentoxifyllin) und Statinen signifikant nachgewiesen werden. Das Konsensuspapier der Fachgesellschaften (TASC II 2007) empfiehlt Cilostazol und Naftidrofuryl als Mittel erster Wahl. Buflomedil wurde nach schwerwiegenden Nebenwirkungen in Europa aus dem Handel genommen.

Statine haben neben ihrer günstigen Wirkung auf die Mortalität eine zusätzliche gehstreckenverlängernde Wirkung, dies sollte in einer größeren Studienpopulation genauer untersucht werden.

Prostanoide bringen keine Verbesserung der Gehstrecke, wohl aber eine Reduktion von Ruheschmerzen und eine bessere Abheilung von Ulzera. Bei allen Medikamenten ist der therapeutische Effekt aber doch begrenzt. Die Verbesserung der maximalen Gehstrecke ist für Cilostazol 50–70 m, für Naftidrofuryl ca. 90 m, für Pentoxifyllin ca. 30 m und für die Statine 50–100 m. Deshalb sollte die Basistherapie zur Verbesserung der Gehleistung die supervidierte medizinische Trainingstherapie sein (Gehstreckenverbesserung bis 250 m).

### **Nein – Rotwein ist besser (Prim. Univ.-Prof. Dr. Mirko Hirschl, Leiter der Angiologischen Ambulanz, Hanuschkranken- haus Wien)**

Es gibt keine einzige Studie, die den Effekt von Rotwein oder Alkohol auf die Gehstrecke bei Patienten mit PAVK untersucht hat. Es ist aber bekannt, dass Patienten mit PAVK kardiovaskuläre Hochrisikopatienten sind. Von 100 Patienten erleiden 25 einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder eine nicht-tödliche Apoplexie, 20 sterben kardiovaskulär.

Die folgenden Ausführungen müssen sich daher auf die allgemeine kardiovaskuläre Prophylaxe und die mögliche positive Wirkung von Rotwein bzw. Alkohol beziehen.

Eine rezent veröffentlichte Meta-Analyse hat 63 Interventionsstudien zusammengefasst. Bei Erwachsenen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen wurden in verschiedenen Studiendesigns Perioden mit und Perioden ohne Alkoholkonsum verglichen und die Auswirkung auf Lipidmarker, Marker für Inflammation, Hämostaseparameter und endotheliale Faktoren untersucht. In diesen Interventionsstudien zeigte sich ein

positiver Effekt auf HDL, Apolipoprotein A1, Fibrinogen und Adinopektin. Keine Effekte fanden sich auf Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Inflammations- und Endothelmarker.

Eine weitere rezent publizierte Meta-Analyse fasste die Ergebnisse von prospektiven Kohortenstudien von 1950–2009 auf kardiovaskuläre Endpunkte zusammen. Es wurde die Korrelation zwischen moderatem Alkoholkonsum, Gesamt mortalität, kardiovaskulärer Mortalität, Inzidenz und Mortalität von Myokardinfarkt und Apoplexie untersucht. Diese Meta-Analyse zeigt, dass die Inzidenz und Mortalität von koronarer Herzkrankheit sowie die kardiovaskuläre Mortalität durch moderaten Alkoholkonsum gesenkt werden. Inzidenz und Mortalität von Apoplexie konnte nicht positiv beeinflusst werden. Die Gesamt mortalität war statistisch knapp signifikant reduziert.

Für PAVK-Patienten gibt es nur wenige Studien, diese zeigen bei Männern einen signifikanten Zusammenhang zwischen PAVK und Alkoholkonsum. Moderater Alkoholkonsum wirkt hier als protektiver Faktor, exzessives Trinken als Risikofaktor.

Moderater Alkoholkonsum hat bei PAVK und bei KHK auch eine sekundärprophylaktische Wirkung.

Es gibt aber auch ungünstige Effekte auf kardiovaskuläre Diagnosen. So steigt das Risiko, ein VH-Flimmern zu erleiden, mit „jedem Schluck Alkohol“ linear an. Auch Alkohol und Hypertonie zeigen einen nicht-protektiven Zusammenhang.

Der protektive Effekt bezieht sich alleine auf moderaten Alkoholkonsum. Es sei aber erwähnt – um die Effekte in realistischer Größenordnung zu sehen – dass z. B. Meta-Analysen bzgl. Wasserqualität und KHK-Risiko zeigen konnten, dass Mg-hältiges Wasser exakt die gleiche Risikoreduktion ergibt wie moderates Trinken.

Der Effekt ist J-förmig, das Maximum der Risikoreduktion wird zwischen 10 und 30 g Alkohol pro Tag erreicht (im angloamerikanischen Sprachraum: 1 Drink für Frauen, 2 Drinks für Männer). Wird mehr als die erwähnte protektive Alkoholmenge getrunken, steigt das kardiovaskuläre Risiko, aber auch das Gesamtmortalitätsrisiko deutlich gegenüber Nichttrinkern an. Moderate Trinker, die nur 1× im Monat > 60 g Alkohol trinken, haben den gesamten kardiovaskulären Benefit sofort verspielt – d. h. der protektive Effekt von Alkohol bewegt sich in einem sehr schmalen Rahmen.

Zwar sind in Rotweinen mehr Phenole (diese nehmen allerdings mit dem Alter des Weines ab) und mehr Resveratrol (entsteht bei der Gärung der Traubenmaische) vorhanden, es ist aber unwahrscheinlich, dass Rotwein an sich eine kardioprotektive Wirkung hat. Alle Studien, die den Konsum von Wein, Bier und Schnaps verglichen haben, haben gezeigt, dass Weintrinker einen gesünderen Lebensstil pflegen; dies ist vermutlich der Faktor, der dazu geführt hat, dass die Wirkung des Weines und vor allem des Rotweines überschätzt wurde. Die Quantität des Alkohols ist mit großer Sicherheit der wesentlichere Faktor als die Art.



Die Frage, ob moderates Trinken gefördert werden soll, ist nicht klar zu beantworten. Jeder, auch moderater Alkoholkonsum, bringt ein Kurzzeitrisko (z. B. höheres Unfallrisiko) mit sich, dieses könnte durchaus den Langzeitbenefit minimieren. Jedenfalls besteht keine Indikation, aufgrund der kardiovaskulär protektiven Wirkung jedem die Einnahme von Alkohol zu empfehlen.

Zusammenfassend zeigen Alkohol-Interventionsstudien positive Effekte auf Atherosklerosemarker

- Für Effekte von Alkohol auf harte klinische Endpunkte gibt es positive Daten „nur“ aus Beobachtungsstudien – für Primär- und Sekundärprophylaxe sind die Ergebnisse gleichartig.
- Negative Auswirkungen auch von moderatem Alkoholkonsum finden sich für VH-Flimmern und Hypertonie.
- Protektiv sind 10–30 g Alkohol pro Tag; die Alkoholmenge, nicht die Alkoholart ist der entscheidende Faktor.
- Alkohol über der erwähnten Menge führt zu einem raschen Anstieg der Gesamtmortalität.
- Wenig erforscht sind „Nebenwirkungen“ von moderatem Alkoholkonsum, die die protektiven Effekte minimieren könnten.

## ■ 5. Kontroverse: Aspirin- und Clopidogrelresistenz: Soll ich danach suchen?

**Ja – sonst habe ich keine gesicherte Wirksamkeit**

(Dr. Thomas Gremmel, Abteilung Angiologie, Medizinische Universität Wien)

Die Wirksamkeit von Aspirin und Clopidogrel in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist durch eine Vielzahl von Studien umfassend belegt [1, 2]. Trotz der gut dokumentierten positiven Effekte beider Substanzen erleidet jedoch ein beträchtlicher Anteil der Patienten auch unter plättchenhemmender Therapie mit Aspirin- und Clopidogrel weitere ischämische Ereignisse. Diese Beobachtung hat zu den Begriffen „Aspirin- bzw. Clopidogrelresistenz“ geführt, die insofern irreführend sind, als es sich vielmehr um ein vermindertes Ansprechen als um eine tatsächliche Resistenz handelt.

In den vergangenen Jahren wurden mehrere Testsysteme entwickelt, die eine Bestimmung der residuellen Plättchenreaktivität unter antithrombotischer Therapie erlauben. In weiterer Folge konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass die Ergebnisse der Plättchenreaktivitätstests mit der klinischen Prognose korrelieren: Patienten, die trotz antiaggregatorischer Therapie eine hohe residuelle Thrombozytenreaktivität aufweisen, erleiden signifikant mehr kardiovaskuläre Ereignisse als Patienten, die eine adäquate Hemmung der Thrombozytenfunktion zeigen [3–6]. Angesichts dieser Daten erscheint die klinische Relevanz der Thrombozytenfunktionsdiagnostik unbestritten. Im Detail können etablierte Plättchenreaktivitätstests in folgenden Bereichen zielführend eingesetzt werden:

### 1. Risikostratifizierung

In den vergangenen Jahren konnten für die meisten Plättchenfunktionstests Grenzwerte definiert werden, anhand derer Pa-

tienten mit hoher residueller Thrombozytenreaktivität identifiziert werden können. Für die Adenosindiphosphat- (ADP-) induzierbare Plättchenreaktivität wurden diese Grenzwerte kürzlich in einem allgemein anerkannten Konsensus-Dokument veröffentlicht [7]. Die Testsysteme können folglich zur Risikostratifizierung für ischämische Ereignisse herangezogen werden. Neue Daten legen zudem die Vermutung nahe, dass Plättchenfunktionstests auch eine Risikostratifizierung für Blutungsereignisse unter antiaggregatorischer Therapie erlauben [8].

### 2. Minimierung des perioperativen Blutungsrisikos

Rezente Studien zeigen, dass Patienten, die zum Zeitpunkt einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unter ausgeprägter Hemmung der Plättchenfunktion durch Thienopyridine stehen, signifikant häufiger bluten und öfter auf Thrombozytenkonzentrate angewiesen sind als Patienten, bei denen präoperativ nur noch ein geringer Effekt der plättchenhemmenden Therapie nachweisbar ist [9]. Diese Daten lassen vermuten, dass präoperative Thrombozytenfunktionsdiagnostik eine Optimierung des Operationszeitpunktes zur Minimierung des perioperativen Blutungsrisikos ermöglichen könnte.

### 3. Überprüfung und Sicherung der Compliance

Bis zu 10 % der Patienten beenden innerhalb des ersten Jahres nach PTCA mit Implantation eines Drug eluting-Stents die plättchenhemmende Therapie mit Aspirin oder Clopidogrel [10]. Diese Patienten erleiden signifikant mehr adverse ischämische Ereignisse als Patienten, die ihre antithrombotische Medikation konsequent einnehmen. Plättchenfunktionstests ermöglichen den Nachweis der fehlenden Medikamenteneinnahme und können dadurch helfen, die Compliance zu überprüfen und zu sichern.

### 4. Individualisierung der antithrombotischen Therapie

Im Bereich der ADP-Rezeptorhemmung sind heute Anpassungen der antiaggregatorischen Therapie im Falle eines inadäquaten Ansprechens auf Clopidogrel möglich. Neben einer Steigerung der Loading-dose oder der Erhaltungsdosis von Clopidogrel [11, 12] kann auch durch Auswahl eines alternativen ADP-Rezeptorantagonisten eine bessere Thrombozytenfunktionshemmung erzielt werden [13, 14]. Plättchenfunktionstests stellen eine Möglichkeit dar, Patienten, die von einer derartigen Anpassung der antithrombotischen Therapie profitieren, zu identifizieren.

In Zusammenschau der vorliegenden Studienergebnisse ergeben sich zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten der Thrombozytenfunktionsdiagnostik, weshalb ein Einsatz der Testsysteme in der kardiovaskulären Routinediagnostik sinnvoll erscheint.

### Literatur:

1. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Togroni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
3. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650–5.
4. Geisler T, Langer H, Wydymus et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2420–5.

5. Gurbel PA, Bliden KP, Guyer K, et al. Platelet reactivity in patients and recurrent events post-stenting: results of the PREPARE POST-STENTING Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1820–6.
6. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay: a 12-month follow-up. *Circulation* 2009; 119: 237–42.
7. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919–33.
8. Sibbing D, Schulz S, Braun S, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 250–6.
9. Ranucci M, Baryshnikova E, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 123–9.
10. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, et al. Prevalence, predictors, and long-term prognosis of premature discontinuation of oral antiplatelet therapy after drug eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2011; 107: 186–94.
11. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Kopp CW. A high maintenance dose increases the inhibitory response to clopidogrel in patients with high on-treatment residual platelet reactivity. *Int J Cardiol* 2011. [Epub ahead of print].
12. Bonello L, Camoin-Jau L, Armero S, et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 5–10.
13. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Davlouros P, Plakomyti TE, Panagiotou A, Mavronasiou E, Hahalis G. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity in chronic coronary artery disease patients more effectively than high dose (150 mg) clopidogrel. *Am Heart J* 2011; 162: 733–9.
14. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010; 121: 1188–99.

### Nein – das ist den Aufwand nicht wert (Dr. Thomas Gary, Abteilung Angiologie, Medizinische Universität Graz)

Die Aspirin- und Clopidogrelresistenz ist ein in den vergangenen Jahren immer häufiger publiziertes Phänomen. Die Definition umfasst das Auftreten vaskulärer Endpunkte trotz adäquater Therapie ebenso wie eine unzureichende Hemmung der Thrombozyten, bestimmt mit mehr oder weniger gut validierten Messverfahren.

Thrombozytenfunktionsmessmethoden wurden in den vergangenen Jahren in großer Zahl propagiert. Als Goldstandard dienen nach wie vor die Impedanzmessung und die Licht-Transmissions-Aggregometrie. Diese Messverfahren sind sehr zeit- und personalaufwendig und daher im Routinebetrieb nur eingeschränkt einsetzbar.

Neuere Testverfahren mit Point-of-Care-Geräten wurden mit dem Multiplate sowie dem VerifyNow und dem PFA 100 in den vergangenen Jahren für Studienzwecke vermehrt zum Einsatz gebracht.

Die Vergleichbarkeit dieser Geräte wurde bereits 2008 in einer Arbeit von Lordkipanidzé et al. untersucht. In dieser Arbeit zeigten sich 4 verschiedene Messverfahren in der Bestimmung der Thrombozytenfunktion von Clopidogrel-Patienten als nicht vergleichbar. Die Übereinstimmung der Mess-

ergebnisse war mit wenigen Ausnahmen äußerst schlecht. Auch zu Aspirin-Patienten wurde von derselben Autorin bereits 2007 eine interessante Arbeit publiziert. Mit 5 verschiedenen Messverfahren wurden aspirinresistente Patienten in einem 201 KHK-Patienten umfassenden Kollektiv detektiert: Die Prävalenz dieser aspirinresistenten Patienten variierte je nach Messverfahren zwischen 2,8 % und 59,5 %!

Was sind mögliche Erklärungsmodelle für solch heterogene Ergebnisse? Die Thrombozytenfunktion wird bereits durch minimale externe Faktoren, wie zum Beispiel Nikotinabusus, Blutzuckereinstellung, Komedikation, Akut-Phase-Reaktion oder auch Lipidparameter, signifikant beeinflusst. Eine Studie, bei der man für alle Patienten gleiche Voraussetzung schafft, scheint fast nicht durchführbar; ein Bias ist in Thrombozytenfunktionsstudien kaum vermeidbar.

Wenn man nun tatsächlich einen auf die thrombozytenfunktionshemmende Therapie resistenten Patienten detektiert, stellt sich als nächstes die Frage der therapeutischen Konsequenz. Die Gravitas-Studie konnte – 2011 von Price et al. publiziert – keinen Benefit einer Dosissteigerung bei Clopidogrel-Patienten zeigen. Unter gesteigerter Clopidogrel-Dosis konnten vaskuläre Endpunkte nicht verhindert werden.

Auch ein Wechsel auf Prasugrel ist angesichts der Kontraindikationen Alter > 75 Jahre bzw. St. p. zerebrale Ischämie nicht für alle Patienten möglich. Auch wurden heuer bereits Fälle von vermeintlich Prasugrel-resistenten Patienten publiziert. Ob dies auf unzulängliche Thrombozytenfunktionsmessmethoden oder auf ein wirkliches Nicht-Ansprechen auf die Therapie zurückzuführen ist, bleibt vorerst unklar.

Zusammenfassend scheint eine Thrombozytenfunktionsmessung im klinischen Alltag nicht sinnvoll. Für einzelne Patienten, die trotz gesicherter Compliance unter thrombozytenfunktionshemmender Therapie vaskuläre Endpunkte erfahren, ist eine Messung der Thrombozytenfunktion erwägenswert. Führt man diese durch, sollte sie in einem mit dieser Methode erfahrenen Labor erfolgen.

#### Korrespondenzadresse:

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

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)