

27. bis 31. August 2016



ESC 2016 ROM

Kongressausgabe der info@herz+gefäss



EDITORIAL Eine Hochleistungsshow der Kardiologen - mit Beteiligung vieler Schweizer



Prof. Dr. med.
Franz Eberli



Dr. med.
Franco Muggli



PD Dr. med.
Otmar Pfister



Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

Die Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), die in diesem Jahr in Rom stattfand, bietet alljährlich ein Forum, auf dem die neuesten wissenschaftlichen Studienergebnisse in diesem Fachgebiet referiert und diskutiert werden. Mittlerweile ist dieser Kongress mit über 33.000 Teilnehmern zum weltweit grössten Kardiologenkongress avanciert.

Auch diesmal wurde ein umfassendes Programm geboten, bei dem alle Teilbereiche von der Grundlagenforschung über die Prävention bis hin zu neuen Therapieverfahren Berücksichtigung fanden. Neben den «Meet the Legends»- und den «Meet the Experts»-Sessions war in diesem Jahr das «Meet the Pontifex», also der Besuch des Papstes, der eigentliche Höhepunkt des Kongresses. Seine unmissverständliche Botschaft an die Kardiologen: Bei aller Begeisterung über ihre Fortschritte sollten sie bitte nicht vergessen, dass die Medizin den Wettlauf mit dem Tod nie gewinnen wird. Wie wahr! Doch die Kardiologie darf sich rühmen, in den letzten Jahrzehnten nicht unwe-

sentlich zur längeren Lebenserwartung und besseren Lebensqualität der Menschen beigetragen zu haben. Ein Beispiel dafür ist die Therapie der Herzinsuffizienz.

Die Einführung neuer Substanzen und Devices hat die Behandlungsmöglichkeiten bei diesem Krankheitsbild wesentlich bereichert. Mit «Pille und Strom» haben sich die Lebensqualität der betroffenen Patienten, aber auch ihre Überlebenschance deutlich verbessert. Und der Fortschritt geht ungebremst weiter.

Auch scheinen die PCSK9-Inhibitoren endlich Risikopatienten die Chance zu eröffnen, ihre LDL-Zielwerte zu erreichen. Ob dies dann auch zur Verhinderung klinischer Ereignisse führen kann, das hofft man zwar, aber bisher ist dies nicht bewiesen. Doch neben den zahlreichen Tops gab es auch einige Flops; denn nicht alle Erwartungen und Hoffnungen konnten durch entsprechende Studienergebnisse erfüllt werden. Und manchmal wie beispielsweise bei der Indikationsstel-

lung für die invasive Koronarangiographie dürfte im Zeitalter moderner nicht-invasiver bildgebender Verfahren weniger sogar mehr sein. Hier ist ein Umdenken erforderlich.

Die Redaktion von «Herz und Gefäss» hat auch diesmal den Kongress besucht und ein buntes Potpourri zusammengestellt. In der Hoffnung, die spannendsten Themen aufgegriffen zu haben, wünsche ich Ihnen viel Spass und einen reichen Erkenntnisgewinn beim Lesen.

Ihre
Eleonore E. Droux,
Verlegerin

unterstützt von den
Herausgebern und
Schweizer Experten von
info@herz+gefäss





Aktualisierte ESC-Herzinsuffizienz-Leitlinie

Was ist neu, was bleibt?

Vier Jahre nach der letzten Aktualisierung wurden kürzlich im Rahmen des ESC-Heart Failure-Kongresses die neuen Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz vorgestellt. Zu den neuen wichtigen Änderungen bei der chronischen Herzinsuffizienz gehören die Aufnahme eines neuen Wirkprinzips nämlich des ARNI, die Einführung einer neuen Klassifikation und die Behandlung von Begleiterkrankungen. Die neue Leitlinie wurde jetzt auch im Rahmen des ESC-Kongresses diskutiert.

Vor die Therapie haben die Götter bekanntlich die Diagnose gestellt. Dies gilt in besonderem Masse für die Herzinsuffizienz, zumal die Symptomatik sehr unspezifisch ist. Definitionsgemäss handelt es sich bei der Herzinsuffizienz um ein Syndrom, welches durch die typischen Symptome nämlich Atemnot, Knöchelödeme und Müdigkeit und durch entsprechende klinische Zeichen wie Lungenstauung und Halsvenenstauung charakterisiert ist und durch eine strukturelle und/oder funktionelle kardiale Abnormalität verursacht wird.

Neue «Mittelklasse»

Am Anfang der Leitlinien wird der Stellenwert der klinischen Untersuchung betont. «Wenn der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz besteht, so muss die Diagnose rasch bestätigt werden und zwar mittels Bestimmung der natriuretischen Peptide und/oder einer Farbdopplerechokardiographie», so Prof. A. J. S. Coats, Coventry. Bei einer Auswurfraction von <40% spricht man von einer systolischen Herzinsuffizienz (Heart Failure with reduced Ejection Fraction: HFrEF). Bei einer Auswurfraction von ≥50% liegt bei entsprechender Symptomatik eine diastolische Herzinsuffizienz (Heart Failure with preserved Ejection Fraction: HFpEF) dann vor, wenn zusätzlich die natriuretischen Peptide erhöht sind und echokardiographische Hinweise für eine diastolische

Funktionsstörung vorliegen. Für Patienten mit einer EF zwischen 40 und 49% hat man jetzt eine neue Klassifizierung eingeführt. Man spricht von einer mittleren Form der Herzinsuffizienz (Heart Failure mid-range Ejection Fraction: HFmrEF), wenn zusätzlich wie bei der HFpEF die natriuretischen Peptide erhöht sind und echokardiographisch eine strukturelle oder funktionelle Störung des linken Ventrikels vorliegt. Letztere Form soll bei ca. 10–20% aller herzinsuffizienten Patienten vorliegen und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sein. Ob solche Patienten wie eine HFrEF oder eine HFpEF behandelt werden sollten, darüber besteht bisher Unsicherheit. «Die Einführung dieser neuen Klasse wird der Forschung einen starken Impuls geben», so Coats.

Natriuretische Peptide vor allem zum Ausschluss

Was die natriuretischen Peptide betrifft, so hat man sich jetzt auf genaue Grenzwerte geeinigt, d.h. ein NT-proBNP ≥125 pg/ml bzw. ein BNP ≥35 pg/ml spricht für eine Herzinsuffizienz, bei Werten darunter ist eine solche weitestgehend ausgeschlossen, so dass eine weitere kardiale Diagnostik nicht erforderlich ist. Die Bestimmung der natriuretischen Peptide eignet sich nur zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz, aber nicht um die Diagnose Herzinsuffizienz zu stellen, da diese Parameter zu unspezifisch sind. Erhöhte Werte allein

rechtfertigen noch nicht die Diagnose «Herzinsuffizienz».

Für die Diagnosestellung einer HFpEF bzw. HFmrEF wird neben der Klinik und der Erhöhung der natriuretischen Peptide auch der echokardiographische Nachweis einer strukturellen und funktionellen Störung des Myokards gefordert. Als Parameter für die strukturelle Abnormalität gelten ein linksatrialer Volumen-Index (LAVI) ≥34 ml/m² und ein linksventrikulärer Masseindex (LVMI) > 115 g/m² bei Männern und >95 g/m² bei Frauen. Die entscheidenden funktionellen Parameter sind ein mittleres E/e' ≥13 oder ein mittleres e' <9 cm/s.

Unverzichtbare Basismedikation

Die Therapie-Ziele bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind:

- ▶ Reduzierung der Mortalität
- ▶ Verbesserung der Symptome, der Belastbarkeit und der Lebensqualität
- ▶ Verhinderung einer stationären Behandlung.

«ACE-Hemmer, Betablocker und Mineralokortikoidrezeptoren-Blocker verbessern die Prognose und sind somit die unverzichtbare Basistherapie mit dem Evidenzlevel IA für alle Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz», so Coats. AT1-Blocker sollten nur bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit zum Einsatz kommen. Betablocker und ACE-Hemmer sollten möglichst bald nach der Diagnosestellung zusammen gegeben werden. Es gebe keine Evidenz dafür, dass der Beginn der Therapie zunächst nur mit einem Betablocker gefolgt von einem ACE-Hemmer Vorteile bringe. Wenn der Patient unter der Therapie mit dem ACE-Hemmer und Betablocker weiterhin symptomatisch ist, sollte der Mineralokortikoidrezeptoren-Blocker dazu gegeben werden. Diuretika wirken nur symptomatisch, so dass sie Symptom-adaptiert eingesetzt und dosiert werden sollten.

ARNI ist eine Klasse I-Empfehlung

Neu ist die Aufnahme des Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitors (ARNI)

Sacubitril/Valsartan als Klasse I-Empfehlung in die Leitlinie. Empfohlen wird der Einsatz dieses «New Kid on the block» dann, wenn der Patient unter der Dreifachtherapie weiter symptomatisch ist, wobei dann der ACE-Hemmer oder der AT1-Blocker gegen ARNI ausgetauscht wird. «Diese Empfehlung entspricht genau den Kriterien der PARADIGM-HF-Zulassungsstudie für diese neue Substanz», so Coats. Voraussetzungen für dieses Medikament sind eine EF ≤35%, eine Erhöhung der natriuretischen Peptide und eine GFR ≥30 ml/Min, ausserdem sollte der Patient den ACE-Hemmer vertragen haben. Mit dieser Empfehlung unterscheidet sich die ESC-Leitlinie von den zeitgleich veröffentlichten Leitlinien der amerikanischen Fachgesellschaften ACC/AHA, die ARNI als first line-Therapie, also als Alternative zum ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker propagieren. In Europa will man aber erst einmal mehr Erfahrung mit diesem neuen Wirkprinzip sammeln. ▶





Wann Ivabradin, wann Digitalis?

Wenn unter der Betablocker-Therapie die Herzfrequenz weiter ≥ 70 Schläge/Min beträgt oder der Betablocker nicht toleriert wird, empfehlen die Leitlinien die zusätzliche Gabe des I_f -Kanal-Blockers Ivabradin mit dem Evidenzlevel II. Die Kombination ACE-Hemmer plus AT1-Blocker sollte nur bei Patienten mit weiterbestehender Symptomatik unter einer Betablockertherapie und zwar dann gegeben werden, wenn ein Mineralokortikoidrezeptor-Blocker nicht toleriert wird. Auch bei Digitalis sind die Empfehlungen sehr zurückhal-

tend. Die Gabe kann bei Patienten mit Sinusrhythmus erwogen werden, um die Notwendigkeit für eine stationäre Behandlung zu senken. Zur Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern wird der Einsatz nur dann propagiert, wenn die Kammerfrequenz nicht auf anderem Weg ausreichend gesenkt werden kann.

Was ist nicht indiziert oder sogar gefährlich?

Per se ist die Herzinsuffizienz keine Indikation für ein Statin, einen Plättchenhemmer oder eine Antikoagulation. Die

Indikation für diese Substanzen ergibt sich nur aus den Begleiterkrankungen. So ist die Herzinsuffizienz ein wichtiger Risikofaktor für ein kardioembolisches Ereignis bei Patienten mit Vorhofflimmern, woraus sich dann entsprechend des CHA_2DS_2 -VASc-Scores die Indikation für eine OAK ableitet. Auch wird der Renin-Inhibitor Aliskiren nicht als Alternative für den ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker empfohlen. Nicht eingesetzt werden sollten bei herzinsuffizienten Patienten Glitazone, NSAR bzw. COX-2-Inhibitoren und die Kalziumkanalblocker Verapamil und Diltiazem. KHK-Patienten erfordern aber in der Regel ein Statin und eine Therapie mit Plättchenhemmern.

Wann CRT und ICD?

Neben der medikamentösen Therapie benötigen Patienten mit einer fortgeschrittenen systolischen Herzinsuffizienz auch Devices, nämlich eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), wobei ein solches System in der Regel zusammen mit einem ICD implantiert wird. Empfohlen wird ein solches Device aber nur für

unter optimaler medikamentöser Therapie noch symptomatische Patienten mit einer $EF \leq 35\%$ und einer QRS-Dauer ≥ 130 msec und Linksschenkelblock. Bei einer QRS-Dauer < 130 msec ist eine CRT kontraindiziert. Ein ICD ist nicht nur zur Sekundärprävention nach einem überlebten vital bedrohlichen tachyarrhythmischen Ereignis indiziert, sondern auch im Rahmen der Primärprävention bei einer $EF \leq 35\%$. Innerhalb der ersten 40 Tage nach einem Myokardinfarkt wird ein ICD nicht empfohlen, da er die Prognose nicht verbessert.

Doch die Leitlinien sind nur die Leitplanken, von denen man im Einzelfall nicht nur abweichen kann, sondern sogar muss. «Das komplexe Krankheitsbild der Herzinsuffizienz erfordert einen gut ausgebildeten und sehr erfahrenen Arzt und ein solcher wird sich nicht zwangsläufig zum Sklaven von Leitlinien machen lassen», so Coats.

▼ PS

ESC-Leitlinie: Akute Herzinsuffizienz

Entscheidend ist das hämodynamische Profil des Patienten



Eine akute Herzinsuffizienz ist immer ein vital bedrohliches Ereignis, das eine rasche diagnostische Abklärung und sofortige Therapieeinleitung erfordert. Die aktualisierte ESC-Leitlinie enthält differenzierte Handlungsempfehlungen orientiert am hämodynamischen Status des Patienten. Das Thema wurde beim diesjährigen ESC-Kongress diskutiert.

Bei Patienten im kardiogenen Schock oder mit einer respiratorischen Insuffizienz geht es primär darum, die vitalen Funktionen zu erhalten, evtl. mittels Beatmung oder eines linksventrikulären Assist-Device. Sobald eine Stabilisierung erreicht ist, sollte innerhalb von 60 bis 120 Minuten die Ursache abgeklärt werden. Die häufigsten Ursachen einer akuten kardialen Dekompensation sind das akute Koronarsyndrom bzw. der Myokardinfarkt, die hypertensive Engleisung, Arrhythmien, mechanische Komplikationen wie ein Klappenfehler oder ein Perikarderguss und die Lungenembolie. Aber auch nicht-kardiale Erkrankungen können eine akute Herzinsuffizienz auslösen wie beispielsweise eine Pneumonie, ein Schlaganfall oder eine Niereninsuffizienz. Soweit möglich sollte primär die Grunderkrankung zielgerichtet angegangen werden, z.B. mittels Sofort-PCI beim ACS. Entscheidend für das weitere Vorgehen ist auch, ob eine akute Herzinsuffizienz ohne vorbekannte Herzerkrankung erstmals auftritt oder ob es sich um eine akute Verschlechterung einer bereits bekannten chronischen Herzinsuffizienz handelt.

Welches hämodynamische Profil?

Zur Basisdiagnostik gehören immer die Bestimmung der natriuretischen Peptide und ein EKG. Auch eine Farbdoppler-Echokardiographie sollte bei instabilen Patienten möglichst rasch durchgeführt werden. «Das weitere therapeutische Management orientiert sich am

hämodynamischen Profil des Patienten», sagte **PD Karim Ibrahim**, Dresden. Dabei stehe die Beurteilung der Stauung und der peripheren Perfusion im Vordergrund. Doch eine Hypoperfusion sei nicht das gleiche wie eine Hypotonie, aber die Hypoperfusion sei häufig mit einer Hypotonie assoziiert. 95% aller akut dekompensierten Herzinsuffizienz-Patienten seien gestaut, man spricht von «wet»-Patienten. «Die nicht gestauten «dry»-Patienten sind eher die Ausnahme», so Ibrahim. Besteht eine Hypoperfusion, so spricht man von einem «cold»-Patienten, bei adäquater Perfusion dagegen von einem «warm»-Patienten.

Differentialtherapeutische Empfehlungen

Aus dieser Klassifizierung ergeben sich vier hämodynamische Patientenprofile, die für die Differentialtherapie relevant sind: dry-warm, wet-warm, dry-cold und wet-cold. Der dry and warm-Patient bedarf zunächst einer Volumengabe. Bei dem dry and cold –Patienten besteht dann die Indikation für eine zusätzliche Inotropika-Therapie, wenn nach Volumensubstitution weiterhin eine Hypoperfusion besteht. Der wet and cold-Patient sollte zunächst mit Inotropika und Diuretika behandelt werden, wenn der systolische Blutdruck < 90 mm Hg beträgt. Solche Patienten erfordern dann oft auch eine mechanische Kreislaufunterstützung. Bei einem Blutdruckwert > 90 mm Hg kommen primär Vasodilatoren und Diuretika zum Einsatz. Wet and warm-Patienten werden mit Vasodilatoren und Diuretika behandelt, vor allem wenn sie hyperten sind. Bei ausgeprägter therapierefraktärer Stauung besteht dann die Indikation für eine Ultrafiltration. «Um die Therapie richtig steuern zu können, ist ein hämodynamisches Monitoring zwingend erforderlich», so Ibrahim.

▼ PS



HOTLINE

Kein Stent bei Plaquerosion

Bei einem Teil der Patienten (25–44%) mit einem ACS liegt dem Geschehen keine Plaqueruptur, sondern nur eine Plaquerosion zu Grunde. Solche Patienten sollten nicht mit einem Stent versorgt werden, so das Ergebnis einer neuen Studie (EROSION: Effective Anti-thrombotic Therapy without Stenting: Intravascular OCT-based Management in Plaque Erosion). Dabei wurde bei 103 stabilen ACS-Patienten mit einer Plaquerosion (25,4%), die mittels optischer Kohärenztomographie nachgewiesen wurde, und einem TIMI-Fluss-Grad 3 kein Stent implantiert, sondern nur eine duale Plättchenhemmung eingeleitet, wobei zwei Drittel zusätzlich einen Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitor erhielten. Bei einer Kontrolle nach einem Monat war bei 78,3% dieser Patienten der Thrombus um mehr als 50% geschrumpft, bei 32% war überhaupt kein Thrombus mehr nachweisbar. «Nur bei einem Patienten musste bei bleibender Stenose eine PCI mit Stenting durchgeführt werden», so der Studienautor **Ik-Kyung Jang**, Boston. Um unnötige Stentimplantationen zu vermeiden, sei es sinnvoll, zunächst mittels OCT das Plaquereschehen genau zu beurteilen.

Bei Verdacht auf KHK zunächst nicht-invasive Diagnostik

Bei einem Verdacht auf KHK sollte der Patient nicht sofort zur invasiven Koronarangiographie geschickt werden. Sinnvoller ist es, zunächst die Möglichkeiten der nicht-invasiven Bildgebung, nämlich MRI oder Myokard-Perfusionsszintigraphie auszuschöpfen; denn der Anteil an unauffälligen Koronarbefunden ist mit ca. 60% relativ hoch. Im Rahmen der CE-MARC 2-Studie (Clinical Evaluation of Magnetic Imaging in Coronary Heart Disease) wurde bei 240 Patienten mit Verdacht auf KHK randomisiert mittels MRI oder Szintigraphie die Indikation für die Koronarangiographie gestellt. «Dadurch konnte die Notwendigkeit für eine invasive Koronarangiographie signifikant reduziert werden, ohne dass dies in der Folge für den Patienten von Nachteil war», so **Prof. John Greenwood**, Leeds.

▼ PS

Komorbiditäten bei Herzinsuffizienz

Was ist zu beachten?

In den neuen ESC-Herzinsuffizienz-Leitlinien wird den Komorbiditäten ein besonderer Stellenwert eingeräumt. Solche haben nämlich Einfluss auf die Prognose und auch bei der Therapie gibt es einiges zu bedenken. Das Thema wurde auch beim diesjährigen ESC-Kongress diskutiert.

Bei herzinsuffizienten Patienten kommt ein Übel selten allein. Mit anderen Worten, viele Betroffene leiden an Begleiterkrankungen. Die häufigsten sind KHK, Hypertonie, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, obstruktive Schlafapnoe, Depression, Schlaganfall, Eisenmangel bzw. Anämie, COPD, Niereninsuffizienz, Hyperkaliämie, Lebererkrankungen und Sarkopenie bzw. Kachexie.

Vermeehrt Interaktionen

«Einige Komorbiditäten wie COPD oder Anämie können die Symptomatik der Herzinsuffizienz verschleiern, andere wie die KHK diese verstärken und somit die Lebensqualität weiter verschlechtern», erläuterte **Prof. Michael, Böhm**, Homburg/Saar. Auch müsse man bedenken, dass viele dieser Erkrankungen mit erhöhten Werten für die natriuretischen Peptide einhergehen. Insgesamt könnten solche Begleiterkrankungen die Prognose quo ad vitam ungünstig beeinflussen. Bei der Therapie gilt es, Kontraindikationen zu berücksichtigen wie beispielsweise Betablocker bei Asthma bronchiale. Darüberhinaus muss man bei polymorbiden Patienten vermehrt mit medikamentösen Interaktionen und daraus resultierenden unerwünschten Wirkungen rechnen. Ein Beispiel dafür ist die gleichzeitige Gabe eines Betablockers und eines Betasym-

pathomimetikums bei COPD-Patienten. «Dazu kommen Substanzen wie NSAR und bestimmte antitumorös wirkende Präparate, die eine Herzinsuffizienz auslösen oder verstärken können», so Böhm. Bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen seien NSAR deshalb streng kontraindiziert.

Bei Vorhofflimmern meist OAK

Die Herzinsuffizienz ist ein wichtiger Risikofaktor für ein kardioembolisches Ereignis bei Vorhofflimmern. Bei herzinsuffizienten Patienten mit Vorhofflimmern besteht deshalb im Allgemeinen die Indikation für eine dauerhafte orale Antikoagulation, zumal meist ein zweiter Risikofaktor hinzukommt. NOAKs sind allerdings bei mechanischen Klappenprothesen und bei der Mitralstenose kontraindiziert. Vor einer geplanten Kardioversion sollte der Patient nach Möglichkeit über 3 Wochen effektiv antikoaguliert werden. Herzinsuffiziente Patienten mit Sinusrhythmus sollten aber nicht antikoaguliert werden.

Welche Medikamente bei welchen Begleiterkrankungen?

Als Antianginosum haben Betablocker gerade bei herzinsuffizienten Patienten einen besonderen Stellenwert. Weniger Evidenz gibt es für Ivabradin und Ranolazin in solchen Situationen. Diese Sub-

stanzen sollten aber dann zum Einsatz kommen, wenn Betablocker nicht toleriert werden oder nicht ausreichen. Für Hypertoniker mit Herzinsuffizienz sind ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker die Therapie der ersten Wahl evtl. in Kombination mit einem Thiazid oder Aldosteronantagonisten. Unbedenklich ist Amlodipin, nicht dagegen Verapamil und Diltiazem. Die Indikation für eine i.v. Eisensubstitution besteht bei einem manifesten oder funktionellen Eisenmangel, also wenn das Ferritin <100 µg/l beträgt oder das Ferritin bei 100–299 µg/l und die Transferrinsättigung bei <20% liegt.

Für herzinsuffiziente Diabetiker ist Metformin das Medikament der ersten Wahl. Nach den Ergebnissen der EMPA REG-Outcome-Studie entfaltet der SGLT2-Inhibitor Empagliflozin eine günstige Wirkung gerade im Hinblick auf die Herzinsuffizienz, obwohl Herzinfarkt und Schlaganfall nicht verhindert werden. «Solange keine weiteren Studien vorliegen, können wir nicht von einem Klasseneffekt ausgehen», so Böhm. Nach den Ergebnissen einer kürzlich veröffentlichten Studie ist der Einsatz einer adaptiven Servo-Ventilation bei herzinsuffizienten Patienten mit einer zentralen Schlafapnoe kontraindiziert.

«Angesichts der Vielfalt der Begleiterkrankungen wird in den neuen Leitlinien ein interdisziplinäres Management dieser Patienten dringend empfohlen», so Böhm. Dabei sei am Lebensende auch eine palliativmedizinischen Betreuung sehr wichtig, nämlich dann, wenn keine Indikation für eine Herztransplantation oder die Implantation eines LVAD bestehe.

ESC/EAS-Richtlinien 2016

Management von Hyperlipidämien

Die aktualisierten ESC/EAS-Richtlinien 2016 zum Management bei Patienten mit Dyslipidämien wurden am ESC-Kongress in Rom vorgestellt. Die Erfassung des globalen kardiovaskulären Risikos mit Hilfe des SCORE-Systems und das Konzept der therapeutischen LDL-Cholesterin-Zielwerte in Abhängigkeit des individuellen Risikos wurden auch in den neuen Richtlinien beibehalten. Die Empfehlungen stellen einen Evidenz-basierten Konsens der europäischen Task Force der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) dar.

Schätzung des gesamten kardiovaskulären Risikos

Die kardiovaskuläre Risikoabschätzung wird bei asymptomatischen Erwachsenen ab Alter 40 Jahre ohne kardiovaskuläre Erkrankung (CVD), Diabetes, Nierenerkrankung oder Familiäre Hypercholesterinämie (FH) mit dem Risikobewertungssystem SCORE angewendet. Patienten mit dokumentierter CVD, Diabetes und Organschädigung oder solche mit stark ausgeprägten einzelnen Risikofaktoren werden automatisch als mit hohem Risiko oder mit sehr hohem Risiko eingestuft. Eine individuelle Risikoerfassung mit dem SCORE-System erübrigt sich in diesen Fällen.

Das SCORE-System schätzt das kumulative 10-Jahresrisiko für ein erstes tödliches atherosklerotisches Ereignis, sei es Herzinfarkt oder Schlaganfall oder arterielle Verschlusskrankheit, inklusive plötzlicher Herztod. Die Risikoschätzung geschieht anhand von Charts für Hoch- und Tiefisiko-Regionen, wobei die 5 Risikofaktoren, Geschlecht, Alter, Raucher, Cholesterin und systolischer Blutdruck, bewertet werden. Neu ist, dass die Risikoabschätzung ab >40 Jahre alle 5 Jahre erfolgt und häufiger bei Personen, deren Risiko nahe beim Schwellenwert ist, der eine Intervention notwendig macht (Klasse I/C-Empfehlung). Der Grund für die Beibehaltung eines Systems, welches nur tödliche im Gegensatz

zu tödlichen und nicht tödlichen Ereignissen abschätzt, ist die Tatsache, dass nicht tödliche Ereignisse von den Ermittlungsmethoden, welche variieren können, abhängen. Dies führt zu verschiedenen Multiplikationsfaktoren zur Konvertierung von tödlichen Ereignissen in Gesamtereignisse. Gesamtereignischarts können im Gegensatz zu Charts, die auf Mortalität basieren, nicht einfach rekaliert und für verschiedene Populationen angepasst werden. Die Untersuchung der Familienanamnese für frühzeitige CVD (definiert als tödliches oder nicht tödliches kardiovaskuläres Ereignis bei männlichen Verwandten ersten Grades vor dem 55. Altersjahr oder weiblichen Verwandten ersten Grades vor dem 65. Altersjahr) ist als Teil der kardiovaskulären Risikoabschätzung empfohlen. Der generelle Einsatz von DNA-Untersuchungen wird aber nicht empfohlen. Der Einsatz von Plasma- oder Urin-Biomarkern zur Verfeinerung der Risikostratifikation wird ebenfalls nicht empfohlen.

Relatives Risiko

Ein besonderes Problem sind junge Leute mit hohen Risikofaktorwerten, denn ein niedriges absolutes Risiko kann ein sehr hohes relatives Risiko, welches eine intensive Lebensstiländerung verlangt, verbergen. Aus diesem Grund wurde in den Guidelines 2016 eine Chart mit dem relativen 10-Jahresrisiko für kardiovaskuläre Mortalität aufgenommen. Ein anderer Ansatz ist die Verwendung des kardiovaskulären Risikoalters, welches in einer separaten Chart illustriert ist. Das Risikoalter einer Person mit mehreren Risikofaktoren entspricht dem Alter einer Person mit gleichem Risiko, aber mit idealen Risikofaktorwerten. So kann ein 40-Jähriger mit hohem Risiko das Risikoalter eines 60-Jährigen aufweisen. Das Risikoalter ist ein intuitiver und einfach zu verstehender Weg zur Illustration der möglichen Verkürzung der

Lebenserwartung einer jungen Person mit niedrigem absolutem, aber hohem relativem Risiko, wenn sie keine präventiven Massnahmen ergreift.

Risiko-Modifikatoren

Neu werden in den Leitlinien Faktoren genannt, die das Risiko modifizieren. Dies sind

- ▶ Soziale Benachteiligung, der Ursprung vieler Gründe für CVD
- ▶ Fettleibigkeit und zentrale Fettleibigkeit, gemessen durch BMI oder Taillenumfang
- ▶ Körperliche Inaktivität
- ▶ Psychosozialer Stress inklusive vitale Erschöpfung
- ▶ Familienanamnese für vorzeitige CVD (Männer <55 Jahre; Frauen <65 Jahre)
- ▶ Autoimmun- oder andere inflammatorische Krankheiten
- ▶ Schwere psychische Krankheiten
- ▶ Behandlung der HIV Infektion
- ▶ Vorhofflimmern
- ▶ Linksventrikuläre Hypertrophie
- ▶ Chronische Nierenkrankheit
- ▶ Obstruktive Schlafapnoe

Das Konzept der Zielwerte für LDL-Cholesterin wird beibehalten

Primäres Behandlungsziel ist LDL-Cholesterin. Dabei gilt: je höher das individuelle Risiko ist, desto niedriger ist der empfohlene Zielwert. Bei Patienten mit sehr hohem Risiko beträgt der LDL-C-Zielwert <1.8mmol/l oder eine Senkung um mindestens 50%, falls der Ausgangswert zwischen 1.8 und 3.5mmol/l liegt (Klasse I/B-Empfehlung).

Für Patienten mit hohem Risiko wird ein LDL-Cholesterin-Zielwert <2.6mmol/l oder eine Senkung von mindestens 50% angestrebt, falls der Ausgangswert zwischen 2.6 und 5.2mmol/l liegt (Klasse I/B-Empfehlung). Bei Patienten mit niedrigem bis moderatem Risiko beträgt der empfohlene Zielwert für LDL-C <3.0mmol/l (Klasse IIa/C-Empfehlung). Für HDL-Cholesterin wird kein Zielwert angegeben; ein Wert >1.0mmol/l bei Männern und >1.2mmol/l bei Frauen bedeutet jedoch ein geringeres Risiko. Auch für die Triglyceride wird kein Zielwert empfohlen, aber ein Wert <1.7mmol/l bedeutet ein geringeres Risiko. Bei höheren Werten soll nach anderen Risikofaktoren gesucht werden.

Empfehlungen für Lipidanalysen

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins zur Schätzung des gesamten kardiovaskulären Risikos wird mit dem SCORE-System durchgeführt. LDL-Cholesterin soll als primäre Lipidanalyse verwendet werden (Klasse I/C-Empfehlung). Es wird empfohlen, HDL-C vor der Behandlung zu bestimmen (Klasse I/C-Empfehlung). Die Triglyceride tragen zur Information über das Risiko bei und sind für Diagnose und Wahl der Behandlung indiziert (Klasse I/C-Empfehlung). Non HDL-Cholesterin soll berechnet werden, vor allem bei Personen mit hohen Triglyceriden (Klasse IC-Empfehlung). Sofern verfügbar, sollte Apo B eine Alternative für non HDL-C sein (Klasse IIa/C-Empfehlung).

Lp(a) soll in ausgewählten Fällen mit hohem Risiko, zur Reklassifizierung bei grenzwertigem Risiko und bei Personen mit einer Familienanamnese für CVD, bestimmt werden (Klasse IIa/C-Empfehlung). HDL-Cholesterin ist als Behandlungsziel nicht empfohlen (Klasse III/A-Empfehlung), ebenso die Verhältnisse Apo B/Apo A1 und non HDL-C/HDL-C (Klasse III/B-Empfehlung). Die Lipide sollen bei Beginn der lipidsenkenden Therapie bestimmt werden (mindestens 2 Bestimmungen mit einem Intervall von 1–12 Wochen), 8 (±4 Wochen) nach Beginn der Therapie und nach jedem Therapiewechsel. Leber- und Muskelenzyme sollten bei Beginn der Behandlung und 8–12 Wochen danach kontrolliert werden.

Nüchternwerte für Screening nicht notwendig

Für die Risikobestimmung haben nicht nüchterne Plasmawerte dieselbe Vorhersagekraft wie Nüchternwerte und nicht nüchterne Lipidwerte können für das Screening und generell für die Risikoschätzung verwendet werden. Zur weiteren Charakterisierung einer schweren Dyslipidämie und zur Überwachung von Patienten mit Hypertriglyceridämie sind Nüchternproben empfohlen.

Lebensstiländerungen und Wahl gesunder Kost

Diätempfehlungen sollten immer den lokalen Ernährungsgewohnheiten angepasst werden. Gesunde Ernährungsauswahl anderer Kulturen sollten gefördert werden. Es sollte eine möglichst grosse Varietät von Nahrungsmitteln eingenommen werden. Die Energieaufnahme sollte angepasst werden, um Übergewicht und Fettleibigkeit zu vermeiden. Der Konsum von Früchten und Gemüse ist zu fördern.



Interview

Im Gespräch mit unserem Herausgeber Prof. Dr. med. Franz Eberli, Chefarzt Triemlispital Zürich



? Wie würden Sie den diesjährigen ESC-Kongress generell beurteilen?

Am ESC 2016 wurden keine bahnbrechenden Resultate neuer grosser Studien präsentiert. Die grossen Studien haben aber einesteils bestehende Richtlinien bestätigt, wie zum Beispiel der fehlende Nutzen einer Plättchenfunktionstestung zur Steuerung der antithrombotischen Therapie nach Stentimplantation (ANTARCTIC – Studie) oder der fehlende Einfluss einer Behandlung des Schlaf-Apnoe-Syndroms auf kardiale Ereignisse (SAVE – Studie). Andererseits wurden Empfehlungen in Frage gestellt. So konnte bei dilatativer Kardiomyopathie kein Nutzen von ICD's gefunden werden (DANISH – Studie). Bei der Primärprävention beeindruckte die Studie von Ference, welche das Konzept der lebenslangen Cholesterinbelastung als wichtigen Risikofaktor erkannte.

Das ESC war für alle Teilnehmenden spannend, weil viele interessante Symposien hilfreiche Erkenntnisse zu kontroversen Themen brachten. So wurde klar, dass die Dauer der doppelten Plättchenhemmung nach Stentimplantation nach klinischen Gesichtspunkten differenziert werden muss. Des Weiteren wurde der Nutzen der Blutdrucksenkung auf <120 mmHg, welche in der SPRINT -Studie gezeigt wurde, kritisch gewürdigt. Im Hinblick auf den perkutanen Aortenklappenersatz wurde klar, dass mit

Fortschreiten der Entwicklung der perkutanen Klappen auch die Anwendung immer breiter wird.

? Welche Empfehlungen werden Sie in der ärztlichen Praxis umsetzen?

Eine Besonderheit war die Präsentation von mehreren Langzeitstudien in der interventionellen Kardiologie. So wurden die Langzeitresultate über 15 Jahre der FRISC II Studie gezeigt. In der FRISC II Studie war der Wert der früh invasiven vs. einer konservativen Therapie beim NSTEMI untersucht worden. Im Langzeitverlauf zeigte sich, dass der Nutzen der früh invasiven Behandlung eine Verzögerung eines erneuten koronaren Ereignisses oder des Todes um Jahre brachte. Die 10 Jahres Resultate der SIRTAX-Studie zeigten, dass die koronaren Ereignisse nach 5 Jahren abflachen, was sicher für die Langzeittherapie nach Stenting beachtet werden kann.

? Welche der neuen ESC-Guidelines halten Sie für besonders praxisrelevant?

Die Herzinsuffizienz- und Lipid-Guidelines, die bereits früher publiziert wurden, aber am ESC in verschiedenen Sessions nun im Detail präsentiert und diskutiert wurden, ergaben wichtige Erkenntnisse. In den Guidelines zur Herzinsuffizienz wird der Stellenwert von Entresto klar geregelt und in den Guidelines zur Dyslipidämie diejenige der PCSK-9 Inhibitoren. Wichtig war die Präsentation der Kardio-Onkologie Guidelines, an denen Thomas Suter, ein Berner Kardiologe wesentlich beteiligt war.

▼ Eleonore E. Droux

Nahrungsmittel, die reich an Trans- oder gesättigten Fetten sind, sollten durch Früchte und Gemüse und einfach ungesättigte oder mehrfach ungesättigte Fette ersetzt werden. Der Salzkonsum sollte auf <5g pro Tag beschränkt werden. Eine Mässigung des Alkoholkonsums auf <10g/Tag für Frauen und <20g/Tag für Männer wird empfohlen. Patienten mit Hypertriglyceridämie sollten auf Alkohol verzichten. Softdrinks sollten limitiert werden, insbesondere bei übergewichtigen Personen, Personen mit Hypertriglyceridämie, metabolischem Syndrom oder Diabetes. Körperliche Ertüchtigung wird empfohlen mit dem Ziel einer täglichen körperlichen Aktivität während mindestens 30 Minuten pro Tag.

Empfehlungen für die pharmakologische Behandlung der Hypercholesterinämie

Grundlegende Empfehlung ist eine gesunde Lebensweise, insbesondere vermehrte körperliche Aktivität und Wahl einer gesunden Kost. In Bezug auf die medikamentöse Behandlung stehen auch in den aktualisierten Empfehlungen die Statine im Vordergrund. Dabei sollte die prozentuale LDL-Cholesterinsenkung, die für den ange-

strebten Zielwert notwendig ist, berechnet und das Statin in der entsprechenden Dosierung zur Erreichung dieses Zielwerts gewählt werden. Bei Nichterreichung des Zielwerts trotz der höchsten, verträglichen Statindosis soll die Kombination mit einem zweiten Lipidsenker erwogen werden. In erster Linie wird in diesem Fall der Cholesterinhemmer Ezetimibe empfohlen (Klasse IIa/B-Empfehlung). Eine Alternative sind Ionenaustauscherharze (Klasse IIb/B-Empfehlung). Patienten mit sehr hohem globalem CVD-Risiko, Patienten mit heterozygoter Hypercholesterinämie (und einige mit homozygoter Hypercholesterinämie) unter maximal tolerierter Statintherapie und Zusatztherapie und/oder LDL-Apherese sowie für Statin-intolerante Patienten mit persistierend hohen LDL-C-Werten sind Kandidaten für die neu zugelassenen PCSK9-Inhibitoren, die eine Senkung von LDL-Cholesterin in der Grössenordnung von 50–70% unabhängig vom Vorhandensein einer Hintergrundtherapie ermöglichen.

Schlüsselbotschaften

► Bei scheinbar gesunden Personen ist das kardiovaskuläre Risiko meistens das Resultat multipler interagierender Risi-

kofaktoren. Dies ist die Basis für die Schätzung des Gesamtrisikos und für die Behandlung.

- Ein Risikofaktor-Screening inklusive Lipidprofil sollte bei jedem über 40-jährigen Mann und jeder über 50-jährigen Frau in Betracht gezogen werden.
- Ein Risikoschätzungssystem wie SCORE kann Entschlüsse für die Behandlung unterstützen und helfen, Über- oder Unterbehandlung zu vermeiden.
- Gewisse Personen deklarieren sich selbst als mit hohem oder sehr hohem Risiko ohne ein Risikoscore zu benötigen. In diesem Fall ist eine sofortige Beachtung aller Risikofaktoren gegeben. Dies gilt für Patienten mit dokumentierter kardiovaskulärer Krankheit, Diabetes oder chronischer Nierenerkrankung.
- Sämtliche Risikoevaluationen sind relativ grob und erfordern Achtsamkeit bei qualifizierten Aussagen.
- Zusätzliche Faktoren, die das Risiko beeinflussen, können in elektronischen Risikoschätzungssystemen wie HeartScore (www.heartscore.org) mitberücksichtigt werden.
- Der gesamte Risikoansatz erlaubt Flexibilität – falls Perfektion mit einem Risiko-

faktor nicht erreicht werden kann, lässt sich das Risiko immer noch durch intensivere Versuche mit den andern Risikofaktoren senken.

Fazit des Chairman

Der Chairman des Task-Force-Komitees, Prof. Alberico Catapano, Mailand, fasste die wesentlichen Punkte der Empfehlungen wie folgt zusammen: Die Senkung des LDL-Cholesterins ist der Schlüssel zur Kontrolle des mit Lipiden assoziierten kardiovaskulären Risikos. Die relative Risikoreduktion ist proportional zur LDL-Senkung. Die absolute Risikoreduktion hängt vom Ausgangsrisiko und der absoluten Cholesterinsenkung ab. «Je mehr wir reduzieren und je tiefere LDL-Werte wir erreichen, desto besser ist das Outcome», stellte Prof. Catapano fest. Offensichtliche Sicherheitsbedenken gibt es keine.

▼ WFR

Quelle: ESC Congress 2016, Rom. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016, online 27. August.



Kardioversion bei VF

Edoxaban ist wirksam und sicher

Die Kardioversion von Vorhofflimmern erfordert immer eine effektive Antikoagulation, da ein erhöhtes Risiko für eine thromboembolische Komplikation besteht. Nach einer neuen Studie (ENSURE-AF-Studie) ist das NOAK Edoxaban eine zumindest gleichwertige Alternative zum herkömmlichen Vorgehen mit NMH/Vitamin K-Antagonist.

Für die Kardioversion des Vorhofflimmerns gibt es nach der offiziellen Leitlinie zwei Strategien: die konventionelle nach einer 3-wöchigen Antikoagulation oder die frühe nach Abschluss eines Thrombus mittels TEE. Beides ist gleich wirksam und gleich sicher bei effektiver Antikoagulation. Dauert das Vorhofflimmern nicht länger als 48 Stun-

den an, so kann die elektrische oder medikamentöse Kardioversion auch sofort durchgeführt werden, wobei gleichzeitig die Antikoagulation eingeleitet wird. «Eine Kardioversion ist immer mit einem Risiko für ein thromboembolisches Ereignis sprich Schlaganfall assoziiert, so dass eine effektive Antikoagulation zwingend erforderlich ist», so Prof. Andreas Götte, Paderborn. Nach der erfolgreichen Kardioversion müsse die Antikoagulation immer über mindestens 3 Wochen fortgeführt werden, da es einige Wochen dauert, bis sich der Vorhof auch mechanisch

erholt hat. Doch bei Patienten mit einem CHA2DS2-VASc-Score von mindestens 2 Punkten bei Männern und 3 Punkten bei Frauen ist eine dauerhafte Antikoagulation unabhängig vom Erfolg der Kardioversion indiziert.

ENSURE-AF-Studie: Kein Unterschied

Das bisherige Vorgehen bei der Kardioversion besteht in der Gabe eines niedermolekularen Heparins überlappend mit einem Vitamin K-Antagonisten, bis der INR-Zielwert > 2 erreicht ist. Der Frage, ob eine Antikoagulation mit einem NOAK, genauer gesagt Edoxaban (Lixiana®), auch in dieser Situation wirksam und sicher ist, wurde im Rahmen der ENSURE-AF (Edoxaban vs. warfarin in subjects Undergoing cardioversion of Atrial Fibrillation)-Studie nachgegangen. Die Ergebnisse wurden beim diesjährigen Europäischen Kardiologenkongress (ESC) erstmals vorgetragen und gleichzeitig im LANCET (Published online August 30, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31410-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31410-6)) publiziert. Dabei handelt es sich mit 2,199 Patienten um die grösste jemals durchgeführte Kardioversionsstudie. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 60 mg Edoxaban einmal täglich oder Enoxaparin überlappend mit Warfarin. Bei Patienten mit einer GFR < 50 ml/min oder einem Körpergewicht ≤ 60 kg oder einer P-gp-Inhibitor-Therapie wurde die Enoxaparin-Dosis auf 30 mg reduziert. «Insgesamt ergab sich kein signifikanter Unterschied weder im Hinblick auf die Wirksamkeit noch die Sicherheit zwischen den beiden Patientengruppen», so Götte. Der primäre Endpunkt (Schlaganfall, systemische Embolie, Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Tod) wurde unter Edoxaban bei 0,5%, unter NMH/Warfarin bei 1,0% der Patienten dokumentiert. Dieses Ergebnis war unabhängig davon, ob die TEE-guided-Strategie mit früher Kardioversion oder die konventionelle Vorgehensweise mit der Kardioversion nach 3-wöchiger Antikoagulation gewählt wurde. Die Blutungsrate war insgesamt sehr gering und auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Strategien. Die Rate an stärkeren Blutungen lag unter Edoxaban bei 1,5%, bei NMH/Warfarin bei 1,0%, die Gesamtblutungsrate bei 3,0% vs. 3,2%. Insgesamt ergab sich ein Netto-Benefit für die Enoxaparin-Gruppe und dieser war auch unabhängig von der Nierenfunktion, also auch bei einer Einschränkung der Nierenfunktion nachweisbar, und der gewählten Dosis. «Die Ergebnisse sprechen eindeutig dafür, dass Edoxaban auch bei der Kardioversion eine wirksame und sichere Option darstellt, die der bisherigen Strategie keinesfalls unterlegen ist», so Götte.

▶ PS

KONGRESS NEWS

**Myokardinfarkt:
N-Acetylcystein wirkt
kardioprotektiv**

Glyceryl-Trinitrat (GTN) verbessert beim akuten Infarkt die Gewebeperefusion, da es die Plättchenaggregation und die Inflammation hemmt und ausserdem vasodilatierend wirkt. N-Acetylcystein (NAC) dagegen vermindert den oxidativen Stress und verringert so den Reperfusionsschaden. Im Rahmen einer placebokontrollierten Studie (NACIAM-Studie, N-AcetylCysteine In Acute Myocardial infarction) wurde bei 75 STEMI-Patienten im Rahmen der PCI randomisiert niedrig dosiertes GTN zusammen mit hochdosiertem NAC i.v. appliziert. Durch die zusätzliche Gabe von NAC konnte die nach 3 Monaten mittels MRT bestimmte Infarktgrösse signifikant vermindert (33% vs. 50%) werden und es wurde auch signifikant mehr myokardiales Gewebe gerettet (60% vs. 27%). «Beim zweijährigen Follow up wurden in der kombiniert behandelten Gruppe auch seltener Todesfälle und stationäre Wiederaufnahmen gesehen», so **Prof. Sivabaskari Pasupathy**, Adelaide/Australien. Nun sind weitere grössere Studien geplant.

**OCT optimiert die
Koronarintervention**

Die optische Kohärenztomographie (OCT) erlaubt einen genauen Einblick in die Gefässwand der Koronararterie und somit auch in das Plaqueschehen. Im Rahmen der DOCTORS (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results in Stenting)-Studie wurde der Stellenwert dieses Verfahrens in einem kontrollierten Design bei 240 NSTEMI-Patienten im Rahmen der Stentimplantation überprüft. Mit der OCT konnte das funktionelle Ergebnis der PCI gemessen mit der FFR-Methode signifikant verbessert werden. Genauer gesagt, der Anteil der Patienten mit einer post-prozeduralen FFR > 90 stieg von 64,2% auf 82,5% (p=0,0001). «Im Vergleich mit der herkömmlichen Koronarangiographie wurden häufiger Thromben und Kalzifikationen erkannt», so **Prof. Jean Minjoo**, Besancon. In weiteren Studien müsse aber noch gezeigt werden, dass dies auch zu einem besseren klinischen Outcome führe.



Telemonitoring bei ICD/CRT-Trägern

Neue Metaanalyse bestätigt lebensverlängernde Wirkung

Nicht alle Telemonitoring-Systeme sind gleich. Dies dürfte die z.T. unterschiedlichen Studienergebnisse erklären. Eine neue Metaanalyse bestätigt die prognostische Wirkung von BIOTRONIK Home Monitoring®.

Die IN-TIME-Studie konnte belegen, dass bei herzinsuffizienten Patienten mit einem ICD/CRT mittels BIOTRONIK Home Monitoring® die Prognose quo ad vitam deutlich verbessert werden kann. So wurde die Mortalität von 8,7% auf 3,4% und das Risiko für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz von 27,5% auf 18,9% gesenkt. Doch in anderen Studien konnte eine solche lebensverlängernde Wirkung eines Telemonitoring nicht immer reproduziert werden. «Dies dürfte darauf beruhen, dass hier andere Technologien eingesetzt wurden», so **Prof. Gerhard Hindricks**, Leipzig. Es bestünden bei den verschiedenen Systemen durch-

aus relevante Unterschiede und zwar im Hinblick auf den Workflow und die Zahl der kontrollierten Signale. So analysieren einige Systeme nur einen Parameter nämlich die Thoraximpedanz, andere dagegen zusätzlich arrhythmogene Ereignisse. Auch die Datenerhebung sei unterschiedlich, automatisch oder nur «on demand», und auch bei der Transmission der Daten gebe es Unterschiede.

Neue überzeugende Daten

Eine grosse Metaanalyse, in die die Daten dreier grosser Studien (IN-TIME, ECOST und TRUST) mit insgesamt 2.405 Patienten eingeflossen sind, konnte jetzt

erneut einen prognostischen Benefit belegen. In allen drei Studien wurde das BIOTRONIK Home monitoring® verwendet. Mit dieser innovativen Technologie konnte die Gesamtmortalität innerhalb eines Jahres absolut um 1,9% und relativ um 38% reduziert werden.

Der kombinierte Endpunkt Gesamtmortalität und Hospitalisation wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz wurde absolut um 5,6% und relativ um 36% gesenkt. «Diese Daten sprechen erneut dafür, dass das Telemonitoring bei ICD/CRT-Trägern die Technik der Zukunft ist, wobei jedoch die Technologie und der Workflow entscheidend für den Erfolg solcher Systeme sind», so Hindricks. Schon jetzt gebe es ausreichend Evidenz für eine lebensverlängernde Wirkung des Telemonitoring.

▼ PS

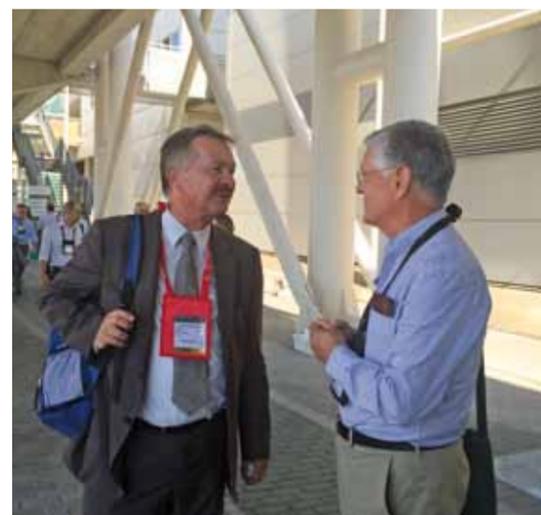
Quelle: Scientific Talk, ESC 30.8.2016 in Rom

GARFIELD-AF-Register

**Neue Daten aus der «real world»
zum Vorhofflimmern**

Register-Studien sind unverzichtbar, um die Versorgungssituation und das Krankheitsmanagement im klinischen Alltag erfassen zu können. Neue Daten aus dem GARFIELD-AF-Register, die bei der diesjährigen Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) vorgetragen wurden, zeigen, dass beim Vorhofflimmern im Hinblick auf die Therapie zwar manches besser geworden ist, aber die Diskrepanz zwischen Anspruch und Wirklichkeit bisher nicht vollständig geschlossen werden konnte.

Beim GARFIELD-AF-Register handelt es sich um eine internationale multizentrische Beobachtungsstudie, an der sich 1.000 Zentren aus 35 Ländern beteiligen. Damit ist sie die grösste Registerstudie um Thema Vorhofflimmern. Seit 2009 wurden 57.262 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen. Die erhobenen Daten sollen nicht nur Einblick geben in die alltägliche Versorgungssituation der Patienten mit Vorhofflimmern sondern auch dazu beitragen, die Krankheits- und Therapierisiken genauer abschätzen zu können, was auch Eingang findet in die entsprechenden Leitlinien. ▶



Aktualisierung des Risiko-Scores

Die Indikationsstellung für eine dauerhafte orale Antikoagulation orientiert sich am CHA2DS2-VASc-Score. Darin wird das weibliche Geschlecht mit einem Punkt bewertet. Nicht zuletzt Dank der Registerdaten wurde erkannt, dass weibliches Geschlecht nur dann eine Bedeutung als Risikofaktor hat, wenn andere Risikofaktoren hinzukommen. Entsprechend wurden jetzt die ESC-Leitlinien aktualisiert und zwar dahingehend, dass bei Männern ab einem Score von 2, bei Frauen aber erst ab einem Score von 3 die Indikation für eine orale Antikoagulation besteht. Einen solche kann aber erwogen werden, wenn bei Männern 1 Punkt und bei Frauen 2 Punkte vorliegen.

NOAKs auf dem Vormarsch

Bei der Antikoagulation ist in den letzten Jahren vieles besser geworden. So hat der Anteil der Patienten, die trotz eines sehr niedrigen CHA2DS2-VASc-Scores unnötigerweise antikoaguliert werden, oder die trotz bestehender Indikation für eine orale Antikoagulation nur mit ASS behan-

delt werden, abgenommen, aber es gibt weiterhin eine Über- und Untertherapie. Insgesamt ist der Anteil der Patienten, die antikoaguliert werden, seit 2010 von 57% auf 71% gestiegen. Zugleich werden NOAKs immer häufiger eingesetzt. Ihr Anteil stieg in dieser Zeit von 4.1% auf 37.0, die Verordnung von Vitamin K-Antagonisten sank entsprechend von 83.4% auf 50,6%. Ca. 10% werden weiterhin nur mit ASS oder einem anderen Plättchenhemmer behandelt.

Komorbiditäten bestimmen die Prognose

Entscheidend für die Prognose von Patienten mit Vorhofflimmern sind die vaskulären Begleiterkrankungen. Innerhalb des ersten Monats nach der Diagnosestellung des Vorhofflimmerns ist die Mortalität deutlich höher, wobei kardiovaskuläre Ereignisse im Vordergrund stehen. Besonders gefährdet sind Patienten mit einer bereits manifesten KHK oder einer moderaten bis schweren chronischen Niereninsuffizienz oder einem Schlaganfall in der Vorgeschichte. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit für ein opti-

males Management dieser Begleiterkrankungen, vor allem der KHK.

Neuer GARFIELD-AF-Score

Mittels CHA2DS2-VASc-Score lassen sich die Patienten mit einem sehr niedrigen Insultrisiko nicht zuverlässig identifizieren. Auch bei der Kalkulation des Blutungsrisikos gibt es Probleme. Deshalb wurde jetzt ein GARFIELD-AF-Score entwickelt, der automatisiert mit Hilfe einer App eine zuverlässigere Risikostratifizierung ermöglicht. Er wurde bei 38.984 Patienten eingesetzt und überprüft. Dabei zeigte sich, dass mit diesem Score das Risiko für Tod, einen ischämischen oder hämorrhagischen Insult und auch das Blutungsrisiko genauer berechnet werden kann. Somit erhält der Arzt mehr Informationen und vor allem Sicherheit, um die Indikation für eine Antikoagulation treffsicher stellen zu können.

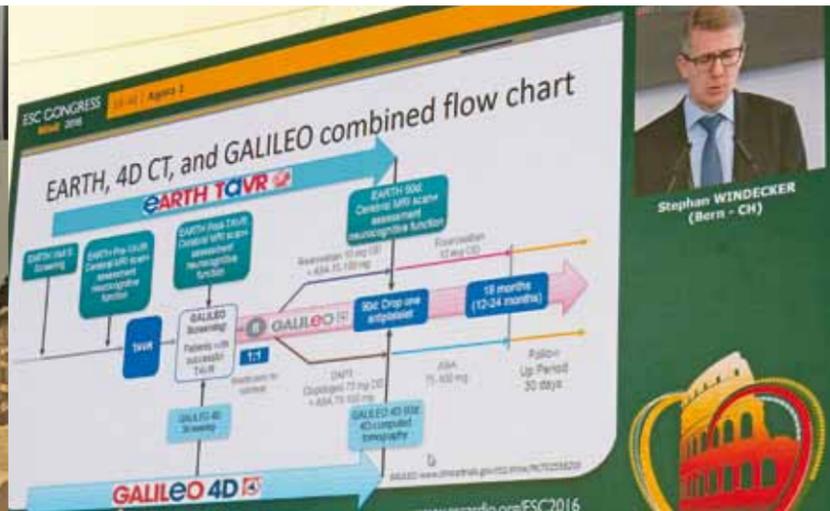
PS

Quelle: Pressekonferenz «Managing Risk in Patients with Atrial Fibrillation in the Real World: Latest Results from the GARFIELD-AF Registry», im Rahmen der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), 29. August 2016 in Rom.

KONGRESS NEWS

Lipid-Apherese bei therapieresistanter Angina pectoris

Bei Patienten mit einer therapieresistenten Angina pectoris ist die Lipid-Apherese ein durchaus wirksames Therapiekonzept. So das Ergebnis einer randomisierten kontrollierten Studie bei 20 Patienten mit erhöhten Lipoprotein (a)-Werten (> 500 mg/l). Diese erhielten über 3 Monate wöchentlich eine Apherese. «Die Behandlung führte zu einer signifikanten Abnahme des Symptom-Scores und zu einer Verbesserung der mittels MRT ermittelten myokardialen Perfusion, der Belastbarkeit und der Lebensqualität», so **Dr. Tina Khan**, London.



Fachzeitschriften vom Aerteverlag medinfo AG



Ärzte schreiben für Ärzte – Fortbildung aus erster Hand



Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher, Klinikdirektor, Zürich

? Was hat Sie am ESC am meisten beeindruckt?

Allen Unkenrufen zum Trotz war der Annual Congress der European Society of Cardiology in Rom wiederum ein voller Erfolg; in der Tat nahmen dieses Jahr 33'050 Teilnehmer aus 154 Ländern teil, was wiederum ein Rekord war. Der ESC Kongress ist damit mit Abstand der grösste medizinische Kongress und insbesondere bedeutendste im Bereich der kardiovaskulären Medizin. Ebenfalls war die Opening Session, die wissenschaftlichen Sessionen wie auch die Highlight Session am Schluss des Kongresses von höchster Qualität und vielleicht nicht zufällig hat selbst der Papst an diesem Kongress teilgenommen.



? Welche Empfehlungen werden Sie in Ihrer ärztlichen Praxis umsetzen?

Es wurde eine Reihe von äusserst bedeutsamen Beiträgen am Kongress präsentiert. Zunächst erwähnenswert, dass das HeartTeam im Zentrum des Kongresses stand, also die enge Zusammenarbeit zwischen Kardiologen und Herzchirurgen, wie wir sie im Universitären Herz-Zentrum am UniversitätsSpital Zürich seit mehreren Jahren vorleben. Damit soll der Patient nicht nur diejenige Abklärungen und Therapie erhalten, die sein Arzt für die beste hält, sondern diejenige, die das HeartTeam, d.h. eine Gruppe von verifizierten Spezialisten aus Kardiologie und Herzchirurgie als jeweils das Beste erachten – kurz **Personalisierte Medizin**.

Insbesondere von Bedeutung sind verschiedene grosse Multizenterstudien, so bspw. diejenige über die Atemtherapie bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom; wiederum zeigte sich die Therapie als wenig wirksam, so verbesserte sie zwar Müdigkeit und die Lebensqualität während des Tages, hatte aber keinerlei Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse. Ebenso erwies sich überraschenderweise die ICD Therapie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie als wenig wirksam. Auch in der interventionellen Kardiologie waren enttäuschende, aber bedeutende Trials zur Kenntnis zu nehmen, so die Norwegische Multizenterstudie an nahezu 10'000 Pa-

tienten, welche nur einen geringen Unterschied zwischen **bare-metal und drug-eluting Stents** ergab; so waren zwar die Revaskularizationen deutlich niedriger mit den **drug-eluting Stents**, Mortalität und Infarkte waren aber etwa gleich und die Stentthrombosen nur geringgradig weniger häufig. Ein Highlight war allerdings die Präsentation eines Antagonisten für Faktor X Hemmer wie Apixaban und Rivaroxaban, ebenfalls im New England Journal of Medizin publiziert. Wichtig waren aber auch Trials, welche das European Heart Journal online während der Präsentation publizierte, so bspw. eine Studie aus Deutschland zum Bifurkationsstenting, das an einer grossen Zahl von Patienten angewendet wurde und erneut zeigte, dass eine konservative Behandlung des Seitenastes beim Stenting von Bifurkationsstenose die wohl beste Massnahme darstellt. Schliesslich zeigte auch eine Studie mittels **Optical Coherence Tomography** der Harvard Medical School, ebenfalls im European Heart Journal online publiziert, dass nicht nur die Plaque Rupture, aber auch die Plaque Erosion heute eine wichtige Ursache für ein akutes Koronarsyndrom darstellt.

? Welche der neuen ESC Guidelines halten Sie für besonders praxisrelevant?

In der Praxis sind selbstverständlich viele Probleme von Bedeutung, so wie Prävention, das Vorhofflimmern wie auch die Herzinsuffizienz. Alle drei Probleme wurden mit wichtigen Guidelines, welche im European Heart Journal gleichzeitig publiziert wurden, abgedeckt und haben für die ärztliche Praxis wichtige neue Richtlinien publiziert.

? Was ich noch sagen wollte:

Nicht zuletzt ist auch das Treffen mit Kollegen, Gespräche mit innovativen Firmen und last but not least der Besuch der Heiligen Stadt Rom von Bedeutung gewesen.

▼ Eleonore E. Droux

KONGRESS NEWS

Obstruktive Schlafapnoe: CPAP-Maske kann Infarkt nicht verhindern

Das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom ist bekanntlich ein entscheidender Risikofaktor für Hypertonie, Herzinfarkt, Insulinresistenz und Herzrhythmusstörungen, also für Morbidität und Mortalität. So leidet jeder zweite Betroffene auch an einer KHK. Mit einer CPAP-Maske lässt sich unbestritten die Symptomatik insbesondere die Tagesmüdigkeit und somit die Lebensqualität der betroffenen Patienten wesentlich verbessern. Doch können damit auch kardiovaskuläre Ereignisse und somit evtl. auch die Prognose quo ad vitam verbessert werden? Dafür gab es bisher keine Daten.

Nachgegangen wurde dieser Frage jetzt im Rahmen der SAVE-Studie (The Sleep Apnea cardiovascular Endpoints study). Eingeschlossen wurden 2,717 Patienten mit einer mittelschweren oder schweren OAS. Die Hälfte erhielt randomisiert eine CPAP-Maske, wobei diese länger als 3 Stunden pro Nacht getragen werden musste. «Überraschenderweise konnten durch die Maske die kardiovaskulären Endpunkte nicht reduziert werden», so **Prof. R. Doug McEvoy**, Adelaide/Australien. Die Ereignisrate lag ohne CPAP bei 15,4% im Vergleich zu 17,0% mit CPAP. Es fand sich nur ein gewisser Trend zu Gunsten der Beatmung bei den zerebrovaskulären Ereignissen, wenn die Maske länger als 4 Stunden pro Nacht toleriert wurde. Die Ergebnisse könnten dafür sprechen, dass bei KHK und OSA angesichts der gleichen Risikofaktoren eine hohe Koinzidenz vorliegt, aber nicht unbedingt eine Kausalität besteht.

Arterial Hypertension in Long-Term Survivors after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation
 Christian A. Aranto¹, Thilo Burkard², Otmar Pfister¹, Jörg Halter¹
¹Department of Hematology, ²Department of Cardiology, University Hospital Basel, Switzerland

Table 1A. Office Blood Pressure

Parameter	n	%
Normal	11	11
Office HT	89	89
Subtotal	100	100

Table 1B. Ambulatory Blood Pressure

Parameter	n	%
Normal	12	12
Office HT	88	88
Subtotal	100	100

Table 1C. Treated Hypertension

Parameter	n	%
With treatment	75	75
Without treatment	25	25
Subtotal	100	100

Conclusions:

- Office HT was measured in 89 patients (89%) (table 1A). Significant differences between office and ambulatory HT were measured in 2 patients.
- Antihypertensive HT (HT) was documented in 75 patients (75%). 47 (63%) patients had office HT and 28 (37%) patients had ambulatory HT. 51 (68%) patients were non-treatment, 24 (32%) had treatment with antihypertensive drugs. However, 84 patients were still hypertensive.



Long term follow-up after intracoronary radiation therapy, a 15 years' perspective
 A. Rastogi, C. Rastogi, G. Müller, S. Furrer, K. Lauer, S. Goss, C. Treier, P. Conzelmann, R. Busch, S. Eckardt
 University Hospital Centre Vaud (CHUV), Cardiology, Lausanne, Switzerland

BACKGROUND

RESULTS

Parameter	n	%
Number of patients with follow-up	112	100
Age (years) at ICI	68 ± 7	
Female (n/%)	16 / 14	
Time from ICI to follow-up (years)	10 ± 2	
Number of patients with follow-up	112	100
Number of patients with follow-up	112	100
Number of patients with follow-up	112	100

CONCLUSIONS

REFERENCES

Interview

Im Gespräch mit PD Dr. med. Otmar Pfister, Basel



? Was hat Sie am ESC-Kongress am meisten beeindruckt?

Einmal mehr war ich wirklich wieder überwältigt von der Menge an Teilnehmern. Inhaltlich haben mich die neuen Daten in Bezug auf die ICD Therapie bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie (DANISH-Trial) und die weiterhin negativen Daten bezüglich Telemetrischer Überwachung von ICD Patienten (REM-HF) beeindruckt.

? Welche Empfehlungen werden Sie in der ärztlichen Praxis umsetzen?

Aufgrund der Daten des DANISH-Trial ist sicherlich bei der Indikation zur ICD Implantation bei älteren Patienten (> 68 Jahre) mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie grosse Zurückhaltung geboten, da diese Patienten nicht vom ICD profitieren. Bei jüngeren hat man genügend lange Zeit, um mit medikamentöser Therapie die LVEF möglichst zu optimieren. Sollte dies innerhalb von 12 Monaten nicht gelingen, und die LVEF weiterhin schwer reduziert bleiben (< 30%), muss weiterhin individuell die Indikation zur ICD Implantation evaluiert werden. Der Befund im kardialen MRI (Ausmass des kardialen „late enhancement“) kann dabei wichtige Zusatzbausteine zur Risikostratifizierung liefern.

? Welche der neuen ESC-Guidelines halten Sie für besonders praxisrelevant?

Dieses Jahr sind einige praxisrelevante ESC-Guidelines neu aufgelegt worden. Allen voran denke ich an die neuen Richtlinien zur Behandlung der Akuten- und Chronischen Herzinsuffizienz. In diesem Bereich hat sich seit den letzten Guidelines 2012 Grundlegendes bewegt. Mit dem Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin Inhibitor Sacubitril/Valsartan gibt es neu eine zusätzliche Substanzklasse, welche prognostisch wirksam ist. Auch die Behandlung der Ko-Morbiditäten (bsp. Eisenmangel) wird mehr gewichtet. Auch lobenswert ist, dass die ESC in Rom ein Positionspapier zum Thema Krebstherapien und kardiale Toxizität veröffentlicht hat. Diese Empfehlungen wurden unter tatkräftiger Mitwirkung von Prof. Thomas Suter, Inselspital Bern, erstellt und liefern wichtige, praxisrelevante Informationen im Umgang mit dieser für die Kardiologie immer wichtiger werdenden Patientengruppe.

▼ Eleonore E. Droux

KONGRESS NEWS

Nicht-invasive KHK-Diagnostik: Welche Methode ist am aussagekräftigsten?

Für die nicht-invasive KHK-Diagnostik, genauer gesagt für den Nachweis einer myokardialen Ischämie stehen die CT-Angiographie (CCTA), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) zur Verfügung. Im Rahmen der PACIFIC (Prospective Head-to-Head Comparison of Coronary CT Angiography, Myocardial Perfusion SPECT, PET and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease using Fractional Flow Reserve as Index for Functional Severity of Coronary Stenoses) – Studie wurden diese Verfahren bei 208 Patienten mit Verdacht auf KHK mit dem Goldstandard, nämlich der invasiven Koronarangiographie verglichen. Am zuverlässigsten erwies sich das PET, mit dem in 85% der Fälle die Myokardischämie nachgewiesen werden konnte. Mit der CCTA gelang das bei 74%, mit der SPECT bei 77% der Patienten. «Durch Hybrid-Verfahren konnte die Sensitivität nicht verbessert werden», so Prof. Ibrahim Danad, Amsterdam.

HOTLINE

STEMI: Prasugrel oder Ticagrelor?

In den Leitlinien wird heute bei Patienten mit einem ACS der bevorzugte Einsatz der modernen Plättchenhemmer Prasugrel und Ticagrelor empfohlen, da diese sich in den entsprechenden Studie dem Clopidogrel als überlegen erwiesen. Im Rahmen der PRAGUE-18-Studie wurden beide Substanzen bei 1.230 Patienten mit einem STEMI direkt miteinander verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war die Kombination aus Tod, Reinfarkt, Notwendigkeit für eine Revascularisation, Schlaganfall, schwere transfusionspflichtige Blutung oder ein länger als 7 Tage dauernder Krankenhausaufenthalt. Bzgl. dieses Endpunkts fand sich keinerlei Unterschied zwischen den beiden Gruppen (4,0 in der Prasugrel-Gruppe, 4,1% in der Ticagrelor-Gruppe; p=0,939). Gleiches gilt, wenn nur die Wirksamkeitsdaten verglichen wurden. «Beide Substanzen sind gleich effektiv und sicher», so der Studienautor Prof. Petr Widimsky, Prag.



Neues ESC-Positionspapier

Kardiale Risiken der antitumorösen Therapie

Antitumoröse Therapien sind mit einer Reihe von kardialen Risiken assoziiert. Deshalb erfordert der Tumorpatient auch kardiologischen Sachverstand. Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) hat jetzt ein entsprechendes Positionspapier herausgebracht, in dem die neuesten Erkenntnisse der Kardio-Onkologie zusammengetragen sind. Vorgestellt wurde es im Rahmen der Jahrestagung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (27.-30. August 2016 in Rom).

Das Thema «Herz und Krebs» wird angesichts der demographischen Entwicklung aber auch der Entwicklung neuer Therapiestrategien immer wichtiger», so Professor Stephan Achenbach, Direktor der kardiologischen Universitätsklinik in Erlangen/Nürnberg. Dem wolle man mit einem Positionspapier Rechnung tragen, welches jetzt auf der ESC-Jahrestagung in Rom vorgestellt wurde. Es wurde gemeinsam von der ESC und der ICOS (International CardioOncology Society) erarbeitet und umfasst alle Aspekte dieses Themenkomplexes.

Toxische Kardiomyopathie durch Anthracycline

Die bekannteste kardiale Komplikation im Rahmen der Tumorthherapie ist die durch Anthracycline verursachte toxische Kardiomyopathie bei Frauen mit einem Mammakarzinom. Diese limitiert den Einsatz dieser Substanz vor allem bei älteren Patientinnen. Insgesamt dürften in Abhängigkeit von der Dosis und dem Alter 10 bis 45% der damit behandelten Frauen betroffen sein. Sie kann sehr früh nach der ersten Gabe oder nach einigen Monaten und gar nicht so selten erst viele Jahre nach der Chemotherapie auftreten. So haben Kinder, die mit einem Anthracyclin mit oder ohne Strahlentherapie des Mediastinums behandelt wurden, ein 15-fach erhöhtes Risiko während ihres Lebens eine Herzinsuffizienz zu entwickeln im Vergleich zu Personen ohne Tumorleiden. Risikofaktoren für die toxische Kardiomyopathie sind neben der kumulativen Dosis weibliches Geschlecht, chronische Niereninsuffizienz, vorbestehende kardiale Erkrankungen bzw. arterielle Hypertonie und eine begleitende kardiotoxische Medikation. Deshalb sollte vor Einleitung der Chemotherapie der Blutdruck optimal eingestellt sein.

Frühd Diagnose wichtig

Um die Manifestation der toxischen Kardiomyopathie frühzeitig erkennen zu können, sind regelmässige Echokardiographie-Kontrollen erforderlich. Das entscheidende diagnostische Kriterium sind eine Abnahme der EF >10% vom Aus-

gangswert. Eine beginnende myokardiale Schädigung lässt sich mit den herkömmlichen Echoparametern wie der EF jedoch nicht zuverlässig erfassen. Dazu bedarf es zusätzlicher Techniken wie dem speckle-tracking Imaging oder dem Gewebedoppler. Für die myokardiale Schädigung spricht eine Veränderung des globalen longitudinalen Strain um >15%. Im Rahmen einer Studie wurde der Frage nachgegangen, ob Nebivolol kardioprotektiv wirkt, also die Manifestation einer Anthracyclin-Kardiomyopathie verhindern kann. Eingeschlossen wurden 60 Frauen mit einem Mammakarzinom, die randomisiert mit 5 mg Nebivolol einmal täglich behandelt wurden. «Durch den Betablocker konnte die Toxizität günstig beeinflusst werden», so **Prof. Mirela Tomescu**, Rumänien. Unter Nebivolol ergaben sich in der Echokardiographie keinerlei Hinweise für eine myokardiale Schädigung im Unterschied zu Patienten ohne diese Begleittherapie.

Weitere Risiken

Aber nicht nur die Herzinsuffizienz, sondern auch andere kardiale therapiebedingte Risiken müssen bei einer antitumorösen Behandlung bedacht werden. Dazu gehören die KHK und die degenerativen Veränderungen an den Herzklappen vor allem die Aortenstenose, und zwar als langfristige Folge einer thorakalen Strahlentherapie. «Doch die Interaktionen zwischen Tumorthherapie und koronarer Herzerkrankung, also die kardiovaskuläre Toxizität sind bisher noch kaum erforscht, obwohl sie durchaus relevant sind», so Achenbach. Mögliche Mechanismen seien Vasospasmen, die endotheliale Dysfunktion und eine prothrombotische Begleitwirkung der eingesetzten Substanzen.

▼ PS

Quelle: Vorträge im Rahmen des ESC, 27.-31. August 2016 in Rom

HOTLINE

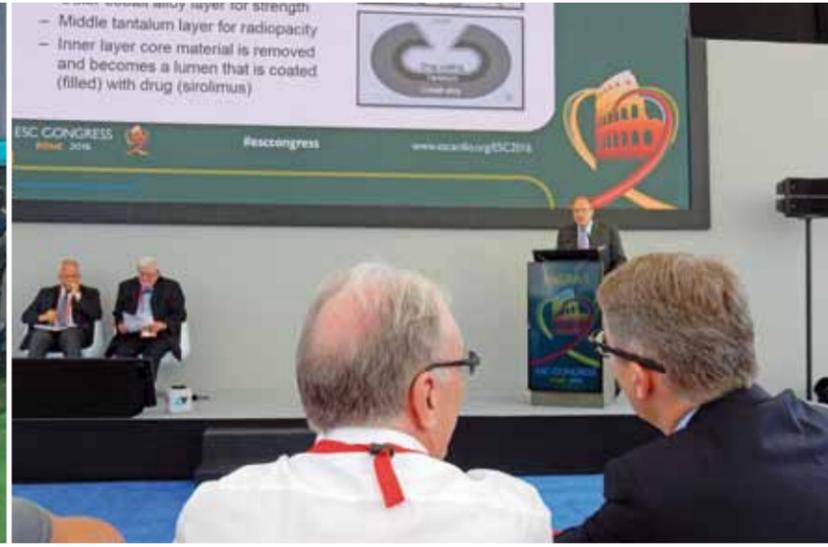
Algorithmus für Diagnostik der Lungenembolie

Bei V.a. eine Lungenembolie wird im Allgemeinen primär ein CT durchgeführt, um eine solche nachzuweisen oder auszuschliessen. Angesichts der damit verbundenen Strahlenbelastung und des Risikos für eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist es aber sinnvoll, diagnostische Strategien zu entwickeln, um unnötige CT-Untersuchungen zu vermeiden. Dazu wurde jetzt der YEARS-Algorithmus entwickelt. Dieser umfasst 3 Items: klinische Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose wie Ödem, Angabe von Hämoptysen und die Einschätzung, dass die Lungenembolie wohl die wahrscheinlichste Diagnose ist. Die Zuverlässigkeit des YEARS-Algorithmus bei der Ausschlussdiagnostik wurde im Rahmen einer Studie validiert. Dabei erhielten die Patienten ohne eines dieser Items und einem D-Dimer-Wert <1000 ng/ml und Patienten mit 1 oder mehr Items und einem D-Dimer-Wert <500 ng/l kein CT. Der weitere Verlauf wurde verglichen mit dem von Patienten, die nicht diese Kriterien erfüllten und deshalb mit einem CT weiter abgeklärt wurden. Nach 3 Monaten lag die thromboembolische Ereignisrate in der Gruppe ohne CT bei 0,43% im Vergleich zu 0,84% mit CT. «Der Years-Algorithmus bietet ausreichende Sicherheit, um eine Lungenembolie auszuschliessen», so der Studienautor **Tom Van der Hulle**, Leiden.

LDL- und Blutdrucksenkung: Fast 90% der Infarkte können verhindert werden

Die Erhöhung des LDL-Cholesterins und des Blutdrucks sind die entscheidenden Risikofaktoren für die KHK. Bei gleichzeitigem Vorliegen beider Risiken multipliziert sich die ungünstige Wirkung. Eine Analyse des kardiovaskulären Risikos bei 102.773 Personen ergab, dass durch eine LDL-Senkung das kardiovaskuläre Risiko um 54,2% und durch eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 44,7% gesenkt werden kann. «Werden beide Risikofaktoren angegangen, so reduziert sich das Infarktrisiko sogar um 86,1%», so **Brian Ference**, Detroit.





Interview

Im Gespräch mit Dr. med. René Maire, Männedorf



? Was hat Sie am ESC am meisten beeindruckt?

Ich gehe jedes Jahr an den ESC-Kongress. Was immer wieder beeindruckend ist, ist die unglaubliche Dimension dieser Kongresse, d.h. die enorm vielen Kardiologinnen und Kardiologen, die aus aller Welt herkommen, die riesigen Hallen und Vortragsäle und die Distanzen, die man an einem solchen Kongress täglich

zurücklegt. Dies war in Rom nicht anders als sonst, entsprechend handelt es sich hier um ein allgemeines Statement. Der ESC-Kongress in Rom hat mich sonst nicht ausserordentlich beeindruckt, wobei es natürlich einige Sessions mit sehr guten Speakern gehabt hat, die einen schon auch beeindrucken können (es hatte leider auch viele Präsentationen, die überhaupt nicht überzeugt hatten). Natürlich hat mich Rom selber mit seinen unendlich vielen historischen Stätten bzw. Gebäuden sehr fasziniert.

? Welche Empfehlungen werden Sie in Ihrer ärztlichen Praxis umsetzen?

Ich werde mich selbstverständlich an die neuen Guidelines halten, dies einerseits in meiner Praxis. Andererseits werde ich praxisrelevante Ausschnitte aus den neuen Guidelines direkt den Hausärztinnen und Haus-

ärzten weitervermitteln, dies v. a. an unserer jährlichen kardiologischen Hausarztfortbildung jeweils im Januar in Meilen.

? Welche der neuen ESC Guidelines halten Sie für besonders praxisrelevant?

Besonders wichtig dünken mich die Guidelines «CVD PREVENTION» und «DYSLIPIDAEMIAS», die z. T. einige neue relevante Aspekte aufweisen. Ich untersuche viele Piloten, hier ist oft die kardiovaskuläre Risikoevaluation besonders wichtig. Dann finde ich es sehr erfreulich, dass ein absolut neues Gebiet mit Guidelines versehen worden ist, welche von einem Schweizer Kardiologen massgebend mitlanciert worden sind (Prof. Dr. Thomas Suter, Bern); es handelt sich um die Guidelines «CARDIO-ONCO»; eine sehr wertvolle Bereicherung der Guidelines-Serie.

? Was ich noch sagen wollte:

Genial, dass der Papst den ESC-Kongress besucht hat. Leider war dies am letzten Tag der Fall zu einem Zeitpunkt, bei welchem die meisten von uns Schweizern schon wieder auf der Rückreise waren. Ich habe danach seine Rede auf Youtube gehört (und gesehen) und muss gestehen, dass ich von seinen Aussagen und seinem Auftritt beeindruckt bin, auch wenn ich nicht besonders religiös bin.

▼ Eleonore E. Droux

KONGRESS NEWS

Bewegung auch im Ruhestand

«Mit einem regelmässigen moderaten körperliches Training kann auch bei über 65-Jährigen jedes zweite tödliche kardiovaskuläre Ereignis verhindert werden», so Prof. Riitta Antikainen, Oulu. Unbestritten sei körperliche Aktivität aus vielerlei Gründen gesundheitsfördernd, bisher sei aber eine lebensverlängernde Wirkung nur bei berufstätigen, aber nicht bei älteren Menschen wissenschaftlich belegt. Deshalb wurde in Finnland die National FINRISK-Studie mit 2.500 Personen in einem Alter zwischen 65 und 74 Jahren initiiert, um die kardioprotektive Wirkung einer sportlichen Aktivität auch in dieser Altersgruppe zu erfassen. Die Intensität der körperlichen Aktivität wurde mittels

Fragebogen ermittelt, wobei zwischen minimaler, moderater und starker körperlicher Belastung unterschieden wurde. Als moderate Aktivität galt Walking und Fahrradfahren bzw. eine vergleichbare Aktivität z.B. bei der Gartenarbeit und zwar mindestens vier Stunden pro Woche. Schwimmen, Joggen, Gymnastik und Skifahren wurden als intensive sportliche Aktivität gewertet. Die Studienteilnehmer wurden über 11.8 Jahre nachverfolgt. In dieser Zeit starben 197 Personen an einem kardiovaskulären Ereignis und 416 erlitten erstmals einen Infarkt. Mit einem moderaten Training wurde die kardiovaskuläre Mortalität um 54%, bei intensiver sportlicher Aktivität sogar um 66% reduziert. «Mit dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass Sport auch im Ruhestand wichtig ist, um gesund zu bleiben», so Antikainen.

Medikamentöse Aufhebung der oralen Antikoagulation

Orale Antikoagulation + Spezifische Reversion = Mehr Kontrolle

Am Satellitensymposium von Boehringer Ingelheim anlässlich des ESC-Kongresses 2016 in Rom konnte Prof. John Eikelboom, Hamilton, Ontario, ein volles Auditorium begrüßen – aus gutem Grund, wie der Referent feststellte, denn es gibt neue wichtige Resultate auf dem Gebiet der Antikoagulation.

DOAKs*: Wohin gehen wir?

Die Antikoagulation zur Prävention von Schlaganfall beim Vorhofflimmern mit Hilfe von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wurde vor 60 Jahren eingeführt und hat sich als wirksames Mittel bei diesen Patienten gezeigt. Diese Therapie der ersten Generation ist indessen mit einigen Nachteilen verbunden. Die VKAs interferieren mit Nahrungsmitteln und mit verschiedenen anderen Medikamenten und ihre Wirkung

muss andauernd mit Hilfe von Laboruntersuchungen überwacht werden, so **Prof. Eikelboom, Hamilton, Ontario, Canada.**



Die vor einigen Jahren eingeführten Direkten Oralen Antikoagulantien (DOAKs) stellen eine Zweitgeneration der Antikoagulation dar. Diese Medikamente zeigen die mit VKA beobachteten Interaktionen mit Nahrungsmitteln oder Medikamenten nicht, und sie bedürfen auch nicht mehr einer labortechnischen Überwachung. Zudem existiert mittlerweile eine grosse Menge von Real-World-Daten, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der DOAKs bestätigen. Die DOAKs haben gegenüber den VKA indessen den Nachteil, dass es bislang kein Antidot zur Aufhebung der Antikoagulation bei schweren Blutungen gab. Diese Lücke wurde vor einem Jahr in Europa mit der Einführung von Idarucizumab (Praxbind®) zur Reversion der Antikoagulation mit Dabigatran geschlos-

sen (Zulassung in der Schweiz seit 20. Juli 2016). Dabigatran stellt mit der Verfügbarkeit von Idarucizumab somit das erste DOAK der dritten Generation dar, wie der Referent betonte. Die Charakteristika der 4 derzeit verfügbaren DOAKs sind in der **Tab. 1** zusammengefasst.

Falls das Unerwartete eintreffen sollte

Idarucizumab wurde spezifisch zur Aufhebung der Antikoagulation durch Dabigatran entwickelt. Es handelt sich um ein humanisiertes Fab-Fragment, welches sowohl freies als auch an Thrombin gebundenes Dabigatran bindet. Mit diesem Medikament sind nach derzeitigem Kenntnisstand keine Off-Target-Effekte bekannt. Es hebt weder die Wirkung von Heparin noch diejenige irgendeines anderen Antikoagulans auf. Die Bindung an Dabigatran ist ca. 300 mal stärker als die Bindung von Dabigatran an Thrombin. Idarucizumab weist keine intrinsische prokoagulatorische oder antikoagulatorische Wirkung auf. Die Verabreichung geschieht intravenös und hat einen unmittelbaren Wirkungseintritt zur Folge. Es hat eine kurze Halbwertszeit von initial ungefähr 45 Minuten und terminal 4,5–8,1 Stunden.

In einer prospektiven Kohortenstudie¹ wurde die Sicherheit von 5g Idarucizumab bei Patienten, die eine schwere Blutung hatten und bei solchen, die einen dringlichen Eingriff benötigten, getestet (in der Schweiz lautet die Indikation: Idarucizumab ist zur Anwendung an Patienten bestimmt, die unter der Behandlung mit Dabigatran (Pradaxa®) schwere und nicht kontrollierbare Blutungen haben). Idarucizumab hob die Antikoagulation durch Dabigatran innerhalb von Minuten auf und normalisierte die Gerinnungsparameter (Laborresultate). Die Reversion der Antikoagulation hielt über 12h an.

Idarucizumab wurde ferner bei Freiwilligen mittleren und höheren Alters, sowie bei Freiwilligen mit eingeschränkter Nierenfunktion während 4 Tagen als schnelle Infusion, 2 Stunden nach Steady State von Dabigatran infundiert². Idarucizumab bewirkte eine unmittelbare, vollständige und anhaltende Reversion der Dabigatran-Antikoagulation. Es wurde unter allen Bedingungen gut vertragen. Ein Einfluss des Alters wurde nicht festgestellt, dagegen eine gesteigerte Exposition sowie eine herabgesetzte Clearance bei milder oder moderat eingeschränkter Nierenfunktion.**

Ein Medikament zur Aufhebung der Antikoagulation mit Faktor Xa-Inhibitoren (Andexanet Alpha) ist in Entwicklung³.

*DOAK: direktes orales Antikoagulans

**Idarucizumab ist seit 2015 in mehr als 2500 Spitälern in Europa und mehr als 2700 Spitälern in den USA erhältlich. In der Schweiz ist es zurzeit in 17 Spitälern erhältlich.

Dabigatran-Reversion in der Praxis

Der Fall einer schweren Blutung bei einer in die Notfallambulanz eingelieferten 75-jährigen Dame, die ausgeglitten und gestürzt war, wurde von **Prof. Charles V. Pollack, Philadelphia, vorgestellt.** Sie kann die Beine nicht bewegen, ist sehr bleich und hat grosse Schmerzen. Da sie unter Vorhofflimmern leidet, wird sie mit 150mg Dabigatran und einem Antihypertensivum behandelt.



Die Patientin weist einen Armbruch auf und hat einen hypovolämischen Schock. Es stellt sich die Frage, ob man zuerst die Laborresultate abwarten oder die Antikoagulation direkt mit Idarucizumab aufheben soll. Die Patientin zeigt eine rapide Verschlechterung und die Antikoagulation wird unmittelbar durch Idarucizumab aufgehoben. Die Labor-Kontrolle der Antikoagulation ergibt eine Normalisierung der vor Gabe von Idarucizumab erhöhten aktivierten Thromboplastinzeit und der Thrombinzeit.

Falls die Patientin mit Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban antikoaguliert gewesen wäre, hätte mit einer Bluttransfusion oder mit aktiviertem Prothrombinkomplex behandelt werden müssen. «Glücklicherweise war sie unter Dabigatran, dessen Wirkung mit Idarucizumab unmittelbar, vollständig und dauerhaft aufgehoben werden konnte», schloss der Referent.

Sicherheit, Wirksamkeit, bessere Kontrolle: Die neue Ära in der Antikoagulation

Eine 75-jährige Dame kommt zum Kardiologen wegen einer notwendigen Antikoagulation. Sie wurde kürzlich mit einem Vorhofflimmern diagnostiziert und hat einen CHA₂DS₂-VascScore von 4. Sie leidet zudem

Tab. 1: Vier DOAKs zur Auswahl

	Dabigatran ⁴ 150/110mg	Apixaban ⁵ 5/2.5mg	Rivaroxaban ⁶ 20/15mg	Edoxaban ⁷ 60/30mg
Dosierungsfrequenz	2mal pro Tag	2mal pro Tag	1 mal täglich	1 mal täglich
RCTs: schwere Blutungen vs. Warfarin (RRR)	-15%	-131%	Nicht signifikant	-20%
RCT: Schlaganfall/ Systemische Embolie vs. Warfarin (RRR)	-26%	-21%	Nicht signifikant	Nicht signifikant
Pivotal klinische Studien durch unabhängige FDA-Analyse evaluiert	ja	nein	nein	nein
Spezielle Mittel für Reversion	ja	nein	nein	nein

RCT: randomised clinical trial. RRR: relative Risikoreduktion. Es handelt sich hier um Ergebnisse von gepoolten Daten

Tab. 2: DOAKs haben im Vergleich zu Warfarin ein günstiges Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil gezeigt

	Dabigatran ⁴ 150/110mg	Apixaban ⁵ 5/2.5mg	Rivaroxaban ⁶ 20/15mg	Edoxaban ⁷ 60/30mg
Intrakranielle Blutung	-72%	-58%	-33%	-53%
Schwere Blutung	-15%	-31%	Nicht signifikant	-20%
Gastrointestinale Blutung	Gepoolt nicht signifikant*	Nicht signifikant	+46%	+23%
Schlaganfall, systemische Embolie	-26%	-21%	Nicht signifikant	Nicht signifikant
Mortalität	-14%	-11%	Nicht signifikant	Nicht signifikant

Es handelt sich hier um Ergebnisse von gepoolten Daten.
*Gastro-intestinale Blutungen unter Dabigatran vs. Warfarin: Dabigatran 110mg BID HR 1.1 (0.86–1.41) P-Wert 0.43, Dabigatran 150mg BID HR 1.5 (1.19–1.89) P-Wert <0.001

an einer Hypertonie und einer Osteoporose. Ihre CrCl beträgt 67ml/min. Komedikationen sind Alendronat und Antihypertensiva. «Eine orale Antikoagulation ist notwendig... aber welches Medikament ist für diese Patientin am ehesten geeignet?» fragte Prof. Todd Villines, Bethesda.



Der Referent präsentierte zunächst einen Vergleich der DOAKs mit Warfarin in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit (Tab. 2).

Eine Post-hoc-Simulation des Gebrauchs von Dabigatran basierend auf dem Datensatz aus der RE-LY®-Studie deutet darauf hin, dass die gemäss EU-Label modifizierte Daten-Analyse aus der RE-LY® Studie mit einer grösseren Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu Warfarin einhergeht⁴. Dabigatran war im primären Endpunkt der Therapie mit Warfarin signifikant überlegen: 26% weniger Schlaganfälle und systemische Embolien und 14% geringere Gesamtmortalität. In den sekundären Endpunkten wurden 15% weniger schwere Blutungen und 72% weniger intrakranielle Blutungen, aber 23% mehr gastrointestinale Blutungen festgestellt. Die Resultate unterstützen die EU-Fachinformation und die Empfehlungen der European Society of Cardiology aus dem Jahre 2012. Die Adhärenz an die Guidelines resultiert in einem relevanten klinischen Nutzen von Dabigatran gegenüber Warfarin, sowohl im Hinblick auf Wirksamkeit als auch auf Sicherheit⁴.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der neuen Antikoagulantien wurde ferner anhand von drei dänischen Datenbanken mit insgesamt 61678 Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern oder venöser Thromboembolie, die keine vorherige Behandlung mit Antikoagulantien hatten, untersucht⁸.

Apixaban erhielten 10%, Dabigatran 21%, Rivaroxaban 12% und Warfarin 57% der Patienten. A priori definierte Wirksamkeitsoutcomes waren ischämischer Schlaganfall und ein Kompositum aus ischämischer Schlaganfall, systemischer Embolie oder Tod. Sicherheitsoutcomes waren jegliche Blutungen, intrakranielle Blutung und schwere Blutung. Sämtliche 3 DOAKs erwiesen sich als sichere und effektive Alternativen zu Warfarin in der klinischen Routine. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den DOAKs und Warfarin in Bezug auf ischämischen Schlaganfall gefunden. Das Risiko für Tod, jegliche Blutungen oder schwere Blutungen war für Apixaban und Dabigatran im Vergleich zu Warfarin geringer⁸.

Abschliessend stellte der Referent fest, dass derzeit 4 DOAKs zur Verfügung stehen: Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban (Tab. 1). Sie weisen eine grössere Wirksamkeit als Warfarin auf und gehen im Allgemeinen mit einem geringeren Risiko für intrakranielle und schwere Blutungen einher, mit Ausnahme von gastro-intestinalen Blutungen bei manchen DOAKs. Dabigatran ist bislang das einzige DOAK, für welches ein Antidot zur Verfügung steht.



Tab. 3: Daten der RE-LY-Studie bestätigt durch eine unabhängige FDA Analyse bei mehr als 134'000 Patienten (9-14)

FDA-Analyse stützt die Daten von RE-LY®

Ein Vergleich von mehr als 18'000 Patienten der RE-LY®-Studie und mehr als 134'000 Patienten aus MEDICARE-Daten, die Gegenstand einer unabhängigen Analyse des FDA waren, bestätigt die in der Zulassungsstudie RE-LY® gefundenen Resultate in der Real World, stellte Prof. Todd Villines fest.

Diese Analyse der FDA stellt die wichtigste unabhängige Real-Life Studie mit Dabigatran an einer sehr grossen Anzahl von Patienten dar. Dabigatran zeigte im Vergleich zu Warfarin im täglichen Gebrauch eine signifikante Reduktion sowohl des Risikos für ischämischen Schlaganfall als auch von intrakraniellen Blutungen. Schwere Blutungen waren zwischen den beiden Therapien nicht verschieden. Gastrointestinale Blutungen kamen dagegen signifikant häufiger unter Dabigatran vor. Das relative Risiko für Myokardinfarkt war in der RE-LY®-Studie etwas höher (nicht signifikant), in der Real World Analyse war es dagegen etwas niedriger (nicht signifikant). Die wohl bedeutendste Erkenntnis ist die signifikante Senkung der Gesamtmortalität unter Dabigatran.

Gleiche Resultate wurden auch in der Non-Medicare US Department of Defense claims-Datenbank an mehr als 25'000 Patienten gefunden¹⁴.

Gleiche Resultate wurden auch in der Non-Medicare US Department of Defense claims-Datenbank an mehr als 25'000 Patienten gefunden¹⁴.

Literatur:

1. Pollack CV et al. Idaricuzumab for dabigatran reversal. N Engl J Med 2015 ; 373 : 511–20
2. Glund S et al. Effect of age and renal function on Idaricuzumab pharmacokinetics and Idaricuzumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. Clin Pharmacokinet 2016, June 17 (Epub ahead of print)
3. Portola Pharmaceuticals, Analyst & Investor Day presentation, 2015, November 19
4. Lip GY et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran. A post-hoc analysis from the RE-LY database. Thromb Haemost. 2014; 111: 933–42
5. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2011 ;365:981–92
6. Patel MR et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation, NEJM 2011; 365: 883–91
7. Giugliano RP et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM. 2013 Nov 28;369(22):2093–104
8. Larsen TB et al. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. BMJ 2016; 353: i3189
9. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2009; 361: 1139–1151
10. Connolly SJ. Newly identified events in the RE-LY trial. NEJM 2010; 363: 1875–1876
11. Connolly SJ et al. Additional events in the RE-LY trial. NEJM 2014; 371: 1464–1465
12. Pradaxa® EU SPC 2015. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
13. Graham DJ et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. Circulation 2015; 131: 157–164
14. Villines TC et al. A comparison of the safety and effectiveness of dabigatran and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in a large health-care system. Thromb Haemost 2015;114:1290–8

Quelle: Satellitensymposium «Oral Anticoagulation + Specific Reversion = More Control» von Boehringer Ingelheim am ESC Kongress 2016 in Rom.

Fazit

- Die neuen direkten Antikoagulantien sind mindestens ebenso wirksam wie Warfarin. Dabigatran und Apixaban sind sogar wirksamer in der Prävention des Schlaganfalls und von systemischen Embolien. Dabigatran zeigte zudem als einziges DOAK eine signifikante Senkung der Rate an ischämischen Schlaganfällen vs. Warfarin.
- Die DOAKs weisen im Allgemeinen ein geringeres Risiko für intrakranielle und schwere Blutungen auf als Warfarin, mit Ausnahme von gastro-intestinalen Blutungen bei manchen DOAKs.
- Die günstigen Resultate mit Dabigatran sind anhand einer grossen Real World Studie der FDA an mehr als 134'000 Patienten validiert und bestätigt worden. Vergleichbare Resultate wurden mit Daten der Non-Medicare US Department of Defense claims Datenbank erhoben
- Zur besseren Kontrolle der Antikoagulation ist ein Antidot für unvorhersehbare Ereignisse notwendig. Dieses ist für Dabigatran bereits verfügbar, für die Faktor Xa Inhibitoren ist ein entsprechendes Produkt in Entwicklung

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Quelle: Satellitensymposium von Boehringer Ingelheim am ESC Kongress 2016 in Rom, «Oral Anticoagulation + Specific Reversion = More Control»
 Unterstützt von
Boehringer-Ingelheim (Schweiz) GmbH, Basel
 © Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach



KONGRESS NEWS

Adipositasprävention bei Kindern und Jugendlichen: Mit wenig Geld kann man viel erreichen

Das Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen ist ein zunehmendes Problem, das nicht nur eine medizinische sondern ein gesamt-gesellschaftliche Herausforderung darstellt. Die Frage, wie diese Entwicklung gestoppt werden kann, wird auch in der Schweiz intensiv diskutiert. Im Rahmen einer brasilianischen Studie (PREVINA-Studie) konnte jetzt gezeigt werden, dass man mit einem vergleichbar minimalen finanziellen Aufwand durchaus viel erreichen kann. Dabei wurden Kinder bzw. Jugendliche in einem Alter zwischen 5 und 16 Jahren randomisiert entweder intensiv mittels Ernährungsberatung, Sport und psychologisch betreut oder sie erhielten nur die übliche Standardinformationen. Nach 9 Monaten hatten die Studienteilnehmer in der Kontrollgruppe signifikant an Gewicht zugenommen, in der Interventionsgruppe war das Gewicht dagegen konstant geblieben, wobei diese Kinder bzw. Jugendliche sich aber gesünder ernährten und mehr Sport trieben. «Die Kosten dieser Intervention waren relativ niedrig, genauer gesagt mit nur 20 Cent pro Kind konnte der ungünstige Gewichtsverlauf gestoppt werden», so die Studienleiterin **Schneid Schuh**, Porto Alegre.



KONGRESS NEWS

Stammzelltherapie: Bisher kein Durchbruch

Sie wurde mit grossen Erwartungen und Hoffnungen überfrachtet. Die Rede ist von der Stammzelltherapie bei Patienten mit Herzinfarkt bzw. Herzinsuffizienz. Die Vision, kaputt gegangene Zellen ersetzen zu können, ist schon faszinierend. Doch auch zwei neue Studien brachten bisher nicht den erwünschten Durchbruch.

Vieles spricht dafür, dass eine Stammzelltherapie nicht nur durch einen direkten Zellersatz wirkt, sondern auch über die Freisetzung von Mediatoren, die eine anti-inflammatorische und immunmodulatorische Wirkung entfalten, vor allem unter hypoxischen Bedingungen. Dies ist die Rationale dafür, solche Stammzellen nicht nur direkt ins Myokard injizieren, sondern auch intravenös verabreichen zu können. Im Rahmen einer klinischen Studie wurden deshalb allogene mesenchymale Stammzellen i.v. verabreicht. Diese Zellen waren vorher ischämisch konditioniert worden, d.h. unter hypoxischen Bedingungen gewachsen. Randomisiert erhielten 22 Patienten mit einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie (EF <40%) entweder diese Stammzellen von jungen gesunden Personen oder Placebo. 90 Tage nach dieser Injektion ergab sich kein Unterschied in der Gesamtmortalität und der Hospitalisationsrate, aber auch kein Unterschied bzgl. Sicherheit. Auch die mittels MRT bestimmte Auswurfraction und Ventrikelgrösse wurde durch die Stammzellen nicht beeinflusst. «Doch die Patienten, die die Stammzellen erhalten hatten, fühlten sich wohler und auch die 6-Minuten-Gehstrecke nahm signifikant um 36 Meter zu», so **Prof. Javed Butler**, New York. Auch fanden sich günstige Veränderungen bei den verschiedenen inflammatorischen Zellsystemen.

Ähnlich sind die Ergebnisse der CHART-1 (Congestive Heart Failure Cardiopoetic Regenerative Therapy)-Studie. Bei dieser Studie mit 271 Patienten wurden die Stammzellen dem Patienten aus dem Knochenmark entnommen und nach einem «Bad» in einem kardiogenen Cocktail direkt ins geschädigte Myokard gespritzt. Im Vergleich zu einem Scheineingriff zeigte sich keine signifikante Verbesserung im Hinblick auf den primären Endpunkt, nämlich Mortalität und Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Aber es bestand ein günstiger Trend bzgl. Abnahme der Mortalität und der Verhinderung der Progression der Herzinsuffizienz. «Auch in dieser Studie führte die Stammzelltherapie zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Zunahme der 6-Minuten-Gehstrecke», so **Prof. Jozef Bartunek**, Aalst. Darüberhinaus wurde das endsystolische linksventrikuläre Volumen unter der Therapie kleiner.



Drei-Medikamenten-Kombination

Verbesserung der Wirkung bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko

In seinen einführenden Worten zum Satellitensymposium «Three-drugs combination: enhancing effectiveness in high cardiovascular risk patients» betonte Prof. Neil Poulter, London, die Bedeutung der beiden Risikofaktoren Hypertonie und Hypercholesterinämie und die Wichtigkeit einer Vereinfachung der Behandlung durch eine Kombinationspille oder sogar eine Polypill.

Kardiovaskuläre Krankheitslast: Verbesserung der Patientenbetreuung

Daten zum lebenslangen kardiovaskulären Risiko aus der Framingham-Studie zeigen, dass Männer im Alter von 90 Jahren eine kumulative Inzidenz von 69%, 50% und 5% von kardiovaskulären Ereignissen aufweisen, sofern sie mehr als einen, einen oder keinen Hauptrisikofaktor aufweisen. Bei den Frauen sind es 50%, 37% und 8%, so Prof. Bryan Williams, London. Kardiovaskuläre Krankheit ist nicht unvermeidbar. Die beiden kardiovaskulären Risikofaktoren Cholesterin und systolischer Blutdruck sind sehr häufig und haben einen kombinierten Effekt auf die globale kardiovaskuläre Last. Gemäss der INTERHEART-Studie ergibt eine Hypertonie mit drei zusätzlichen Risikofaktoren ein mehr als 20-fach erhöhtes Risiko gegenüber der Hypertonie als alleiniger Risikofaktor.



Der erhöhte systolische Blutdruck ist über alle Alterskategorien und Herzkrankheiten ein unabhängiger Risikofaktor. In einer Studie von Rapsomaniki waren bei Index-Alter 30 die grössten Anteile an verlorenen Lebensjahren, die frei von kardiovaskulären Krankheiten waren, auf stabile Angina pectoris (22%), instabile Angina pectoris (21%) und Myokardinfarkt (15%) zurückzuführen. Bei Index-Alter 80 Jahre waren es hingegen stabile Angina und Herzinsuffizienz (19%), gefolgt von instabiler Angina (15%), Myokardinfarkt (12%) und ischämischem Schlaganfall (10%). Die schlechte Blutdruckkontrolle als Risikofaktor für Schlaganfall und kardiovaskuläre Erkrankung ist ein bedeutendes Problem des öffentlichen Gesundheitswesens und nimmt durch die Alterung der Bevölkerung noch zu. In der PURE-Studie betrug die Prävalenz der Hypertonie 40.7%, das Bewusstsein für Hypertonie und ihre Folgen war in 46.4% vorhanden, behandelt wurden 40.6%

und kontrolliert 13.1%. In EUROASPIRE IV hatten unter Personen mit KHK, die einen koronaren Bypass, eine PCI oder ein akutes Koronarsyndrom hatten, 42.7% einen Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg, 80.5% ein LDL-Cholesterin ≥ 1.8 mmol/l und 26.8% einen Diabetes. Die Risikofaktorenkontrolle war trotz der hohen Medikationsrate inadäquat. Die Gründe für die suboptimale Kontrolle waren u.a. therapeutische Trägheit durch den behandelnden Arzt sowie geringe Therapie-Adhärenz des Patienten.

Mögliche Massnahmen

Die gegenwärtigen Behandlungsstrategien sind zu komplex und müssen vereinfacht werden, Patienten nehmen nicht gerne multiple Pillen ein, Medikamente müssen kombiniert werden. Ein weiteres bedeutendes Problem ist die Therapieadhärenz: in einer grossen prospektiven Kohortenstudie wurden 242'594 Patienten, die wegen einer Hypertonie behandelt wurden, während 6 Jahren Follow-up untersucht. 12016 Patienten mussten wegen kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Erkrankung hospitalisiert werden (primäres Outcome). Im Vergleich zu Patienten, die mindestens eine Episode einer Therapieunterbrechung durchmachten, hatten diejenigen, die die Behandlung stets fortsetzten ein um 37% reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Outcomes.

Management der Hypertonie: Triple-Kombination im Aufwind

Einer von drei Patienten mit Hypertonie wird bereits mit 3 und mehr Medikamenten behandelt, stellte Prof. Stefano Taddei, Pisa, fest. Wald zeigte in einer Metaanalyse mit 11000 Teilnehmern aus 42 Studien, dass die Zugabe eines Antihypertensivums einer andern Medikamentenklasse wirksamer ist als die Verdoppelung der Dosis. Die Faktoren, die mit einer optimalen Behandlung der Hypertonie einhergehen, sind die komplementären Mechanismen der Calciumantagonisten, die Diuretika und der RAS-Blocker mit ihrer Wirkung auf Gefässe, die Nierenfunktion, die sympathische und die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Aktivität. ACE-Inhibitor oder ARB? In einer Metaanalyse mit 158998 Hypertonie-Patienten reduzierten die ACE-Inhibitoren die Mortalität signifikant (10%; $p=0.004$), während die ARBs keine Mortalitätsenkung zeigten. Aber welcher ACE-Inhibitor? Perindopril



hat in verschiedenen Studien und einer Metaanalyse im Gegensatz zu andern ACE-Inhibitoren eine Senkung der Mortalität gezeigt. Des Weiteren stellt sich die Frage, ob alle Diuretika gleichwertig sind. Indapamid hat sich in einer Metaanalyse als wirksamer als Hydrochlorothiazid erwiesen, ohne Anzeichen für mehr unerwünschte metabolische Effekte. In der ASCOT-Studie erwies sich die Kombination Amlodipin/Perindopril wirksamer als Atenolol/Thiazid. Die Evidenz für eine Triple-Therapie aus Perindopril, Indapamid und Amlodipin stammt aus der PIANIST-Studie, in welcher sich diese Kombination bei 4731 Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko mit Hypertonie, die die Zielwerte nicht erreicht hatten, als effektiv und sicher erwies.

Vereinfachung der Behandlung von Patienten mit Hypertonie und Hypercholesterinämie

Multiple Komorbiditäten erhöhen das kardiovaskuläre Risiko um 400–700%. Unter den Personen mit einer Hypertonie haben 65% eine Dyslipidämie, 16% einen Typ-2-Diabetes und 45% sind übergewichtig. Unter den Personen mit einer Dyslipidämie haben 48% eine Hypertonie, 14% einen Typ-2-Diabetes und 35% sind übergewichtig. Und unter den Patienten mit Typ-2-Diabetes haben 60% eine Dyslipidämie, 60% eine Hypertonie und 90% sind übergewichtig, stellte Prof. Neil Poulter, London, fest. Vorteile von Kombinationspräparaten: Patienten mit Single Dose Combinations (SDC) zeigten eine bessere Hypertoniekontrolle und auch eine bessere Therapieadhärenz. Die SDC ist effektiver und schneller in der Blutdruckkontrolle als die Monotherapie oder zwei freie Medikamente. Sie begünstigt die Therapieadhärenz, reduziert unerwünschte Nebenwirkungen (durch niedrigere Dosierungen), verbessert das kardiovaskuläre Outcome und ist kosteneffektiver, so der Referent.



WFR

Quelle: Satellitensymposium «Three drugs combinations: enhancing effectiveness in high cardiovascular risk patients», ESC 2016, Rom, 28. August 2016

KONGRESS NEWS

**Telemonitoring bei Devices:
Kein klinischer Benefit**

Die Zahl herzinsuffizienter Patienten mit einem Device (ICD/CRT) nimmt ständig zu. Daraus ergeben sich Kapazitätsprobleme bei der Nachsorge. Dabei stellt sich heute die Frage, ob ein Telemonitoring als Ergänzung zur punktuellen Kontrolle in der Klinik oder beim Kardiologen sinnvoll ist und die Sicherheit für den Patienten erhöht, also die Notwendigkeit für eine Hospitalisation bzw. das Sterberisiko reduzieren kann. Dieser Fragestellung wurde im Rahmen zweier Studien nachgegangen, nämlich der MORE-CARE (MONitoring Resynchronization dEVICES and CARdiac patiEnts) - und der REM-HF (Remote Management of Heart Failure Using Implantable Electronic Devices)-Studie.

Im Rahmen der REM-HF-Studie mit 1.650 Patienten wurde randomisiert einmal wöchentlich das Device telemedizinisch kontrolliert und die Ergebnisse mit denen bei einer üblichen Nachsorge verglichen. Bezüglich Gesamtmortalität und Hospitalisation ergab sich keinerlei Unterschied, auch nicht, wenn man entsprechende Subgruppen analysierte. Den primären Endpunkt Gesamtmortalität und Krankenhausbehandlung erreichten beim Telemonitoring 42,4% der Patienten, ohne ein solches 40,8%. «Mit dem Telemonitoring lässt sich die Prognose dieser gefährdeten Patienten nicht verbessern», so **Prof. Martin R. Cowle**, London.

Gleichermassen enttäuschend sind auch die Ergebnisse der MORE-CARE-Studie, in die über 900 Patienten mit Herzinsuffizienz eingeschlossen wurden. Hier lag die Ereignisrate innerhalb von 24 Monaten bei 29,7% in der Telemonitoring-Gruppe im Vergleich zu 28,7% unter der Standardüberwachung. Auch bei der Lebensqualität gab es keine Unterschiede. «Doch das Telemonitoring führte dazu, dass weniger häufig der offizielle Ansprechpartner in der Klinik oder der Praxis aufgesucht werden musste und somit konnten auch Kosten eingespart werden», so **Prof. Guiseppe Boriani**, Modena. Innerhalb dieser zwei Jahre liege die Kostenersparnis pro Patient bei 145 Euro, ein durchaus relevanter Betrag.

KONGRESS NEWS

Familiäre Hypercholesterinämie: PCSK9-Inhibitor macht Apherese häufig überflüssig

Die familiäre heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (HeFH) ist mit einer Inzidenz von 1 auf 200 keine seltene Erkrankung. Personen mit dieser genetischen Störung haben ein sehr hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis schon in jungen Jahren. Mit den bisher zur Verfügung stehenden Substanzen, nämlich Statinen und Ezetimib, können die angestrebten LDL-Cholesterin-Zielwerte oft nicht erreicht werden. Deshalb benötigen viele der Betroffenen eine Lipid-Apherese. Eine neue vielversprechende Therapieoption für diese Patienten sind PCSK9-Inhibitoren wie Alirocumab. Mit einer solchen Substanz hofft man, die belastende und teure Apherese-Therapie ersetzen zu können.

In der ODYSSEY-ESCAPE-Studie konnte nun erstmals überzeugend gezeigt werden, dass Alirocumab in der Tat die Notwendigkeit für eine Apherese drastisch senken kann. Eingeschlossen wurden 62 Patienten mit einer HeFH mit einer Apherese-Therapie, die randomisiert entweder 150 mg Alirocumab oder Placebo alle 2 Wochen s.c. erhielten und zwar über 18 Wochen. Die Apherese wurde dann beendet, wenn das LDL-Cholesterin um mindestens 30% des Ausgangswertes zu Beginn der Studie abgesunken war. Insgesamt wurde mit dem PCSK9-Inhibitor das LDL-Cholesterin um 50% gesenkt, unter Placebo um 2%.

Mit Alirocumab konnte die Gesamtzahl der Apheresen um 75% gesenkt werden. 63% der Patienten benötigten sogar keine Apherese mehr und bei 93% konnte auf jede zweite Apherese verzichtet werden, unter Placebo war das nur bei 14,3% möglich. Bzgl. Nebenwirkungen ergab sich keinerlei Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. «Nach Ergebnissen dieser Studie sollte Alirocumab bei Patienten mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie, die eine Apherese benötigen, zur Standardtherapie werden», so **Prof. Patrick M. Moriarty**, Kansas City.



ENTRESTO® bei Herzinsuffizienz

Auch Patienten mit Vorhofflimmern profitieren vom ARNI

Zu den wichtigsten Änderungen in der kürzlich aktualisierten Leitlinie zum Thema Herzinsuffizienz gehört die Klasse I-Empfehlung für den Angiotensin-Rezeptor-Nepri-lysin-Inhibitor Sacubitril/Valsartan (Entresto®) basierend auf den Ergebnissen der PARADIGM-HF-Studie. Jetzt konnte eine Subgruppenanalyse, die auf dem diesjährigen ESC vorgestellt wurde, zeigen, dass auch Patienten mit Vorhofflimmern vom ARNI profitieren.

Doch wann sollte nach der neuen Leitlinie eine Therapie mit dem ARNI eingeleitet werden? ACE-Hemmer, Betablocker und Mineralokortikoidrezeptoren-Blocker verbessern die Prognose und sind somit weiterhin die primäre Basistherapie mit dem Evidenzlevel IA für alle Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz. Wenn der Patient unter der Therapie mit dem ACE-Hemmer und Betablocker weiterhin symptomatisch ist, sollte ein Mineralokortikoidrezeptoren-Blocker dazu gegeben werden. Empfohlen wird der Einsatz von Sacubitril/Valsartan dann, wenn der Patient unter der Dreifachtherapie weiter symptomatisch ist, wobei dann der ACE-Hemmer oder der AT1-Blocker gegen ARNI ausgetauscht wird.

PARADIGM-HF: Hohes Signifikanzniveau

Die Leitlinienempfehlung basiert auf den Daten der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure) –Studie¹. Dabei wurden 200 mg Sacubitril/Valsartan zweimal täglich mit dem ACE-Hemmer Enalapril in einer Dosierung von 10mg zweimal täglich verglichen. Aufgenommen in die Studie wurden 8.442 Patienten mit einer stabilen chronischen Herzinsuffizienz und einer Auswurfraction ≤40% im klinischen NYHA-Stadium II–IV, wobei 70% der Patienten im NYHA-Stadium II waren. Das Follow up betrug im Mittel 27 Monate.

Die Auswertung ergab eine eindrucksvolle Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan. Der primäre Endpunkt aus kardiovaskulär-bedingter Mortalität und Notwendigkeit eines Krankenhaufenthaltes wegen Herzinsuffizienz wurde durch Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril um 20% (21.8% vs. 26.5%, p<0,001) und die Gesamtmortalität um 16% (17.0% vs. 19.8%, p<0.001) gesenkt. Die kardiovaskulär bedingte Mortalität sank um 20% (13.3% vs. 16.5%, p<0.001) und die Notwendigkeit für eine stationäre Behandlung um 21% (12.8% vs. 15.6%, p<0,001). In der ARNI-Gruppe traten allerdings etwas häufiger symptomatische Hypotonien (14.0% vs. 9.0%) auf, jedoch waren Behandlungsabbrüche aufgrund Hypotonie-bedingter Nebenwirkungen in beiden Gruppen gleich häufig. Unter Sacubitril/Valsartan traten eine Verschlechterung der Nierenfunktion (3.3% vs. 4.5%), eine Hyperkaliämie (16.1% vs. 17.3%) und Husten seltener auf als unter Enalapril. Unter dem ARNI traten zwar nicht-schwerwiegende Angioödeme etwas häufiger auf, aber ein Anstieg schwerwiegender Angioödeme wurde nicht beobachtet. In der ARNI-Gruppe setzten 10.7%, in der Enalapril-Gruppe 12.3% der Patienten die Studienmedikation wegen eines unerwünschten Ereignisses ab (p=0,03)¹.

Auch AF-Patienten profitieren

Eine gar nicht so seltene Begleiterkrankung bei herzinsuffizienten Patienten ist das Vorhofflimmern. In der PARADIGM-HF-Studie hatten 36,8% der Studienteilnehmer zusätzlich zu ihrer Herzinsuffizienz

auch Vorhofflimmern. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass Betablocker bei herzinsuffizienten Patienten mit Vorhofflimmern das Leben nicht verlängern. Aktuelle Daten aus der PARADIGM-HF-Studie belegen den günstigen Effekt von Entresto® auch bei Patienten mit Vorhofflimmern, d.h. sie profitieren hinsichtlich des primären Endpunkts genauso von dieser Substanz wie die anderen Studienteilnehmer².

Wie umstellen?

Bei der Umstellung auf Sacubitril/Valsartan muss der ACE-Hemmer 36 Stunden

vor Gabe der ersten Dosis abgesetzt werden. Bei vorheriger Therapie mit einem AT1-Blocker kann die Therapie mit Sacubitril/Valsartan ohne Auswaschphase sofort begonnen werden. Die 36-Stunden-Pause bei einem ACE-Hemmer ist dringend erforderlich, da ein solcher im Unterschied zu einem AT1-Blocker ebenso wie Sacubitril auch den Bradykinin-Abbau hemmt, wodurch das Risiko für ein Angioödem steigt, wenn sofort der ARNI gegeben wird. Deshalb darf Sacubitril/Valsartan auch nicht mit einem ACE-Hemmer kombiniert werden. Die empfohlene Initialdosis ist 100mg (49mg/51mg) zweimal täglich.

Bei guter Verträglichkeit sollte die Dosierung nach 2–4 Wochen verdoppelt werden, bis die Zieldosis von zweimal 200 mg (97mg/103mg) täglich erreicht ist. Eine reduzierte Anfangsdosis von 50mg (24mg/26mg) zweimal täglich empfiehlt sich bei Patienten ohne oder mit nur einer gering dosierten Therapie mit einem ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker. Bei guter Verträglichkeit sollte die Dosierung dann nach 3–4 Wochen auf zweimal 100 mg (49 mg/51 mg) und nach weiteren 3–4 Wochen auf zweimal 200mg (97mg/103mg) täglich erhöht werden.

▼ PS

Literatur:

1. McMurray J et al., N Engl J Med 2014; 371(11): 993-1004
2. Mogensen et al., Oral presentation, Rapid Fire Abstract FP Nr. 1025, vorgestellt anlässlich ESC-Kongress Rom, 27.-31. August 2016

Quelle: Vorträge und Satellitensymposium der Firma Novartis «Optimizing outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: evidence and clinical experience sharing» im Rahmen des ESC, 27. August 2016 in Rom

KONGRESS NEWS

Herzinsuffizienz: Eine Epidemie der Neuzeit

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen weltweit, wobei die Inzidenz mit dem Alter zunimmt. Jeder Fünfte entwickelt während seines Lebens eine Herzinsuffizienz. Sie ist somit eines der häufigsten Gründe für eine Krankenhausbehandlung bzw. Tod. Nach neueren Studien ist die Herzinsuffizienz für 15 Todesfälle und für 45 Hospitalisierungen pro 100 Patientenjahre verantwortlich, wobei der stationäre Aufenthalt im Durchschnitt 8 Tage beträgt.

Die wichtigsten Ursachen der Herzinsuffizienz sind die KHK und die arterielle Hypertonie, seltener die Kardiomyopathien und die Vitien. Angesichts der demographischen Entwicklung wird sich die Häufigkeit der Herzinsuffizienz bis zum Jahr 2040 verdoppeln, wobei vorrangig ältere Menschen betroffen sind.

Obwohl in den letzten Jahrzehnten eine Reihe innovativer medikamentöser und interventioneller Verfahren Eingang in die Therapie der Herzinsuffizienz gefunden haben, so werden diese immer noch zu wenig genutzt. Während über 80% der Betroffenen einen ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker erhalten, sind es bei Betablockern nur ca. 50% und bei den Mineralokortikoid-Rezeptorenblockern nur 25%. Auch werden in der Mehrzahl der Fälle die empfohlenen Zieldosen nicht erreicht. Über die eigentlichen Gründe für diese Unterversorgung ist wenig bekannt.

Charakteristisch für den Krankheitsverlauf der Herzinsuffizienz sind die wiederholten Krankenhausbehandlungen, wobei jeder erneute Krankenhausaufenthalt die Prognose verschlechtert, d.h. die Mortalität steigt um 2%. Ursachen sind neben einer Verschlechterung der Pumpfunktion insbesondere die Flüssigkeitsüberlastung und/oder das Weglassen von Medikamenten. Entlassen werden sollte der Patient erst dann, wenn nach einer Erweiterung der Therapie eine Stabilisierung eingetreten ist. Nur so können kurzfristige Wiederaufnahmen verhindert werden.

Highlights vom ESC 2016

Satellitensymposium der Schweizer Kardiologen

Auch in diesem Jahr lud die Firma AstraZeneca zum traditionellen Satellitensymposium der Schweizer Kardiologen ein. Fünf führende Experten der 5 Schweizer Universitätsspitäler stellten die am ESC präsentierten Highlights aus ihrem Fachgebiet vor.

Prävention

Es liegen neue Guidelines zur Prävention kardiovaskulärer Krankheiten in der klinischen Praxis, neue Guidelines zur Dyslipidämie und verhältnismässig wenig neue Daten zu den PCSK9-Hemmern vor, stellte **Prof. Dr. med. François Mach**, Genf, fest. Eine systematische Risikoerfassung mindestens alle 5 Jahre wird bei Personen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) empfohlen oder Komorbiditäten, die das CVD Risiko erhöhen. Ein systematisches Screening kann erwogen werden bei Männern >40 Jahre und bei >50 Jahre alten Frauen oder postmenopausalen Frauen ohne bekannte Risikofaktoren.



Zur Ermittlung des kardiovaskulären Risikos wird das ESC SCORE-System für Männer >40 Jahre empfohlen. Neu sind die Faktoren, die das Risiko modifizieren, wie soziale Benachteiligung, zentrale Obesitas, körperliche Inaktivität, psychosozialer Stress inkl. vitale Erschöpfung, positive Familienanamnese für vorzeitige CVD, Autoimmun- und andere inflammatorische Erkrankungen, schwere psychische Störungen, Behandlung wegen HIV-Infektion, Vorhofflimmern, linksventrikuläre Hypertrophie, chronische Nierenkrankheit, obstruktive Schlafapnoe.

Die Erfassung der Familienanamnese für vorzeitige CVD ist als Teil der kardiovaskulären Risikoerfassung empfohlen. Bei den neuen Guidelines zur Prävention der Dyslipidämie wurde dem Risikofaktor Lp(a) wachsende Bedeutung zugeordnet. Beim HDL-C gibt es keinen Behandlungszielwert, epidemiologisch ist aber tiefes HDL-C ein wichtiger Risikofaktor. Zielwert für LDL-C bei sehr hohem Risiko ist <1.8mmol/l und bei hohem Risiko <2.6mmol/l, resp. bei

Baseline LDL-C 1.8 bis 5.2 eine mindestens 50%-Reduktion. Bei sehr hohem Risiko werden, falls mit Statin plus Ezetimibe das Ziel nicht erreicht wird, PCSK9-Inhibitoren empfohlen. Die ODYSSEY ESCAPE Studie zeigte erstmals, dass durch Zugabe von Alirocumab die Apheresehäufigkeit um 75 Prozent verringert werden konnte.

Orale Antiplättchentherapie und die Dauer der DAPT

Die orale Antiplättchentherapie bleibt der Eckpfeiler in der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Die duale Antiplättchentherapie als Kombination von Aspirin mit einem P2Y₁₂ Inhibitor hat eine signifikante Reduktion rekurrenter ischämischer Ereignisse gezeigt, mit dem Nachteil einer Zunahme schwerer Blutungskomplikationen, so **PD Dr. med. Juan Iglesias**, CHUV. Die optimale Dauer des DAPT-Regimes nach Implantation eines Drug Eluting Stent (DES) der neueren Generation und bei stabilen Post-MI-Patienten bleibt ungewiss. Das Risiko nimmt bei prolongierter DAPT nach einem



Jahr weiterhin zu. Der Nutzen ist besonders gross bei denjenigen, die die Therapie nicht unterbrechen. Die PARIS Studie war eine prospektive, multizentrische observationelle Registerstudie, die alle verfügbaren Patienten nach einer Stentimplantation im Hinblick auf Modalitäten des DAPT-Aufhörens und der Inzidenz von ischämischen und Blutungsereignissen untersuchte. Die Neuheit der Studie war, dass erstmals das DAPT-Aufhören nicht einfach als Ereignis ja/nein ausgewertet wurde, sondern dass es entsprechend verschiedener präspezifizierter Modalitäten (vom Arzt empfohlene Einstellung, temporärer perioperativer DAPT-Unterbruch, DAPT-Abbruch) klassiert wurde. Die Studie bestätigt, dass durch die verlängerte Antiplättchentherapie kein Nutzen entsteht und dass sowohl die Einstellung wie die kurze Unterbrechung der Therapie auf Empfehlung des Arztes sicher sind. Der gesamte Beitrag von Unterbrechung oder Abbruch auf das kardiale Risiko ist gering (5.4% der Ereignisse) und über die

Zeit nach Stenting und nach DAPT-Abbruch nimmt das Risiko ab.

Stellenwert sehr tiefer hs Troponin I Werte zum Ausschluss einer Myokardischämie

Kann die Art der Lungenembolie-Abklärung mit D-Dimer nicht auch auf den Myokardinfarkt angewendet werden, d.h. dass man einen Myokardinfarkt mit Sicherheit ausschliessen könnte? fragte sich **Prof. Dr. med. Christian Müller**, Basel. Die koronare Herzkrankheit existiert in zwei Phänotypen: die stabile KHK und der Herzinfarkt. Die derzeitigen diagnostischen Hilfsmittel sind EKG und Belastungs-EKG für beide Phänotypen, Biomarker für den MI und Imaging für beide Phänotypen. Die Basler-Gruppe um Christian Müller untersucht einen neuen noch sensitiveren Test für hsTnI, den Singulex-hs-TnI-Test in der weltweit grössten noch laufenden Studie. Es hat sich dabei gezeigt, dass dieser extrem sensitive Test zusätzliche Information zur klinischen Befundung beim Ausschluss ein MI gibt. Sehr tiefe TnI-Konzentrationen (<1.5ng/l) erlauben ca. 90% Sensitivität. Weitere Forschung zur nochmaligen Erhöhung der Effektivität durch zusätzliche Biomarker ist im Gange.



Interventionelle Kardiologie

DES oder BMS bei STEMI? In einer Metaanalyse von 15 Studien mit 7843 STEMI-Patienten zeigte sich, dass der frühe Nutzen eines DES der frühen Generation in den nachfolgenden Jahren durch ein erhöhtes Risiko für sehr späte Stent-Thrombosen wettgemacht wurde (Kalesan B. et al. Eur Heart J 2012), berichtete **Prof. Dr. med. Stephan Windecker**, Bern. In der COMFORTABLE-Studie, bei der ein Biolimus Eluting Stent mit einem biodegradierbaren Polymer gegenüber





einem BMS verglichen wurde, ergab sich eine niedrigere Rate an schweren kardialen Ereignissen (HR 0.49), die gemäss 5-Jahresdaten (Räber L. ESC 2016) nach 1–5 Jahren nur noch HR 0.65 betrug. Die DES schnitten bezüglich antirestenotischer Wirksamkeit in einer Metaanalyse etwas besser ab als die BVS (Windecker S et al JACC 2015), in der ABSORB Japan Studie ergaben indessen beide Stents vergleichbare Resultate. Der Frage nach der Strategie der Mehr-Gefäss-Revaskularisierung bei Patienten mit Diabetes wurde im FREEDOM Trial nachgegangen. Dabei stellte sich heraus, dass CABG der PCI bezüglich Todesraten und Myokardinfarkt überlegen war, bei einer allerdings höheren Schlaganfallrate (Farkouh ME et al NEJM 2012). Bei diabetischen Patienten mit Nierenerkrankung war CABG ebenfalls der PCI überlegen. TAVI: Gemäss Swiss TAVI Registry wird der transfemorale Zugang heute in 94% angewendet. Eine hämodynamische Ventil-Verschlechterung wurde über die Zeit nach TAVI festgestellt (Del Trigo M et al JACC 2016).

Prädiktoren waren ein Mangel an Antikoagulationstherapie, ein höherer BMI, die Verwendung eines 23mm Transkatheter-Ventils und ein Ventil-im-Ventil-Prozedere. 405 Patienten, die sich einer TAVI mit Sapien XT oder Sapien 3 unterzogen, wurden mit Multidetektor-CT auf Ventil-Thrombosen untersucht. 7% wiesen eine solche auf. Prädisponierende Faktoren waren 1.29mm Ventil (RR 2.89) und kein post-TAVI Warfarin (RR 5.56).



Herzinsuffizienz

ICD sind nach den neuen Guidelines 2016 in der Sekundärprävention zur Senkung des Risikos für plötzlichen Tod und Gesamtmortalität empfohlen sowie in der Primärprävention bei symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHAII-III) und EF <35% trotz >3 Monate

optimaler medizinischer Therapie bei ischämischer Herzkrankheit, ausser ein MI sei in den vorhergehenden 40 Tagen aufgetreten, sowie bei dilatierter Kardiomyopathie, wie **Prof. Dr. med. Frank Ruschitzka**, Zürich, berichtete. Er stellte die Studie STICH vor, die zeigte, dass CABG als Zugabe zur medizinischen Therapie einen substantiellen Benefit gegenüber der alleinigen medizinischen Therapie ergibt. Ferner präsentierte er die Resultate der EMPA-REG Studie, die eine Risikoreduktion für Gesamtmortalität von 38% und eine Risikoreduktion für Herzinsuffizienz von 35% mit Empagliflozin gegenüber Placebo ergab.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen**
▼ **Eleonore E Droux**

Quelle: Satellitensymposium der Schweizer Kardiologen über die Highlights vom ESC 2016, unterstützt von AstraZeneca, Rom, 29. August 2016

KONGRESS NEWS

Duale Plättchenhemmung bei DES: Wie lang ist lang genug?

Wie lang sollte die duale Plättchenhemmung bei DES durchgeführt werden? Diese Frage beschäftigt die Kardiologie, seit vor vielen Jahren die Diskussion über ein potentiell erhöhtes Thromboserisiko bei Implantation solcher Stents begann; denn es gilt die schmale Gratwanderung zwischen Stentthrombose und Blutungskomplikation optimal zu bestehen. In den offiziellen Leitlinien steht: Nach ACS mindestens 12 Monate, ansonsten mindestens 6 Monate. Diese Empfehlungen werden gestützt durch eine neue japanische Nicht-Unterlegenheit-Studie (NIPPON-Studie, Nobori dual antiplatelet therapy as aPPrOprate DuratioN). Diese verglich bei 2.772 Patienten mit einer stabilen KHK oder einem ACS eine 6-monatige mit einer 18-monatigen dualen Plättchenhemmung, wobei allerdings ausschliesslich Clopidogrel bzw. Ticlopidin als Kombinationspartner von ASS eingesetzt wurde.

Beim primären Endpunkt, nämlich der Kombination aus thrombotischen und Blutungskomplikationen zeigte sich nach einer Beobachtungsdauer von 18 Monaten nur ein minimaler statistisch nicht signifikanter Unterschied von 0,46% (1,92% bei kürzerer vs. 1,45% bei längerer dualer Plättchenhemmung). Bei den Blutungskomplikationen waren die Vergleichszahlen 0,96% vs. 0,73%, die Rate an Stentthrombosen war mit 0,07% in beiden Gruppen gleich.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Die 6-monatige duale Plättchenhemmung war der 18-monatigen nicht unterlegen. «Diese Ergebnisse müssen jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, denn insgesamt waren die Inzidenzraten niedriger als erwartet, was sicherlich die statistische Power der Studie beeinflusst hat», so der Studienleiter **Prof. Masato Nakamura**, Tokio. Auch handele es sich nicht um eine Doppelblind-Studie, die Beobachtungszeit sei relativ kurz gewesen und die neueren Plättchenhemmer seien nicht berücksichtigt worden.

Interview

Im Gespräch mit Dr. med. David Cerny, Bern



? Was hat Sie am ESC am meisten beeindruckt?

Es ist ein unglaublich dicht gepacktes Programm mit hochkarätigen Sessions jeden Tag. Es ist eine einzigartige Gelegenheit sich mit Kollegen aus aller Welt auszutauschen und natürlich auch ein toller Ort um eigene Forschungsergebnisse zu präsentieren.

? Welche Empfehlungen werden Sie in Ihrer ärztlichen Praxis umsetzen?

Ich bin vor allem im Bereich arterielle Hypertonie tätig. Es gab auf diesem Gebiet einige interessante Studien in diesem Jahr, welche kontrovers diskutiert wurden. Somit nehme ich keine konkrete Empfehlung mit nach Hause, sondern viele interessante Sichtweisen und Argumente.

? Welche der neuen ESC Guidelines halten Sie für besonders praxisrelevant?

Guidelines sollten immer praxisrelevant sein, sonst erfüllen sie nicht den Zweck. Für uns und unsere Patienten stehen die neuen Guidelines zum Thema Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen, Herzinsuffizienz und Management von Dyslipidämien im klinischen Alltag im Vordergrund.

▼ **Eleonore E. Droux**

Nicht-ischämische Kardiomyopathie: Kein Überlebensbenefit durch ICD

Die prophylaktische ICD-Implantation ist eine evidenzbasierte Therapie bei Patienten mit einer EF < 35%. Während die Datenlage für die ischämische Kardiomyopathie sehr überzeugend ist, bleibt sie für die nicht-ischämische Kardiomyopathie mager, da diese Patienten in den entsprechenden Studien unterrepräsentiert waren. Trotzdem wird der ICD in den offiziellen Guidelines bei der nicht-ischämischen Kardiomyopathie mit dem Empfehlungsgrad IB propagiert. Doch ob diese Bewertung gerechtfertigt ist, muss nach den Ergebnissen einer neuen Studie zumindest bezweifelt werden.

Im Rahmen der DANISH (DANish randomized, controlled, multicenter study to assess the efficacy of Implantable cardioverter defibrillator in patients with non-ischemic Systolic Heart failure on mortality)-Studie wurden 560 Patienten mit einer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie, die optimal medikamentös behandelt waren, randomisiert mit einem ICD versorgt, wobei in beiden Gruppen 58% der Patienten ein CRT-System benötigten.

Die Patienten wurden im Median über 67,6 Monate nachverfolgt. «Bei der Gesamtmortalität aller Studienteilnehmer ergab sich bezüglich Gesamtmortalität keinerlei Unterschied», so **Prof. Lars Kober**, Kopenhagen. Sie betrug 21,6% bei den ICD-Patienten und 23,4% in der Kontrollgruppe (HR 0,87, p=0,28). Wie zu erwarten starben jedoch nur 4,3% der ICD-Patienten an einem plötzlichen Herztod im Vergleich zu 8,2% (p=0,01) in der Kontrollgruppe. Auch konnte bei jüngeren Patienten (<68 Jahre) mit dem ICD die Gesamtmortalität signifikant reduziert werden. «Die Daten sprechen nicht gegen die Wirksamkeit des ICD, sondern zeigen, dass bei älteren häufig multimorbiden Patienten meist andere Ursachen zum Tod führen, so dass der ICD die Gesamtprognose kaum verbessern kann», so Kober. Bei jüngeren Patienten sei dies aber anders, so dass der ICD hier auch bei nicht-ischämischer Kardiomyopathie durchaus seine Berechtigung habe.



Interview

Im Gespräch mit Dr. med. Franco Muggli, Vezia

? Welches sind Ihre Einschätzungen zur SPRINT-Studie?

Am Kongress der European Society of Cardiology war meine Wahl der besuchten Referate auf Fragen bezüglich Bluthochdruck ausgerichtet. Mein besonderes Interesse galt der sehr lebhaften Debatte in der Gladiatoren-Arena zu den überraschenden Ergebnissen der SPRINT-Studie. Diese Debatte wurde von Prof. Giuseppe Mancina (Mailand, Italien), Dr. William Cushman (Memphis, USA) und Prof. Sverre E. Kjeldsen (Oslo) ausgetragen.

In der Tat haben die Ergebnisse der vor kurzem veröffentlichten SPRINT-Studie die Empfehlungen für den Wert des optimalen systolischen Blutdrucks bei über 70-jährigen Patienten in Frage gestellt. Die Studie konnte eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in der Gruppe von hypertensiven Patienten im Alter von >75 Jahren nachweisen, die eine Reduktion des systolischen Blutdrucks auf weniger als 120mmHg als therapeutisches Ziel hatten. In dieser Gruppe sind die so genannten "primary endpoints" (Komposite von kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Tod) um etwa 25% reduziert worden. Eine signifikante Reduktion wurde auch für die Gesamtmortalität (27%) nachgewiesen.

Natürlich wirft SPRINT wie alle wichtigen klinischen Studien auch einige Fragen und einige Kritik auf:

- ▶ Der Ausschluss von Patienten mit beispielsweise Diabetes mellitus, früherer zerebraler Ischämie, Nierenversagen oder Lebererkrankung (GNF, polyzystische Nieren), Herz-Kreislauf-Ereignis oder Intervention in den drei Monaten vor Studieneinschluss, symptomatischer Herzinsuffizienz (LVEF <35%).
- ▶ Die Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen war bedeutend in der Gruppe der aggressiver Behandelten oder bei der Kombination von Medikamenten (vor allem Diuretika): Es traten Hypotonie, Synkopen, akutes Nierenversagen und Elektrolytstörungen auf.
- ▶ Das verwendete Mess-System des Blutdrucks: Die Blutdruckmessung wurde in einem ruhigen Raum durchgeführt, ohne die Anwesenheit eines Arztes oder einer Krankenschwester und mit einer Vorrichtung zur Messung von Blutdruck, die auf eine Wartezeit von fünf Minuten vor der ersten Messung programmiert war. Drei aufeinanderfolgende Messungen



wurden in einer automatischen Art und Weise durchgeführt.

? Was gibt es Neues zur Blutdruckmessung?

Das Druckmesssystem wurde heftig kritisiert: In keiner der grossen klinischen Studien, in denen der Druck durch automatische oszillometrische Geräte (wie HOT, ACCORD, ONTARGET) gemessen wurde, geschah die Blutdruck-

messung in Abwesenheit von medizinischem oder paramedizinischem Personal. Aus diesem Grund ist die Art der Messung, die in SPRINT verwendet wurde, mit dem klassischen Büroblutdruck nicht vergleichbar, aber mit der Situation bei einer Blutdruck-Selbstmessung, für die andere Referenzwerte gelten. Als Beispiel wurde die Studie von J. Filipovsky (Hypertension, 2016; 25: 228-234) zitiert: Bei 353 hypertensiven Patienten wurde der Blutdruck in der Arztpraxis in Anwesenheit des Personals und in dessen Abwesenheit gemessen, darauf wurde eine Selbstmessung zu Hause durchgeführt. Das Ergebnis ist interessant: die in der traditionellen Weise gemessenen Druckwerte von 147 + 21/86 + 12 mmHg entsprechen 131 + 22/78 + 12 mmHg, wenn sie nicht in Anwesenheit von medizinischem Personal gemessen wurden.

Aus den genannten Gründen ist es schwierig, wenn nicht unmöglich, in der normalen Arztpraxis die Schlussfolgerungen der SPRINT-Studie anzuwenden. Deshalb ist es meiner Meinung nach nicht richtig, unsere therapeutische Strategie zu ändern, sondern weiterhin die Leitlinien der ESC/ESH anzuwenden: Das heisst, in der Regel gilt für alle hypertensiven Patienten das therapeutische Ziel des systolischen Blutdrucks <140 mmHg und bei hypertensiven Patienten im Alter über 80 Jahre mit systolischem Blutdruck >160 mmHg, den Druck auf Werte zwischen 150 und 140 mmHg zu reduzieren, unter der Bedingung dass die behandelten Patienten in einem guten körperlichen und kognitiven Zustand sind. Auch älteren Menschen, die weniger als 80 Jahre alt sind und einen systolischen Blutdruck von >160 mmHg haben, sollte ein ähnlicher Zielwert vorgeschlagen werden, nämlich systolische Werte zwischen 150 und 140 mmHg; falls die Probanden in einem sehr guten Zustand sind, kann der übliche Zielwert von <140 mmHg angewendet werden.

▼ Eleonore E. Droux

Individualisierte Schlaganfallprävention

Praktisches Management von Patienten mit Vorhofflimmern



Die Behandlung mit allen neuen (direkten) Antikoagulantien (DOAKS) geht mit einem grösseren klinischen Nutzen einher als die Behandlung mit Vitamin K Antagonisten (VKA). Sie senken das Risiko für hämorrhagischen Schlaganfall und Gesamtmortalität,

erhöhen aber das Risiko für gastrointestinale Blutungen, so **Prof. Dr. med. John Camm**, London, Metaanalyse, 42411 Patienten mit Vorhofflimmern unter DOAKS vs. 29272 unter Warfarin. Vorteile von DOAKS gegenüber VKAs sind schneller Wirkungseintritt, vorhersehbare Antikoagulation, geringere Nahrungsmittel- und Medikamenteninteraktionen, keine Notwendigkeit für Routineüberwachung, einfaches Dosierungsregime. Der Referent erwähnte die Empfehlungen der Eur Heart Rhythm Assoc (EHRA), gemäss welchen die Therapieadhärenz bei jeder Visite überprüft werden soll, wie auch die systemische und pulmonale Zirkulation, Blutungskomplikationen und Komedikation. Regelmässige Blutentnahmen für Hämoglobin, Nieren- und Leberfunktion.

Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern: Herausforderungen mit kontinuierlichem Schutz vom Spital bis nach Hause

Sowohl Wirksamkeit als auch Sicherheit sind in der Prävention wichtig, aber das primäre Ziel der oralen Antikoagulation beim Vorhofflimmern ist die Prävention des Schlaganfalls. Gemäss dem GARFIELD-AF Registry sind Patienten, die zu wenig antikoaguliert sind, einem höheren Risiko ausgesetzt als Patienten, die zu stark antikoaguliert sind, stellte **Dr. med. Ahmed Fuat**, Darlington, fest. Bei einem INR >4 beträgt die Ereignisrate 3.56% pro Personennjahre, bei einem INR <1.5 7.21%. In der Praxis besteht ein unerwartet hoher Prozentsatz von inadäquater Verschreibungen einer reduzierten Dosis von Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran. Die Standarddosierung für Rivaroxaban beträgt nach EU Zulassung 20mg/d, die Niedrigdosierung 10mg/d, für Apixaban 5mg bid, bzw. 2.5mg bid, für Dabigatran 150mg bid, bzw. 110mg bid und für Edoxaban 60mg/d und 30mg/d. Die Kriterien für die niedrige Dosierung sind bei Rivaroxaban CrCl 15-49ml/min, bei Apixaban mindestens zwei aus Alter ≥80, Körpergewicht ≤60kg, Kreatinin ≥1.5 mg/dl. Bei Dabigatran Alter ≥80, gleichzeitiger Verapamil-Einnahme, moderate Einschränkung der Nierenfunktion, Gastritis, Oesophagitis, Reflux-Syndrom, erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Edoxaban CrCl 15-50ml/min, Körpergewicht ≤60kg, Einnahme von Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketokonazol. Eine besondere Herausforderung bei der Antikoagulation ist die Blutung. Modifizierbare Risikofaktoren sind unkontrollierter Blutdruck, schlechte INR-Kontrolle, konkurrente Medikation/gleichzeitige Einnahme von Aspirin und NSAIDs, exzessiver Alkoholgenuß. Eine Marktanalyse der US Daten (REVISIT US) zeigt, dass unter Real-Life-Bedingungen sowohl Rivaroxaban als auch Apixaban ein



geringeres Risiko für intrakranielle Blutungen (ICH) im Vergleich zu Warfarin in der täglichen Praxis bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern haben. Allerdings zeigte nur Rivaroxaban ein reduziertes Risiko des Komposts aus ICH und ischämischen Schlaganfall; in der Tat war die Rate an ischämischen Schlaganfall numerisch, wenn auch nicht signifikant, höher mit Apixaban als mit Warfarin.

Welche Information wird vom Kardiologen, der die Therapie eingeleitete hat, benötigt?

Eine genaue Diagnose: Vorhofflimmern oder paroxysmales Vorhofflimmern. Eine Liste der Komorbiditäten, die genaue Dosierung von DOAK oder VKA (in Bezug auf Alter, Nierenfunktion und Komedikation), Hinweis auf Compliance – Probleme, inkl. kognitive Einschränkungen, Beratung zum Monitoring. Eine universelle DOAK Antikoagulationskarte wurde von der EHRA herausgegeben.

Therapie-Adhärenz und Persistenz

Adhärenz ist der Prozentsatz der verschriebenen Dosen, die eingenommen werden, Persistenz ist die Anzahl Tage während der die Medikation eingenommen wird. Eine TTR ≤60% bedeutet 1.6% mehr Schlaganfälle pro Personennjahr. Ein Drittel von zweimal pro Tag verschriebenen Medikationen wurde nur einmal pro Tag eingenommen. Der Einsatz von DOAKS zeigt ohne Routine-Monitoring eine höhere Persistenz gegenüber VKA jederzeit während der Therapie, wie in einer retrospektiven UK Datenbasis gezeigt wurde.

Faktoren, die die Hausärzte beschäftigen

Verschlechterung der Nierenfunktion und die chirurgischen Interventionen: Eine jährliche Kontrolle der Nierenfunktion ist bei allen Patienten unter DOAKS empfohlen, bei Patienten mit Fragilität u./o. eingeschränkter Nierenfunktion häufiger. Die Unterbrüche infolge von Interventionen/Chirurgie betragen in der ROCKET-AF 38.2%. Im Dresden NOAC Registry erfolgten 18.2% aller mit Rivaroxaban assoziierten schweren Blutungsereignisse nach chirurgischen oder interventionellen Prozeduren. Das von den Herstellern empfohlene Timing für einen vor dem Prozedere geplanten Unterbruch beträgt bei Dabigatran bei CrCl≥50ml/min 1-3 Tage, bei CrCl<50ml/min 2-4 Tage. Bei Apixaban beträgt es für ein Prozedere mit niedrigem Blutungsrisiko ≥24h, für moderates bis hohes Blutungsrisiko ≥48h, bei Rivaroxaban und bei Edoxaban ≥24h.

Individualisierter Ansatz zum Patientenmanagement

Alter, Nierenfunktionsstörung, Polypharmazie, Diabetes, Vorhofflimmern und ACS sind die verschiedenen Zustände, die zu berücksichtigen sind, stellte **Dr. med. Walid Amara**, Le Raincy-Montfermeil, fest.

Die Prävalenz von Vorhofflimmern nimmt mit dem Alter zu und das Alter selbst ist ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfall. Warfarin senkt das Risiko für Schlaganfall um ca. 60% gegenüber Antiplättchentherapie oder Placebo, aber das Risiko für schwere Blutung ist bei älteren Patienten unter Warfarin höher als bei jüngeren Patienten. Der



Nutzen von Rivaroxaban gegenüber Warfarin ist bezüglich Gesamtmortalität und lebensbedrohenden Blutungen bei Älteren grösser als bei jüngeren Patienten. Für Apixaban vs. Warfarin ergibt sich in ARISTOTLE kein signifikanter Unterschied bezüglich Schlaganfall oder systemische Embolie, aber signifikante Senkung der schweren Blutungsereignisse bei beiden Dosierungen. Dabigatran ergab in RE-LY einen Trend zu höherem Blutungsrisiko mit 150mg bid (gleiches Risiko bei 110mg bid). Edoxaban zeigte in der ENGAGE AF-Studie keinen signifikanten Unterschied gegenüber Warfarin bezüglich Schlaganfall und systemischer Embolie (60mg und 30mg Dosierung), aber ein signifikant geringeres Blutungsrisiko bei beiden Dosierungen. Dosisanpassungen gibt es für alle DOAKS bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Bei CrCl <15ml/min sind alle DOAKS kontraindiziert, Dabigatran auch bei CrCl <30ml/min. Für Rivaroxaban wird bei 15-49ml/min die Dosis auf 15mg/d reduziert, für Apixaban bei CrCl 15-29 ml/min 2.5mg bid, für Dabigatran 30-50mg/ml 110mg bid, und für Edoxaban 15-50ml/min 30mg/d. ROCKET AF zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Rivaroxaban und Warfarin in Bezug auf Schlaganfall und nicht ZNS-Embolie, wohl aber wurden signifikant weniger schwere Blutungen unter Rivaroxaban registriert. Rivaroxaban hat in den Subgruppen Alter, moderate Nierenfunktionseinschränkung, Polypharmazie und Diabetes mellitus konsistenten Nutzen gezeigt.

TAVI: Derzeitige und Zukunftsperspektiven für zusätzliche antithrombotische Therapie

Die TAVI-Methode wird in Deutschland rasch angenommen, indem die Behandlung der Klappenstenose bei alten Patienten von der Chirurgie zu einem Katheterbasierten Ansatz gewechselt wurde. Seit 2008 haben die Komplikationen bei TAVI beträchtlich abgenommen, die Mortalität hat sich in der Zeit von 2008 bis 2014 halbiert, während die Mortalität bei chirurgischem Klappenersatz gleichgeblieben ist, stellte **Prof. Dr. med. Stephan Windecker**, Bern, fest. Schwere Aortenstenosen sind mit erhöhter Thrombogenität assoziiert, was das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte, systemische Thromboembolie und Klappenthrombosen erklärt. Der Einsatz einer dualen Plättchenhemmung ist möglicherweise nicht optimal in Bezug auf die Mechanismen der Thrombusbildung. Die orale Antikoagulation kann eine wertvolle Alternative darstellen und ihr Einsatz wird durch den indirekten Beweis für Wirksamkeit unterstützt. Laufende Studien werden das derzeit limitierte Wissen über eine optimale antithrombotische Behandlung nach TAVI verbessern. Stenosen bei bioprothetischen Klappen wurden in einer Studie der Mayo Clinic mit einer Prävalenz von 11.6% und einer Inzidenz von 0.74% festgestellt. Prädiktoren sind u.a. Vorhofflimmern und subtherapeutischer INR. Die Prävention basiert auf zwei Hypothesen: Die Antiplättchen-Hypothese die den Einsatz einer dualen Antiplättchentherapie (DAPT) nach sich zieht. In einer 30-Tage Follow up Studie wurde kein Unterschied zwischen DAPT und nur Aspirin bezüglich klinischer und cerebraler Ereignisse festgestellt. Zusätzlich zeigte ▶



sich ein Trend zu weniger lebensbedrohenden Blutungen mit Aspirin allein. Auf der anderen Seite die Antithrombin-Hypothese (Prävention des Thrombin-assoziierten Risikos für Thrombose/Embolisierung), die den Einsatz von DOAKS bedingen würde. Die Progression der Aortenstenose involviert komplexe inflammatorische und fibroproliferative Prozesse. Es gibt zunehmende Evidenz dafür, dass verschiedene Gerinnungsproteine und deren Inhibitoren in stenotischen Klappen vermehrt exprimiert werden. Weibliches Geschlecht, chronische Nierenerkrankung, Vorhofflimmern sind Prädiktoren für frühe zerebrovaskuläre Ereignisse nach TAVI. Sie sollten die Richtung für eine künftige massgeschneiderte Therapie angeben. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Rivaroxaban hocheffektiv ist und beruhigende Sicherheit in klinischen Studien und in der realen Welt vermittelt, wie die Studien ROCKET-AF und XANTUS gezeigt haben. Das Sicherheitsprofil wurde in der realen Welt unabhängig von der Datenquelle über verschiedene CHADS2 Scores bestätigt. Es gilt, eine Unterdosierung der Antikoagulantien in der klinischen Routine zu vermeiden. Ein Kontinuum von der Spitalentlassung zur hausärztlichen Betreuung muss gewährleistet sein.

▼ WFR

PCSK9 Inhibitoren

Neudefinition der klinischen Praxis

Die Entdeckung von «Loss of function» Mutanten von PCSK9 und deren Effekt auf die LDL-Cholesterinkonzentration hat zur Entwicklung von Medikamenten geführt, die das Protein PCSK9 inhibieren und die LDL-Cholesterinwerte wirksam senken. Über die neuen Aspekte der Therapie mit Antikörpern gegen PCSK9 wurde am Satellitensymposium «PCSK9 inhibitors: Redefining Clinical Practice», anlässlich des ESC Kongresses 2016 in Rom, welches von Sanofi-Regeneron unterstützt wurde, orientiert.

PCSK9 ist ein zentraler Spieler in der Kontrolle der Aktivität des hepatischen LDL-Rezeptors und damit in der Kontrolle der Werte des zirkulierenden atherogenen LDL-Cholesterins. Es ist



ein Ziel für die effektive Senkung der Plasma-LDL-Cholesterinwerte. Von der klinischen Evidenz zur realen Praxis bedeutet: wie kann man Patienten identifizieren, die den grössten Nutzen von der Behandlung mit einem PCSK9 Inhibitor haben, so **Prof. Alberico Catapano**, Milano. PCSK9 oder NARC-1 (neural apoptosis-regulated convertase -1) wird in der Leber, der Niere und dem Interstitium exprimiert, erleidet autokatalytische Spaltung im ER in die aktive Konformation, scheint die Rolle eines intrazellulären Chaperons zu spielen. Seit der Entdeckung seiner Funktion bis zum klinischen Einsatz hat es weniger als ein Jahrzehnt gedauert.

Neue Erkenntnisse in der Behandlung der Hyperlipidämie

Die Behandlung mit Statinen ist sehr häufig mit Muskelproblemen assoziiert. Die GAUSS-3 Studie hatte zum Ziel Patienten mit Muskelsymptomen, bestätigt durch Rechallenge mit Statin zu identifizieren und 2 lipidsenkende Therapien ohne Statin, Ezetimibe und Evolocumab in diesem Patientengut zu vergleichen. In einer ersten Phase lief ein 24-wöchiger Crossover mit Atorvastatin oder Placebo um Patienten zu identifizieren, die nur mit Atorvastatin aber nicht mit Placebo Symptome aufwiesen. In der zweiten Phase wurden die Patienten nach einem zweiwöchigen Wash out randomisiert zu Ezetimibe oder Evolocumab während 24 Wochen.

Muskelsymptome wurden bei 28.8% der mit Ezetimibe behandelten Patienten und bei 20.7% der mit Evolocumab behandelten beobachtet. Die LDL-C Senkung war mit Evolocumab um 37.8% grösser als mit Ezetimibe, stellte **Prof. Kausik Ray, London**, fest.



Bei der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie gibt es ein weites Spektrum von Gen-Mutationen. Die PCSK9 Inhibitoren sind aber unabhängig davon stets gleich wirksam, wie der Referent berichtete. Prof. Ray zeigte ferner Daten der Phase 3 ODYSSEY-ESCAPE Studie, die in einer HotLine-Session präsentiert wurde. ODYSSEY-ESCAPE untersuchte den Effekt der zusätzlichen Behandlung mit Alirocumab von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die mit LDL-Apherese behandelt werden. Am Studienende nach 18 Wochen hatten die mit Alirocumab eine 75% grössere Reduktion der Apheresebehandlung als diejenigen, die zusätzlich mit Placebo behandelt wurden. 63.4% der Patienten unter Alirocumab eliminierten die Apherese vollständig, 92.7% konnten mindestens die Hälfte der Prozedur vermeiden.

Der Referent stellte fest, dass die Behandlung mit PCSK9 Inhibitoren auch bei Statin-intoleranten Patienten ihre Wirksamkeit unter Beweis stellt. Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie mit verschiedenen Gendefekten reagieren alle gleich gut auf die PCSK9 Antikörper-Therapie. In einer neuen gepoolten Analyse von 10 Studien des ODYSSEY-Programms wurde eine direkte Beziehung zwischen grösserer LDL-Cholesterinsenkung, niedrigerem erreichtem LDL-Cholesterinwert und MACE (major adverse coronary events) gefunden, was darauf hindeutet, dass die Behandlung mit PCSK9 Inhibitoren auch klinisch von Nutzen ist.

PCSK9 Therapeutische Wege und Nutzung in der realen Welt

Basierend auf all den neuen Resultaten mit PCSK9 Inhibitoren, wie würden Sie den Patienten auswählen, der am meisten von dieser Therapie profitiert? fragte

Prof. Jennifer Robinson, Iowa. Sie präsentierte den Fall eines 65 jährigen Mannes nach CABG mit Diabetes, unter Atorvastatin 40mg/d ist sein LDL-Cholesterinwert 2.2mmol/l. Das Baseline LDL-Cholesterin ist unbekannt. Es handelt sich als um einen Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko. Was würden Sie als nächstes tun? Zur Auswahl stehen keine Änderung, Verbesserung des Lifestyles, Atorvastatin 80mg, Zugabe von Ezetimibe oder Zugabe eines PCSK9 Inhibitors. Die ESC Guidelins empfehlen einen LDL-Zielwert <1.8mmol/l oder eine Senkung von mindestens 50%, falls der Baseline zwischen 1.8 und 3.5mmol/l ist. Mit Ezetimibe wird ein Wert von 1.8mmol/l kaum erreicht (20% Senkung), der Patient sollte also als Add on Therapie einen PCSK9 Inhibitor erhalten.



Die Referentin erinnert an die proportionale, lineare Beziehung zwischen LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen, die die Cholesterol Treatment Trialists (CTT) mit Statinen gezeigt haben und in die auch die Daten mit Ezetimibe und mit den PCSK9 Hemmern passen. Ein zentrales Problem bei der Therapie mit Lipidsenkern stellt die Adhärenz dar.

Potential für Netto-Nutzen zur Information für die Entscheidungsfindung bei Statin behandelten Patienten			
	Studien	Projiziertes ASCVD 10-Jahresrisiko. Statin mit moderater Intensität	Projiziertes ASCVD 10-Jahresrisiko. Statin mit hoher Intensität
Klin. ASCVD (atherosklerotische Herzgefässkrankheit)+Diabetes	Ca >30 %	ASCVD-	10-Jahresrisiko
CHD + Diabetes	TNT	37%	28%
CVD + Diabetes	ACCORD	38%	28%
Schlaganfall/TIA+Diabetes	SPARCL	NA	38%
Schlaganfall/TIA+Diabetes keine CKD	TNT	29%	26%
Schlaganfall/TIA, Diabetes +CKD	TNT	43%	28%

Initiales LDL-C	Ezetimibe, LDL-C-20%	PCSK9 Inhibitor, LDL-C-50%	PCSK9 Inhibitor, LDL-C-65%
190mg/dl	32	13	10
160mg/dl	38	15	12
130mg/dl	47	19	15
100mg/dl	61	25	19
70mg/dl	88	35	27

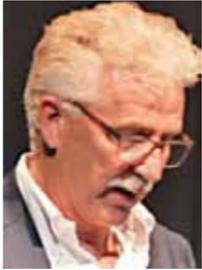
KONGRESS NEWS

Nicht-invasive KHK-Diagnostik: Welche Methode ist am aussagekräftigsten?

Für die nicht-invasive KHK-Diagnostik, genauer gesagt für den Nachweis einer myokardialen Ischämie stehen die CT-Angiographie (CCTA), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) zur Verfügung. Im Rahmen der PACIFIC (Prospective Head-to-Head Comparison of Coronary CT Angiography, Myocardial Perfusion SPECT, PET and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease using Fractional Flow Reserve as Index for Functional Severity of Coronary Stenoses) – Studie wurden diese Verfahren bei 208 Patienten mit Verdacht auf KHK mit dem Goldstandard, nämlich der invasiven Koronarangiographie verglichen. Am zuverlässigsten erwies sich das PET, mit dem in 85% der Fälle die Myokardischämie nachgewiesen werden konnte. Mit der CCTA gelang das bei 74%, mit der SPECT bei 77% der Patienten. «Durch Hybrid-Verfahren konnte die Sensitivität nicht verbessert werden», so **Prof. Ibrahim Danad**, Amsterdam.

Die NNT um 1 ASCVD-Ereignis bei Patienten mit sehr hohem Risiko (10-Jahresrisiko für ASCVD >30%) in 5 Jahren zu verhindern hängt vom LDL-C Ausgangswert und von der LDL-C Senkung ab: Die Referentin sprach auch die unerwünschten Medikamenten-induzierten Ereignisse in den Studien mit Alirocumab an. Die Frage nach der Sicherheit sehr tiefer LDL-Cholesterinwerte ist derzeit besonders aktuell. Die von der Referentin vorgestellten Daten deuten daraufhin, dass selbst auf <15mg/dl (<0.39mmol/l) gesenkte LDL-Cholesterinwerte kein Sicherheitssignal ergaben.

Wo steuern wir hin? Fragte die Referentin zum Schluss. Das Potential für einen Nutzen muss beim individuellen Patienten abgeklärt werden, d.h. Ermittlung des absoluten ASCVD Risikos des Patienten, absolute Risikoreduktion und daraus Ermittlung der NNT, erwartete relative Risikoreduktion durch zugefügte Therapien, absolutes Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen dieser Therapien und daraus Ermittlung der NNH (Number Needed to Harm). Dies erlaubt das Potential für den Netto-Nutzen der ASCVD-Senkung abzuschätzen. Die Schlussfolgerungen der Referentin waren: «Tiefer ist besser aber es kommt darauf an, wie und bei wem man dorthin gelangt».



Den Fall eines 41-jährigen Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie stellte **Prof. John Kastelein**, Amsterdam vor. Der Patient weist Xanthome und einen Arcus cornealis auf. Der Blutdruck beträgt 134/86mmHg. Der Patient erhält 20mg Atorvastatin + Ezetimibe. Gesamtcholesterin 8.1mmol/l, LDL-C 5.9mmol/l, HDL-C 0.9mmol/l. TG normal.

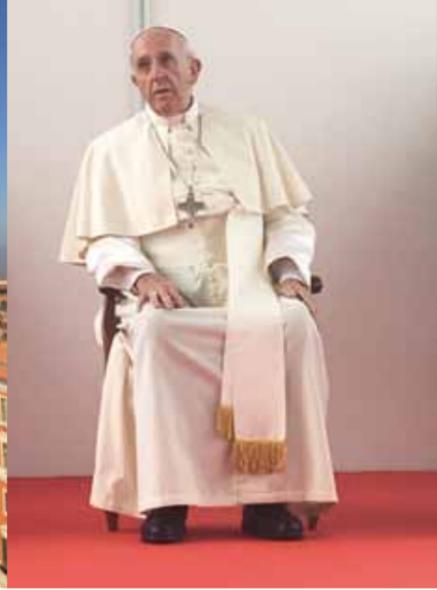
Familienanamnese (Cascade Screening): Schwester MI mit 45 Jahren therapiert mit verschiedenen Statinen, Diagnose HeFH. Vater starb mit 40 Jahren an MI, Grossvater ebenfalls früh verstorben, Grund unklar, 2 Töchter, Co-Morbiditäten BMI 32kg/m² (ziemlich selten bei FH). Der Score gemäss Dutch Lipid Network Criteria beträgt 8 (bestätigte HeFH). 1 FH Patient überträgt sich auf 6 weitere (in einem kleinen Land). Die Hazard Ratio des Patienten beträgt 13.2. Dies wird selbst bei gleichzeitiger Anwesenheit von KHK und Diabetes und hohem LDL-C nicht erreicht. Die Frage nach der Therapie-Ergänzung wird allgemein mit einem PCSK9-Hemmer als Zusatztherapie beantwortet. Der Referent stellt die Daten von 4 Phase 3 Studien des ODYSSEY Programms vor. Mit Alirocumab 75/150 vierzehntäglich wurde eine LDL-C Senkung von 43.6 und 48.8% erreicht, mit Alirocumab 150mg vierzehntäglich 55.0%. Die gepoolten Sicherheitsdaten zeigten keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Placebo-Gruppe.

Familiäre Hypercholesterinämie ist häufig und geht mit einem hohen kardiovaskulären Risiko einher, an Cascade-Screening sollte gedacht werden, schwere familiäre Hypercholesterinämie ist schwierig zu therapieren, PCSK9 Inhibitoren sind wirksam in der Verbesserung der LDL-Cholesterinwerte, so das Fazit des Referenten.

Fragen, die noch ungelöst sind:

- ▶ Wirkung auf kardiovaskuläre Outcomes: Drei der 4 RCTs haben die Patientenzulassung abgeschlossen, nämlich die Studien ODYSSEY Outcomes mit Alirocumab (Praluent): 22000 Teilnehmer, Fourier mit Evolocumab (Repatha): 27500 Teilnehmer und SPIRE-2 mit Bococizumab. SPIRE-1 rekrutiert immer noch.
- ▶ Langzeitsicherheit der PCSK9 Inhibition: In gepoolten Daten (bis 104 Wochen) aus 14 randomisierten Studien mit Alirocumab war die gesamte Rate unerwünschter Nebenwirkungen, inklusive neurologischer und neurokognitiver Ereignisse (die mittlere Dauer bei LDL-Cholesterin <0.65 war 43.3 Wochen), zwischen Patienten mit einem LDL-Cholesterinwert <0.65 gegenüber Patienten mit einem LDL-Cholesterinwert >0.65mmol/l gleich. Die meisten unerwünschten Medikamenteneffekte waren transient und scheinen die Wirksamkeit gemäss den zur Verfügung stehenden Daten nicht zu beeinträchtigen.
- ▶ Randomisierte kontrollierte prospektive Studien, die derzeit am Laufen sind, werden anhand einer sehr grossen Anzahl von Patientenjahren die Beurteilung unerwünschter Ereignisse ermöglichen, schloss Prof. Kastelein.

▼ WFR



IMPRESSUM

VERLAG
Aerzteverlag **medinfo** AG
Seestrasse 141 • 8703 Erlenbach
Tel. 044 915 70 80 • Fax: 044 915 70 89
www.medinfo-verlag.ch

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG
Eleonore E. Droux (ED)

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

CHEFREDAKTION
Thomas H. Becker (tb)

Berichterstattung und Redaktion:
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)
Dr. med. Peter Stiefelwagen (PS)
Dr. Heidrun Ding (HD)
Eleonore E. Droux (ED)

COPYRIGHT
Aerzteverlag **medinfo** AG Erlenbach.
Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck,
Kopien von Beiträgen und Abbildungen,
auch auszugsweise, nur mit schriftlicher
Genehmigung des Verlags.

GERICHTSSTAND&ERFÜLLUNGORT Zürich

DRUCK: Werner Druck & Medien AG
Kanonengasse 32 • 4001 Basel

ISSN: 1664-8390

**Beilage zu «info@herz+gefäss»,
Ausgabe 5/2016**