

25. – 28. August 2023



ESC 2023 AMSTERDAM

Kongressausgabe von
info@herz+gefäss



EDITORIAL

Kongress der European Society of Cardiology 2023

Die weltweit grösste kardiologische Veranstaltung, der Kongress der European Society for Cardiology, fand dieses Jahr vor Ort in Amsterdam und gleichzeitig virtuell statt. Die Tagung beeindruckte auch einmal mehr mit einem vollgepackten wissenschaftlichen Programm, das sämtliche Gebiete der Kardiologie umfasste. Das Kongressthema lautete «Joining forces to protect the heart» in Anerkennung der Bedeutung der Zusammenarbeit bei der Bewältigung der heutigen Herausforderungen in der Kardiologie. Die mit Spannung erwarteten Ergebnisse bahnbrechender klinischer Studien wurden in Hot-Line-Sitzungen vorgestellt, gefolgt von einer eingehenden Untersuchung der Daten durch die entsprechenden Prüfarzte und weiteren Einblicken von wichtigen Meinungsbildnern.

Wie alle Jahre wurden auch dieses Jahr neue Richtlinien vorgestellt. Es handelte sich um fünf wichtige ESC-Praxisleitlinien: Akute Koronarsynndrome, Kardiomyopathien, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen, Endokarditis und eine Aktualisierung der Leitlinien für Herzinsuffizienz aus dem Jahr 2021.

Des Weiteren wurden die neuesten Erkenntnisse aus dem Bereich der Kardiologie in mehr als 3700 Beiträgen von internationalen Fachleuten und Forschern vorgestellt.

Wir haben für Sie die neusten Studienergebnisse zusammengefasst. Die vorliegende Zeitung enthält neben anderem eine Übersicht über die interessantesten Studien, die an den Hotline Sessions vorgestellt wurden, die neuen Richtlinien und weitere wichtige Präsentationen. In den Interviews mit Prof. Räber, Prof. Haegeli und Prof. Steffel erfahren Sie noch mehr Highlights vom ESC-Kongress. Wir wünschen viel Freude und Gewinn beim Lesen.

Ihre

Eleonore E Droux
Verlegerin & Publizistische Leitung

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

WESHALB



Atozet® ?

SIE WISSEN ES AM BESTEN.

ATOZET®: **W:** Ezetimibe, Atorvastatin-Calcium-Trihydrat; **I:** Primäre Hypercholesterinämie, gemischte Hyperlipidämie: Senkung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins, Apolipoproteins B, Triglyzeriden, Nicht-HDL-Cholesterins und Erhöhung des HDL-Cholesterins. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie: Senkung des Gesamtcholesterins und LDL-Cholesterins; **D:** Primäre Hypercholesterinämie: 1 x tägl. zwischen 10/10mg und 10/80mg; Dosisanpassungen im Abstand von mind. 4 Wochen. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie: 1 x tägl. 10/40 oder 10/80 mg; **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirk- &/Hilfsstoffe; aktive Lebererkrankungen oder ungeklärte und persistierende Erhöhung der Serumtransaminasen; **WH:** Bei Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse (Einschränkung der Nierenfunktion, Hypothyreose, erbliche Muskelerkrankungen, Vorgeschichte von Muskeltoxizität mit Statin oder Fibrat, Lebererkrankungen in Anamnese und/oder bei starkem Alkoholkonsum, Alter >70 Jahre, Umstände, die zu erhöhten Plasmaspiegeln führen können): CPK Bestimmung vor Therapiebeginn durchführen; bei CPK >5 x ULN: nicht anwenden oder abbrechen. Bei schwerer muskulärer Symptomatik Therapieabbruch erwägen, auch wenn CPK <5 x ULN. Bei diagnostizierter oder vermuteter Myopathie Behandlung abbrechen. Leberfunktionstests für AST und ALT: vor und periodisch während Behandlung. Klinische und biochemische Überwachung des Blutzuckerspiegels bei hohem Risiko für die Entwicklung von Diabetes; Vorsicht bei Daptomycin, aufgrund eines erhöhten Risikos für Rhabdomyolyse wird bei einer gleichzeitigen Anwendung empfohlen ATOZET® vorübergehend abzusetzen. **DDI:** Inhibitoren des CYP3A4-Isoenzym, OATP1B1-Transporter-Inhibitoren, Danazol, lipidsenkende Medikamente, Amiodaron, Amlodipin, Verapamil, Diltiazem, Fusidinsäure, Cumarinderivate, Inhibitoren des Breast Cancer Resistance Protein, Induktoren von Cytochrom P450, Colestipol, Digoxin, Norethindron und Ethinyl-Estradiol, Colchicin und Sulfonylharnstoff; **S/S:** kontraindiziert; **UAW:** Häufig: Diarrhoe, Myalgie, Nasopharyngitis, allergische Reaktionen, Hyperglykämie, Halsschmerzen, Nasenbluten, muskuloskelettale Schmerzen, Muskelkrämpfe, geschwollene Gelenke, abweichende Leberfunktionstestwerte und erhöhte Serum-Creatinphosphokinasewerte; **P:** 30 und 90 Tabletten à 10mg Ezetimibe/10mg Atorvastatin, 10/20, 10/40, 10/80; **AK:** B; **Z:** Organon GmbH, Weystrasse 20, 6006 Luzern, Schweiz. (V2.0); CH-ATO-00036.

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation, publiziert auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedicinfo.ch).

Kopien der Studienpublikation können bei Bedarf unter d poc.switzerland@organon.com bestellt werden.

© 2021 Organon group of companies. All rights reserved. CH-ATO-110007; erstellt im Juli 2021.

MULTISTARS Studie

Akuter Myokardinfarkt bei Mehrgefässerkrankung –
Komplette Revaskularisation kann sofort durchgeführt werden!

Ein grosser Prozentsatz der Herzinfarktpatienten haben eine Mehrgefässerkrankung. Frühere Studien, wie die COMPLETE Studie haben gezeigt, dass neben der Eröffnung des Infarktgefässes eine Revaskularisation der übrigen stenosierten Gefässe einen Nutzen bringt. Ob diese vollständige Revaskularisation anlässlich der Intervention zur Behandlung des Infarktgefässes oder verzögert erfolgen soll, ist ungeklärt. Die MULTISTARS hat untersucht, ob die sofortige vollständige Revaskularisation einer zweizeitigen Revaskularisation ebenbürtig ist. Diese internationale Studie wurde vom Team der interventionellen Kardiologie des Universitätsspitals initiiert und Professor Barbara Stähli hat die Resultate am ESC in Amsterdam vorgestellt.

In der Studie wurden 840 hämodynamisch stabile Patienten je hälftig zu sofortiger vs. verzögerter Revaskularisation randomisiert. Die verzögerte Revaskularisation wurde im 19-45 Tage nach dem Infarkt durchgeführt. Die Patienten waren im Mittel 65 Jahre alt und 22% waren Frauen. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Gesamtmortalität, Myokardinfarkt und ungeplanter Revaskularisation nach einem Jahr. Die sofortige Revaskularisation war bezüglich des primären Endpunkts bei 8.5% vs. 16.3% bei verzögerter Revaskularisation (RR 0.52, 95% CI 0.38-0.72; $P > 0.001$) von Vorteil. Die Gesamtmortalität war jedoch identisch (2.9% vs. 2.6%). Der positive Unterschied ergab sich vor allem aus der Verminderung der Myokardinfarkte durch die sofortige Revaskularisation (2.0% vs. 5.3%; $p > 0.05$). Auch ungeplante Revaskularisation (4.1% vs. 9.3%) waren weniger häufig in den Patienten, bei denen während der primären PCI auch die übrigen Gefässe revaskularisiert wurden. Andere sekundäre Endpunkte, wie Stentthrombosen, akute Niereninsuffizienz und grössere Blutungen waren selten und traten in beiden Gruppen gleich häufig auf.

Fazit: Die MULTISTARS Studie zeigt, dass bei stabilen Patienten anlässlich der primären PCI beim akuten Myokardinfarkt auch andere Stenosen behandelt werden können.

Interpretation und Kommentar: Die sofortige Revaskularisation einer Mehrgefässerkrankung beim akuten Myokardinfarkt ist sicher und geht nicht einher mit mehr Todesfällen oder Nierenschädigungen. Die scheinbare Überlegenheit der sofortigen Revaskularisation in der MULTISTARS Studie ist aber zu relativieren. Der Vorteil kam durch die Verminderung von Myokardinfarkten zustande. Dazu zählten auch die peri-interventionellen Erhöhungen der Herzenzyme während der zweizeitigen Intervention. Weil die Erhöhungen der Herzenzyme durch die Intervention an non-culprit Läsionen bei sofortiger Revaskularisation nicht vom Enzymanstieg durch den Myokardinfarkt unterschieden werden konnten, ergab sich eine Differenz dieser peri-interventionellen Myokardinfarkte von 0 vs. 12. Die Rate der spontanen, erneuten Myokardinfarkte innerhalb eines Jahres war in beiden Gruppen gleich, nämlich 5 vs. 6 Fälle.

Die MULTISTARS Studie gibt auch keine Auskunft, ob die zweizeitige Intervention mit gleich gutem Resultat innerhalb der Indexhospitalisation (1-3 Tage nach dem Infarkt) durchgeführt werden kann, statt erst nach 19-45 Tagen. Die Resultate der MULTISTARS Studie passen jedoch perfekt zu den überarbeiteten Guidelines 2023 zum akuten Koronarsyndrom. Die Guidelines empfehlen (Klasse 1) eine komplette Revaskularisation entweder während der Indexhospitalisation oder innerhalb von 45 Tagen nach dem Infarkt.

1. Stähli BE, et al. Timing of Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction NEJM 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2307823
2. Byrne RA et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes; doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191

FIRE Studie

Auch ältere Patient*innen mit Myokardinfarkt profitieren von einer
vollständigen Revaskularisation

Etwa 6% der über 75jährigen Bevölkerung in der Schweiz muss jährlich wegen eines akuten Koronarsyndroms behandelt werden. Bei älteren ist die Prävalenz der Mehrgefässerkrankungen höher als bei jüngeren Patienten. Ob auch die älteren Patienten von einer vollständigen Revaskularisation profitieren ist wegen der höheren Interventionsrisiken nicht klar. Die grosse multinationale FIRE-Studie hat dies nun untersucht. Dabei wurden 1445 Patienten zu kompletter ($n=725$) oder Revaskularisation nur des Infarktgefässes ($n=720$) während der Indexintervention oder während der Indexhospitalisation randomisiert. Das mittlere Alter betrug 80 Jahre, 36.5% waren Frauen, 35% präsentierten mit einem STEMI, 65% mit einem NSTEMI. Die komplette Revaskularisation wurde in den Gefässen mit schweren Stenosen entweder nach angiografischen Kriterien oder nach physiologischer Messung mittels FFR durchgeführt. Dies verhinderte die Intervention an hämodynamisch nicht relevanten Stenosen. Im Verlauf eines Jahres kam es bei 15.7% der komplett revaskularisierten Patienten zu einem Ereignis (Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder koronare Revaskularisation), während ein solches bei 21.0% ($p < 0.01$) der nur am Infarktgefäss revaskularisierten Patienten der Fall war. Der kardiovaskuläre Tod oder ein Myokardinfarkt trat in 64 (8.9%) der komplett revaskularisierten vs. 98 (13.5%) der nur am Infarktgefäss revaskularisierten Patienten auf (NNT 22). Der Sicherheitsendpunkt, bestehend aus Auftreten einer Niereninsuffizienz, Blutungen, Schlaganfällen, war nicht unterschiedlich für die beiden Behandlungsstrategien.

Fazit: Patienten >75 Jahre profitieren von einer kompletten Revaskularisation in Bezug auf Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und ungeplanter erneuter Revaskularisation.

Interpretation und Kommentar: Die FIRE-Studie zeigt, 1) dass auch betagte Patient*innen von einer kompletten Revaskularisation profitieren und 2) dass dies nicht nur für STEMI sondern auch für den NSTEMI gilt. Es ist aber zu bedenken, dass im hohen Alter nicht nur der Koronarstatus, sondern Komorbiditäten wie Demenz, Gebrechlichkeit etc. und der Patientenwunsch die Behandlung bestimmen soll.

▼ Prof. Dr. med. Franz Eberli

1. Biscaglia S et al., Complete or Culprit-Only PCI in Older Patients with Myocardial Infarction. NEJM 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2300468

STOPDAPT-3 Studie

DAPT sollte die Standardtherapie nach PCI bleiben: STOPDAPT-3 STUDIE

Die doppelte Plättchenhemmung nach PCI, vor allem nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) oder bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, geht einher mit vermehrten Blutungen. Kleine Studien suggerierten, dass mit einem potenten P2Y12 Inhibitor, wie Prasugrel oder Ticagrelor das Aspirin als Nachbehandlung nach PCI weggelassen werden kann. Die japanische STOPDAPT-3 Studie hat die Wirksamkeit und die Sicherheit dieser Strategie bei 5966 Patienten mit ACS (75%, davon 40% STEMI) oder mit hohem Blutungsrisiko (25%) untersucht. Die Kein-Aspirin-Gruppe erhielt Prasugrel (3,75 mg), die DAPT-Gruppe Aspirin (81-100 mg) plus Prasugrel für den ersten Monat. Daran anschliessend erhielten die Kein-Aspirin-Gruppe Clopidogrel Monotherapie und die DAPT-Gruppe Aspirin Monotherapie für 11 Monate. Das mittlere Alter war 71.6 Jahre, 23% waren Frauen. Das Weglassen des Aspirins führte nicht zu weniger Blutungen während eines Monats (= Primärer Endpunkt) (DAPT vs. Kein Aspirin: 4.71 vs. 4.47%; $p=0.66$). Ischämische Ereignisse (= Co Primärer Endpunkt) waren numerisch häufiger in der Kein-Aspirin-Gruppe (4.12%) vs. der DAPT-Gruppe (3.69%), aber statistisch blieb die Differenz nicht inferior. Die Rate an ungeplanten Revaskularisationen (1.15% vs. 0.57%) und definitiver und wahrscheinlicher Stentthrombose (0.71% vs. 0.44%) waren numerisch erhöht und die Rate an subakuter Stentthrombose gar signifikant höher (0.2% vs. 0.6%) in der Kein-Aspirin-Gruppe verglichen mit der DAPT-Gruppe.

Fazit: Kein Aspirin in den ersten 30 Tagen nach einer PCI führte zu keiner Reduktion der Blutungsrate und führte zu einem Signal zu mehr ischämischen Komplikationen. DAPT, zumindest für einen Monat, verbleibt die Standard-Therapie nach PCI.

Interpretation und Kommentar: DAPT vermindert ischämische Ereignisse in der Frühphase nach PCI in chronisch stabiler koronarer Herzkrankheit oder bei ACS. Die neuen ACS-Guidelines der ESC empfehlen denn auch weiterhin selbst bei hohem Blutungsrisiko DAPT erst nach 1-3 Monaten zu stoppen und danach eine Monotherapie mit Aspirin oder einem P2Y12 Inhibitor weiterzuführen.

▼ Prof. Dr. med. Franz Eberli

**ORALES
ADD-ON**

NILEMDO®
(bempedoic acid)

NUSTENDI®
(bempedoic acid and ezetimibe)

Add-on für mehr Kontrolle

GEMEINSAM AN EINEM STRANG ZIEHEN UND
DAS **LDL-C IHRER PATIENTEN WEITER SENKEN***

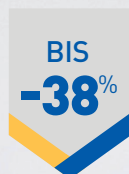


Die **ADD-ONS NILEMDO®** und **NUSTENDI®** helfen Patienten,
die **LDL-C-Zielwerte** besser zu **erreichen**.^{1,2,*}



EINFACHHEIT

1 x täglich, unabhängig von den Mahlzeiten³⁻⁵



WIRKSAMKEIT

Senkt das LDL-C um 18% (NILEMDO®)
und um 38% (NUSTENDI®)^{3-6,*}



VERTRÄGLICHKEIT

Günstiges Sicherheitsprofil^{3-6,§,°}

Daiichi-Sankyo

Fachpersonen können die Referenzen beim Unternehmen anfordern.

* Durchschnittliche LDL-C-Senkung vs. Placebo zusätzlich zu max. toleriertem Statin^{3,6}

§ Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hyperurikämie (4,7 %) und Obstipation (4,7 %).³⁻⁵

° zusätzlich zu maximal toleriertem Statin

1. Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *EJH* [2019] 00 1-78. **2.** Minno et al., Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *J. of the Am. Heart Association*, 2020;9:e016262. **3.** Ray KK et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1022-1032. **4.** Fachinformation NILEMDO® Stand Januar 2021, www.swissmedinfo.ch. **5.** Fachinformation NUSTENDI® Stand Januar 2021, www.swissmedinfo.ch. **6.** Ballantyne CM et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27(6): 593-603.

Gekürzte Fachinformation Nilemdo®, Filmtabletten. Lipidsenker. **Z:** Bempedoinsäure 180 mg. **I:** Nilemdo wird zusätzlich zu einer Diät und in Kombination mit einem Statin, in der maximal verträglichen Dosis, mit o. ohne andere lipidsenkende Therapien angewendet zur Behandlung bei Erwachsenen mit klinisch manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung o. heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, die eine zusätzliche LDL-C-Senkung benötigen. **D:** 180 mg 1x/Tag, mit o. ohne Nahrung. Bei gemeinsamer Gabe von Nilemdo und Simvastatin ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu begrenzen. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirk-/Hilfsstoffe, Schwangerschaft und Stillzeit, Gleichzeitige Verabreichung mit Simvastatin Dosen > 40 mg täglich. **VM:** Sehnenruptur, mögliches Risiko einer Myopathie bei gleichzeitiger Anwendung mit Statinen, erhöhter Harnsäurespiegel im Serum, erhöhte Leberenzyme, Leberfunktionsstörung, eGFR < 30 ml/min/1,73 m². **IA:** Substrate von OATP1B1/3 wie z.B. Simvastatin o. Pravastatin, Gallensäurebinder. **Häufige UAW:** Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Anämie, Gicht, Hyperurikämie, Vorhofflimmern, Abdominalschmerzen, ASAT erhöht, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, CPK im Blut erhöht. **P:** Packungen mit 28 und 98 Filmtabl.; Liste: B. **Zul-Inh.:** Daiichi Sankyo (Schweiz) AG, Zürich. **▼** Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für ausführliche Angaben, siehe <http://www.swissmedinfo.ch>. NINU 2021-12/02.2021

Gekürzte Fachinformation Nustendi®, Filmtabletten. Lipidsenker. **Z:** Bempedoinsäure 180 mg/ Ezetimib 10 mg. **I:** Nustendi ist indiziert begleitend zu einer Diät bei Erwachsenen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie o. mit klinisch-manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung: wenn die LDL-C-Ziele mit einer maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib o. Bempedoinsäure nicht erreicht werden, bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten behandelt werden. **D:** 180 mg/ 10 mg 1x/Tag, mit o. ohne Nahrung. Bei gemeinsamer Gabe von Nustendi und Simvastatin ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu begrenzen. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirk-/Hilfsstoffe, Schwangerschaft und Stillzeit, gleichzeitige Verabreichung mit Simvastatin Dosen > 40 mg täglich, gleichzeitige Verabreichung mit einem Statin in Patienten mit akuter Lebererkrankung o. persistierend erhöhten Serum Transaminasen ohne bekannte Ursache **VM:** Sehnenruptur, mögliches Risiko einer Myopathie bei gleichzeitiger Anwendung mit Statinen, erhöhter Harnsäurespiegel im Serum, erhöhte Leberenzyme, Leberfunktionsstörung, eGFR < 30 ml/min/1,73 m², Fibrat, Ciclosporin. **IA:** Substrate von OATP1B1/3 wie z.B. Simvastatin o. Pravastatin, Gallensäurebinder, Fibrat, Ciclosporin. **Häufige UAW:** Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Anämie, Hämoglobin erniedrigt; Gicht, Hyperurikämie, Verminderter Appetit, Vorhofflimmern, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypertonie, Husten, Obstipation, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit, Flatulenz, Gastritis, Erhöhte Werte im Leberfunktionstest, ASAT erhöht, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, CPK im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Asthenie, Ermüdung. **P:** Packungen mit 28 und 98 Filmtabl.; Liste: B. **Zulinh.:** Daiichi Sankyo (Schweiz) AG, Zürich. **▼** Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für ausführliche Angaben, siehe <http://www.swissmedinfo.ch>. / NINU 2021-14/02.2021



QUEST

Traditionelle Chinesische Medizin kann Ergebnisse bei Herzinsuffizienz verbessern



Dr. Li

Das traditionelle chinesische Arzneimittel Qiliqiangxin ein Extrakt aus 11 verschiedenen Kräutern wird seit 2004 in China verwendet. QLQ entspricht dem Konzept der diuretischen, gefässerweiternden kardiotonischen Mittel zur Behandlung der Herzinsuffizienz in der modern Medizin, wie **Prof. Xinli Li**, Nanjing China ausführte. Der Referent stellte fest, dass Qiliqiangxin PPAR- γ und seinen Koaktivator PGC- α aufreguliert. Es wurde in einer randomisierten doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz geprüft (Xinli Li et al. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of the effects of qili qiangxin capsules in patients with chronic heart failure (JACC 2013 Sep 17;62(12):1065-1072).

Qiliqiangxin wurde nun in einer Pilotstudie bei HFrEF-Patienten im Hinblick auf die wichtigsten Ergebnisse der Herzinsuffizienz untersucht. Die Studie wurde in 133 Krankenhäusern auf dem chinesischen Festland und in Hongkong durchgeführt. An der Studie nahmen erwachsene HFrEF-Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 40 % oder weniger und einem NT-proBNP-Wert von 450 pg/ml oder mehr teil, die seit mindestens zwei Wochen vor Studienbeginn eine stabile standardisierte Basistherapie erhielten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten Qiliqiangxin (vier Kapseln, dreimal täglich) oder Placebo zusätzlich zu den Standardmedikamenten gegen chronische Herzinsuffizienz. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus erneuter Hospitalisierung wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz oder kardiovaskulärem Tod. Insgesamt wurden 3'110 Patienten in die Analyse einbezogen, von denen 1'555 randomisiert Qiliqiangxin und 1'555 randomisiert Placebo erhielten. Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre und 72,1 % der Patienten waren Männer. Bei Studienbeginn lag die mittlere linksventrikuläre Auswurfraction bei 32 %, und der Medianwert von NT-proBNP betrug 1730,80 pg/ml. Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,3 Monaten trat der primäre Endpunkt bei 389 Patienten (25,02 %) in der Qiliqiangxin-Gruppe und bei 467 Patienten (30,03 %) in der Placebo-Gruppe auf (Hazard Ratio [HR], 0,78; 95 % Konfidenzintervall [CI], 0,68 bis 0,90; $p < 0,001$). Dieser Effekt war in der Qiliqiangxin-Gruppe sowohl mit einem geringeren Risiko einer erneuten Hospitalisierung wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz (HR, 0,76; 95% CI, 0,64 bis 0,90; $p = 0,002$) als auch mit einem geringeren Risiko eines kardiovaskulären Todes (HR, 0,83; 95% CI, 0,68 bis 0,996; $p = 0,045$) assoziiert. Die Wirkung von Qiliqiangxin auf den primären Endpunkt war im Allgemeinen in allen vordefinierten Untergruppen konsistent, auch in den Untergruppen, die nach Alter und NT-proBNP-Spiegel definiert waren, sowie bei Patienten mit oder ohne Angiotensin-Rezeptor-/Nephrilysin-Inhibitoren (ARNI). In Bezug auf die sekundären Endpunkte war die Abnahme des NT-proBNP-Serumspiegels zwischen Studienbeginn und dreimonatiger Nachbeobachtung in der Qiliqiangxin-Gruppe grösser (-444,00 [Interquartilsbereich -1401,00 bis 85,00]) als in der Placebo-Gruppe (-363,00 [Interquartilsbereich -1280,00 bis 183,00]) ($p = 0,047$), was mit der vorherigen Pilotstudie übereinstimmte. Der Effekt war auf eine Verminderung der Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz zurückzuführen (Hazard Ratio 0.76 95% CI 0.64–0.90; $p = 0.002$) und eine Senkung des Risikos für kardiovaskulären Tod (Hazard Ratio 0.83 95% CI 0.68–0.996; $p = 0.04$).

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte zeigte keinen signifikanten Unterschied bei der Gesamtmortalität, die bei 221 Patienten (14,21 %) in der Qiliqiangxin-Gruppe und 262 Patienten (16,85 %) in der Placebo-Gruppe auftrat (HR, 0,84; 95 % CI, 0,70 bis 1,01; $p = 0,058$). Qiliqiangxin war gut verträglich, und es gab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf unerwünschte Ereignisse wie gastrointestinale Symptome, Verschlechterung der Nierenfunktion und erhöhte Leberenzyme.

Kommentar:

Unseres Wissens war dies die erste randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie mit einem traditionellen chinesischen Arzneimittel zur Behandlung von chronischer Herzinsuffizienz. Unsere Ergebnisse zeigen einen bedeutenden klinischen Nutzen von Qiliqiangxin bei Patienten mit HFrEF, was die Verwendung von Qiliqiangxin als Zusatztherapie zur Behandlung von Herzinsuffizienz unterstützt¹, so der Studienleiter Professor Xinli Li von der Medizinischen Universität Nanjing.

▼ **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)**

ECLS-SHOCK Studie

Mortalität beim kardiogenen Schock kann nicht durch frühen Einsatz eines ECMO gesenkt werden

Mittels einer veno-arteriellen extrakorporellen Membranoxygenation (ECMO) kann bei Zusammenbruch der Pumpfunktion des Herzens der Kreislauf aufrechterhalten werden. Nachdem der Einsatz der intra-arteriellen Ballonpumpe wegen fehlender Wirkung beim kardiogenen Schock praktisch verschwunden ist, haben viele Zentren in den letzten Jahren begonnen im kardiogenen Schock frühzeitig ein ECMO einzusetzen. Die Wirksamkeit dieser Strategie wurde in der ECLS-SHOCK Studie untersucht. Es wurden 417 Patienten mit kardiogenem Schock (mittleres Alter 63 Jahre, 19% Frauen) wegen eines akuten Infarktes zu üblicher Therapie plus ECMO oder üblicher Therapie alleine randomisiert. 78% waren vor dem Einschluss mechanisch reanimiert worden. Die linksventrikuläre Auswurfraction war 30%, der mittlere pH 7.2, das Laktat 6.9 mmol/L. Die ECMO wurde unmittelbar nach der Koronarografie eingesetzt. Die Mortalität nach 30 Tagen (=der primäre Endpunkt) betrug in der ECMO-Gruppe 47.8% und in der Kontrollgruppe 49% ($p = 0.81$). ECMO-Patienten blieben länger intubiert und auf der Intensivstation. Zudem kam es in der ECMO-Gruppe zu mehr Blutungskomplikationen (23% vs. 10%) und zu mehr Gefässkomplikationen (11% vs. 4%). Bei 28 Patienten der Kontrollgruppe wurde auch ein ECMO eingesetzt, während in der ECMO-Gruppe 26 Patienten kein ECMO bekamen. Ein Ausschluss dieser Patienten aus der Analyse brachte keine Änderung des Resultates.

Fazit: Obwohl mittels ECMO im kardiogenen Schock ein fast normales Herzzeitminutenvolumen wieder hergestellt werden konnte, konnte damit das Überleben nicht verbessert werden.

Interpretation: Das enttäuschende Resultat könnte damit zusammenhängen, dass die starke Nachlasterhöhung durch das ECMO, zusammen mit den Blutungs- und Gefässkomplikationen der guten Wirkung des wieder hergestellten Herzzeitminutenvolumens entgegen wirkte. Die mechanische Kreislaufunterstützung im kardiogenen Schock hat leider aber auch in anderen Studien keine Verbesserung des Überlebens gebracht. Zurzeit laufen Studien um den Wert der perkutanen co-axial pumpenden linksventrikulären assist devices (Impella®) zu prüfen. Die Impella® bringt eine Entlastung des linken Ventrikels und keine Erhöhung der Nachlast.

▼ **Prof. Dr. med. Franz Eberli**

1. Thiele H. et al. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. NEJM 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2307227

HOT LINE Session 1

Die HOT LINE Session 1 eröffnete den Palmarès wichtiger neuer Studien, die Eingang in die klinische Praxis haben werden. STEP HFpEF erfüllte eine dringende Option für übergewichtige Patienten mit HFpEF. Mit NOAH AFNET 6 wurde eine zwar negative Studie präsentiert, die aber klinisch bedeutsam ist. COP AF ist eine weitere negative Studie, die aber trotzdem ein ermutigendes Signal für einen Nutzen von Colchicin liefert.

STEP HFpEF

STEP-HFpEF ist die erste Studie, in der die Auswirkungen von Semaglutid auf Symptome, körperliche Einschränkungen und körperliche Leistungsfähigkeit bei Menschen



Prof. Kosborod

mit dem Adipositas-Phänotyp von HFpEF untersucht wurden, stellte **Prof. Mikhail Kosborod**, University of Missouri - Kansas City School of Medicine, fest.

HFpEF macht mehr als die Hälfte aller Fälle von Herzinsuffizienz aus, wobei nur wenige wirksame Behandlungen zur Verfügung stehen. Die Mehrheit der Patienten mit HFpEF ist übergewichtig oder fettleibig. Der Phänotyp der fettleibigen HFpEF weist einzigartige klinische und hämodynamische Merkmale auf und ist mit einer besonders hohen Belastung durch Symptome und Funktionseinschränkungen verbunden. Es gibt keine zugelassenen Therapien,

die speziell auf den Adipositas-Phänotyp von HFpEF ausgerichtet sind. Semaglutide - ein wirksamer, einmal wöchentlich zu verabreichender GLP-1 RA - führt bei übergewichtigen und fettleibigen Personen zu einer erheblichen Gewichtsabnahme.

Semaglutid hat sowohl gewichtsabhängige als auch gewichtsunabhängige Mechanismen. Die STEP-HFpEF Studie untersuchte Erwachsene mit einem BMI \geq 30 kg/m² im Alter von \geq 18 Jahren. Sie wurden randomisiert mit zu Beginn 0.25mg, gesteigert bis 2.4mg Semaglutid oder Placebo 0.25 bis 1.7mg s.c. einmal wöchentlich behandelt. Haupteinschlusskriterien waren LVEF \geq 45%. NYHA II-IV, KCCQ-CSS $<$ 90 Punkte 6MWD \geq 100 Meter.

Die primären Endpunkte waren Änderung im KCCQ-CSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score) vom Ausgangswert und Prozentsatz Änderung im Körpergewicht vom Ausgangswert bis Woche 52. Sekundäre Endpunkte waren Änderung im 6MWD vom Ausgangswert bis Woche 52, hierarchische zusammengesetzte Endpunkte umfassten Zeit bis zum Tod aller Ursachen, Anzahl HF Ereignisse, Zeit bis zum ersten Ereignis, welches zur Hospitalisierung oder zur notfallmässigen HF-Visite führte, Unterschiede von mindestens 15, 10 und 5 Punkten in der Änderung des KCCQ-CSS vom Ausgang bis Woche 52, Unterschiede von mindestens 30 Meter im 6MWD zwischen Ausgangspunkt und 52 Wochen-Ergebnis und Änderung von CRP vom Ausgangspunkt zu Woche 52.

Der primäre Endpunkt Änderung im KCCQ-CSS betrug 16.6 Punkte in der Semaglutid-Gruppe vs 8.7 Punkte in der Placebogruppe mit einer geschätzten Differenz von 7.8 Punkten und einem p-Wert von 0.001. Das Körpergewicht nahm in der Placebogruppe um -2.6% ab, in der Semaglutid-Gruppe um -13.3% , $p < 0.001$. Die geschätzte Differenz betrug -10.7% ($p=0.0000001$). Die Änderung der 6MWD war mit einer geschätzten Zunahme von 20.3 Metern ebenfalls hoch signifikant ($p < 0.001$). In allen kompositen Endpunkten war Semaglutid Placebo überlegen. Der Unterschied beim CRP betrug bei Woche 52 0.56 in der Verumgruppe und 0.93 in der Placebogruppe bei einem Ausgangswert von 1.0 ($p < 0.001$). NT-proBNP nahm in den 52 Wochen um mehr als 20% ab gegenüber 5% unter Placebo mit einem geschätzten Behandlungsverhältnis von 0.84. In der Placebogruppe gab es 12 Herzinsuffizienzendpunkte gegenüber nur einem in der Semaglutid-Gruppe. Die Studie war aber für diesen Endpunkt nicht gepowert. Die Sicherheitsübersicht zeigte in allen Bereichen Vorteil für Semaglutid, ausser bei unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, wo Placebo besser war als Semaglutid.

Fazit: Bei Patienten mit HFpEF und Adipositas verbesserte Semaglutid 2,4 mg im Vergleich zu Placebo HF-bedingte Symptome, körperliche Einschränkungen und die körperliche Leistungsfähigkeit, reduzierte Entzündungen und führte zu einem grösseren Gewichtsverlust.

Das Ausmass der Vorteile war gross, klinisch bedeutsam und statistisch hoch signifikant. Semaglutid führte auch zu einem niedrigeren NT-proBNP (trotz des beobachteten erheblichen Gewichtsverlusts) mit weniger HF-Ereignissen im Vergleich zu Placebo - was auf wichtige krankheitsmodifizierende Wirkungen hindeutet.

Kommentar: Step HFpEF ist die erste Studie, die mit einem pharmakologischen Wirkstoff untersucht, ob klinisch bedeutende Symptome der Herzinsuffizienz auf diese Weise verbessert werden können. Die Frage, ob dies rein auf die Effekte der Gewichtsabnahme zurückzuführen ist, bleibt vorderhand noch ungeklärt. Wichtig ist aber, dass aufgrund dieser Studie einem Problem, das einen Grossteil der Patienten mit HFpEF betrifft, begegnet werden kann. Die Ergebnisse erfüllen eine dringend benötigte zusätzliche Option für Patienten mit HFpEF und bieten eine weitere Behandlung für Patienten mit Anzeichen dieser Erkrankung und einem hohen BMI. Die Rolle der GLP-1-Agonisten im Vergleich zur SGLT2-Hemmung in Bezug auf harte Endpunkte bei Patienten mit HFpEF wird noch zu klären sein.

Literatur: Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al., on behalf of the STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Obesity. N Engl J Med 2023;Aug 25:[Epub ahead of print].



Prof. Kirchhof

NOAH-AFNET 6 Studie

Die orale Antikoagulation verhindert Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern. Wenn kein EKG dokumentiertes Vorhofflimmern vorliegt, verursachen Antikoagulanzen zur Schlaganfallprävention hauptsächlich Blutungen, z. B. bei Patienten mit ESUS oder Herzinsuffizienz.

Vorhofflimmern wird häufig erst nach einem ersten Schlaganfall entdeckt, so dass eine frühere Diagnose erforderlich ist, um eine Antikoagulation zu ermöglichen. Eine kürzere Verweildauer

im Vorhofflimmern kann das Schlaganfallrisiko senken: Das Schlaganfallrisiko ist bei paroxysmalem Vorhofflimmern geringer als bei chronischen Formen, und eine frühzeitige Therapie zur Kontrolle des Rhythmus verkürzt die Zeit des Vorhofflimmerns und die kardiovaskulären Ereignisse stellte **Prof. Paulus Kirchhof**, Universitäres Herz- und Gefässzentrum Hamburg, fest.

Schrittmacher, Defibrillatoren und Loop Recorder überwachen den Vorhoffrhythmus. Diese Devices erkennen hohe Raten an atrialen Episoden (AHRE) bei 10% bis 30% der Patienten. Viele Kliniker geben Antikoagulanzen an Patienten in Abwesenheit von dokumentiertem Vorhofflimmern. Randomisierte Studien für diese Praktik existieren nicht, so der Referent. Die Studie «Orale Antikoagulation mit einem Non Vitamin K Antagonist bei Patienten mit hoher Rate an Vorhof-Episoden» (NOAH-AFNET 6) untersuchte, ob die orale Antikoagulation mit Edoxaban Schlaganfall und systemische Embolie bei Patienten mit einer hohen Rate an atrialen Episoden und Schlaganfall-Risikofaktoren im Vergleich zu keiner Antikoagulation verhindert. NOAH-AFNET 6 war eine durch den Untersucher initiierte, doppelblinde, doppel-Dummy, randomisierte von AFNET gesponserte Studie. Die Patienten wiesen AHRE-Episoden von \geq 6 Min. Dauer und \geq 170 Herzschläge pro Minute und Alter \geq 65 Jahre und mindestens ein Schlaganfall-Risikofaktor oder Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes, vorherigen Schlaganfall, vaskuläre Krankheit oder Alter \geq 75 Jahre auf. Sie wurden 1:1 randomisiert für Placebo (1266 Personen), doppelblind, doppel-Dummy, kein aktives Medikament oder Acetylsalicylsäure 100mg basierend auf akzeptierten Indikationen (PAD, CAD/MI, Schlaganfall) oder Edoxaban doppelblind, doppel-Dummy 60mg, reduziert auf 30mg nach genehmigten Reduktionskriterien, und Aspirin Dummy.

Das primäre Outcome war ein Komposit aus Schlaganfall, systemischer Embolie oder kardiovaskulärem Tod. Sicherheits-Outcome war ein Komposit aus schwerer ISTH-Blutung oder Gesamtmortalität, Wechsel zu open-label Antikoagulation nach EKG-Dokumentation von Vorhofflimmern. Ein EKG wurde während jeder 6 Monatsvisite durchgeführt. Alle Patienten wurden bis zum Ende der Studie nachbeobachtet.

NOAH-AFNET 6 wurde vorzeitig beendet

Der einstimmige Entscheid zur Beendigung von NOAH-AFNET 6 fiel im September 2022 nach Einschluss aller geplanten Patienten und einer medianen Nachbeobachtung von 21 Monaten. Die finalen Visiten wurde bis zum 31. Dezember 2022 durchgeführt und umfassten 184/220 (84%) der geplanten Primär-Outcome-Ereignisse.

Antikoagulation (Edoxaban): 232/1270 Patienten entwickelten Vorhofflimmern (8.7%/Jahr), 134 zogen die Einwilligung zurück.

Keine Antikoagulation: 230/1266 Patienten entwickelten Vorhofflimmern (8.8%/Jahr), 134 zogen die Einwilligung zurück.

Die Resultate ergaben beim primären Outcome (Schlaganfall, systemische Embolie oder kardiovaskulärer Tod) 101 Patienten mit Ereignis in der Placebogruppe vs. 83 Ereignisse in der Edoxaban-Gruppe, $p=0.15$. Bei den Sicherheitsoutcomes (Schwere Blutung oder Tod) standen 140 Patienten mit einem Ereignis in der Edoxaban-Gruppe 114 Patienten mit einem Ereignis in der Placebogruppe gegenüber, $p=0.03$.

Fazit: Bei Patienten mit einer hohen Rate an atrialen Episoden (AHRE) und klinischen Risikofaktoren für Schlaganfall reduzierte die Antikoagulation mit Edoxaban in der zugelassenen Dosis für Vorhofflimmern das composite Outcome für Schlaganfall, systemische Embolie oder kardiovaskulären Tod nicht.

Wie erwartet verstärkte die Antikoagulation schwere Blutung. Die Schlaganfallrate war niedrig mit und ohne Antikoagulation. Basierend auf diesen Resultaten sollten Patienten mit AHRE ohne Antikoagulation behandelt werden bis ein durch EKG diagnostiziertes

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Lorenz Räber



? Welche neuen Studienergebnisse, die am ESC präsentiert wurden, haben Sie besonders interessiert? Welche haben Ihre Erwartungen bestätigt, welche waren enttäuschend?

Die FIRE Studie (NEJM) bestätigt einmal mehr, dass Patienten mit ACS einen anderen Plaque Phänotyp haben als solche mit CCS aufgrund des überwältigenden Effekts der kompletten Revaskularisation bei Patienten mit Infarkt und Alter >75 Jahre. Die Multistars Studie (NEJM) zeigte auf, dass die frühe Vollrevaskularisation nicht mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet ist.

Die Oktober Studie (NEJM) unterstreicht die Bedeutung von intravaskulärem Imaging für die PCI bei komplexen Bifurkations- und Hauptstamm-läsionen. Die ILUMIEN Studie (NEJM) hingegen enttäuschte betreffend dem primären Endpunkt, aber das prozedurale Ergebnis und die Stentthromboserate wurde deutlich gesenkt. Leider scheint die Behandlung des kardiogenen Schockpatienten unverändert schwierig (ECLS Schock, NEJM), zumindest was den supportiven Einsatz von ECMO betrifft. Beeindruckend sind die Effekte der Vorhofflimmerablation bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (CASTLE HTx, NEJM), obwohl man hier noch gerne eine Bestätigung aus mehr als einem Krankenhaus hätte.

? Was sind die derzeit interessantesten medikamentösen Innovationen?

Die GLP-1-Rezeptoragonisten hinsichtlich deren kardiovaskulären Effekte, orale PCSK9i als mögliche preisgünstigere Alternative zu Injectables, Muvalaplin als offenbar gut verträglicher, oraler Lp(a) Senker.

? Werden Sie Aspirin nach der DAPT Phase in PCI eliminieren?

Bei Patienten mit stark erhöhtem ischämischen Risiko bei niedrigem Blutungsrisiko bevorzuge ich seit Jahren eine längerfristige potente P2Y12 Monotherapie und nicht ASA. Wenn sie die Wertigkeit von Clopidogrel anstelle ASA ansprechen nach PCI (HOST EXAM

extended, Circulation), dann benötigen wir hier für einen definitiven Regimewechsel bessere Daten aus dem nicht asiatischen Raum.

? Was halten Sie von Antikoagulation bei Abwesenheit von Vorhofflimmern?

Erhöhtes Blutungsrisiko ohne Benefit. Zuerst muss die Frage des Zusammenhangs zwischen sehr niedriger Vorhofflimmerlast und Benefit der Antikoagulation besser beleuchtet werden.

? Welche der neu vorgestellten ESC Guidelines werden Einfluss auf Ihre Praxistätigkeit haben?

Die ACS Guidelines bringen für uns am Inselspital wenig Neues, da wir seit >15 Jahren voll revaskularisieren (neu Klasse IA Upgrade) und bereits seit 3 Jahren die STEMI Patienten nicht mehr vorladen mit P2Y12 Inhibitoren (neu Klasse IIb downgrade). Betreffend dem Guideline Update Herzinsuffizienz ist die Klasse I A Indikation für SGLT2 bei Patienten mit mild reduzierter oder normaler LVEF ist im klinischen Alltag hochrelevant. Die Endokarditis Guidelines haben Einfluss hinsichtlich der vermehrt angezeigten Verwendung von CT und PET Imaging betreffend Endokarditisnachweis, klaren Kriterien betreffend dem optimalen Zeitpunkt einer chirurgischen Sanierung und hilfreiche Angaben bei wem und wie Endokarditisprophylaxe durchzuführen ist. Bei den Kardiomyopathie Guidelines sind die Angaben hinsichtlich klinischer, genetischer und bildgebnerischer Phänotypisierung äusserst hilfreich.

? Ihre persönlichen Highlights des diesjährigen ESC-Kongresses 2023?

Dass zwei junge in der Schweiz tätige, angehende Kardiologen je eine Fast Track Publikation im European Heart Journal (Dr. Florian A. Wenzl, Zentrum für Molekulare Kardiologie, Zürich) und Journal of the American College of Cardiology (Dr. Flavio Bicciré, Inselspital) publiziert und zeitgleich am ESC präsentiert haben in den Themenbereichen kardiogener Schock und Plaqueregression.

Eleonore E. Droux

Vorhofflimmern diagnostiziert wird.

Zusätzliche Methoden werden notwendig sein, um das Schlaganfall-Risiko bei Patienten mit seltenen atrialen Arrhythmien wie AHRE abzuschätzen.

Kommentar: Die erhöhten Blutungen unter Antikoagulationstherapie konnten erwartet werden. Die niedrige Schlaganfallrate mit und ohne Antikoagulation war unerwartet. Die Ergebnisse von NOAH-AFNET 6 legen eindeutig nahe, dass vor der Einleitung einer oralen Antikoagulation eine EKG-Dokumentation von Vorhofflimmern verlangt werden muss. Weitere Forschung ist erforderlich, um das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit sehr seltenen und kurzen Vorhoffarrhythmien besser zu verstehen.

Literatur: Kirchhof P, et al. Anticoagulation with edoxaban in patients with atrial high rate episodes. N Engl J Med. 25 August 2023. doi:10.1056/NEJMoa2303062.

COP-AF-Studie

Colchicin zur Prävention perioperativen Vorhofflimmern nach grosser Thorax-Chirurgie

Perioperatives Vorhofflimmern und Myokardschäden nach nicht herzchirurgischen Eingriffen (MINS): prognostisch wichtige ungünstige Ergebnisse nach grossen thoraxchirurgischen Eingriffen. Colchicin ist ein entzündungshemmendes Medikament. Es reduzierte das Risiko von perioperativem Vorhofflimmern in kleinen herzchirurgischen Studien und reduzierte schwere kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (LoDoCo2, COLCOT) stellte **Prof. David Conen**, Hamilton Canada, fest. Das Studienziel war es, den Effekt von oralem Colchicin auf das Auftreten von klinisch wichtigem perioperativem Vorhofflimmern und MINS bei Patienten zu untersuchen, die sich einer grossen nicht-kardialen chirurgischen Operation unterzogen. Ko-primäre Outcomes waren klinisch wichtiges Vorhofflimmern (Vorhofflimmern wegen



Prof. Conen

Angina, Herzinsuffizienz oder symptomatischer Hypotonie oder welches eine Behandlung mit einem Rate-kontrollierenden Medikament, einem antiarrhythmischen Medikament oder elektrische Kardioversion erforderte) und MINS (Myokardinfarkt oder erhöhtes postoperatives Troponin welches als Folge eines Myokardinfarkts beurteilt wurde).

An der Studie nahmen 3.209 Patienten aus 45 Einrichtungen in 11 Ländern teil. Das Durchschnittsalter betrug 68 Jahre und 48,4 % der Patienten waren Frauen. Klinisch bedeutsames Vorhofflimmern trat bei 103 von 1 608 (6,4 %) Patienten auf, die Colchicin erhielten, und bei 120 von 1 601 (7,5 %) Patienten, die Placebo erhielten. Dies ent-

spricht einer Hazard Ratio (HR) von 0,85 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,65 bis 1,10) und einer absoluten Risikoreduktion (ARR) von 1,1 % (95 % CI -0,7 bis 2,8, p=0,22). MINS trat bei 295 (18,3 %) Patienten auf, die Colchicin erhielten, und bei 325 (20,3 %) Patienten, die Placebo erhielten, HR 0,89 (95 % CI 0,76 bis 1,05) und ARR 2,0 % (95 % CI -0,8 bis 4,7, p=0,16).

Die Resultate ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei den wichtigsten sekundären Endpunkten, einschliesslich der Gesamtmortalität, der nicht tödlichen MINS und des nicht tödlichen Schlaganfalls, HR 0,88 (95% CI 0,75 bis 1,03); das Komposit aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und nicht tödlichem Schlaganfall wurde trotz einer HR von 0,67 (95% CI 0,39 bis 1,17) nicht signifikant gesenkt; dies gilt auch für MINS, HR 0,90 (95% CI 0,76 bis 1,06); und für MI, HR 0,86 (95% CI 0,41 bis 1,81). Was die Sicherheit betrifft, so trat der komposite Endpunkt Sepsis oder Infektion bei 103 (6,4 %) Patienten in der Colchicin-Gruppe und 83 (5,2 %) Patienten in der Placebo-Gruppe auf (HR 1,24; 95 % KI 0,93 bis 1,66). Colchicin erhöhte die Inzidenz nicht-infektiöser Diarrhöe. Diese Episoden waren aber nur vorübergehend und gutartig.

Fazit: Bei Patienten, die sich einer grossen nichtkardialen thoraxchirurgischen Operation unterzogen, reduzierte die Gabe von Colchicin die Inzidenz des Ko-primären Outcomes klinisch bedeutendes Vorhofflimmern und MINS nicht signifikant. Colchicin erhöhte das Risiko für meist benigne nicht infektiöse Diarrhoe. Der ermutigende und konsistente Trend zu weniger kardiovaskulären Ereignissen mit Colchicin erfordert weitere Untersuchung.

Kommentar: Colchicin erhöhte das Risiko einer nicht-infektiösen Diarrhoe. Die Daten deuten indessen darauf hin, dass diese Episoden vorübergehend und gutartig waren. Colchizin ist mit dieser Studie als peri-operativer Schutz vor Vorhofflimmern bei nicht kardialen Operationen eigentlich disqualifiziert. Denn die Operationen (Lungenresektionen) dieser Studien sind mit einem hohen Risiko für Vorhofflimmern verbunden. Bei weniger risikoreichen Operationen wird ein Nutzen von Colchizin noch schwieriger zu finden sein.

Literatur: Conen D et al. Effect of colchicine on perioperative atrial fibrillation and myocardial injury after non-cardiac surgery in patients undergoing major thoracic surgery (COP-AF): an international randomised trial. Lancet 2023;S0140-6736(23)01689-6. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01689-6. Online ahead of print.

WFR

HOT LINE Session 8

Die HOT LINE 8 umfasste mit Studien zum proaktiven Screening (RED-CVD), zur Vorbeugung der kontrastmittelinduzierten Nephropathie (NITRATE-CIN), der Wirksamkeit von Dapagliflozin bei hypovolämischer, akuter dekompensierter Herzinsuffizienz (DICTATE-AHF) und neuen Ansätzen zur Diurese bei akuter Herzinsuffizienz (AHF und PUSH) viele klinische Denkanstöße.

RED-CVD Reducing Early Diagnosis of Cardiovascular Disease

RED-CVD ist eine diagnostische randomisierte Studie, die den Nutzen eines Screening-Tools für mehrere kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit COPD oder Diabetes



Dr. Groenewegen

Typ 2 untersuchte, so **Dr. Amy Groenewegen** (University Medical Center Utrecht, Utrecht, Niederlande).

RED-CVD war eine Cluster-randomisierte Studie, die die Fähigkeit einer schrittweisen Diagnosestrategie zur Identifizierung von koronarer Herzkrankheit (KHK), Vorhofflimmern (AF) und HF bei 1216 Patienten mit Typ-2-Diabetes (T2DM) oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) untersuchte. Bei der in 25 Primärversorgungspraxen durchgeführten Studie wurden die Patienten randomisiert in eine Interventions- oder eine Kontrollgruppe eingeteilt. Die Intervention umfasste einen Fragebogen zu Risikofaktoren und Symptomen vor einem Routinebesuch, dann, falls erforderlich, eine von einer Pflegefachfrau geleitete körperliche Untersuchung mit Schwerpunkt auf Anzeichen von HF. Es wurde ein 12-Kanal-EKG und NT-proBNP-Messungen durchgeführt. Eine Überweisung an einen Kardiologen oder eine Echokardiographie, wurde veranlasst, falls der Hausarzt dies für erforderlich hielt. Insgesamt wurde bei 8,0 % der Patienten in der Interventionsgruppe und bei 3,2 % in der Kontrollgruppe mindestens eine der Krankheiten HF, Vorhofflimmern oder KHK neu diagnostiziert (bereinigte Odds Ratio 2,83; 95 % KI 1,62 bis 4,95), am häufigsten war HF (4,5 % gegenüber 1,5 %), gefolgt von KHK (2,6 % gegenüber 1,4 %) und Vorhofflimmern (2,1 % gegenüber 1,0 %). Dr. Groenewegen stellte abschliessend fest: "Da es in der Bevölkerung so viele Erwachsene mit COPD oder T2DM gibt, könnte dieser Ansatz bei einer breiten Anwendung zu Zehntausenden neuer Diagnosen führen."

Fazit: Mit der neuen Diagnosestrategie der RED-CVD-Studie hat sich die Zahl der Neudiagnosen von HF, Vorhofflimmern und KHK bei Patienten mit T2D und/oder COPD in der Primärversorgung mehr als verdoppelt. "Es ist ein einfach zu implementierendes Instrument. Es kann von Ärzten bei Routinebesuchen durchgeführt werden. Alle Komponenten sind in der Primärversorgung verfügbar, es ist relativ kostengünstig und eignet sich für die direkte praktische Umsetzung", so die Referentin Amy Groenewegen.

Kommentar: COPD und Diabetes treten häufig miteinander auf. Diabetes kann den Verlauf einer COPD ungünstig beeinflussen. Diabetes erhöht das Risiko für Infektionen, was die Gefahr einer akuten Verschlechterung der COPD erhöht. RED-CVD zeigt die Bedeutung einer frühen Diagnose-Strategie bei beiden Erkrankungen und ihre günstigen Auswirkungen.

Quelle: Diagnostic tool doubles cardiovascular diagnoses in patients with COPD or diabetes präsentiert von Dr Amy Groenewegen an einer Hot Line Session am ESC Congress 28.9.2023

NITRATE-CIN

Die NITRATE-CIN Studie untersuchte den Effekt von anorganischem Nitrat auf eine Kontrast-induzierte Nephropathie bei Patienten, die sich einer koronaren Angiographie unterzogen. **Dr. Dan Jones** (Barts Health NHS Trust - London, UK) präsentierte die Studie, in der einmal täglich anorganisches (Kalium) Nitrat im Vergleich zu Placebo (Kaliumchlorid) zur Vorbeugung von Kontrast induzierten Nephropathie (CIN) bei 640 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung untersucht wurde, die zur invasiven Koronarangiographie überwiesen wurden und bei denen das Risiko einer CIN bestand.



Dr. Jones

Der primäre Endpunkt - CIN gemäss den KDIGO-Kriterien (Kidney Disease Improving Global Outcomes) - wurde durch die Behandlung mit anorganischem Nitrat signifikant reduziert (9,1 % gegenüber 30,5 %; $p < 0,001$). Auch die sekundären Ergebnisse wurden verbessert, mit einer geringeren Rate an prozeduralen Myokardinfarkten (2,7 % gegenüber 12,5 %; $p = 0,003$), einer verbesserten 3-Monats-Nierenfunktion (Veränderung der eGFR zwischen den Gruppen 5,17; IQR 3,94-7,39) und einer geringeren Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen nach einem Jahr (9,1 % gegenüber 18,1 %; $p = 0,001$) im Vergleich zu Placebo.

Kommentar: Der Referent kommentierte seine Ausführungen wie folgt: "Diese Ergebnisse könnten wichtige Auswirkungen auf die Gesundheitssysteme haben, da sie die Belastung durch CIN und die damit verbundenen verlängerten Einweisungen, Dialysen und erheblichen Kosten verringern. Um diese Ergebnisse zu bestätigen, sind weitere Studien erforderlich, die auf unerwünschte kardiale Ereignisse ausgerichtet sind."

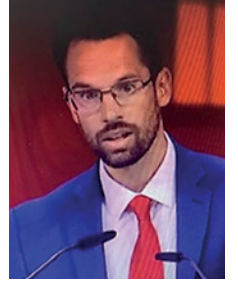
Quelle: Prevention of contrast-induced nephropathy (CIN), the NITRATE-CIN trial präsentiert von Dr. Dan Jones an einer Hot Line Session am ESC Congress 28.9.2023.

DICTATE AHF

Die DICTATE-AHF-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Dapagliflozin, welches innerhalb von 24 Stunden nach Spitaleinlieferung bei 240 Patienten mit

hypervolämischer akuter dekompensierter Herzinsuffizienz verabreicht wurde, wie **Prof. Zachary Cox** (Lipscomb University College of Pharmacy - Nashville, USA) erläuterte.

Der primäre Studien-Endpunkt war die diuretische Effizienz, ausgedrückt als kumulative Gewichtsveränderung pro kumulativer Diuretika-Dosis (intravenös und oral) bis Tag 5 oder bis zur Entlassung, falls diese früher erfolgte. Nach Anpassung an das Ausgangsgewicht betrug die OR für die diuretische Effizienz mit Dapagliflozin im Vergleich zur strukturierten üblichen Behandlung 0,65 (95% CI 0,41 bis 1,01; $p = 0,06$). Bei den sekundären Endpunkten, d. h. der Verschlechterung der HF im Krankenhaus und der 30-tägigen Wiederaufnahme aus HF- oder diabetesbedingten Gründen, gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen, und auch bei der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen gab es keine Unterschiede. Bei den exploratorischen Endpunkten erhöhte Dapagliflozin signifikant sowohl die 24-Stunden-Natriurese ($p = 0,025$) als auch die 24-Stunden-Harnausscheidung ($p = 0,005$) und verkürzte sowohl die Zeit bis zum Abschluss einer IV-Diuretika-Therapie ($p = 0,006$) als auch die Zeit bis zur Krankenhausentlassung ($p = 0,007$). "Obwohl unsere Studie für ihren primären Endpunkt keine statistische Signifikanz aufwies", erklärt Prof. Cox, "unterstützt die Gesamtheit der Daten die frühzeitige Einleitung von Dapagliflozin, um die Entstauung zu erleichtern und gleichzeitig die leitliniengerechte medizinische Therapie schnell und sicher zu optimieren."



Prof. Cox

Fazit: Dapagliflozin hatte ein starkes Signal zur Verbesserung der diuretischen Effizienz, welches unterstützt wurde durch erhöhte Natriurese und Diurese mit IV-Furosemid, durch verringerte Gesamtdosis und Dauer der erforderlichen Schleifendiuretika und verkürzter Zeit bis zur Krankenhausentlassung.

Die Gesamtheit der DICTATE-AHF-Daten unterstützt die frühe Einleitung von Dapagliflozin bei AHF, um eine sichere Entstauung und Optimierung der Leitlinien-gerechten medizinischen Therapie.

Quelle: Dictate -AHF präsentiert von Dr. Zachary Cox in einer Hot Line Session am ESC 28.9. 2023

PUSH-AHF

Die Studie zum pragmatischen Behandlungsalgorithmus auf der Basis von Natrium im Urin bei akuter Herzinsuffizienz wurde von **Dr. Jozine Ter Maaten** (University Medical Centre Groningen - Groningen, Niederlande) präsentiert.



Dr. Ter Maaten

"Die PUSH-AHF-Studie liefert den ersten randomisierten Beweis für die Unterstützung des Natriurese-geleiteten Behandlungsansatzes, der in den ESC-Leitlinien für HF empfohlen wird", so die Referentin. Insgesamt wurden 310 Patienten mit akuter HF, die IV-Schleifendiuretika benötigten, anhand elektronischer Krankenakten randomisiert und entweder einer Natriurese-gesteuerten Diuretikatherapie oder der Standardbehandlung zugewiesen. In der Natriurese-gesteuerten Gruppe wurde der Natriumspiegel im Spot-Urin in verschiedenen Intervallen nach Beginn der intravenösen Schleifendiuretika-Therapie bestimmt und nach einem vorgegebenen stufenweisen Ansatz intensiviert, wenn der Natriumspiegel im Spot-Urin < 70 mmol und/oder die Diurese < 150 ml/Stunde betrug. Die Natriurese war in den ersten 24 Stunden in der Natriurese-geleiteten Gruppe signifikant höher als in der Gruppe mit Standardbehandlung ($p = 0,0061$). Der kombinierte Endpunkt der Gesamtmortalität oder der ersten HF-Rehospitalisierung nach 180 Tagen trat jedoch in beiden Gruppen in ähnlichem Masse auf (31 %) ($p = 0,6980$). Dr. ter Maaten folgerte zum Schluss: «Obwohl das klinische Ergebnis nach 180 Tagen bei dieser relativ kleinen Stichproben-grösse nicht beeinflusst wurde, war die Strategie sicher und führte im Vergleich zur Standardbehandlung nicht zu signifikanten Nieren- oder Elektrolytstörungen. Kliniker sollten eine Natriurese-gesteuerte Diuretikatherapie als ersten Schritt zu einem personalisierten Behandlungsansatz bei Patienten mit akuter HF in Betracht ziehen, um die Entstauung zu verbessern».

Fazit: PUSH-AHF fand, dass ein pragmatischer Natriurese-geleiteter diuretischer Ansatz zur Behandlung von Patienten mit akuter Herzinsuffizienz die 24 Stunden Natriurese signifikant verbesserte, ohne die Gesamtmortalität oder die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz signifikant zu beeinflussen

Quelle: PUSH-AHF präsentiert von Dr. Jozine ter Maaten in einer Hot Line Session am ESC Congress 28.9.2023

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Jan Steffel



? Welche neuen Studienergebnisse, die am ESC präsentiert wurden, haben Sie besonders interessiert? Welche haben Ihre Erwartungen bestätigt, welche waren enttäuschend?

Natürlich waren die Hotlines wieder ein Highlight. Für mich als Elektrophysiologen war vor allen Dingen die CASTLE-HTx Studie hoch interessant, da sie gezeigt hat, dass man bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern mittels Ablation nicht nur die Symptomatik, sondern auch die Prognose positiv beeinflussen kann. Ob der Effekt tatsächlich in der Grössenordnung auftritt ist dabei in meinen Augen sekundär; die Hauptaussage ist der "proof of principle", dass mit einer Ablation nicht nur eine sehr gute Symptomkontrolle, sondern auch ein prognostischer Benefit erzielt werden kann.

Eher enttäuschend hingegen waren die Ergebnisse der ADVENT Studie, der ersten randomisierten Studie mit der neuen "Pulsed Field Ablation". Hier waren weder Effizienz noch Sicherheit besser, als mit der Standardablationstechnik (Radiofrequenz oder Cryo). Die Studie zeigt jedoch auch eindrücklich, dass der Eingriff der Lungenvenenisolation in geübten Händen sehr effektiv und sicher durchgeführt werden kann - das ist die gute Nachricht. Weitere Studien werden zeigen müssen, ob bei anderen Patientengruppen (persistierendes Vorhofflimmern, Substratmodifikation) ein zusätzlicher Benefit erreicht werden kann, was ich eigentlich erwarten würde.

? Was sind die derzeit interessantesten medikamentösen Innovationen?
Die Erfolgsgeschichte der SGLT-2 Inhibitoren ist schon wirklich sehr eindrucksvoll. Und es kommen ständig neue Studien in neuen Indikationen, die zeigen, welche weiteren Patientengruppen profitieren können. Darüber hinaus sehen wir für den Einsatz

der GLP-1 Rezeptoragonisten ein riesiges Potential hinsichtlich Gewichtsreduktion, das könnte einen gewaltigen "downstream" Effekt auf eine Vielzahl kardiovaskulärer Erkrankungen haben.

? Werden Sie Aspirin nach der DAPT Phase in PCI eliminieren?

Nein. Das hat sowohl die STOPDAPT-3 Studie gezeigt, und das haben wir ja auch schon im Rahmen der Triple Therapie Studien mit den NOACs gesehen. Selbst in letzterem Setting ist es je nach Patientenpopulation sinnvoll, eine Triple Therapie für 1-4 Wochen durchzuführen.

? Was halten Sie von Antikoagulation bei Abwesenheit von Vorhofflimmern?

Der reine Nachweis von atrialen high-rate Episoden sollte - Stand heute - keine OAK nach sich ziehen, das hat die NOAH Studie gezeigt. Aber, und das ist ganz wichtig: Hier geht es um asymptomatische Patienten! Wenn man einen symptomatischen Patienten hat, welcher z.B. mittels seiner Smartwatch in einer symptomatischen Phase ein Vorhofflimmern aufzeichnet, kann und sollte das als klinisches Vorhofflimmern betrachtet und behandelt werden.

? Welche der neu vorgestellten ESC Guidelines werden Einfluss auf Ihre Praxistätigkeit haben?

Herzinsuffizienz Update und Kardiomyopathien.

? Ihre persönlichen Highlights vom diesjährigen ESC-Kongress 2023?

Die Begegnungen und der Austausch mit Kolleginnen und Kollegen, sowohl beim Kongress als auch ausserhalb. Ist sehr schön und bereichernd, sich wieder persönlich zu sehen!

▼ Eleonore E. Droux

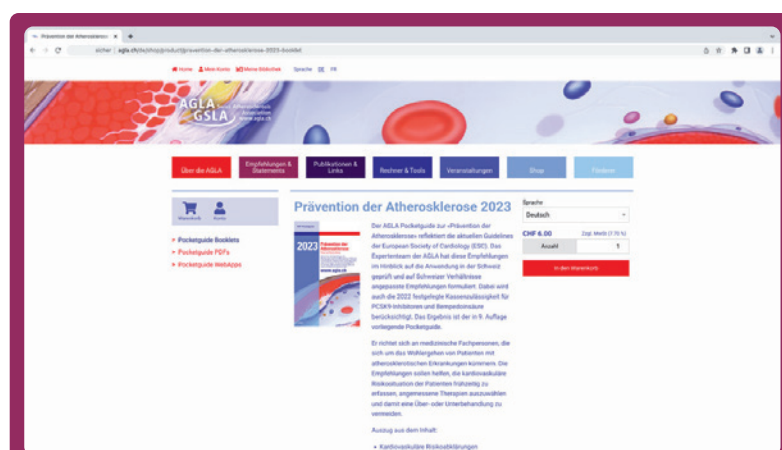
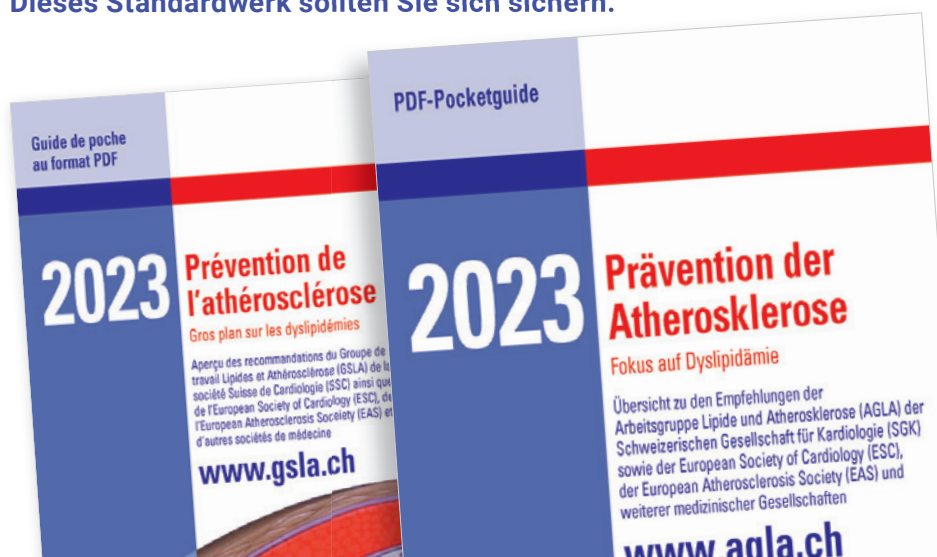
Ab sofort erhältlich!

AGLA Swiss Atherosclerosis Association
GSLA Association
www.agla.ch

AGLA Pocketguide «Prävention der Atherosklerose» 2023

Nach nur einem Jahr ist bereits die neunte, aktualisierte Auflage des AGLA Pocketguide «Prävention und Atherosklerose» erschienen. Sie berücksichtigt in ihren klinischen Pfaden für das Management von Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko sowie Familiärer Hypercholesterinämie die neuen Limitationen des Bundesamts für Gesundheit BAG.

Dieses Standardwerk sollten Sie sich sichern.



Bestellen Sie Ihr Exemplar auf der Website der AGLA
www.agla.ch/shop

Arbeitsgruppe für Lipide und Atherosklerose (AGLA)
Geschäftsstelle AGLA, c/o Medworld AG, Sennweidstrasse 46,
T 041 748 23 00, info@medworld.ch

HOT LINE Session 9

Die Hot Line Session 9 rundete mit den Studien RIGHT, die eine niedrig dosierte Antikoagulation nach PCI untersuchte, der Studie ONCO DVT, die zwei Dosierungen von Edoxaban bei DVT bei Patienten mit aktivem Krebs verglich und einer Meta-Analyse aus den Studien DARE-19, RECOVERY und ACTIV-4a, die die SGLT2-Inhibition bei COVID-19 untersuchte, ein breites Spektrum der Kardiologie mit einem letzten Höhepunkt der Präsentationen am ESC 2023 ab.

RIGHT-Studie

In der RIGHT Studie wurde untersucht, ob eine niedrig dosierte postprozedurale Antikoagulation (PPA), die häufig nach primären perkutanen Koronarinterventionen bei STEMI eingesetzt wird, mit besseren Ergebnissen verbunden ist, erläuterte **Dr. Yan Yan**, Anzhen Hospital Beijing,



Dr. Yan

Die Studie wurde zwischen zwei Forschungsgruppen, CRETAE aus China und ACTION aus Frankreich durchgeführt. Jedes teilnehmende chinesische Zentrum wählte eines von drei PPA-Schemata aus (Enoxaparin 40 mg/Tag SC, unfraktioniertes Heparin 10 Einheiten/kg/Stunde IV, angepasst, um die aktivierte Gerinnungszeit zwischen 150 und 220 Sekunden aufrechtzuerhalten oder Bivalirudin 0,2 mg/kg/Stunde IV). Insgesamt wurden 2989 Patienten mit niedrigem bis mittlerem Risiko randomisiert und erhielten für mindestens 48 Stunden entweder niedrig dosiertes PPA oder ein entsprechendes Placebo.

Eine Überlegenheit von PPA gegenüber Placebo in Bezug auf den primären Wirksamkeitseindpunkt, d. h. Tod insgesamt, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall, definitive Stentthrombose oder dringende Revaskularisierung innerhalb von 30 Tagen, wurde nicht beobachtet (Hazard Ratio [HR] 1,00; 95% CI 0,63 bis 1,57). Allerdings wurde eine signifikante Interaktion zwischen der Art des Antikoagulans und Placebo zugunsten von Enoxaparin festgestellt (Enoxaparin: HR 0,46; 95% CI 0,22 bis 0,98; unfraktioniertes Heparin: HR 3,71; 95% CI 1,03 bis 13,28; Bivalirudin: HR 1,24; 95% CI 0,60 bis 2,59, p für Interaktion=0,015), was weitere Untersuchungen rechtfertigt. Es gab weder insgesamt noch in einer der drei Antikoagulanzen-Gruppen eine übermäßige Anzahl schwerer Blutungen.

Fazit: Die Ergebnisse der RIGHT-Studie deuten darauf hin, dass die Antikoagulation nach einer primären PCI bei STEMI sicher ist, aber offenbar keine ischämischen Ereignisse in einer Population mit niedrigem bis mittlerem Risiko reduziert. Ob die Antikoagulation mit Enoxaparin nach einer primären PCI-Vorteile bringt, muss noch weiter abgeklärt werden.

Literatur: Prolongation of anticoagulation after Primary PCI präsentiert von Dr. Yan Yan, ESC Congress 29.8.2023.

ONCO DVT

Die ONCO-DVT Studie, die von **Dr. Yugo Yamashita**, Kyoto University Graduate School of medicine, Kyoto) präsentiert wurde, verglich bei 604 Patienten mit aktiver Krebserkrankung zwei verschiedene Behandlungsdauern mit Edoxaban (12 Monate vs. 3 Monate) bei isolierter distaler tiefer Venenthrombose.



Dr. Yamashita

Der primäre Endpunkt einer symptomatischen rezidivierenden venösen Thromboembolie (VTE) oder eines VTE-bedingten Todesfalls trat nach 12 Monaten bei 1.0% der Patienten in der Gruppe mit 12monatiger Edoxaban-Therapie vs. 7.2% in der 3 Monate-Gruppe (Odds Ratio 0.13 95%KI 0.03 bis 9.44). Schwere Blutungen traten bei 9.5% in der 12 Monate-Gruppe auf und in 7.2% in der 3-Monate-Gruppe auf (OR 1.34; 95% KI 0.75 bis 2.41). Präspezifizierte Untergruppenanalysen nach Alter, Körpergewicht und Nierenfunktion hatten keinen Einfluss auf die Schätzung des primären Endpunkts

Fazit: Bei Krebspatienten mit isolierter distaler TVT war eine 12-monatige Edoxaban-Behandlung einer 3-monatigen überlegen, was das Gesamtergebnis einer symptomatischen, rezidivierenden VTE oder eines VTE-bedingten Todes betrifft.

Kommentar: ONCO-DVT ist die erste randomisierte Studie, die die Überlegenheit einer

längeren gegenüber einer kürzeren Dauer der Antikoagulation zur Verringerung thrombotischer Ereignisse bei Krebspatienten mit isolierter distaler TVT zeigt. Diese Ergebnisse sollten die gängige Praxis in der Kardio-Onkologie verändern und Eingang in die Leitlinien finden, so der Referent.

Literatur: Onco DVT Study; Optimal duration of anticoagulation therapy for isolated distal deep vein thrombosis in patients with cancer präsentiert von Dr. Y. Yamashita, Kyoto am ESC Congress 2.8. 2023.

Prospektive Metaanalyse der Studien DARE-19, RECOVERY und ACTIV-4A

Zum Schluss präsentierte **Prof. Mikhail Kosiborod** (Saint Luke's Mid America Heart Institute, Kansas City, USA) eine prospektive Meta-Analyse, bei der aggregierte Daten aus drei randomisierten kontrollierten Studien (DARE-19, RECOVERY und ACTIV-4A) verwendet



Prof. Kosiborod

wurden, um SGLT2-Inhibitoren bei 6 096 Patienten zu bewerten, die mit COVID-19 hospitalisiert wurden. 3025 Patienten erhielten einen SGLT2-Inhibitor und 3071 die übliche Behandlung allein.

Der primäre Endpunkt, die Gesamtmortalität nach 28-Tagen, trat bei 351 auf SGLT2-Hemmer randomisierte Patienten und bei 382 Patienten, die auf die übliche Behandlung oder Placebo randomisiert wurden (OR 0,93; 95 % CI 0,79 bis 1,08; p=0,33). Es gab keine Hinweise auf einen Nutzen für andere Wirksamkeitsnachweise, einschliesslich der 90-Tage-Gesamtmortalität, des Fortschreitens einer akuten Nierenschädigung oder des Fortschreitens einer invasiven mechanischen Beatmung, extrakorporalen Membranoxygenierung oder des Todes. Die Inzidenz der gemeldeten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Obwohl diese Ergebnisse den Einsatz von SGLT2-Inhibitoren als Standardbehandlung in diesem klinischen Umfeld nicht unterstützen, kommentiert Prof. Kosiborod, dass ein routinemässiges Absetzen der SGLT2-Inhibitoren während einer akuten Erkrankung bei Patienten, die sie für andere Indikationen wie Herzinsuffizienz, chronische Nierenerkrankung oder Typ-2-Diabetes erhalten, nicht gerechtfertigt zu sein scheint.

Fazit: Die Resultate dieser Meta-Analyse bestätigen frühere Befunde und bieten die Gewissheit, dass die SGLT-2-Hemmung bei Patienten, die wegen COVID-19 ins Krankenhaus eingeliefert werden, sicher angewendet werden kann. Sie zeigen indessen, dass SGLT2-Inhibitoren keine effektive Behandlung für COVID-19 sind. Das routinemässige Absetzen während der akuten Erkrankung bei Patienten, die SGLT2-Inhibitoren für andere Indikationen wie Herzinsuffizienz, chronisches Nierenversagen oder Typ 2 Diabetes erhalten, scheint aber nicht gerechtfertigt zu sein.

Literatur: Prospective Meta-Analysis of SGLT2 Inhibitor Randomized Trials in COVID-19 präsentiert von Dr. M Kosiborod, Kansas City ESC Congress 29.8.2023.

gnifikant verbesserte, ohne die Gesamtmortalität oder die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz signifikant zu beeinflussen

Literatur: Prospective Meta-Analysis of SGLT2 Inhibitor Randomized Trials in COVID-19 präsentiert von Dr. M Kosiborod, Kansas City ESC Congress 29.8.2023.

Literatur: Prospective Meta-Analysis of SGLT2 Inhibitor Randomized Trials in COVID-19 präsentiert von Dr. M Kosiborod, Kansas City ESC Congress 29.8.2023.

▼ WFR



Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Laurent Haegeli



? Welche neuen Studienergebnisse, die am ESC präsentiert wurden, haben Sie besonders interessiert? Welche haben Ihre Erwartungen bestätigt, welche waren enttäuschend?

Die Resultate der CASTLE-HTx Trial haben mich in Ihrer Deutlichkeit überrascht. Patienten mit end-stage HF und Vorhofflimmern, welche für eine Herztransplantation qualifizierten, hatten ein signifikant besseres Outcome (HR 0.24) nach Katheterablation in Bezug auf Mortalität und Notwendigkeit für eine dringliche Transplantation oder Implantation eines LVAD (8.2% versus 29.9%). Der Unterschied war so gross, dass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde. Nach der FRAIL AF kann ein Wechsel ohne Grund von einem Vitamin-K-Antagonisten auf NOAC bei gebrechlichen (frail) älteren Patienten (>= 75 Jahre) mit Vorhofflimmern nicht empfohlen werden, da Blutungskomplikationen in der NOAC Gruppe vermehrt auftraten, ohne Reduktion der Thromboembolien. Never change a winning team.

? Was sind die derzeit interessantesten medikamentösen Innovationen?

Grosse Beachtung fand Semaglutid, welches bei Patienten mit HFpEF (Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer Pumpfunktion) und Adipositas (BMI >= 30) neben einer Gewichtsreduktion auch zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Reduktion der HF Symptome führt.

? Werden Sie Aspirin nach der DAPT Phase in PCI eliminieren?

Gemäss STOPDAPT-3 bleibt Aspirin bzw. DAPT auch bei der neuen Generation der DES Standard nach PCI.

? Was halten Sie von Antikoagulation bei Abwesenheit von Vorhofflimmern?

Viele Kardiologen haben bisher Patienten mit kurzzeitigen atrialen Hochfrequenz-Episoden (AHRE, atrial high-rate episodes) in der Device-Abfrage in Analogie zu Vorhofflimmern antikoaguliert. Jetzt zeigte erstmals die NOAH-AFNET-6-Studie bei 2536 Patienten (>= 75 Jahre) mit AHRE >= 6 Minuten Dauer und einem Risikofaktor (HF, Hypertonie, Diabetes, TIA/CVI, PAVK, >= 75 Jahre), dass eine orale Antikoagulation mit Edoxaban das Risiko für Blutungen signifikant erhöht ohne den Vorteil der Senkung für TIA/CVI. Im klinischen Alltag müssen wir zuerst das Vorhofflimmern im EKG dokumentieren bevor wir eine Antikoagulation beginnen.

? Welche der neu vorgestellten ESC Guidelines werden Einfluss auf Ihre Praxistätigkeit haben?

Die neuen Guidelines über Management von Kardiomyopathien.

? Ihre persönlichen Highlights des diesjährigen ESC-Kongresses 2023?

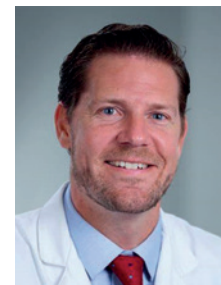
Es war schön, wieder den Austausch mit Kollegen und Freunden ohne COVID-Einschränkungen zu pflegen. Dies zeichnet ein On-Site Meeting aus!

▼ Eleonore E. Droux

HEART-FID

Die intravenöse Gabe von Eisencarboxymaltose kann bei Herzinsuffizienzpatienten zu leichter Verbesserung führen

Ziel der Studie war es, die intravenöse (IV) Eisencarboxymaltose im Vergleich zu Placebo bei ambulanten Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz zu untersuchen, wie **Dr. Robert Mentz** (Duke University Medical Center) erklärte. Ambulante Patienten (N=3065) mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz wurden nach dem Zufallsprinzip zusätzlich zur üblichen Therapie der Herzinsuffizienz mit intravenöser Eisen(III)-Carboxymaltose (n = 1.532) gegenüber Placebo (n = 1.533) während im Median 1.9 Jahren behandelt. Das mittlere Alter der Patienten war 69 Jahre, der Anteil an Frauen 33%. Einschlusskriterien waren Alter >= 18 Jahre, chronische systolische Herzinsuffizienz (LVEF <= 40%), Hämoglobinwert >9,0 g/dL und entweder <13,5 g/dL (bei Frauen) oder <15,0 g/dL (bei Männern), Eisenmangel (Ferritinpiegel <100 ng/ml oder 100-300 ng/ml mit Transferrinsättigung <20%), Krankenhausaufenthalt mit Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 12 Monate oder erhöhter natriuretischer Peptidspiegel.



Dr. Mentz

Wichtige Ergebnisse:

Das primäre Gesamtergebnis (Tod, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz und 6-Minuten-Gehstrecke) wurde durch die intravenöse Gabe von Eisen(III)-Carboxymaltose im Vergleich zu Placebo geringfügig verbessert (p = 0,019; der p-Wert für die Signifikanz wurde auf <0,01 festgelegt). Das Gesamtgewinnverhältnis betrug 1,10 (0,99 bis 1,23). Die Gesamtmortalität betrug 8,6 % mit IV-Eisen(III)-Carboxymaltose vs. 10,3 % mit Placebo. Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz waren 13,3 % unter IV-Eisen(III)-Carboxymaltose vs. 14,8 % unter Placebo. Die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke betrug 8 m mit IV-Eisen(III)-Carboxymaltose vs. 4 m mit Placebo.

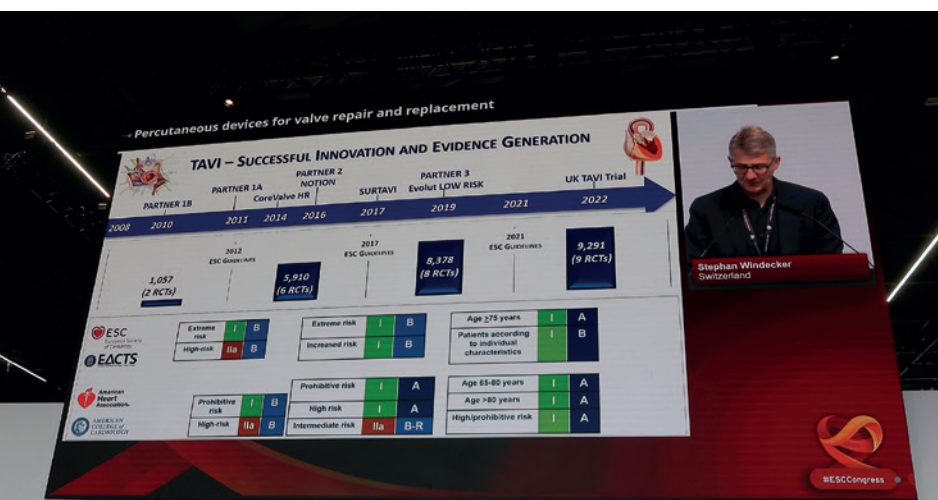
Sekundäre Ergebnisse waren die Zeit bis zum kardiovaskulären Tod oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz. Sie betrug 31,0 % mit IV-Eisen(III)-Carboxymaltose vs. 32,2 % mit Placebo (p = nicht signifikant).

Unter IV Eisen(III)-Carboxymaltose wurden 27% unerwünschte Ereignisse festgestellt vs. 26,2 % unter Placebo.

Fazit: Bei Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz und Eisenmangel war die intravenöse Gabe von Eisen(III)-Carboxymaltose mit einer geringfügigen Verbesserung der kardiovaskulären Ergebnisse im Vergleich zu Placebo verbunden. Die intravenöse Verabreichung von Eisen(III)-Carboxymaltose schien sicher zu sein.

▼ WFR

Literatur: Mentz RJ et al. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. New Engl J Med 26.8. 2023 DOI : 10.1056/NEJMoa2304968



Neue Perspektiven für die Diagnose und Behandlung der hypertrophen Kardiomyopathie



Prof. Michels

Die Lernziele dieses Symposiums sind die Pathophysiologie und die klinische Präsentation der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) zu definieren, geeignete Strategien für die diagnostische Abklärung von Patienten mit HCM zu entwickeln, die Bewertung der neuesten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der kardialen Myosin-Hemmung bei der Behandlung von HCM, so die Vorsitzende des Symposiums **Prof. Michelle Michels**, Rotterdam.

Hypertrophe Kardiomyopathie: das Verständnis der Erkrankung

Donald Teare beschrieb 1937 acht Fälle von asymmetrischer Hypertrophie oder muskulärem Hamartom des Herzens. Sieben dieser Fälle führten bei jungen Erwachsenen zum plötzlichen Tod. Das pathologische Bild ist das einer bizarren und desorganisierten Anordnung der Muskelbündel in Verbindung mit einer Hypertrophie einzelner Muskelfasern und ihrer Kerne, so **Prof. Perry Mark Elliott**, London.



Prof. Elliott

Die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Wanddicke des linken Ventrikels, die sich nicht allein durch abnormale Belastungsbedingungen erklären lässt. Bei Erwachsenen beträgt die Wanddicke ≥ 15 mm in einem oder mehreren linksventrikulären Segmenten. Bei Kindern ist die Wanddicke mehr als zwei Standardabweichungen über dem vorausgesagten Mittel (z -Score > 2). Bislang wurden neun Gene definitiv mit der HCM in Verbindung gebracht. Bis zu 60 % der Patienten, die die HCM-Diagnosekriterien erfüllen, weisen bei einem Gentest eine pathogene Sarkomer-Mutation auf. Der Referent schloss mit einem Ausblick auf die Zukunft der Behandlung. Diese umfasst

- ▶ neue Pharmakotherapien (Mavacamten, Perhexiline, Trimetazidin, Ranolazin, Electazin, N-Acetylcystein, ARBs, Aldosteron-Antagonisten, Statine),
- ▶ neue Prozeduren (chirurgische Neuausrichtung des Papillarmuskels, Entfernung der Chordae und Reparatur der Mitralklappe, Apikale Myektomie, Transkatheter-Reparatur der Mitralklappe, Radiofrequenz-Septalablation, Septalablation mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall),
- ▶ Gen-basierte Therapien (Allel-spezifisches Gensequenzierung, embryonale Genreparatur mit CRISPR/Cas9).

Diagnose der hypertrophen Kardiomyopathie: Was ein Kardiologe wissen muss

Die Prävalenz diagnostizierter HCM betrug in Deutschland im Jahre 2015 4000 von 5'490'810 Patienten (0.07%; 1:1'372). Das Durchschnittsalter war 63 ± 17 Jahre, 2'586 (65%) waren Männer, stellte **Prof. Ales Linhart**, Prag, fest.

Der Referent teilte die Diagnose in 5 Schritte ein.

Schritt 1: Hypertrophie

Start mit Elektrokardiogramm, gefolgt von Echokardiographie und kardiale Magnetresonanztomographie. Basierend auf den Guidelines ist eine Wandverdickung von mindestens 15 mm in Abwesenheit abnormaler Belastungsbedingungen ausreichend für die

Diagnose einer hypertrophen Kardiomyopathie.

Schritt 2: Obstruktive Kardiomyopathie

Die klassische Ursache der Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts ist ein verdicktes intraventrikuläres Septum und die abnorme Bewegung der Mitralklappe. Dies ist der Hauptmechanismus der schwächenden Symptome bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie. Unter Valsalva-Manöver und/oder mittels Stressecho nach physischer Belastung wird die Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt verstärkt und ermöglicht dadurch die korrekte Einteilung der hypertrophen Kardiomyopathie. 37% der Patienten haben eine Obstruktion im Ruhezustand, bei weiteren 33% kann eine Obstruktion nach adäquater Provokation nachgewiesen werden.

Schritt 3: Differentialdiagnose

Assoziierte extrakardiale Beteiligungen sind die geistige Retardation (mitochondrial, Morbus Danon, Noonan-Syndrom), die sensorineurale Taubheit (mitochondrial, Friedreich's Ataxie, Fabry-Krankheit), die Sehbehinderung (Fabry, Danon), die Störungen des Gangbildes (Friedreich's Ataxie), die Neuropathie / neuropathischer Schmerz (Amyloidose, Fabry), die Muskelschwäche (mitochondrial, Glykogenose, Friedreich's Ataxie), sowie Hautveränderungen (Fabry, Hämochromatose) und Nierenbeteiligung (Fabry).

Laborresultate: Zu den Laborresultaten gehören erhöhte CK, Lactat, NT-proBNP, hs-cTn, Myoglobinurie und Serumkreatinin, die Proteinurie, fehlende Enzymaktivität (Fabry, Pompe). Weitere Untersuchungen beinhalten spezifische Marker (Lyso-Gb3 – Fabry), Serum/Urin-Immunität und das Verhältnis der freien Leichtketten im Serum.

Amyloidose: Bei klinischem Verdacht auf Amyloidose (Echo, EKG, CMRI).

Echokardiographie: Untersuchung des Musters und Grades der linksventrikulären Hypertrophie, apikale Schonung, zusätzliche Charakteristika (Herzklappenbeteiligung, Herzbeutelerguss, IAS-Infiltration)

MRI: Hypertrophiemuster, LGE-Verteilung, T1 Mapping

Knochenszintigraphie, Bisphosphonatakkumulierung

Schritt 4: Genetische Untersuchung

- ▶ Autosomal dominant: Sarkomere HCMs, familiäre TTR Amyloidose
- ▶ Autosomal rezessiv: M. Pompe, Friedreich's Ataxie
- ▶ X-chromosomal: M. Fabry, M. Danon
- ▶ Matrilinear: Mitochondriale DNA-Mutationen

Man sollte aber nicht ausser Acht lassen, dass nur etwa 50% der Patienten positiv getestet werden. Viele genetische Mutationen sind nicht mit hypertropher Kardiomyopathie assoziiert. Eine breitere Akzeptanz und der künftige Erfolg von Gentests in der kardiovaskulären Praxis wird von einem standardisierten Ansatz zur Interpretation von Mutationen und der Überbrückung der Kommunikationslücke zwischen Grundlagenwissenschaftlern und Klinikern abhängen.

Schritt 5: Risikobewertung

Bei Patienten mit HCM ist eine erhöhte NT-proBNP-Konzentration oder ein erhöhtes kardiales Troponin ein starker Prädiktor für die Langzeitprognose, insbesondere für HF-bedingten Tod und Transplantation.

Fazit

Frühe Diagnose und Quantifizierung der Hypertrophie: EKG, Echokardiographie, kardiale Magnetresonanztomographie.

Danach Untersuchung der Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts

Es folgt die Differentialdiagnose:

- ▶ Krankheitsbild, Laboruntersuchungen, Bildgebung.

Im nächsten Schritt erfolgt die genetische Testung:

- ▶ Kaskaden-Testung der Familie

Und abschliessend eine Risikobewertung:

- ▶ Bessere Prognose für oHCM-Patienten durch frühzeitige Behandlung. Risikobewertung durch NT-proBNP und kardiales Troponin
- ▶ Bei symptomatischer oHCM: Neue First-in-class Therapie mit Mavacamten, mit einem zielgerichteten Wirkmechanismus

Eine neue Ära für Patienten mit obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie.

Kardiomyopathie ist nicht so verschieden von anderen kardiologischen Krankheiten. Wir

waren während Jahrzehnten auf den plötzlichen Herztod fixiert. Wir sollten aber auf eine Verlangsamung der Progression hinsteuern, so

Prof. Iacopo Olivetto, Florenz.

Aus dem SHaRe Registry (Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry) geht hervor, dass die meisten Patienten mit HCM, eine Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern oder andere Komplikationen mit der Zeit entwickeln werden. Es gilt also das Fortschreiten der Krankheit in einem frühen Stadium zu verhindern. Es gibt 2 Arten wie Herzinsuffizienz auftreten kann, die linksventrikuläre Obstruktion und die Krankheitsprogression zu Fibrose und Endstadium der Erkrankung.



Prof. Olivetto

Die Guidelines haben zum ersten Mal ein Medikament mit dem höchsten Evidenzlevel (A) zur Behandlung des obstruktiven Typs dieser Krankheit eingeführt. Es handelt sich um Mavacamten, für welches es 2 Empfehlungen gibt:

- ▶ Der kardiale Myosin ATPase Inhibitor (Mavacamten) sollte auf die maximal tolerierte Dosierung titriert, unter Überwachung der LVEF mittels Echokardiographie, zusätzlich zu Betablocker (oder, wenn dies nicht möglich ist Verapamil oder Diltiazem), zur Verbesserung der Symptome bei erwachsenen Patienten mit Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts in Ruhe oder mit Provokation, in Betracht gezogen werden (IIa/A).
- ▶ Der kardiale Myosin ATPase Inhibitor (Mavacamten) sollte auf die maximal tolerierte Dosierung titriert, unter Überwachung der LVEF mittels Echokardiographie, als Monotherapie bei symptomatischen erwachsenen Patienten mit Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts in Ruhe oder mit Provokation (nach Belastung oder unter Valsalva-Manöver), bei Intoleranz oder Kontraindikation für Betablocker, Verapamil/Diltiazem in Betracht gezogen werden (IIa/B).

Mavacamten ist das Resultat wissenschaftlicher Grundlagenforschung und Erkenntnisse über die Rolle der Myosinstadien, der Aktivierung von Myosinköpfen und Mutationen in Sarkomergenen. Diese führen zu einem hyperkontraktilen Phänotyp mit den dazugehörigen klinischen Manifestationen bis hin zur ausgeprägten Pathologie. Mavacamten (Camzyos®) ist ein reversibler, allosterischer, selektiver Inhibitor des kardialen Myosins, der die überschüssigen Myosin-Aktin-Querbrückenverbindungen reduziert. Diese führen bei der HCM zur Hyperkontraktilität und zu linksventrikulärer Hypertrophie, einem zentralen Mechanismus in der Pathogenese der HCM. Mavacamten kann die Diastole verbessern, indem es der übermässigen Verfügbarkeit von Myosinköpfen entgegenwirkt, die die Compliance und die Füllung behindern. Es beeinflusst biochemische Prozesse, die die Bildung der Querbrücken verzögern und führt zu Veränderungen in der Ca^{2+} -Sensitivität, die zu einem erhöhten diastolischen Druck führen (Kawas JBC 2017 und Awinda Br J Pharmacol 2020). Mavacamten beeinflusst ferner die strukturelle Umgestaltung (z.B. LVMI und LAVI (Hegde JACC 2021)).

Bei Patienten mit der obstruktiven Form der HCM wird durch Mavacamten eine Reduktion von objektiv messbaren Befunden wie des Gradienten im linksventrikulären Ausflusstrakt oder der NT-proBNP-Konzentration und der kardialen Troponin-Konzentration im Blut erreicht.

Klinische Übersicht über Camzyos® (Mavacamten) bei obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Camzyos® wurden in 2 randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase 3 Studien bei Patienten mit symptomatischer obstruktiver HCM über eine Reihe von NYHA-Klassen untersucht. In EXPLORER-HCM wurde die Wirkung von Camzyos® auf Symptomkontrolle und Belastbarkeit untersucht. VALOR-HCM ermittelte, ob die Gabe von Camzyos® zur maximal verträglichen medikamentösen Therapie bei Patienten mit schwer symptomatischer obstruktiver HCM eine so weitgehende Besserung bewirken würde, dass sie die Kriterien der Leitlinien für eine Septumreduktionstherapie nicht mehr erfüllen.

EXPLORER-HCM

EXPLORER-HCM war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie zur Evaluation von Camzyos® (Mavacamten, MYK-461) bei Erwachsenen mit symptomatischer obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie mit einem LVOT-Gradienten von 50 mmHg oder mehr und Symptomen der NYHA-Klasse II-III. Sie wurden im Verhältnis 1:1 der Behandlung mit Camzyos® (2.5, 5, 10 oder 15 mg QD) oder Placebo zusätzlich zur maximal verträglichen medikamentösen Therapie über 30 Wochen zugeteilt. Der primäre

Endpunkt war ein Anstieg des maximalen Sauerstoffverbrauchs (VO₂peak) um 1.5ml/kg/min oder mehr und die Verringerung um mindestens eine NYHA-Klasse oder ein Anstieg des VO₂peak um 3.0 ml/kg/min oder mehr ohne Verschlechterung der NYHA-Klasse. Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen des LVOT-Gradienten nach Belastung, des VO₂peak, der NYHA-Klasse, des «Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score» (KCCQ-CSS) und des «Hypertrophic Cardiomyopathy Symptom Questionnaire Shortness of Breath Subscore» (HCMSQ-SoB) untersucht. Camzyos® verbesserte die Symptomkontrolle (NYHA-Klasse) und die körperliche Belastbarkeit gegenüber Placebo signifikant: 37% der Patienten unter Camzyos® erreichten den primären Endpunkt unter Placebo waren es 17% (Behandlungsunterschied 19.4%, 95% KI 8.67 bis 30.13; p=0.0005). Patienten unter Camzyos® hatten eine grössere Reduktion im LVOT-Gradienten nach Belastung (-36mmHg, 95% KI -43, -28; p=0.0001) und eine grössere Zunahme im VO₂peak (+1.4ml/kg pro Min., 0.6-2.1; p=0.0006), sowie einen verbesserten Symptomscore (KCCQ-CSS +9.1, 5.5-12.7; HCMSQ-SoB -1.8, -2.4 bis -1.2; p<0.0001). Die Behandlung mit Camzyos® wurde generell gut vertragen und das Sicherheitsprofil war mit Placebo vergleichbar. Bei der langfristigen Erweiterung dieser Studie (MAVA-LTE) handelt es sich um eine laufende Fünfjahresstudie mit 231 Patienten aus der EXPLORER-HCM. Die Mehrheit (85%) der Patienten erhielt 2.5, 5 oder 10 mg, und die Patienten waren im Durchschnitt 60 Jahre alt, 39% waren Frauen. Vorläufige Daten nach einem Median von 101 Wochen (entspricht einer Exposition von 475 Patientenjahren) zeigen eine anhaltende Reduktion des LVOT-Gradienten in Ruhe von -32,8 mmHg, einen Rückgang des LVOT-Gradienten unter Valsalva, LAVI und NT-proBNP, während sich die durchschnittliche LVEF im Normbereich befand. Auch bei der NYHA-Klasse war eine deutliche Verbesserung zu verzeichnen: 76% der Patienten verbesserten sich um mindestens eine NYHA-Klasse, 10% gar um 2 NYHA Klassen.

VALOR-HCM

Valor-HCM war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie zur Evaluation von Camzyos® bei Erwachsenen mit schwerer symptomatischer obstruktiver medikamentenrefraktärer Kardiomyopathie und NYKA-Klasse III/IV oder Klasse II mit Anstrengungssynkope, welche für eine septale Reduktionstherapie in Frage kamen. Die Patienten mussten einen LVOT-Spitzengradienten ≥50mmHg in Ruhe oder unter Provokation und eine LVEF ≥ 60% haben. Sie mussten innerhalb der letzten 12 Monate für eine SRT überwiesen worden sein oder in einem aktiven Erwägungsprozess sein und gewillt sein sich dem Eingriff zu unterziehen. Primärer zusammengesetzter Endpunkt war die leitliniengerechte Eignung oder der Patientenentscheid für eine septale Reduktionstherapie nach 16 Wochen medikamentöser Behandlung. Leitliniengerechte Eignung für SRT: NYHA-Klasse II mit belastungsinduzierter Synkope oder Prä-Synkope oder NYHA-Klasse III oder IV trotz maximal verträglicher medikamentöser Therapie. Camzyos® reduzierte den Anteil der Patienten, die die Leitlinienkriterien für eine SRT erfüllten oder sich dieser nach 16 Wochen unterzogen im Vergleich zu Placebo signifikant (Behandlungsdifferenz 58.9%, 95% KI 44.0 bis 73.9; p<0.001). Camzyos® war mit einer signifikanten Verbesserung in allen sekundären Endpunkten assoziiert. Der KCCQ-CCS wurde um 9.4 Punkte verbessert (p<0.001), NT-proBNP um 0.33ng/L gesenkt (p<0.001), kardiales Troponin wurde um 0.53ng/L gesenkt (p<0.001). NT-pro-BNP zeigte eine anhaltende Reduktion, die ähnlich war wie in EXPLORER-HCM bei Woche 30. Camzyos® wurde gut vertragen und zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Es gab zwei temporäre Therapieunterbrüche wegen LVEF <50%, aber keine permanenten Therapieabbrüche wegen LVEF ≤30%. In der VALOR-HCM56, Langzeitfortführung der VALOR-HCM Studie mit Mavacamten, die ebenfalls am ESC 2023 vorgestellt wurde, führte die Behandlung mit Mavacamten nach 56 Wochen, respektive 40 Wochen zu einer signifikanten Reduktion der Eignung oder Patientenentscheidung für eine SRT, und zeigte einen Behandlungsnutzen in allen

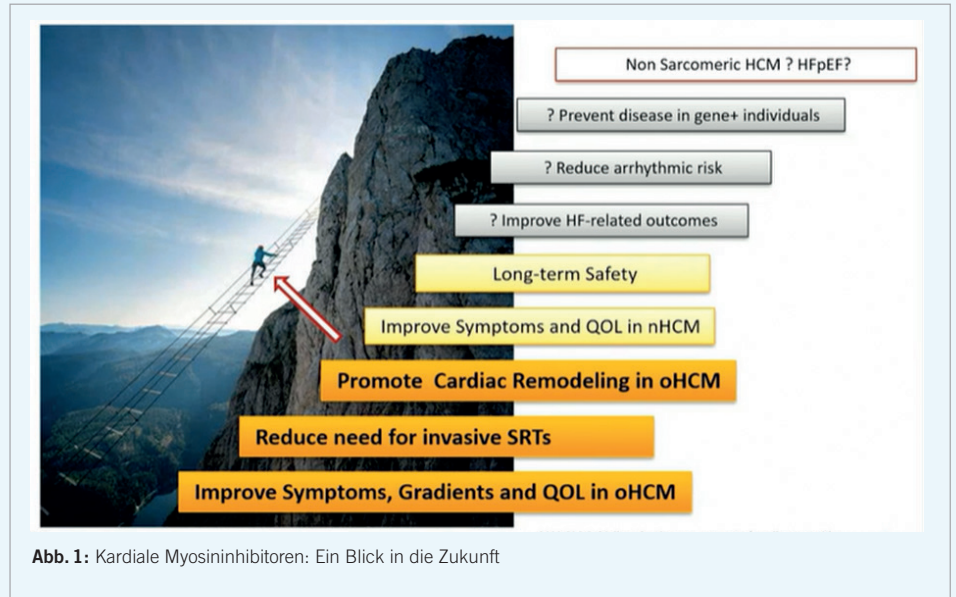


Abb. 1: Kardiale Myosininhibitoren: Ein Blick in die Zukunft

Wirksamkeitsendpunkten, wie LVOT-Gradient in Ruhe und nach Provokation, NYHA Klasse, KCCQ-CSS, Biomarker-Werte (NT-proBNP und Troponin I) und eine signifikante Verbesserung in den Echo Indizes (LV Massenindex, LA Volumen Index, E/e')

Fazit

CAMZYOS® (Mavacamten) ist der erste und einzige allosterische und reversible Inhibitor von kardialen Myosin, welcher in der Schweiz zugelassen ist und die erste Therapie, die auf die zugrunde liegende Pathophysiologie der HCM abzielt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Camzyos® wurden in 2 randomisierten, Placebo-kontrollierten, klinischen Phase 3 Studien evaluiert, EXPLORER-HCM und VALOR-HCM, Andauernde Langzeitstudien (MAVA-LTE 120 Wochen und VALOR-HCM 56 Wochen) deuten auf eine konsistente und anhaltende Wirksamkeit und einem guten Sicherheitsprofil bei HCM Patienten hin. Insgesamt zeigte Camzyos® bei Patienten mit mässigen bis starken Symptomen (NYHA-Klasse II bis III) in allen bewerteten primären und sekundären Endpunkten eine klinische Wirksamkeit. Das Sicherheitsprofil von Camzyos® war in beiden Studien ähnlich, wobei kein Patient die Behandlung aufgrund einer LVEF <30% dauerhaft abbrach. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Wirkungen von Camzyos® waren Schwindel (21.1%), Synkopen (5%), systolische Dysfunktion (5%), und Dyspnoe (12%).

Quelle: ESC Congress, Satellitensymposium von BMS, Amsterdam 26.8.2023.

Die Kurzfachinformation zu CAMZYOS(R) (Mavacamten) finden Sie auf Seite 16.

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

IMPRESSUM

Berichterstattung: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Redaktion: lic. phil. Christoph Sulser
 Inhaltlich verantwortlich und finanziert von
Bristol-Myers Squibb SA, 6312 Steinhausen
 © Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach
 CV-CH-2300064 10.2023



ZWEI GRÜNDE LEQVIO® ZU VERSCHREIBEN (Inclisiran)

Zwei
Injektionen
pro Jahr^{1, #}

Effektive und
anhaltende
LDL-C-Senkung^{1, †}

LEQVIO® ist bei Erwachsenen mit Hypercholesterinämie (einschliesslich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie begleitend zu einer Diät indiziert.¹

KASSENZULÄSSIG



LDL-C > 1,8 mmol/l in der Sekundärprävention



Keine Kostengutsprache



Erstverordnung: **Spezialist***



Applikation und Folgeverordnung:
Hausarzt oder Spezialist*



QR-Code scannen und
mehr zur Limitatio erfahren
(oder unter www.spezialitätenliste.ch)

 **LEQVIO®**
inclisiran

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin. Fiktives Arztbeispiel.

* Angiologe, Diabetologe/Endokrinologe, Kardiologe, Nephrologe, Neurologe, ausgewiesene Hypercholesterinämie-Experten.

LEQVIO® wird zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach einmal alle 6 Monate verabreicht.¹ † Die LDL-C-Senkung blieb im 6-monatigen Dosierungsintervall erhalten.¹

1. LEQVIO® aktuelle Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch.

Novartis stellt die aufgeführten Referenzen auf Anfrage zur Verfügung.

LEQVIO® Z: Inclisiran und Hilfsstoffe. **I:** Leqvio ist bei Erwachsenen mit Hypercholesterinämie [einschliesslich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie] oder gemischter Dyslipidämie begleitend zu einer Diät indiziert: • in Kombination mit einer maximal tolerierten Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien bei Patienten, die eine zusätzliche Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) Senkung benötigen, oder • allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die statintolerant sind oder für die Statine kontraindiziert sind. Die Wirkung von Leqvio auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht bestimmt. **D:** 284 mg als einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und dann alle 6 Monate. Für Behandlungsumstellungen oder spezielle Dosierungsanweisungen siehe www.swissmedicinfo.ch. **KI:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **VM:** Der Einfluss einer Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Inclisiran wurde nicht untersucht. Da Inclisiran überwiegend renal eliminiert wird, sollte für mindestens 72 Stunden nach der Verabreichung von Leqvio keine Hämodialyse durchgeführt werden. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Leqvio bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht. **IA:** Inclisiran ist kein Substrat von üblichen Arzneistofftransportern, und, obwohl keine in vitro Studien durchgeführt wurden, wird nicht erwartet, dass es ein Substrat von Cytochrom P450 ist. Inclisiran ist kein Inhibitor oder Induktor von Cytochrom-P450-Enzymen oder üblichen Arzneistofftransportern (einschliesslich OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OCT3, OATP1B1, OATP1B3 oder P-gp). Daher ist nicht zu erwarten, dass Leqvio klinisch signifikante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln verursacht. Basierend auf den begrenzten verfügbaren Daten werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atorvastatin, Rosuvastatin oder anderen Statinen erwartet. **UW:** Häufig: Unerwünschte Ereignisse an der Injektionsstelle. Einzelheiten s. www.swissmedicinfo.ch **P:** 284 mg/1,5 ml Lösung in einer Fertigspritze. Abgabekategorie: [B]. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. *Stand der Information: Januar 2023 V02.* Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Adresse: Suurstoffi 14, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71 11

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation/Patienteninformation Leqvio auf www.swissmedicinfo.ch.

Licensed from Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma Schweiz AG
Postfach, 6343 Rotkreuz, Tel. 041 763 71 11, www.novartispharma.ch



HOT LINE Session 4

Intravaskuläre Bildgebung (OCT oder IVUS) als Teil der perkutanen koronaren Intervention (PCI)

Eine ganze Hot Line Session war dem Thema der Rolle der intravaskulären Bildgebung, nämlich der optical coherence tomography (OCT) oder des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) gewidmet. Die Guidelines empfehlen diese Techniken mit einer IIa Empfehlung in selektiven Interventionen anzuwenden. Während in asiatischen Zentren die Techniken in 90% der Fälle gebraucht werden, sind es in Europa und in der Schweiz 5-10%. Eine erste präsentierte Studie, die ILLUMIEN IV Studie untersuchte, ob eine OCT gesteuerte PCI bessere Resultate bringt als eine Angiografie gesteuerte PCI. Mit 2487 eingeschlossenen Patienten stellt die **ILLUMIEN IV Studie** (1) die grösste derartige Studie und sie war genügend gross und hatte zum Ziel definitiv die Überlegenheit der OCT unterstützten PCI zu beweisen. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem hohen ischämischen Risiko, definiert als Diabetiker und/oder einer Hochrisikostenose. Der Einsatz von OCT resultierte in einer grösseren Gefässfläche und zu einer Reduktion der Stentthrombosen (0.5% vs. 1.4%; p=0.02) im Verlauf von zwei Jahren. Der primäre Endpunkt (efficacy endpoint) definiert als Mortalität, Myokardinfarkt oder erneute Revaskularisation im behandelten Gefäss, war aber nicht unterschiedlich in den beiden Gruppen (7.4% vs. 8.2%; p=0.45). Die Angiografie gesteuerte PCI war also der OCT gesteuerten PCI in diesem Patientengut ebenbürtig.

Eine zweite grosse Studie, die **OCTOBER Studie** (2) untersuchte, ob eine OCT gesteuerte PCI gegenüber der Angiografie gesteuerten PCI bei Bifurkationsstenosen in grossen Gefässen einen Vorteil hat. Es wurden 1201 Patienten randomisiert und bei den 600 OCT zugeteilten Patienten wurde die PCI nach einem komplexen Protokoll mit einer OCT Aufnahme nach jedem Drahtwechsel durchgeführt. Der primäre Endpunkt war wiederum eine Kombination aus Mortalität, Myokardinfarkt oder erneute Revaskularisation im behandelten Gefäss und trat innerhalb von zwei Jahren bei in 10.1% der OCT Patienten vs. 14.1% der Angiografie Patienten auf (p=0.035). Stentthrombosen traten in beiden Gruppen gleich häufig auf. Peri-interventionelle Komplikationen waren numerisch in der OCT Gruppe häufiger. Insgesamt aber war die OCT gesteuerte PCI bei der Behandlung von Bifurkationsstenosen hilfreich.

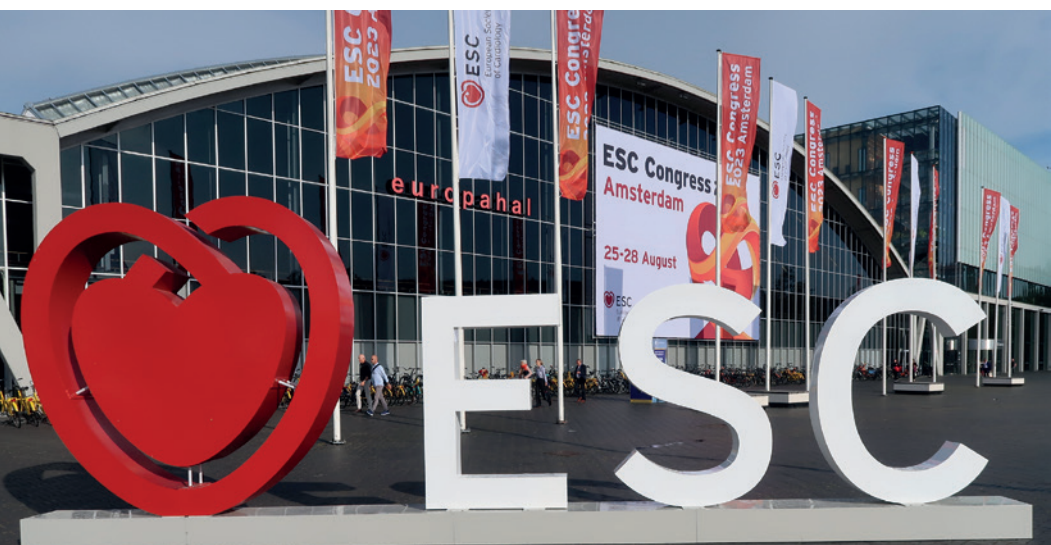
In Südkorea wird die intravaskuläre Bildgebung (IVUS oder OCT) häufig gebraucht, je nach Vorliebe und Expertise des interventionellen Kardiologen. Südkoreanische interventionelle Kardiologen haben nun in der **OCTIVUS Studie** (3) 2008 Patienten zu IVUS oder OCT randomisiert mit dem Ziel herauszufinden, ob eine der beiden Techniken der anderen überlegen ist. IVUS und OCT haben die gleichen Resultate erbracht und die Techniken können weitgehend als äquivalent betrachtet werden.

Schliesslich wurde von Gregg Stone eine **A "Real-Time" Updated Network Meta-analysis** präsentiert. Diese Meta-analyse schloss auch die oben beschriebenen Studien (ILLUMIEN IV und OCTOBER) ein. Insgesamt beinhaltete die Meta-analyse 20 Studien, welche IVUS und/oder OCT mit der Angiografie oder gegeneinander verglichen hatten. Während in früheren Meta-analysen eine Reduktion der klinischen Endpunkte z.B. Revaskularisationen, gefunden wurde, hatten sie keine Reduktion von Tod oder Myokardinfarkte aufzeigen können. In der neuen Meta-analyse fand sich nun erstmals eine statistisch signifikante Reduktion von Tod, Myokardinfarkt und erneuter Revaskularisation durch die intravaskuläre Bildgebung. Gregg Stone postulierte deshalb, dass OCT oder IVUS bei den meisten PCI angewendet werden solle, um deren Wirksamkeit und Sicherheit zu erhöhen.

Interpretation und Kommentar: Die ILLUMIEN Studie, welche den Wert von OCT in einem breiteren Patientengut untersuchte, fand keine klinisch bedeutende Überlegenheit der intravaskulären Bildgebung gegenüber der Angiografie gesteuerten PCI. Hingegen bestätigte die OCTOBER Studie den Nutzen von OCT bei komplexen Interventionen. Weil die meisten Studien, welche in die Meta-analyse von Gregg Stone eingeflossen sind, Hochrisiko- oder komplexe Läsionen einschlossen, bleibt die Frage offen, welche Patienten wirklich profitieren. Da IVUS und OCT kosten-, zeit- und ressourcen-intensiv sind, bleibt vorläufig eine selektive Anwendung der intravaskulären Bildgebung die vernünftigste Vorgehensweise.

▼ Prof. Dr. med. Franz Eberli

1. Ali ZA et al. Optical Coherence Tomography-Guided versus Angiography-Guided PCI; NEJM 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2305861
2. Holm NR et al. OCT or Angiography Guidance for PCI in Complex Bifurcation Lesions; NEJM 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2307770
3. Kang DY et al. Optical Coherence Tomography-Guided or Intravascular Ultrasound Guided Percutaneous Coronary Intervention: The OCTIVUS Randomized Clinical Trial; Circulation 2023; 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066429



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

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

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

CHEFREDAKTION

Thomas Becker

Berichterstattung und Redaktion:

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)
Prof. Dr. med. Franz Eberli
Eleonore E. Droux

Bilder:

Susanne Dedecke

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
Leimgrubenweg 9 • 4053 Basel

ISSN: 1664-8390

Beilage zu «info@herz+gefäss»

Bühne frei für die erste und einzige, zielgerichtete Myosin-Inhibition bei HOCM.¹

CAMZYOS® verbessert die Lebensqualität* und Leistungsfähigkeit# von Patienten mit hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM).^{1,2}



Gelangen Sie hier zu den Kurzvideos, um mehr zu erfahren



Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe «Unerwünschte Wirkungen».

CAMZYOS® (Mavacamten). **WVH:** Kann Herzinsuffizienz aufgrund systolischer Dysfunktion auslösen. Echokardiografische Untersuchungen der LVEF vor und während Anwendung erforderlich. Behandlungsbeginn bei LVEF <55% nicht empfohlen. Behandlungsunterbruch bei LVEF <50% oder Verschlechterung des klinischen Zustands. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von bestimmten CYP450-Inhibitoren und -Induktoren wegen Herzinsuffizienzrisiko geboten. **I:** Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischer (NYHA II-III) obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und assoziierter Symptome. **D:** 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg 1x/d. Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 mg 1x/d, die Maximaldosis beträgt 15 mg 1x/d. Die Initiierung oder Auftitrierung von CAMZYOS® bei Patienten mit LVEF <55% ist nicht empfohlen. Eine regelmässige Bewertung des LVEF und des LVOT-Gradienten unter Valsalva ist für eine sorgfältige Titration erforderlich, um eine LVEF ≥50% aufrechtzuerhalten und einen angemessenen Ziel-Valsalva-LVOT-Gradienten zu erreichen. Für Titrationshinweise während der Initiierungs- und Erhaltungsphase, Dosisanpassungen bei gleich-

zeitiger Gabe anderer Arzneimittel und bei Behandlungsunterbruch siehe Fachinformation. Bei LVEF <50% während der Behandlung mit CAMZYOS®, muss die Behandlung unterbrochen werden. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff oder Hilfsstoffe. Schwangerschaft. **W/VM:** Mavacamten verringert LVEF und kann Herzinsuffizienz durch systolische Dysfunktion auslösen. Asymptomatische LVEF-Reduktion, interkurrente Erkrankungen (z.B. schwere Infektionen) und Arrhythmien bei der Dosierung berücksichtigen. Regelmässige Beurteilung des klinischen Zustands vor und während der Behandlung mit CAMZYOS®. **IA:** Bei Initiierung, Absetzen oder Dosisanpassung einer gleichzeitigen Anwendung mit starkem CYP2C19-Inhibitor wird Dosisanpassung von Mavacamten und/oder zusätzliche klinische Kontrolle empfohlen. Diese sollten in Betracht gezogen werden bei moderatem oder schwachem CYP2C19- oder starkem CYP3A4-Inhibitor. Bei Absetzen oder Dosisreduktion der gleichzeitigen Behandlung mit starkem CYP2C19- oder CYP3A4-Induktor, werden zusätzliche klinische Kontrollen empfohlen. Diese sollten in Betracht gezogen werden bei Initiierung oder Dosiserhöhung des Induktors. Intermittierende Gabe von CYP2C19-Hemmer oder starkem CYP2C19-Induktor oder starkem CYP3A4-Hemmer oder -Induktor nicht empfohlen. **UAW:** Schwindel, Herzinsuffizienz, systolische Dysfunktion (LVEF < 50%). **P:** Hartkapseln zu 2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 15 mg; 28. (B). **ZI:** Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (V001)

* gemessen mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) und einem Unterschied zwischen den Gruppen von +9.1 (95% KI 5.5 bis 12.7; p<0,0001) zugunsten von CAMZYOS® zu Woche 30.²

gemessen im primären Kompositendpunkt bestehend aus Erfassung des VO₂ peak und der NYHA-Klasse mit einem Unterschied von 19.4 (95% KI 8.7 bis 30.1; p=0.0005) zugunsten von CAMZYOS®.²

NYHA: New York Heart Association; **VO₂ peak:** maximale Sauerstoffaufnahme.

Referenzen: **1** CAMZYOS®. Schweizer Fachinformation. Aktuelle Version auf www.swissmedicinfo.ch **2** Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396(10253):759–769.

Referenzen auf Anfrage erhältlich.