

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

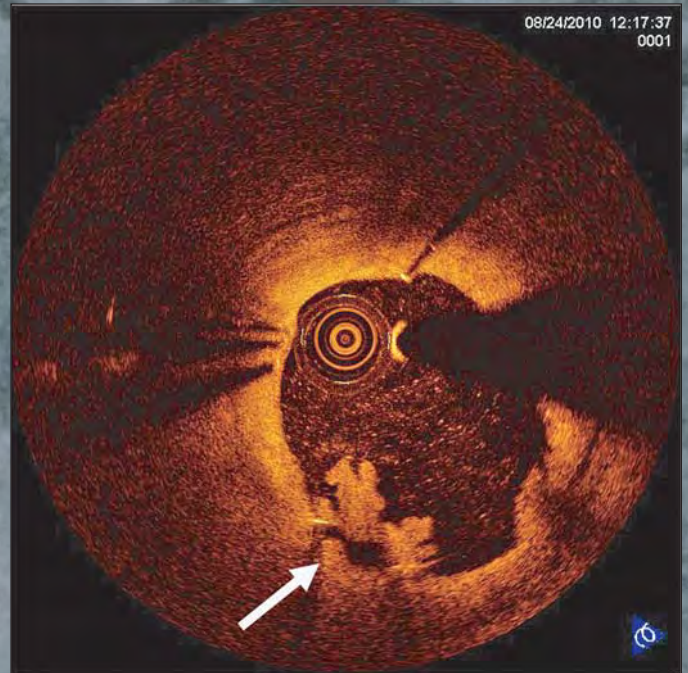
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Two Different Mechanisms of Very Late Stent Thrombosis: Assessment and Guidance of Therapy with Optical Coherence Tomography

C. Roth, C. Gangl, G. Kreiner, G. Delle-Karth

Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie – Ein Update

S. Peters



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the



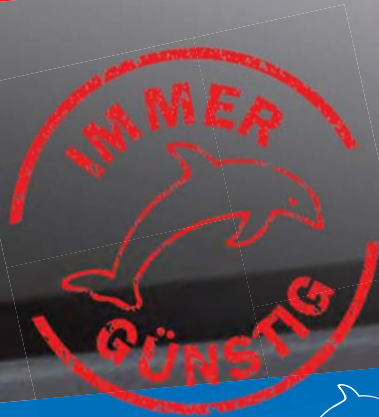
www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

Candesarcomp + Candesartan Genericon

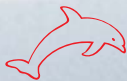
Mit Preisvorteil*



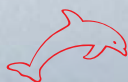
30 Stück statt 28



einfach teilbar (Snap-Tabs)



Tabletten als Foto auf Packungen
für mehr Compliance



... vom heimischen Anbieter Genericon

* Erstanbieter zu jeweils 28 Stück vs. Candesartan Genericon und Candesarcomp zu jeweils 30 Stk., umgerechnet auf 30 Stk., Basis KKP 09/2014
2014_09_Candesarcomp_Candesartan_I_JK_01

Fachkurzinformation siehe Seite 337

Inhalt

Brief des Herausgebers	313
K. Huber	
Two Different Mechanisms of Very Late Stent Thrombosis: Assessment and Guidance of Therapy with Optical Coherence Tomography	314
C. Roth, C. Gangl, G. Kreiner, G. Delle-Karth	
Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie – Ein Update	318
S. Peters	
RUBRIKEN	
Fallbericht	
Perkutane Ballonvalvuloplastie bei einer 75-jährigen Patientin mit massiv kalzifizierter Stenose der Trikuspidalklappe und Re-Stenose der Pulmonalklappe	324
M. Hammerer, R. Seitelberger, K. Hergan, P. Maister, C. Seelmaier, U. Hoppe	
Kongressberichte	
Kontroversen 2014	
Im Rahmen der Jahrestagung 2014 der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft, Salzburg, 28.–31. 5. 2014	328
K. Mulac	
Great Minds – European PCI Expert Meeting	
Kopenhagen, 13.–14. 6. 2014	332
K. Huber, H. Schühlen	
Clinical Shortcuts	
Interventionelle kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)	334
G. Lamm, P. Vock, B. K. Podesser, H. Mayr	
EKG	338
Echo	340
	Softlink A12517
OTC-Corner	342
Für Sie gelesen	346
Pharma-News	353
Medizintechnik – Produkte – Informationen	367
Impressum	313
Titelbild: Malapposed stent struts with thrombi. Aus: Roth et al., S. 315, Abb. 2b.	
Hintergrundbild: Kollateralisierung der ISR in Doppelinjektion. Aus: Gangl C., Delle-Karth G., J Kardiologie 2013; 20 (3–4): 112–4. Abb. 4, S. 112.	

Die Redaktion bedankt sich herzlich bei den Reviewern für ihre Gutachten im JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE / 21. Jahrgang 2014:

W. Dichtl, Innsbruck
C. Ebner, Linz
F. Egger, Wien
M. Frick, Innsbruck
H. Gabriel, Wien

G. Jakl, Wien
W. Kaltenbrunner, Wien
W. Lang, Wien
J. Mair, Innsbruck
K.-D. Mulac, Wr. Neustadt

M. Nürnberg, Wien
A. Podcizek-Schweighofer, Wien
H. Pürerfellner, Linz
F. X. Roithinger, Mödling
G. Stix, Wien



Susanne
MANGELNDE
THERAPIETREUE



Joachim
KOMORBIDITÄT



Michael
HOHES ALTER



Günther
NIERENFUNKTIONS-
STÖRUNG



Tülay
UNTERGEWICHT

PATIENTENGERECHTE ANTIKOAGULATION

STANDARD ODER ZUKUNFTSMUSIK?

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:J. Auer, Braunau
G. Delle-Karth, Wien
T. Michalski, Salzburg
W. Weihs, Graz**Redaktionsbeirat / Editorial Board 2014/2015:**

H. Alber, Innsbruck	H. Mächler, Graz	H. Pürerfellner, Linz
G. Delle-Karth, Wien	E. Mahla, Graz	F. Rauscha, Wien
M. Frick, Innsbruck	B. Metzler, Innsbruck	R. Rosenhek, Wien
H. Gabriel, Wien	T. Michalski, Salzburg	J. Siller-Matula, Wien
H. J. Gallowitsch, Klagenfurt	V. Mühlberger, Innsbruck	W. Speidl, Wien
F. Glaser, Krems	K.-D. Mulac, Wr. Neustadt	M. Stühlinger, Innsbruck
W. Kaltenbrunner, Wien	A. Niessner, Wien	H. Wallner, Schwarzach
E. Kunschitz, Wien	M. Nürnberg, Wien	W. Weihs, Graz
I. Lang, Wien	B. Podesser, St. Pölten	

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2014/2015:

J. Auer, A	D. Gulba, D	O. Pachinger, A
R. Berger, A	G. Helmreich, A	B. Pieske, A
H. Baumgartner, D	U. Hoppe, A	A. Podczek-Schweighofer, A
W. Benzer, A	F. Hoppichler, A	F. X. Roithinger, A
Ch. Bode, D	R. Koppensteiner, A	H. Schühlen, D
E. Braunwald, USA	A. N. Laggner, A	P. W. Serruys, NL
O. Dapunt, A	G. Laufer, A	P. Siostrzonek, A
H. Darius, D	P. Lechleitner, A	J. Sipötz, A
H. Drexler, A	Th. F. Lüscher, CH	C. Steinwender, A
B. Eber, A	D. Magometschnigg, A	Th. Stefanelli, A
H. Frank, A	G. Maurer, A	F. W. Verheugt, NL
W.-M. Franz, A	H. Mayr, A	F. Weidinger, A
M. Grabenwöger, A	B. Meier, CH	J. Wojta, A
G. Grimm, A	E. Minar, A	G. Zenker, A
M. Grimm, A	H.-J. Nesser, A	

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds**Member of the ESC-Editors' Club****Member of the Directory of Open Access Journals (DOAJ)****Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus**

Brief des Herausgebers

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In der vorliegenden Ausgabe des JOURNALES behandeln wir die Wertigkeit der OCT-Methode zum Nachweis möglicher Ursachen von Stent-Thrombosen (**Arbeitsgruppe Prof. Delle-Karth**, Abteilung Kardiologie der Medizinischen Universität Wien) und danken **Prof. Peters** aus dem St. Elisabeth-Krankenhaus in Salzgitter (Deutschland) für seine exzellente Übersichtsarbeit zum Thema „Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie“.

Besonders hinweisen möchten wir auch auf den exzellenten Fallbericht einer Pulmonal- und Trikuspidalklappen-Balloon-Valvuloplastie aus der **Arbeitsgruppe von Frau Prof. Hoppe** (LKH und II. Med. Univ.-Klinik an der Paracelsus Privat-Universität, Salzburg).

Zwei Kongressberichte, die „Clinical Shortcuts“ (TAVI), sowie weitere interessante Rubriken (EKG, Echokardiographie, OCT-Corner etc.) runden das inhaltliche Angebot der letzten Ausgabe des JOURNALES 2014 ab.

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

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
und Erstversorgung
Wilhelminenspital der Stadt Wien
A-1171 Wien, Montleartstraße 37
Tel. 01/49150-2301, Fax DW -2309
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/kardiologie

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

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

Druck: Fairdrucker Ges.m.b.H.
A-3002 Purkersdorf
Wintergasse 52

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 6× im Jahr

Abonnement: EUR 60,-/Jahr (im Ausland
zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzel-
heft 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentli-
chung von wissenschaftlichen Originalarbei-
ten sowie einschlägigen Berichten aus dem In-
und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personen bezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Two Different Mechanisms of Very Late Stent Thrombosis: Assessment and Guidance of Therapy with Optical Coherence Tomography

C. Roth, C. Gangl, G. Kreiner, G. Delle-Karth

Abstract: Incomplete coverage of stent struts and atherosclerosis within the neointima are the two most frequently mechanisms of very late stent thrombosis (VLST). As the determination by conventional coronary angiography is not always possible, the use of optical coherence tomography (OCT) is getting more and more important. The high resolution of OCT allows a closer look to the pathomechanisms of VLST, which helps to make the right decisions in the catheterization laboratory. These cases demonstrate the evaluation of VLST by OCT and the resulting therapeutic decisions.

Key words: very late stent thrombosis, Mechanisms of stent thrombosis, Drug eluting stents, Optical coherence tomography

Zusammenfassung: Zwei verschiedene Mechanismen der sehr späten Stentthrombose: Beurteilung und Leitfaden für die Therapie mittels optischer Kohärenztomographie. Eine unvollständige Abdeckung von Stentstruts und Arteriosklerose in der Neointima sind die beiden häufigsten Mechanismen für eine sehr späte Stentthrombose (VLST). Da die Differenzierung mittels herkömmlicher Koronarangiographie nicht immer möglich ist, spielt der

Einsatz der optischen Kohärenztomografie (OCT) eine immer wichtigere Rolle. Die hohe Auflösung des OCT erlaubt einen genaueren Einblick in die Pathomechanismen von VLST, wodurch im Herzkatheter adäquate Entscheidungen getroffen werden können. Diese Fallberichte zeigen die Evaluation von VLST mittels OCT mit den daraus abgeleiteten therapeutischen Entscheidungen. **J Kardiologie 2014; 21 (11–12): 314–7.**

Schlüsselwörter: sehr späte Stentthrombose, Mechanismus der Stentthrombose, Medikamentenbeschichtete Stents, optische Kohärenztomographie

■ Introduction

Very late stent thrombosis (VLST) is a rare but potentially catastrophic event. With an annual occurrence rate of 0.6% [1] it has emerged as an important complication of percutaneous coronary intervention (PCI) with drug eluting stents (DES) [2, 3]. Two main risk factors for VLST were identified: First, incomplete coverage of stent struts and second atherosclerosis within the neointima. Whereas delayed healing with a higher percentage of uncovered stent struts is the key factor for thrombus formation in the former [4, 5], the rupture of a vulnerable plaque within the stent and potential vessel closure form the pathological substrate for the latter. These different mechanisms of VLST are frequently difficult to assess by coronary angiography alone. Optical coherence tomography (OCT) is a valuable tool in this setting [6, 7]. We herein report on two cases with VLST after DES for which we were able to assess the underlying pathomechanism and to guide therapeutic decisions by OCT.

■ Case 1

A 65-year-old man with a medical history of hyperlipidemia and hypertension underwent PCI in May 2005 because of acute anterior myocardial infarction. A 3.0 × 28 mm sirolimus eluting stent (Cypher Select®, Cordis Corporation, Johnson & Johnson, Warren, NJ) was implanted in the proximal LAD. The patient was prescribed aspirin (100 mg/day) for long term intake and clopidogrel (75 mg/day) for 12 months as antiplatelet therapy. After 5 years and 3 months the patient was admitted to hospital for elective transurethral resection of a blad-

der tumor. Aspirin had been stopped for 5 days. The patient experienced an anaphylactic reaction due to the application of hexaminolevulinate, which was injected into the bladder prior to a planned cystoscopy, with profound hypotension (RR 60/40 mmHg). Hemodynamics recovered after a volume resuscitation and the administration of antihistamines/corticosteroids but he immediately developed an acute ST-segment elevation myocardial infarction with typical chest pain and ST-elevations in chest wall leads V2–4. A bolus of 4000 units of unfractionated heparin i. v., 600 mg clopidogrel and 100 mg aspirin p. o. were given and the patient was transferred to the catheter-laboratory within 30 minutes after the onset of chest pain. The angiography revealed a very distal occlusion of the LAD and a non-significant stenosis of the sirolimus eluting stent with spotted haziness suspicious for adherent thrombi (Fig. 1). To further elucidate the pathology within the stenosis an OCT was performed (Model C7XR LightLab Imaging, Inc., Westford, MA) (Fig. 2a–d). It revealed a mildly underexpanded stent with areas of incomplete stent apposition mainly in the proximal third of the stent (Fig. 2e). Further, in 16% of all stent struts no coverage was detected. Uncovered struts were mainly observed in malapposed stent areas. White thrombi were predominantly seen in areas with uncovered struts and in areas with stent malapposition (Fig. 2a–c). Additional heparin and 250 mg aspirin i. v. were given and intravenous abciximab i. v. was started during catheterization. The patient became almost pain free during the procedure and the elevated ST-segments normalized. No PCI was performed. The peak troponin T concentration was measured on day 1 after infarction (0.43 ng/ml [normal range < 0.03]). The subsequent clinical course was uneventful and the patient left the hospital on day three after the stent thrombosis. Dual platelet inhibition therapy (DAPT) was recommended.

■ Case 2

A 48-year-old man underwent PCI in January 2007 with a paclitaxel eluting stent (Taxus liberté®, Boston Scientific Corpora-

Received: January 1, 2014; accepted: January 23, 2014; Pre-Publishing Online: May 26, 2014

From the Department of Cardiology, AKH – Medical University of Vienna

Correspondence to: Georg Delle-Karth, M. D., Department of Cardiology, AKH – Medical University of Vienna, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: georg.delle-karth@meduniwien.ac.at

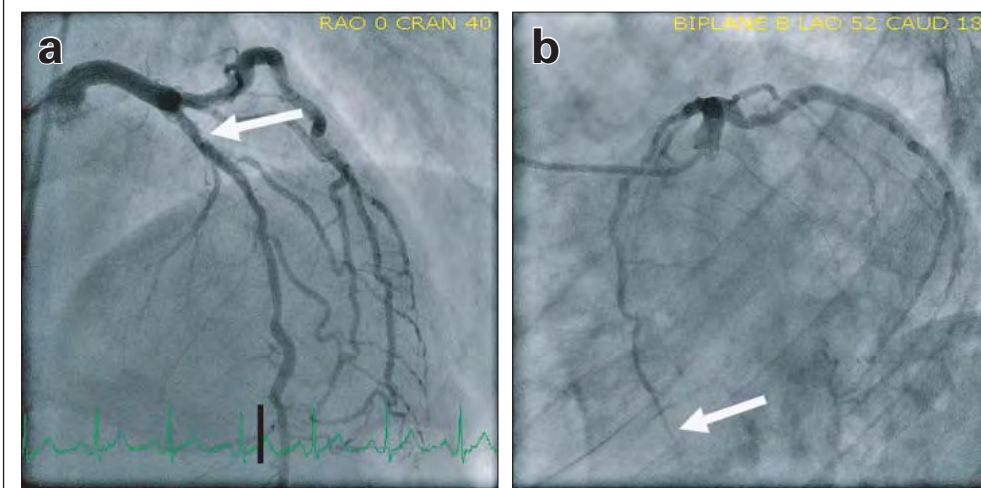


Figure 1. Angiographic images of the LAD. **(a):** Arrow marks a non-significant stenosis of the Cypher® stent which is suspicious for adherent thrombi; **(b):** Arrow marks a spotted haziness; the very distal occlusion of the LAD.

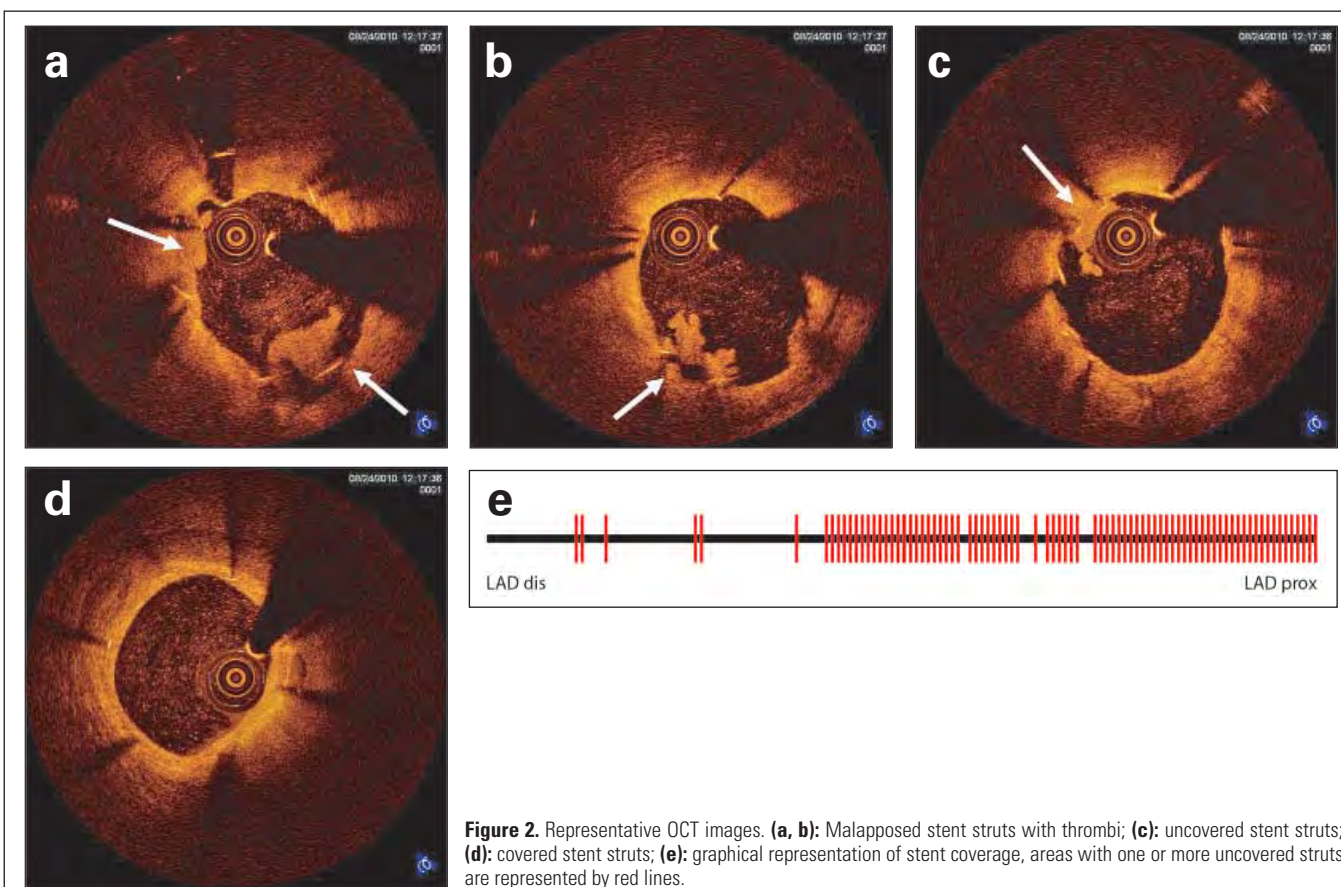


Figure 2. Representative OCT images. **(a, b):** Malapposed stent struts with thrombi; **(c):** uncovered stent struts; **(d):** covered stent struts; **(e):** graphical representation of stent coverage, areas with one or more uncovered struts are represented by red lines.

tion, Natick, MA) in the mid LAD because of a non-ST-elevation myocardial infarction. DAPT with clopidogrel for 12 months and aspirin as long-term therapy were prescribed. Because of recurrent chest pain an angiography was performed 2 years later. It revealed a significant in-stent restenosis and the patient underwent successful balloon-angioplasty. An angiographic control 12 months later showed good long-term results with no residual stenosis. Approximately 5 years after the stent implantation the patient experienced non-ST-elevation myocardial infarction and coronary angiography was performed again. It showed a significant restenosis in the distal part of the paclitaxel eluting stent (Fig. 3). OCT revealed a ruptured plaque with protruding intima-flap (Fig. 4c, d) and several, small adherent thrombi (Fig. 4a, b). Additionally a sub-occlusive dense neo-intima formation compatible with intramural

hematoma and/or a lipid rich necrotic core was detected at the site of the plaque rupture (Fig. 4c, d). The patient underwent an implantation of a new-generation everolimus eluting stent (Promus Element®, Boston Scientific Corporation, Natick, MA). Post-PCI-OCT revealed good stent expansion, adequate stent apposition with no residual stenosis or edge dissections. The patient left the hospital 3 days after PCI in good condition with a prescription for clopidogrel for 12 months and aspirin as long-term therapy.

■ Discussion

These cases represent typical examples for the two main mechanisms for VLST, in which OCT was not only helpful in establishing the diagnosis but also supported the interven-

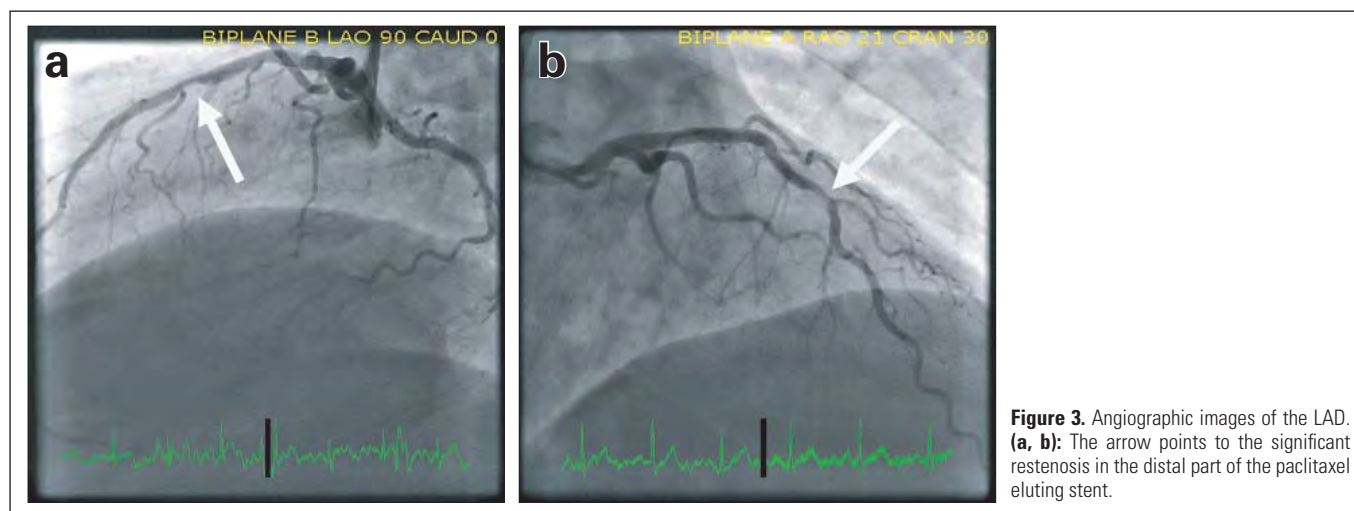


Figure 3. Angiographic images of the LAD. (a, b): The arrow points to the significant restenosis in the distal part of the paclitaxel eluting stent.

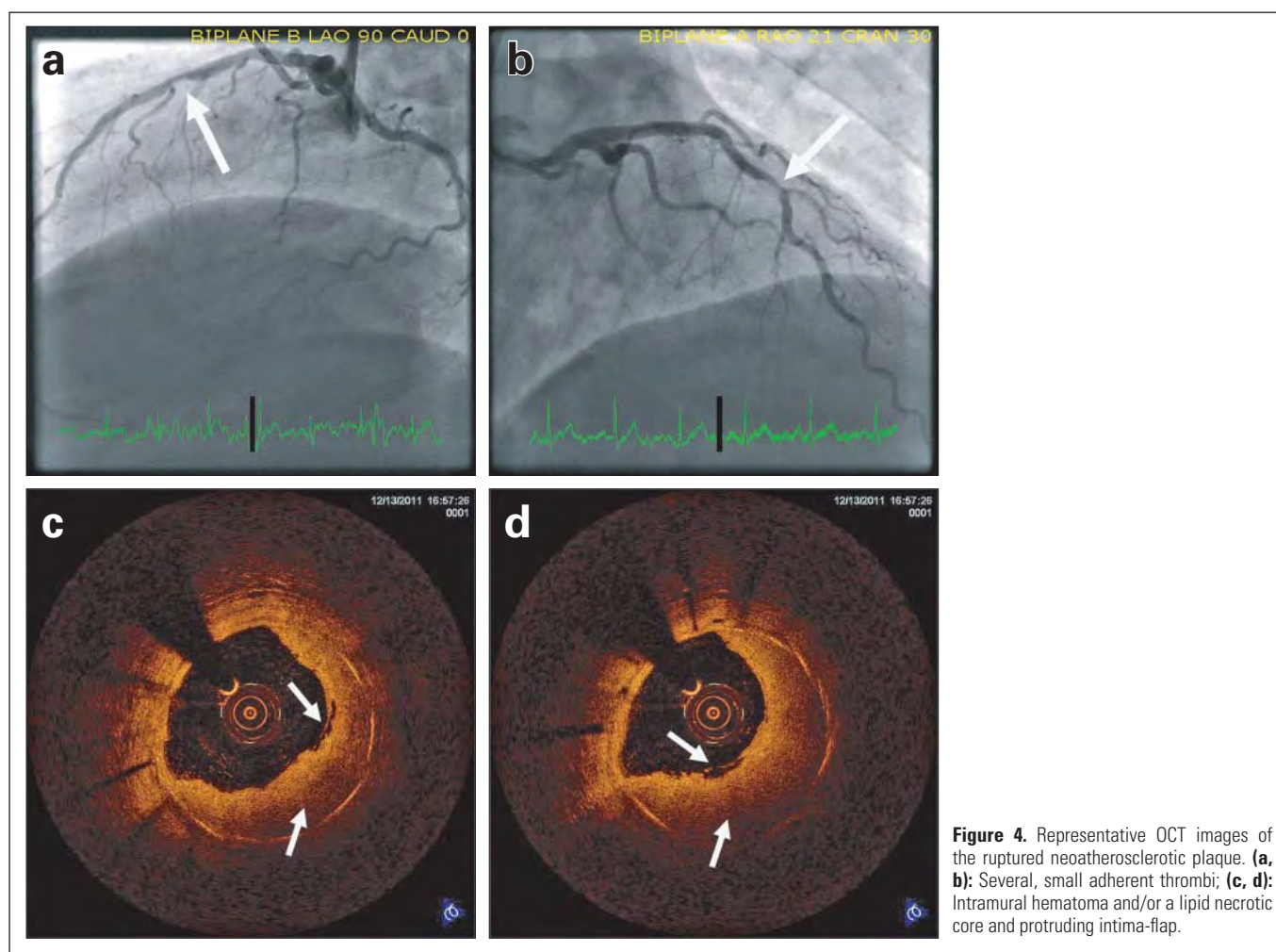


Figure 4. Representative OCT images of the ruptured neoatherosclerotic plaque. (a, b): Several, small adherent thrombi; (c, d): Intramural hematoma and/or a lipid necrotic core and protruding intima-flap.

tional and clinical decision-making. With regard to delayed stent-endothelialization as underlying mechanism for VLST recent OCT studies have underlined the importance of the percentage of uncovered stent struts and stent-vessel malapposition [8]. A significant gap between the stent and the arterial wall not only hampers adequate stent endothelialization but also promotes a prothrombotic milieu mainly because of the turbulent flow with subsequent low arterial wall shear stress [9, 10]. In our first patient 16% of all struts were uncovered even more than 5 years after the index procedure. Non-coverage was predominantly detected at the malapposed proximal third of the stent. In line with the mild underexpansion of the

stent at this site, the malapposition was probably related to the index procedure and not a result of positive remodeling. The critical question remains how to proceed with the patient during the acute PCI and in long term. With the help of the OCT findings we decided to only dissolve the thrombi and to place the patient on DAPT with aspirin and clopidogrel again. Alternative solutions would have been to perform high-pressure balloon angioplasty with a non-compliant balloon at the site of the malapposition. Nevertheless one must be aware that due to closed cell design of the Cypher® Stent a balloon-angioplasty might not be as effective as with newer generation DES and that a new vessel trauma because of balloon angioplasty could

potentially trigger further clinical events. Since healing of the stent struts cannot be expected in the future, any complete interruption of DAPT again puts the patient at an increased risk of stent thrombosis and whenever possible surgical interventions should at least be performed under the condition of continuous aspirin administration. If the surgical bleeding risk is estimated too high an alternative approach could be to stop the oral antiplatelet therapy but to install an infusion with a short acting GPIIb/IIIa inhibitor prior to surgery instead and to restart it in the postoperative phase.

In contrast to VLST caused by incomplete stent healing, in-stent neoatherosclerosis seen in DES [11, 12] is characterized by excessive neointima formation and accelerated atherosclerosis. These dynamic changes are probably induced by pro-inflammatory and/or hypersensitivity responses after the DES implantation. The OCT findings of our second patient showed important elements of unstable atherosclerotic plaque: a thin and ruptured fibrous cap, adherent thrombi and a dense intramural formation compatible with intramural hematoma and/or necrotic lipid rich core. In accordance with these OCT findings we decided to place a newer generation stent at the site of the plaque rupture.

■ Conclusion

Our cases demonstrate that with the help of high resolution OCT the differentiation of the two main mechanisms for VLST can be performed with high accuracy. This differentia-

tion and detailed insights in the underlying pathomechanism may have an important impact on interventional and clinical decision-making.

■ Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References:

1. Daemen J, Wenaweser P, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007; 369: 667–78.
2. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–80.
3. Jensen LO, Maeng M, Kalltoft A, Thaysen P, Hansen HH, et al. Stent thrombosis, myocardial infarction, and death after drug-eluting and bare-metal stent coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 463–70.
4. Finn AV, Joner M, Nakazawa G, Kolodgie F, Newell J, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115: 2435–41.
5. Honda Y. Drug-eluting stents: Insights from invasive imaging technologies. *Circ J* 2009; 73: 1371–80.
6. Namas W, Ligthart JM, et al. Optical coherence tomography for evaluation of coronary stents in vivo. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 577–88.
7. Kubo T, Tanaka A, et al. Application of optical coherence tomography in percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2012; 76: 2076–83.
8. Guagliumi G, Sirbu V, et al. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 12–20.
9. Hou JB, Meng LB, et al. Combined use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound during percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008; 36: 980–4.
10. De Santis G, Conti M, et al. Haemodynamic impact of stent-vessel (mal)apposition following carotid artery stenting: mind the gaps! *Comput Methods Biomech Biomed Engin* 2013; 16: 648–59.
11. Nakazawa G, Otsuka F, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1314–22.
12. Otsuka F, Nakano M, et al. Pathologic etiologies of late and very late stent thrombosis following first-generation drug-eluting stent placement. *Thrombosis* 2012; 2012: 608593.

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit Vorhofflimmern*

ELIQUIS® VERBINDET BEIDES

ELIQUIS® bietet eine signifikante Reduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien und schweren Blutungen vs. Warfarin.^{1†}

ÜBERLEGENHEIT
bei
Schlaganfällen/
systemischen
Embolien
vs. Warfarin¹

Eliquis®
Apixaban

ÜBERLEGENHEIT
bei
schweren
Blutungen
vs. Warfarin^{1†}

ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, der zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren angezeigt ist, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II).²

* Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren.

† Schwere Blutungen und Gesamtmortalität waren die wichtigsten sekundären Endpunkte in der ARISTOTLE-Studie und sind entsprechend einer vorab festgelegten hierarchischen Test-Strategie getestet worden, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten. Auch die Gesamtmortalität war in der Apixaban-Gruppe signifikant geringer als in der Warfarin-Gruppe (3,52%/Jahr vs. 3,94%/Jahr; HR 0,89; p=0,047).

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992. 2. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version. 432AT14PR06430-02, 10/2014; EU-061-14/1/19.08.2014

Fachkurzinformation siehe Seite 353



Bristol-Myers Squibb



Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie – Ein Update

S. Peters

Kurzfassung: Zum wiederholten Mal wird das Krankheitsbild der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie/Dysplasie (ARVC/D) vorgestellt. Im Laufe der vergangenen Jahre sind die Erkenntnisse im Bereich der Genetik dieser Erkrankung deutlich ausgebaut worden; neben den desmosomalen Genmutationen sind in zunehmender Zahl nicht-desmosomale Genmutationen beschrieben worden, die sich grundsätzlich von typischen ARVC/D-Fällen in Bezug auf die Beteiligung des linken Ventrikels und auf Überleitungsstörungen unterscheiden.

Auch ist die Abgrenzung bzw. Ähnlichkeit zum typischen Brugada-Syndrom verständlicher geworden und die Risikostratifizierung von Patienten

mit ARVC/D nimmt klare Formen und Vorgehensweisen an.

Schlüsselwörter: arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, Ableitung aVR, lokalisierte rechtspräkordiale QRS-Prolongation, QRS-Fragmentation

Abstract: Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy – An Update. The cardiac entity called arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is presented again. In the course of the last years the results of genetics increased

profoundly. Beyond desmosomal gene mutations so-called non-desmosomal gene mutations are described in increasing number. These gene mutations differ from desmosomal gene mutations with regard to left ventricular involvement and conduction abnormalities.

Similarities and exclusion criteria to typical Brugada syndrome becomes more and more important and the methods of risk stratification are getting more and more clear. **J Kardiol 2014; 21 (11–12): 318–22.**

Key words: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, lead aVR, localized right precordial QRS prolongation, QRS fragmentation

■ Einleitung

Vorrangig soll das Krankheitsbild der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie im Zuge neuer Erkenntnisse nach Erstpräsentation im Jahre 1998 [1] erneut präsentiert werden:

Die ARVC/D ist spätestens seit dem Jahr 2006 – nach Publikation von Barry Maron in *Circulation* [2] – eine anerkannte Kardiomyopathieform, die in ihrer Häufigkeit nur von der hypertrophen Kardiomyopathie übertroffen wird (Häufigkeit 1 Erkrankter auf 1250 Einwohner im Vergleich zu 1:500). Alle anderen Formen der Kardiomyopathie sind bedeutend seltener: So hat die dilatative Kardiomyopathie lediglich eine Häufigkeit von 1:2500 bis 1:5000 Einwohner.

■ Diagnostische Kriterien

Im Jahre 2010 wurden neue diagnostische Kriterien der ARVC/D beschrieben (Tab. 1) [3].

Bildgebende Verfahren

Die Befunde bildgebender Verfahren (Echokardiographie, Angiographie und MRT) wurden konkretisiert und mit Zahlen hinterlegt. Bei den elektrokardiographischen Kriterien ergaben sich einige Änderungen. So gelten als Hauptkriterien einer ARVC/D nur noch rechtspräkordiale T-Inversionen und sogenannte Epsilonwellen. Das Kriterium einer QRS-Verbreiterung in den rechtspräkordialen Ableitungen von 110 msec wird zurückgestellt, da nur noch in wenigen Ländern eine EKG-Schreibweise mit 50 mm/sec vorliegt. Auch die lokalisierte rechtspräkordiale QRS-Prolongation [4] wurde verlas-

sen, da die in den meisten Ländern vorherrschende EKG-Schreibweise diese detaillierte Auswertung nicht zulässt.

In etwa 12 % der Fälle liegen normale oder unspezifische EKG-Veränderungen vor [5], sodass anderweitige Kriterien wie eine lokalisierte rechtspräkordiale QRS-Prolongation [4] oder eine QRS-Fragmentation [6] herangezogen werden müssen. Mithilfe dieser EKG-Kriterien gelingt es fast immer, eine ARVC/D anhand des EKGs zu vermuten.

Nicht unerwähnt bleiben sollten Veränderungen in der Ableitung aVR, die in über 95 % der Fälle hilfreich sind, um die ARVC/D differentialdiagnostisch von anderen Krankheitsbildern zu unterscheiden. Das typische EKG-Kriterium in aVR liegt vor, wenn eine tiefe Q-Zacke, gefolgt von einer sehr kleinen R-Zacke von weniger als 3 mm und negativen T-Wellen im Sinne von elektroanatomischer Narbenbildung und myokardialer Atrophie bestehen [S. Peters; noch nicht publizierte Daten].

Drei Beispiele von EKG-Kriterien der ARVC/D sind in Abbildung 1 dargestellt.

Genetik

Positive genetische Befunde mit Beschreibung desmosomaler Genmutationen stellen inzwischen ein Hauptkriterium einer ARVC/D dar, obwohl anhand von diversen Publikationen bekannt ist, dass sogenannte nicht-desmosomale Genmutationen mehr und mehr an Bedeutung gewinnen, was sich in einer Publikation zur Änderung der Diagnosekriterien niederschlägt [7]. Zahlreiche nicht-desmosomale Genmutationen sind beschrieben worden: Phospholamban [7], Lamin A/C [8], Titin [9], Desmin [10], TMEM 43 [11], RYR 2 [12] und TGF-β3 [13]. Während RYR-2- und TGF-β3-Mutationen typische Formen einer ARVC/D darstellen, unterscheiden sich die anderen genannten nicht-desmosomalen Genmutationen hinsichtlich linksventrikulärer Beteiligungen und Überleitungsstörungen.

Bei einzelnen nicht-desmosomalen Genmutationen ist eine Unterscheidung einer ARVC/D von einer dilatativen Kar-

Eingelangt am 6. Oktober 2013; angenommen nach Revision am 21. Jänner 2014; Pre-Publishing Online am 26. Mai 2014

Aus dem St. Elisabeth-Krankenhaus Salzgitter GmbH, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Stefan Peters, Kardiologie, St. Elisabeth-Krankenhaus Salzgitter GmbH, D-38259 Salzgitter, Liebenhaller Straße 20; E-Mail: h.u.s.peters@t-online.de

Tabelle 1: Comparison of original and revised task force criteria. Nachdruck aus [3] mit Genehmigung der Oxford University Press.

Original task force criteria	Revised task force criteria
I. Global or regional dysfunction and structural alterations*	
Major	By 2D echo: – Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm – and 1 of the following (end diastole): • PLAX RVOT ≥ 32 mm (corrected for body size [PLAX/BSA] ≥ 19 mm/m²) • PSAX RVOT ≥ 36 mm (corrected for body size [PSAX/BSA] ≥ 21 mm/m²) • or fractional area change ≤ 33 % By MRI: – Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction – and 1 of the following: • Ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥ 110 ml/m² (male) or ≥ 100 ml/m² (female) • or RV ejection fraction ≤ 40 % By RV angiography: – Regional RV akinesia, dyskinesia, or aneurysm
Minor	By 2D echo: – Regional RV akinesia or dyskinesia – and 1 of the following (end diastole): • PLAX RVOT ≥ 29 to < 32 mm (corrected for body size [PLAX/BSA] ≥ 16 to < 19 mm/m²) • PSAX RVOT ≥ 32 to < 36 mm (corrected for body size [PSAX/BSA] ≥ 18 to < 21 mm/m²) • or fractional area change > 33 % to ≤ 40 % By MRI: – Regional RV akinesia or dyskinesia or dyssynchronous RV contraction – and 1 of the following: • Ratio of RV end-diastolic volume to BSA ≥ 100 to < 110 ml/m² (male) or ≥ 90 to < 100 ml/m² (female) • or RV ejection fraction > 40 % to ≤ 45 %
II. Tissue characterization of wall	
Major	– Fibrofatty replacement of myocardium on endomyocardial biopsy – Residual myocytes < 60 % by morphometric analysis (or < 50 % if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy
Minor	– Residual myocytes 60 % to 75 % by morphometric analysis (or 50 % to 65 % if estimated), with fibrous replacement of the RV free wall myocardium in ≥ 1 sample, with or without fatty replacement of tissue on endomyocardial biopsy
III. Repolarization abnormalities	
Major	– Inverted T waves in right precordial leads (V₁, V₂, and V₃) or beyond in individuals > 14 years of age (in the absence of complete right bundle-branch block QRS ≥ 120 ms)
Minor	– Inverted T waves in right precordial leads (V₂ and V₃) (people age > 12 years, in absence of right bundle-branch block) – Inverted T waves in leads V₁ and V₂ in individuals > 14 years of age (in the absence of complete right bundle-branch block) or in V₄, V₅, or V₆ – Inverted T waves in leads V₁, V₂, V₃, and V₄ in individuals > 14 years of age in the presence of complete right bundle-branch block

Fortsetzung ►

Tabelle 1 (Fortsetzung): Comparison of original and revised task force criteria. Nachdruck aus [3] mit Genehmigung der Oxford University Press.

Original task force criteria	Revised task force criteria
IV. Depolarization/conduction abnormalities	
Major	
– Epsilon waves or localized prolongation (> 110 ms) of the QRS complex in right precordial leads (V ₁ to V ₃)	– Epsilon wave (reproducible low-amplitude signals between end of QRS complex to onset of the T wave) in the right precordial leads (V ₁ to V ₃)
Minor	
– Late potentials (SAECG)	– Late potentials by SAECG in ≥1 of 3 parameters in the absence of a QRS duration of ≥110 ms on the standard ECG – Filtered QRS duration (fQRS) ≥ 114 ms – Duration of terminal QRS < 40 μV (low-amplitude signal duration) ≥ 38 ms – Root-mean-square voltage of terminal 40 ms ≤ 20 μV – Terminal activation duration of QRS ≥ 55 ms measured from the nadir of the S wave to the end of the QRS, including R', in V ₁ , V ₂ , or V ₃ , in the absence of complete right bundle-branch block
V. Arrhythmias	
Major	
	– Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of left bundle-branch morphology with superior axis (negative or indeterminate QRS in leads II, III, and aVF and positive in lead aVL)
Minor	
– Left bundle-branch block-type ventricular tachycardia (sustained and nonsustained) (ECG, Holter, exercise) – Frequent ventricular extrasystoles (> 1000 per 24 hours) (Holter)	– Nonsustained or sustained ventricular tachycardia of RV outflow configuration, left bundle-branch block morphology with inferior axis (positive QRS in leads II, III, and aVF and negative in lead aVL) or of unknown axis – > 500 ventricular extrasystoles per 24 hours (Holter)
VI. Family history	
Major	
– Familial disease confirmed at necropsy or surgery	– ARVC/D confirmed in a first-degree relative who meets current Task Force criteria – ARVC/D confirmed pathologically at autopsy or surgery in a first-degree relative – Identification of a pathogenic mutation [†] categorized as associated or probably associated with ARVC/D in the patient under evaluation
Minor	
– Family history of premature sudden death (< 35 years of age) due to suspected ARVC/D – Familial history (clinical diagnosis based on present criteria)	– History of ARVC/D in a first-degree relative in whom it is not possible or practical to determine whether the family member meets current Task Force criteria – Premature sudden death (< 35 years of age) due to suspected ARVC/D in a first-degree relative – ARVC/D confirmed pathologically or by current Task Force Criteria in second-degree relative

PLAX indicates parasternal long-axis view; RVOT, RV outflow tract; BSA, body surface area; PSAX, parasternal short-axis view; aVF, augmented voltage unipolar left foot lead; and aVL, augmented voltage unipolar left arm lead.

Diagnostic terminology for original criteria: This diagnosis is fulfilled by the presence of 2 major, or 1 major plus 2 minor criteria or 4 minor criteria from different groups. Diagnostic terminology for revised criteria: definite diagnosis: 2 major or 1 major and 2 minor criteria or 4 minor criteria from different categories; borderline: 1 major and 1 minor or 3 minor criteria from different categories; possible: 1 major or 2 minor criteria from different categories.

* Hypokinesia is not included in this or subsequent definitions of RV regional wall motion abnormalities for the proposed modified criteria.

[†] A pathogenic mutation is a DNA alteration associated with ARVC/D that alters or is expected to alter the encoded protein, is unobserved or rare in a large non-ARVC/D control population, and either alters or is predicted to alter the structure or function of the protein or has demonstrated linkage to the disease phenotype in a conclusive pedigree.

diomyopathie kaum möglich. Die Ähnlichkeit beider Krankheitsbilder betrifft vor allem Mutationen im Phospholamban-, Lamin A/C- und Titin-Gen. So ist es verständlich, dass thoraxchirurgische Zentren mit der Möglichkeit der Herztrans-

plantation immer wieder auf dilatative Kardiomyopathien stoßen, die sich nach Entnahme des Herzens als arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie mit erheblicher linksventrikulärer Beteiligung darstellen.

Wichtiger Bestandteil der meisten nicht-desmosomalen Genmutationen sind zum Teil ausgeprägte Überleitungsstörungen bis hin zur Schrittmacher- bzw. ICD-Pflicht [14]. Was man in diesem Zusammenhang nicht vergessen darf, ist die große Ähnlichkeit der ARVC/D mit dem Krankheitsbild der kardialen Sarkoidose [15] mit ausgeprägten Überleitungsstörungen, die nur per Myokardbiopsie unterschieden werden kann.

■ Brugada-Syndrom

Seit Langem wird gerätselt, in welchem Zusammenhang das typische Brugada-Syndrom zur ARVC/D steht. Aufschluss gibt eine Publikation, in der ein Brugada-Syndrom mit gleichzeitiger ARVC/D in 8 % bestand. Bei typischer ARVC/D war pharmakologisch ein Brugada-EKG in 16 % der Fälle zu provozieren [16]. Diese Angaben decken sich nahezu mit Befunden einer anderen Arbeitsgruppe [17]. Ein klassischer elektrokardiographischer Unterschied besteht zwischen typischem Brugada-Syndrom und typischer ARVC/D mit pharmakologisch provozierbarem Brugada-EKG: Bei „reinem“ Brugada-Syndrom ist das QT-Intervall in den präkordialen Ableitungen annähernd gleich, bei provozierbarem Brugada-EKG besteht die deutliche Verbreiterung rechtspräkordialer QT-Intervalle [18]. Persistiert eine frühe Repolarisation nach pharmakologischer Provokation zum Nachweis eines Brugada-EKGs, sollten weitere Untersuchungen zum Nachweis subtiler struktureller Anomalien, wie z. B. eine ARVC/D, durchgeführt werden [19, 20]. In diesen Fällen ist das arrhythmogene Risiko erhöht.

■ Risikostratifizierung

Abschließend soll eine Erörterung der Risikostratifizierung erfolgen. Überlebte plötzliche Herztode, instabile Kammer tachykardien und Synkopen sind nach wie vor eine Indikation zur ICD-Implantation [21, 22]. Anhand jüngster Literatur stellt das Ausmaß von T-Welleninversionen einen guten Anhaltspunkt dar, welche Patienten von einer ICD-Implantation profitieren [23]. Sind T-Wellen negativ und Inversionen auf die Ableitungen V1–V3 beschränkt, ist das elektroanatomische Narbengewebe relativ klein und das arrhythmogene Risiko gering. Gehen die T-Welleninversionen bis in die lateralen oder sogar bis in die inferioren Ableitungen, ist das elektroanatomische Narbengewebe im endokardialen Voltagemapping groß und das arrhythmogene Risiko ausgeprägt.

Seit Neuestem gehört zur Abklärung einer arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie eine Ergometrie mit dazu, um bei steigender Belastung das Arrhythmieprofil abschätzen zu können [24].

Inzwischen ist hinreichend belegt, dass körperliche Belastung bei asymptomatischen Patienten mit ARVC/D die altersabhängige Penetration und das arrhythmische Risiko erhöht [25]; bislang konnte man das nur im Tiermodell erahnen [26].

■ Zusammenfassung

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie stellt eine häufige Herzmuskelerkrankung dar, wobei die Stellung der Diagnose weiterhin schwierig ist.

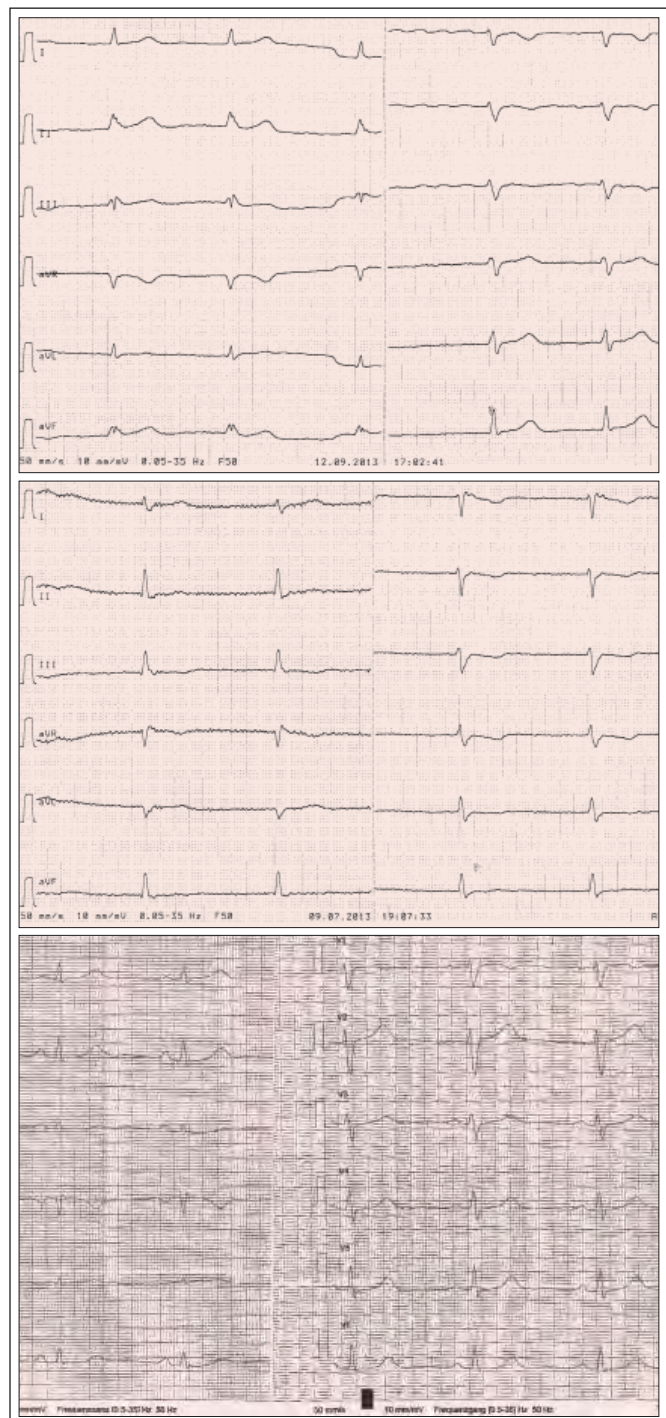


Abbildung 1: Drei Beispiele von EKG-Kriterien der ARVC/D: Beachte Kriterien in Ableitung aVR mit tiefer Q-Zacke, kleiner R-Zacke und negativer T-Welle.

Eine Hilfestellung zur Diagnosefindung stellt das 2010 von Frank Marcus publizierte Manuskript [3] dar, das sich in einigen Punkten von den 1994 publizierten Diagnosekriterien unterscheidet. Die Abgrenzung bzw. Bestätigung eines zusätzlichen Brugada-Syndroms wird durch unzählige Publikationen um elektrokardiographische Kriterien und bildgebende Verfahren konkretisiert. Und auch die Risikostratifizierung ist um einige wichtige Punkte ergänzt worden, sodass das Krankheitsbild der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie sehr viel verständlicher geworden ist.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Peters S, Göting B, Peters H, Thierfelder L. Pathologie und Diagnostik der arrhythmogenen rechtsventrikulären Dysplasie-Kardiomyopathie. Dtsch Arztebl 1998; 95: A 1726–31.
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Annett C, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology; Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. Circulation 2006; 113: 1807–16.
- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. Eur Heart J 2010; 31: 806–14.
- Peters S, Trümmel M. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy: value of standard ECG revisited. Ann Noninvasive Electrocardiol 2003; 8: 238–45.
- Te Riele AS, James CA, Bhonsale A, Groeneweg JA, Camm CF, Murray B, et al. Malignant arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy with a normal 12-lead Electrocardiogram: A rare but under recognized clinical entity. Heart Rhythm 2013; 10: 1484–91.
- Peters S, Trümmel M, Koehler B. QRS fragmentation in standard ECG as a diagnostic marker of arrhythmogenic right ventricular dysplasia – cardiomyopathy. Heart Rhythm 2008; 5: 1417–21.
- Groeneweg JA, van den Zwaag PA, Olde Nordkamp LR, Binkke H, Jongbloed JD, Jongbloed R, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to revised 2010 Task Force Criteria with inclusion of non-desmosomal phospholamban mutation carriers. Am J Cardiol 2013; 112: 1197–206.
- Quarta G, Syrris P, Ashworth M, Jenkins S, Zuborne Alapi K, et al. Mutations in the Lamin A/C gene mimic arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Eur Heart J 2012; 33: 1128–36.
- Taylor M, Graw S, Sinagra G, Barnes C, Slavov D, Brun F, et al. Genetic variation in titin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy-overlap syndromes. Circulation 2011; 124: 876–85.
- Von Tintelen JP, Van Gelder IC, Asimaki A, et al. Severe cardiac phenotype with right ventricular predominance in a large cohort of patients with a single missense mutation in the DES gene. Heart Rhythm 2009; 6: 1574–83.
- Hodgkinson KA, Connors SP, Merner N, Haywood A, Young TL, et al. The natural history of a genetic subtype of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by a S358L mutation in TMEM43. Clin Genet 2013; 83: 321–31.
- Tiso N, Stephan DA, Nava A, Bagattin A, Devaney JM, et al. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). Hum Mol Genet 2001; 10: 189–94.
- Beffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor – beta 3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. Cardiovasc Res 2005; 65: 366–73.
- Peters S. Conduction abnormalities in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Int J Cardiol 2013; 68: 4920–1.
- Vasawala SC, Finn C, Delpriori J, Leva F, Akar JG, et al. Prospective study of cardiac sarcoid mimicking arrhythmogenic right ventricular dysplasia. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20: 473–6.
- Duthoit G, Fressart V, Hidden-Lucet F, et al. Brugada ECG pattern: a physiopathological prospective study based on clinical, electrophysiological, angiographic and genetic findings. Front Physiol 2012; 3: 47.
- Peters S, Trümmel M, Denecke S, Koehler B. Results of ajmaline testing in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. Int J Cardiol 2004; 95: 207–10.
- Peters S. Advances in the diagnostic management of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. Int J Cardiol 2006; 113: 4–11.
- Bastiaenen R, Raju H, Sharma S, Papadakis M, Chandra M, Muggenthaler M, et al. Characterization of early repolarization during ajmaline provocation and exercise tolerance testing. Heart Rhythm 2013; 10: 247–54.
- Peters S. Early repolarization pattern in patients with provokable Brugada phenocopy: A marker of additional arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Int J Cardiol 2013; 168: 4928–9.
- Corrado D, Calkins H, Link MS, Leoni L, Favale S, Bevilacqua M, et al. Prophylactic implantable defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and no prior ventricular fibrillation or sustained ventricular tachycardia. Circulation 2010; 122: 1144–52.
- Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Circulation 2003; 108: 3084–91.
- Zorzi A, Migliore F, Elmaghawry M, Silvano M, Marra MP, et al. Electrocardiographic predictors of electroanatomic scar size in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Implications for arrhythmic risk stratification. J Cardiovasc Electrophysiol 2013; 24: 1321–7.
- Perrin MJ, Angaran P, Laksman Z, Zhang H, Porepa LF, et al. Exercise testing in asymptomatic gene carriers exposes a latent electrical substrate of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 1772–9.
- James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, et al. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated desmosomal mutation carriers. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 1290–7.
- Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schäfers M, et al. Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. Circulation 2006; 114: 1799–806.

Journal für Pneumologie

Neu – ab Ende November online

Themenheft Pädiatrische Pneumologie

Gast-Editor: **Prof. Dr. Josef Riedler, Schwarzach im Pongau**

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

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

Viele Lungenerkrankungen laufen beim Kind und Jugendlichen gänzlich anders ab als beim Erwachsenen. Die kindlichen Atemwegserkrankungen haben sich sowohl in der Pädiatrie als auch in der Pneumologie in den letzten 30 bis 40 Jahren zu einem sehr eigenständigen Bereich entwickelt. In der vorliegenden Ausgabe werden wichtige Aspekte der Pädiatrischen Pneumologie dargestellt.



www.kup.at/pneumologie



Science For A Better Life

1 x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

Weitere Informationen auf www.inside.bayer.at

Fachkurzinformation siehe Seite 352

* Details siehe FKI
L.AT.05.2014.0424

Fallbericht: Perkutane Ballonvalvuloplastie bei einer 75-jährigen Patientin mit massiv kalzifizierter Stenose der Trikuspidalklappe und Re-Stenose der Pulmonalklappe

M. Hammerer¹, R. Seitelberger², K. Hergan³, P. Maister¹, C. Seelmaier¹, U. Hoppe¹

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin II, der ²Universitätsklinik für Herzchirurgie und der ³Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Landeskrankenhaus Salzburg, Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität

■ Zusammenfassung

Wir beschreiben den seltenen Fall einer hochgradigen Trikuspidalklappenstenose bei einer 75-jährigen Patientin, bei der vor 19 Jahren eine perkutane Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe und vor 3 Jahren eine Ballonvalvuloplastie der Trikuspidalklappe durchgeführt worden waren. Die aktuelle Bildgebung zeigte eine massive Kalzifizierung der Trikuspidalklappe sowie der paravalvulären Strukturen mit Übergreifen auf die leichtgradig stenosierte Mitralklappe. Aufgrund einer progredienten Rechtsherzinsuffizienz wurde die Indikation zu einem neuerlichen Valvuloplastieversuch an der Trikuspidalklappe sowie der re-stenosierte Pulmonalklappe gestellt. Diese wurden komplikationslos durchgeführt, wobei eine hämodynamische Verbesserung nach echokardiographischen Kriterien lediglich an der Pulmonalklappe erzielt werden konnte. Eine kardiochirurgische Therapieoption war nach Heart-Team-Entscheidung nicht gegeben. Bei persistierender Trikuspidalstenose ist die Patientin unter intermittierender Hämodialyse und symptomatischer medikamentöser Therapie seither klinisch stabil.

In vorliegendem Artikel diskutieren wir die mögliche Pathogenese der Trikuspidalstenose sowie therapeutische Optionen. Autoren ähnlicher Einzelfallberichte haben einen hypothetischen kausalen Zusammenhang zwischen einer präexistenten Pulmonalstenose und einer Trikuspidalklappenverkalkung postuliert [1–6].

■ Anamnese

Wir berichten über eine zum Zeitpunkt der aktuellen Aufnahme 75-jährige Patientin mit folgenden relevanten Vorerkrankungen: Im 56. Lebensjahr erfolgte an unserer Klinik bei einer hochgradigen symptomatischen Pulmonalstenose (PS) mit einem systolischen Druckgradienten von 110 mmHg eine perkutane Valvuloplastie der Pulmonalklappe (PK). Ambulante Verlaufskontrollen zeigten zunächst ein regelrechtes echokardiographisches und klinisches Resultat an der PK mit einer langsam progredienten leicht-/mittelgradigen residualen PS. Etwa ab dem 65. Lebensjahr – also 10 Jahre postinterventionell – fiel eine bis dahin nicht bekannte Trikuspidalklappenstenose (TS) auf. Über die folgenden Jahre zeigte sich eine deutliche Progredienz des Schweregrades der TS mit schließlich auch klinischer Symptomatik. Bei hochgradiger TS und mittelgradiger PS wurde im 72. Lebensjahr eine perkutane Valvuloplastie der Trikuspidalklappe (TK) durchgeführt (Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien). Infolgedessen kam es zunächst zu einer deutlichen subjektiven Symptombesserung,

wenn auch die echokardiographischen Messwerte im Wesentlichen unverändert blieben.

Weitere Vorerkrankungen

Seit dem 57. Lebensjahr ist ein permanentes Vorhofflimmern/-flattern mit irregulärer Überleitung bekannt. Weiters bestehen eine chronische Thrombopenie und Anämie.

Aktuelle Anamnese

Nach initialer Symptombesserung infolge der Valvuloplastie an der TK vor 3 Jahren war in ambulanten Kontrollen eine chronisch-progrediente rechtskardiale Insuffizienz (zunehmende periphere Ödemneigung, Hepatopathie, chronische Niereninsuffizienz Stadium III–IV, Belastungsdyspnoe NYHA-Stadium II–III) zu konstatieren. Diese führte zuletzt wiederholt zu stationären Aufenthalten.

Relevante Befunde

Im physikalischen Status zeigen sich eine ausgeprägte Halsvenenstauung, mäßig ausgeprägte periphere Ödeme, inzipiente Trommelschlegelfinger mit verlangsamter Rekapillarisation sowie eine mäßiggradige Lippenzyanose. Über dem Herzen sind ein Systolikum mit Punctum maximum über dem 2. Interkostalraum links sowie dem 4. Interkostalraum rechts und hier auch Diastolikum auskultierbar. Der übrige Status ist weitgehend unauffällig.

Laboranalytisch finden sich neben einer chronischen Niereninsuffizienz III (Kreatinin 1,7 mg/dl; Harnstoff 105 mg/dl; errechnete glomeruläre Filtrationsrate 31 ml/min/KO) mäßig erhöhte Leberwerte (Alkalische Phosphatase 145 U/l; Gamma-Glutamyl-Transferase 302 U/l) mit Koagulopathie (Prothrombinzeit 81 %), ein deutlich erhöhtes pro-Brain-Natriuretic-Peptid (2974 pg/ml), sowie die bekannte Thrombopenie und Anämie (Thrombozyten 133 G/l; Hämoglobin 10,6 g/dl) und im unteren Normbereich liegende Oxigenierungsparameter (O₂-Sättigung 95,6 %; pO₂ 72,5 mmHg).

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ergibt eine TS III° (mittlerer/maximaler diastolischer Gradient 10/22 mmHg) (Abb. 1a, c) bei massiven para-/valvulären Verkalkungen mit exzessiver rechtsatrialer Dilatation sowie ein kombiniertes Vitium der mäßig sklerosierten PK mit führender PS II°–III° (mittlerer/maximaler systolischer Gradient 30/50 mmHg) (Abb. 1d). Weiters bestehen eine RV-Hypertrophie bei erhaltener systolischer rechtsventrikulärer Funktion (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion um 2,0 cm) mit ausgeprägter zentralvenöser Stauung. Der linkskardiale Befund ist abgese-

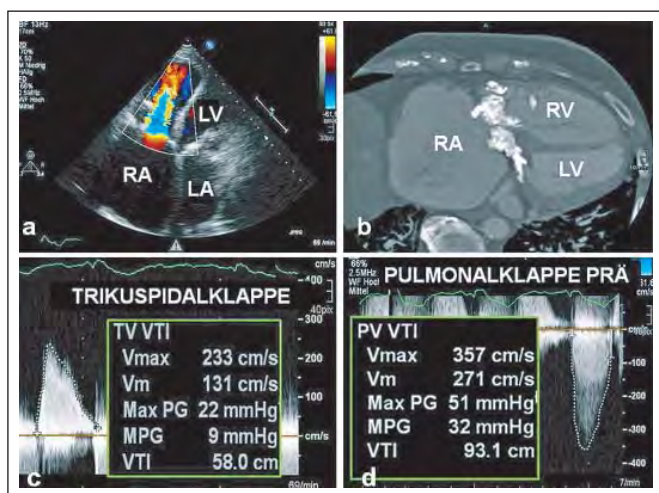


Abbildung 1: (a): Farbdoppler über TK; (b): Multislice-CT; (c): CW-Doppler über TK; (d): CW-Doppler über PK. LV: linker Ventrikel; LA: linker Vorhof; RV: rechter Ventrikel; RA: rechter Vorhof; Vmax: maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit; Vm: mittlere systolische Strömungsgeschwindigkeit; Max. PG: maximaler systolischer Druckgradient; MPG: mittlerer systolischer Druckgradient; VTI: Geschwindigkeits-Zeit-Integral

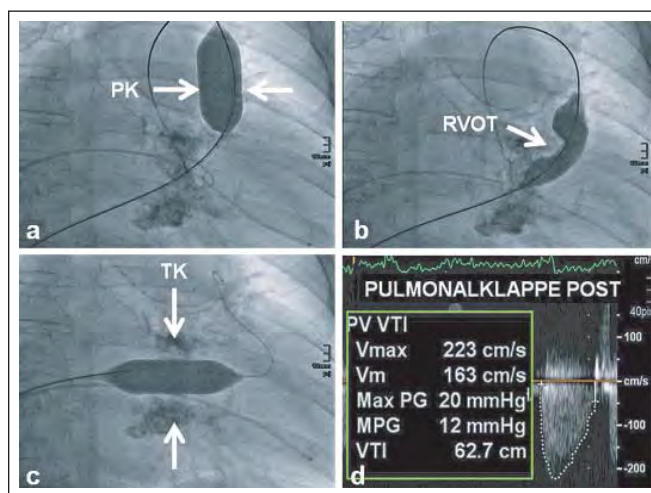


Abbildung 2: (a): Valvuloplastie der Pulmonalklappe; (b): Low-Pressure-Ballon im RVOT; (c): Valvuloplastie der TK; (d): 2-Monats-Follow-up: CW-Doppler über PK. TK: Trikuspidalklappe; PK: Pulmonalklappe; RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt; Vmax: maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit; Vm: mittlere systolische Strömungsgeschwindigkeit; Max. PG: maximaler systolischer Druckgradient; MPG: mittlerer systolischer Druckgradient; VTI: Geschwindigkeits-Zeit-Integral

hen von einer Mitralklappenstenose (MS) I° bei mäßiger Sklerose unauffällig.

Die Multislice-Computer-Tomographie (CT) bestätigt das Vorliegen einer massiven Verkalkung des Trikuspidalrings in hufeisenförmiger Anordnung unter Aussparung des septalen Abschnittes. Die Verkalkungen setzen sich auf die diaphragmale Trabekelmuskulatur, den diaphragmalen Abschnitt des Mitralklappen- (MK-) Ringes, das anteriore Mitralsegel, die Sehnenfäden und den anterioren Papillarmuskel fort (Abb. 1b).

Mittels Invasivdiagnostik kann eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden, rechtskardiale Hämodynamikmessungen zeigen einen geringfügig erhöhten pulmonalarteriellen Druck (41/8 mmHg; Mittel 21 mmHg) bei erhöhtem rechtsventrikulären Druck (75/15 mmHg), entsprechend der PS (mittlerer/maximaler Gradient 21/55 mmHg, Peak-to-Peak 34 mmHg), sowie einen erhöhten rechtsatrialen Druck (18 mmHg) bei TS (mittlerer Gradient 5 mmHg).

■ Diagnosen

Primär: Hochgradige Pulmonalklappenstenose; perkutane Valvuloplastie der Pulmonalklappe vor 19 Jahren.

Sekundär: Hochgradige Trikuspidalklappenstenose bei massiver valvulärer und paravalvulärer Kalzifizierung; perkutane Valvuloplastie der Trikuspidalklappe vor 3 Jahren.

Aktuell:

1. Hochgradige (Re-) Stenose der Trikuspidalklappe mit massiver valvulärer und paravalvulärer Kalzifizierung.
2. Mittel- bis hochgradige Re-Stenose der Pulmonalklappe.

Weitere: Permanentes Vorhofflimmern/-flattern; chronische Niereninsuffizienz III; chronische Stauungshepatopathie; chronische Thrombopenie.

Heart-Team

Nach der interdisziplinären Fallbesprechung wird aus kardiochirurgischer Sicht aufgrund der ausgedehnten valvulären und paravalvulären Verkalkungsstrukturen an der TK keine Möglichkeit eines operativen Vorgehens unter vertretbarem perioperativen Risiko gesehen. Es wird daher die Indikation für eine neuerliche perkutane Valvuloplastie sowohl der TK als auch der PK gestellt.

■ Invasivtherapie

Nach Drahtsondierung der Pulmonalarterie (Boston Scientific Amplatz Superstiff) über einen rechtsfemorale Zugang erfolgt zunächst eine 2-malige Ballonvalvuloplastie der Pulmonalklappe (Numed Z-Med 20 × 40 mm) (Abb. 2a). Anschließend wird der Ballon in den rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT) zurückgezogen. Da sich hier der Eindruck einer zusätzlichen Stenosierung ergibt, wird mit sehr geringem Druck eine Ballonentfaltung mit diagnostischer Zielsetzung ausgeführt, welche eine exzentrische Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT) durch die ausgedehnte basale Kalzifizierung des rechten Ventrikels bestätigt (Abb. 2b). Nach Rückzug des Ballons auf das Niveau der Trikuspidalklappe erfolgt hier eine weitere Valvuloplastie (Abb. 2c). Von einer Doppel-Ballon-Valvuloplastie wird aufgrund der massiven Verkalkungen Abstand genommen.

■ Postinterventioneller Verlauf

Nach unkompliziertem Verlauf wird die Patientin am 5. postinterventionellen Tag entlassen. Eine TTE-Kontrolle nach 2 Monaten zeigt deutlich geringere Gradienten über der PK (Abb. 2d) ohne Zunahme des Insuffizienzgrades, aber einen unveränderten Schweregrad der hämodynamisch führenden TS. Auch klinisch-anamnestisch kommt es zu keiner Besserung. Nach neuerlicher multidisziplinärer Diskussion im Heart-Team wird für ein konservativ-palliatives Vorgehen entschieden.

■ Weiterer Verlauf

Sieben Monate postinterventionell muss aufgrund des progredienten chronischen Nierenversagens bei rechtskardialer Insuffizienz eine chronische Hämodialysebehandlung begonnen werden. Die Patientin erhält eine gut tolerierte intermittierende 3× wöchentliche Hämodialyse, über die eine Homöostase im Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt aufrecht erhalten wird. Darunter ist sie bei unverändertem echokardiographischen Befund zunächst klinisch deutlich gebessert und stabil (NYHA-Stadium II–III; Spaziergänge; Seniorentanz). 24 Monate nach der letzten Intervention erleidet die Patientin ein progredientes Multiorganversagen, an dem sie letztlich verstirbt.

■ Diskussion

Drei Aspekte lassen den vorliegenden Fall bemerkenswert erscheinen:

1. Die Pathogenese der primären PS und der sekundären TS
2. Die (eingeschränkten) chirurgischen und interventionellen Therapieoptionen
3. Das (problematische) Management der isolierten chronischen rechtskardialen Insuffizienz

1. Pathogenese der primären PS und der sekundären TS

TS und PS sind seltene Herzklappenerkrankungen. Eine TS ist in den meisten Fällen postreumatischer Genese und in der Regel mit einer Mitralstenose assoziiert. Zweithäufigste Ätiologie einer TS und häufigste einer PS ist eine kongenitale Stenosierung oder Atrie. Wir beschreiben den äußerst ungewöhnlichen Fall einer ausgedehnten Verkalkung im Bereich der TK (mit resultierender hochgradiger Stenose), des TK-Ringes und des RVOT mit Ausläufern bis an die MK sowie die subvalvulären Apparate von TK und MK. In der Literatur fanden sich in den vergangenen Jahrzehnten nur wenige Fallberichte über vergleichbare Kalzifizierungen des TK-Anulus [1–6], in der Mehrzahl dieser Fälle ohne funktionelle Beeinträchtigung der Klappe. Nahezu alle beschriebenen Fälle waren mit einer seit Jahrzehnten vorbestehenden, meist kongenitalen chronischen rechtskardialen Druck- oder Volumbelastung assoziiert: Pulmonalstenose [2–4], atrialer Septumdefekt [4, 5], Lungenemphysem [6]. Von einzelnen Autoren wurde postuliert, dass es infolge einer solchen, sehr lange anhaltenden, chronischen Rechtsherzbelastung im Bereich des Trikuspidalringes zu ähnlichen degenerativen Prozessen kommen kann, wie sie sonst – unter normalen Druckverhältnissen und daher wesentlich häufiger – im Bereich des anatomisch und histologisch sehr ähnlich aufgebauten Mitralkringes anzutreffen sind [1, 4]. Ein solcher kausaler pathogenetischer Zusammenhang bleibt jedoch hypothetisch. In Anbetracht der Seltenheit dieser Entität ist jedenfalls anzunehmen, dass eine alleinige chronische rechtskardiale Druckbelastung im Rahmen einer erst im Erwachsenenalter erworbenen pulmonalen oder pulmonalarteriellen Hypertonie keine ausreichende Prädisposition darstellt. Auch bei unserer Patientin ist von einer primären (wohl kongenitalen) PS als auslösendem Faktor auszugehen. Für eine sehr lange bestehende rechtsventrikuläre Druckbelastung sprechen der späte Zeitpunkt der ersten Valvuloplastie (im 56. Lebensjahr) sowie die rechtsventrikuläre Hypertrophie.

2. Chirurgische und interventionelle Therapieoptionen

Eine operative Therapieoption mit vertretbarem Risiko wurde bei unserer Patientin seitens der Kardiochirurgen nicht gesehen. Insbesondere der Verkalkungsgrad der valvulären, anulären und paravalvulären TK-Strukturen bis weit in das diaphragmale und septale Myokard ließ hier die Machbarkeit und den Erfolg sowohl einer klappenerhaltenden Intervention als auch eines Klappenersatzes unwahrscheinlich erscheinen. Zudem wäre aufgrund der zusätzlichen PS inklusive RVOT-Stenose hier in jedem Fall ein Klappenersatz (pulmonaler Homograft) mit Rekonstruktion des RVOT erforderlich gewesen. Auch die Alternative einer palliativen „Fontanzirkulation“ wurde aufgrund des hohen perioperativen Risikos und des unsicheren Resultates nicht in Betracht gezogen.

Die perkutane Valvuloplastie einer (kongenitalen) PS ist ein etabliertes und auch bei Re-Stenosen mit geringem periinterventionellem Risiko durchführbares Katheterverfahren [7]. Auch bei unserer Patientin zeigte die erneute Valvuloplastie der PK ein anhaltend gutes hämodynamisches Resultat. Als wesentlich schwieriger sind die Optionen bei der insbesondere im Erwachsenenalter ungleich seltener anzutreffenden TS anzusehen. Perkutane Valvuloplastieverfahren mit 1, 2 und 3 Ballons [8–12] sowie dem Inoue-Ballon [13] wurden in zum Teil sehr kleinen Fallserien bei TS – in der Regel rheumatischer Genese – beschrieben. Insbesondere simultane Valvuloplastien mit 2 (oder mehr) Ballons scheinen dabei eine ausreichende Effizienz im Sinne einer signifikanten Reduktion sowohl der diastolischen Klappenöffnungsfläche (ohne Zunahme der Insuffizienz) als auch der Symptomatik zu zeigen. Bei unserer Patientin wurde von einer Doppelballontechnik aufgrund des exzessiven Verkalkungsgrades mit hohem Risiko einer Anulusruptur Abstand genommen.

3. Management der isolierten chronischen rechtskardialen Insuffizienz

Eine spezifische medikamentöse Therapie der isolierten Rechtsherzinsuffizienz existiert nicht. Die aktuellen europäischen Herzinsuffizienz-Leitlinien weisen in diesem Zusammenhang lediglich auf den Rechtsherzinfarkt, die Pulmonalembolie und die pulmonale Hypertonie hin [14]. Die Regulation der Volumsüberlastung infolge des systemisch-venösen Rückstaus einerseits und die Notwendigkeit der Aufrechterhaltung einer adäquaten Vorlast andererseits stellen große Herausforderungen an die therapeutischen Bemühungen, an deren Ende nicht selten die chronische Hämodialyse steht.

■ Konklusion

Eine Kalzifikation der Trikuspidalklappe (mit oder ohne Stenosierung) ist eine äußerst seltene Entität. Manche Autoren bislang publizierter spärlicher Einzelberichte über ähnliche Fälle sehen einen hypothetischen Zusammenhang mit einer langjährig vorbestehenden Rechtsherzbelastung durch kongenitale Vitien wie Pulmonalstenose oder atrialen Septumdefekt. Im Falle der hier vorgestellten Patientin mit vorbestehender Pulmonalstenose liegt eine hochgradige Trikuspidalstenose infolge ausgedehnter valvulärer und paravalvulärer Verkalkungen vor. Da diese für eine chirurgische Sanierung als nicht geeignet angesehen wurden und ein interventioneller Thera-

pieversuch ohne wesentlichen Effekt blieb, beschränkt sich das weitere Management auf Palliativmaßnahmen.

Literatur:

1. Kouvaras G, Manolis A, Cokkinos DV. Calcification of the tricuspid annulus. Case report and review of the relevant literature. Jpn Heart J 1987; 28: 561–6.
2. Hata T, Hisadome I, Nishigaki T, Kasahara T, Kuroda S, et al. Calcification of the tricuspid annulus in association with pulmonary stenosis: report of a case. J Cardiogr 1983; 13: 443–51.
3. Malkawi K, Bouchard F, Maurice P. Calcification of the tricuspid annulus. Arch Mal Coeur Vaiss. 1981; 74: 487–92.
4. Rogers JV, Chandler NW, Franch RH. Calcification of the tricuspid annulus. Am J Roent 1969; 106: 550–7.
5. Mattleman S, Panidis I, Kotler MN, Mintz GS, Morganroth J, et al. Calcification of the

tricuspid anulus diagnosed by two-dimensional echocardiography. Am Heart J 1984; 107 (5 Pt 1): 986–8.

6. Sugihara N, Matsuzaki M, Kato Y. A case of tricuspid annular calcification. Nihon Ronen Igakkai Zasshi 1991; 28: 829–36.

7. Rao PS. Percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty: state of the art. Catheter Cardiovasc Interv 2007; 69: 747–63.

8. Khalilullah M, Tyagi S, Yadav BS, Jain P, Choudhry A, Lochan R. Double-balloon valvuloplasty of tricuspid stenosis. Am Heart J 1987; 114: 1232–3.

9. Ribeiro PA, Al Zaibag M, Al Kasab S, et al. Percutaneous double balloon valvotomy for rheumatic tricuspid stenosis. Am J Cardiol 1988; 61: 660.

10. Orbe LC, Sobrino N, Arcas R, et al. Initial outcome of percutaneous balloon valvulo-

plasty in rheumatic tricuspid valve stenosis. Am J Cardiol 1993; 71: 353.

11. Sancaktar O, Kumbasar SD, Semiz E, Yalçinkaya S. Late results of combined percutaneous balloon valvuloplasty of mitral and tricuspid valves. Cathet Cardiovasc Diagn 1998; 45: 246.

12. Sobrino N, Calvo Orbe L, Merino JL, et al. Percutaneous balloon valvuloplasty for con-

current mitral, aortic and tricuspid rheumatic stenosis. Eur Heart J 1995; 16: 711.

13. Patel TM, Dani SI, Shah SC, Patel TK. Tricuspid balloon valvuloplasty: a more simplified approach using inoue balloon. Cathet Cardiovasc Diagn 1996; 37: 86.

14. John J.V. McMurray et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Europ Heart J 2012; 33: 1787–847.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Matthias Hammerer

Universitätsklinik für Medizin II

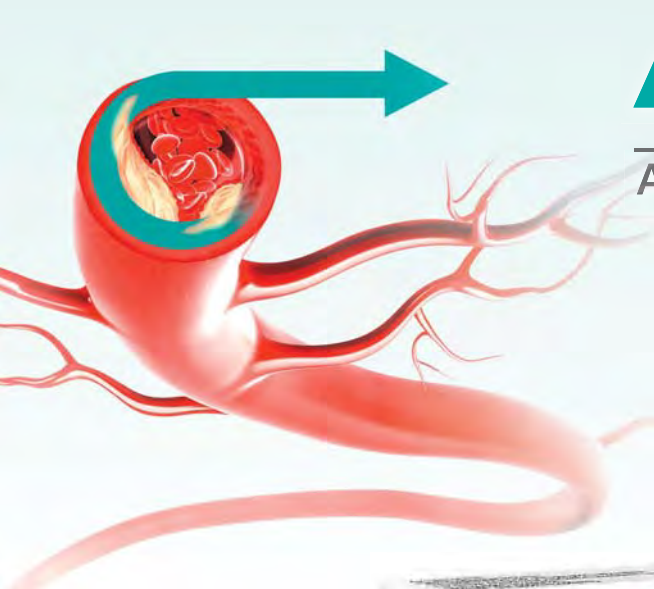
Landeskrankenhaus Salzburg

Universitätsklinikum der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität

A-5020 Salzburg

Müllner Hauptstraße 48

E-Mail: m.hammerer@salk.at



Atorvalan®

Atorvastatin

Bildet Plaque sogar zurück¹



• laktosefrei

• zuckerfrei

• teilbar²

* 10 mg, 20 mg
40 mg und 80 mg

Servus Österreich!

GEROT LANNACH

Kongressbericht: Kontroversen 2014

Im Rahmen der Jahrestagung 2014 der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft, Salzburg, 28.–31. 5. 2014

K. Mulac

Im Rahmen der **ÖKG-Jahrestagung 2014** in Salzburg wurde eine Sitzung mit dem Thema „**Kontroversen 2014**“ unter dem Vorsitz von **Prim. Univ.-Prof. Dr. K. Huber** und **Prim. Univ.-Prof. Dr. F. Weidinger** abgehalten.

Prof. Dr. T. Lüscher (Zürich) sprach zum Thema „**Renale Denervierung: Wie groß ist der Nutzen?**“

Das sympathische Nervensystem kontrolliert nicht nur die Nieren, sondern auch die Arteriolen, die Venen, das Herz, die Gefäße des Splanchnikus, die Hautgefäße, die Schweißdrüsen und das Nebennierenmark. An der Niere führt die efferente sympathische Aktivierung zur Vasokonstriktion, zum Abfall des renalen Blutflusses und der glomerulären Filtrationsrate, zum Anstieg von Renin, zur vermehrten Na-Rückresorption und zur Flüssigkeitsretention.

Afferente sympathische renale Fasern melden entsprechende Veränderungen an den Kortex zurück. Schon bei Kindern hypertensiver Eltern steigt bei mentalem Stress die sympathische Muskelaktivität („bursts/minute“) im Vergleich zu Kindern normotensiver Eltern signifikant an. Der Noradrenalin-„spill-over“ der Niere in die Zirkulation ist bei Hypertonikern zwischen 20 und 59 Jahren im Vergleich zu Normotonikern signifikant erhöht. Bei > 60-Jährigen liegt diese Reaktion nur mehr selten vor. Dies weist auf die Bedeutung der sympathischen Aktivierung der Niere bei essenzieller Hypertonie hin. Schon in den 1950er- und 1960er-Jahren wurde deshalb bei schwerer Hypertonie in Ermangelung entsprechender Medikamente eine sympathische Splanchniektomie mit Erfolg durchgeführt. In experimentellen Studien kam es neben der chirurgischen Denervierung auch bei der katheterbasierten Denervierung zu einem signifikanten Abfall des Gewebenoradrenalins.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurden verschiedene Ablationskatheter (Symplicity, Paradise, V2, EnligHTN, OneShot) entwickelt, die mittels Radiofrequenzablation oder Ultraschall eine renale Ablation durchführen lassen. Unter einer Katheterablation konnte der Noradrenalin-„spill-over“ um 42 %, der Plasmeninospiegel um 50 % und die Linksherz-Hypertrophie um 7 % gesenkt bzw. reduziert werden. Der renale Plasmafluss nahm um 57 % zu [1]. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden Pilotstudien durchgeführt. In der Symplicity-HTN-1-Studie kam es nach renaler Denervierung (RNA) in einem Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten zu einem zunehmenden Absinken des systolischen wie diastolischen Blutdrucks. Auch das Zürich Registry kam zum selben Ergebnis. Pilotstudien mit dem EnligHTN- und dem Vessix-Renal-Denervationssystem erbrachten das gleiche Ergebnis. In einer Studie konnten Mahfoud et al. [2] eine signifikante Senkung des Office-Blutdrucks bei medikamentenresistenter Hypertonie,

jedoch keinen Effekt bei pseudo-resistenter Hypertonie, nachweisen. Auch günstige metabolische Effekte wurden unter RNA nachgewiesen. So sanken die Nüchternblutzuckerwerte, die Insulinspiegel, die C-Peptidwerte ab, die Insulinresistenz verbesserte sich [Lüscher]. In einer Studie von Mahfoud et al. [3] konnte eine signifikante Reduktion der Linksherz-Hypertrophie nachgewiesen werden. Auch das Symplicity-HTN-2-Trial zeigte über 6 Monate eine zunehmende signifikante Reduktion des Blutdrucks nach RNA.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde ein Expert Consensus Document der ESC publiziert [4], welches die Kriterien für die Durchführung einer renalen Denervierung festlegte. Es wurde festgehalten, dass nach vorhandener Studienlage die Durchführung einer RNA den Blutdruck bei medikamentenresistenter Hypertonie reduziert, wobei ein Nachuntersuchungszeitraum von 36 Monaten vorlag. Als Kriterien für eine RNA wurden ein systolischer Office-Blutdruck ≥ 160 mmHg (bei Typ-2-Diabetikern ≥ 150 mmHg) sowie eine erfolglose Therapie mit 3 oder mehr antihypertensiven Medikamenten in adäquater Dosierung und Kombination (inkl. Diuretikum) angesehen, wobei auch entsprechende Lebensstilmodifikationen ergriffen werden müssen. Eine sekundäre Hypertonie und auch eine Pseudoresistenz sollten mittels ambulantem Blutdruckmonitoring (Durchschnittswert > 130 mmHg oder mittlerer Tages-RR > 135 mmHg) ausgeschlossen werden. Die Nierenfunktion sollte erhalten ($GFR \geq 45$ ml/min/1,73m²) sein und es sollte eine entsprechende Anatomie für eine Intervention vorliegen (keine Pol- oder akzessorischen Arterien, natürlich auch keine Nierenarterienstenose oder frühere Revascularisation).

Nun wurde die Symplicity-HTN-3-Studie durchgeführt (randomisierte, kontrollierte Studie), die keinen Effekt auf den systolischen wie diastolischen Blutdruckwert nach RNA zeigte [5].

Zum Ergebnis dieser Studie gibt es zahlreiche Kritikpunkte: Es gibt eine direkte Korrelation zwischen der RR-Reduktion und der Anzahl der abladierten Quadranten am renalen Gefäßsystem. In der Symplicity-HTN-3-Studie wurde in vielen Fällen nur eine zu geringe Anzahl von Ablationspunkten gesetzt. Diese Korrelation von Blutdrucksenkung und Anzahl der Ablationspunkte konnten auch Kandzari et al. [EuroPCR 2014, Paris] nachweisen. Die Patienten sollten vor einer RNA mehr als 6 Wochen unter einer stabilen und entsprechenden antihypertensiven Medikation stehen. Es zeigte sich, dass bei Patienten, die vor der RNA einen Vasodilatator erhalten hatten, eine RNA keinen Effekt hatte bzw. nicht notwendig war. Es zeigte sich auch, dass Afroamerikaner nicht von einer RNA profitierten (Non-Renin-Hochdruck). Den 384 Nichtafrikanern standen in der Studie 134 Afroamerikaner gegenüber. All die-

se Punkte haben das Ergebnis der Symplicity-HTN-3-Studie beeinflusst. Prof. Lüscher schloss mit der Feststellung, dass

1. efferente und afferente sympathische Nerven die Nierenfunktion und den Blutdruck regulieren,
2. die Aktivität dieser Nerven bei Hypertonie erhöht ist,
3. die chirurgische und katheterbasierte Nierennervenablation den renalen NA-Gehalt und „spill-over“ senkt,
4. Registerdaten eine eindrucksvolle Blutdrucksenkung nach RNA von etwa 30/10 mm Hg bei therapieresistenter Hypertonie zeigen,
5. randomisierte Studien kontroverse Ergebnisse ergaben,
6. es wahrscheinlich ist, dass in der Symplicity-HTN-3-Studie die Mehrheit der Patienten nicht sachgemäß abgeladert wurde,
7. weitere qualitativ hochstehende Studien notwendig sind.

Im nächsten Vortrag sprach **Prof. Dr. B. Meier (Bern)** zum Thema: „**PFO-Verschluss: Was spricht noch dafür?**“

Zu Beginn stellte Prof. Dr. Meier eine (Re-) Klassifikation des ischämischen Insultes vor (Tab. 1).

Generell ist zu sagen, dass die jährliche Inzidenz venöser thrombotischer Ereignisse ab dem 35. Lebensjahr bei beiden Geschlechtern zunimmt, bei Männern mehr als bei Frauen [6]. In einer Studie [7] war ein offenes Foramen ovale (PFO) ein Prädiktor für ein schlechtes Outcome bei Patienten mit großer Pulmonalembolie. Von den 139 Patienten hatten 35 % ein PFO. In beiden Gruppen ($\pm$ PFO) hatten Patienten ohne PFO 0 %, mit PFO 15 % eine periphere Embolie, ohne PFO 2 % einen Insult, mit PFO 13 % einen Insult, 33 % der Patienten mit PFO waren verstorben im Vergleich zu 14 % ohne PFO (alle signifikant). PFO war ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität, wobei als Mechanismus eine paradoxe Embolie angenommen wurde. Das relative Risiko für einen Myokardinfarkt oder Insult ist im ersten Jahr nach einer tiefen Venenthrombose deutlich erhöht [8, 9]. In diesen Publikationen wurde das PFO als naheliegende Ursache nicht erwähnt.

Es besteht auch ein Zusammenhang zwischen PFO und Migräne. In einer Studie [10] wurde bei 603 konsekutiven Patienten mit PFO ein Amplatzer-Device implantiert: 150 dieser Patienten hatten gleichzeitig eine Migräne, 64 % davon mit Aura. Nach der Implantation besserte sich die Migräne bei 51 %, bei 34 % traten keine Episoden mehr auf, 9 % waren unverändert und bei 6 % verschlechterte sich die Symptomatik.

Tabelle 1: Ischämischer Insult – (Re-) Klassifikation. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. B. Meier.

Arterieller Verschluss	Kardiale Embolie von
– lakunär	– linkem Ventrikel
– intrazerebral	– linkem Vorhof
– vertebral	– linksatrialem Appendix
– A. carotis interna	– Vorhofseptumaneurysma
– A. carotis communis	– Myxom oder anderem Tumor
– A. brachiocephalica	– Vegetation (sept. Embolus)
Arterielle Embolie	Paradoxe Embolie
– Plaque/Ulkus/Dissektion	– offenes Foramen ovale
– intrazerebral	– Vorhofseptumdefekt
– Karotis	– pulmonale Fistel
– vertebral	Embolie aus den Pulmonalvenen
– brachiocephal	Kryptogen
– A. ascendens	

In einer Meta-Analyse von 10 Studien bei Patienten mit PFO-Verschluss oder medikamentöser Insultprävention wurde eine signifikante Reduktion neurologischer Ereignisse unter PFO-Verschluss nachgewiesen [11]. Auch Wahl et al. [12] konnten bei 308 Patienten mit PFO und einem Indexereignis im 10-Jahres-Follow-up nach PFO-Verschluss eine signifikante Reduktion von Tod (0,4 % vs. 1,1 %, $p = 0,03$), Insult (0,6 % vs. 1,2 %; $p = 0,09$), TIA (0,5 % vs. 2 %; $p = 0,001$) und dem kombinierten Endpunkt Tod/Insult/TIA und Pulmonalembolie (1,5 % vs. 4,6 %; $p < 0,001$) nachweisen. Im CLOSURE-1-Trial [13] konnte keine Reduktion eines neuerlichen neurologischen Ereignisses (Insult, TIA, Tod) bei Patienten mit PFO nach PFO-Verschluss (STAR Flex) im Vergleich zu medikamentöser Therapie nachgewiesen werden. Carroll et al. [14] wiesen in ihrer RESPECT-Studie (Amplatzer®-Occluder) jedoch eine 50,8%ige Reduktion von Insulten nach PFO-Verschluss nach (HR: 0,492, ITT-Kohorte). Bei der tatsächlich behandelten Gruppe betrug die Insultreduktion 72,7 %, wobei ohne Verschluss eine Antiplättchentherapie einer oralen Antikoagulation unterlegen war. Meta-Analysen bestätigen eine Überlegenheit der oralen Antikoagulation gegenüber einer Antiplättchentherapie bei der Reduktion von Insulten, TIAs und PFO.

Nach Ansicht von Prof. Meier sollte jedes PFO angesichts des einfachen einmaligen Eingriffes im Vergleich zu lebenslanger oraler Antikoagulation mit all ihren Komplikationen verschlossen werden. Der PFO-Verschluss weist im Vergleich zu ASD-Verschluss, TAVI, LAA-Verschluss, MitraClip usw. eine sehr geringe Komplikationsrate auf. Die Gründe (Indikationen) für einen PFO-Verschluss gemäß Prof. Meier sind in Tabelle 2 genannt.

Wenn man nicht nur alle angeführten Indikationen berücksichtigt, sondern generell jedes PFO verschließt, meinte Prof. Meier mit einem Lächeln, dann wären in Österreich ca. 25 % der Bevölkerung betroffen. Dies bedeutet, dass 2,1 Millionen Menschen betroffen sind, und man nach PFO-Verschluss bei all diesen Personen aufgrund der Geburtenrate jährlich ca. 21.000 weitere PFO-Träger behandeln müsste.

Im nächsten Vortrag sprach Frau **Prof. Dr. Julinda Mehilli (München)** über „**Antiplättchentherapie: Hat Aspirin seinen Zenit überschritten?**“

Aspirin hat seinen Platz seit seiner Synthese 1897 bei verschiedenen Indikationen behauptet.

Tabelle 2: Gründe (Indikationen) für einen PFO-Verschluss. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. B. Meier.

Sekundärprävention	Therapie
– Insult	– Migräne
– Herzinfarkt	– Atemnot im Sitzen
– sonstige Embolie	– Atemnot bei Anstrengung
– Tauchzwischenfall	– Schlafapnoe
– Höhenkrankheit	
Primärprävention	Berufe
– gefährliche Art des PFO	– Taucher
– Neigung zu Venenthrombosen	– Hochalpinist
– Lungenembolie	– Blasmusiker
– Schrittmacher oder Defibrillator	– Glasbläser
– gewisse Operationen	– Militärpilot oder Astronaut
– geplante Schwangerschaft	– Busfahrer oder Linienpilot

Es führt bei einer Halbwertszeit von 15–20 Minuten zu einer irreversiblen Acetylierung der Plättchenenzyme Cyclooxygenase 1 und 2. In zahlreichen Studien (Physicians Health Study 1989, British Doctor's Trial 1988, Thrombosis Prevention Trial 1998, Hypertension Optimal Treatment Trial 1998, Primary Prevention Project 2001, Women's Health Study 2005) wurde seine Wirksamkeit bestätigt.

In der Primärprävention ist die Datenlage nicht eindeutig. Bezüglich der Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen konnte in Meta-Analysen weder bei Frauen noch bei Männern ein Benefit nachgewiesen werden. Die Reduktion von Myokardinfarkten bei Männern gelingt mit Aspirin, bei Frauen nicht [15]. Frauen profitieren in geringem Maße durch Reduktion von Insulten, Männer nicht. Bei Männern kommt es auch häufiger zu hämorrhagischen Insulten [15]. Zwar konnte insgesamt die Anzahl nicht-tödlicher Myokardinfarkte und die Anzahl zerebrovaskulärer Ereignisse gesenkt werden, kein Einfluss zeigte sich auf die Anzahl tödlicher Myokardinfarkte, Insulte (und deren Mortalität), die nicht-vaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität auf Kosten von trivialen und nicht-trivialen Blutungen. Die Anzahl der Patienten, die über 6 Jahre behandelt werden müssen, um einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt zu verhindern, beträgt 162. Um ein zerebrovaskuläres Ereignis zu verhindern, müssen 120 Patienten behandelt werden. Therapiert man 73 Patienten über 6 Jahre, muss man mit einer nicht-trivialen Blutung rechnen. Daher unterstützt die derzeitige Datenlage nicht die generelle Einnahme von ASS in der primären Prävention. Der Nettobenefit bei zerebrovaskulären Ereignissen übersteigt das Blutungsrisiko nur bei höherem CVD-Basisrisiko ($> 1\%/Jahr = 10\%$ CVD-Risiko über 10 Jahre). Weitere Studien dazu (ASCEND ~ 16 000 Patienten, ACCEPT-D-Trial) sind noch im Laufen.

Die Verabreichung von Aspirin in der Primärprävention vor einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff (POISE-2-Trial) verlief bezüglich Reduktion von Tod und nicht-tödlichem Myokardinfarkt nach 30 Tagen negativ. Allerdings wiesen die Aspirinpatienten in den ersten 5 Tagen postoperativ wesentlich häufiger große und auch lebensbedrohliche Blutungen auf [16].

In der Sekundärprävention wies eine Meta-Analyse über 285 Studien mit ca. 200.000 Patienten eindeutig positive Ergebnisse nach. Es profitierten Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt, akutem Myokardinfarkt, zurückliegendem Insult, akutem Insult sowie andere Gefäßpatienten mit höherem Risiko von der Gabe von Aspirin. Es kam insgesamt zu einer 46%igen Reduktion vaskulärer Ereignisse, die NNT betrug 17 Patienten [17]. Eine weitere Meta-Analyse über 16 Studien (17.000 Patienten mit höherem vaskulären Risiko) bestätigte die Ergebnisse. Hämorrhagische Insulte und größere extrakranielle Blutungen traten unter Aspirin allerdings häufiger auf [18].

Auch bei mittels PCI-behandelten Patienten (M-HEART-II-Studie) war Aspirin dem Placeboarm und dem Sulotroban-Arm überlegen. Im ADAPT-DES-Register, in dem 8665 Patienten einen DES-Stent bekamen, bestand die DAPT aus Clopidogrel und Aspirin. Egal, ob eine Aspirinresistenz nachgewiesen wurde oder nicht ($ARU \geq$ oder ≤ 550), hatte dies

keinen Einfluss auf das klinische Ergebnis [19]. Die optimale Dosis liegt zwischen 75 mg und 150 mg/Tag. Allerdings werden in den USA höhere Dosen verwendet [20], dies führt auch zu größerem Blutungsrisiko [21]. In der CURRENT-OASIS-7-PCI-Kohorte erbrachte eine höhere Aspirindosis kein besseres Ergebnis [22]. Auch in der TRITON-TIMI-38-Studie wurde die Überlegenheit von Prasugrel gegenüber Clopidogrel nicht durch die ASS-Dosis beeinflusst [23]. Im PLATO-Trial zeigte sich allerdings, dass die Kombination von Ticagrelor mit 100 mg ASS höheren ASS-Dosen überlegen war.

In der PEGASUS-TIMI-54-Studie werden ca. 21.000 Patienten nach einem Myokardinfarkt und einem zusätzlichen vaskulären Risikofaktor 2 x 90 mg Ticagrelor, 2 x 60 mg Ticagrelor oder Placebo zugeordnet. Alle Patienten bekommen neben einer Standardtherapie auch 75–150 mg ASA. Das Follow-up beträgt mindestens 12 Monate. Der primäre Endpunkt besteht aus CV-Tod, Myokardinfarkt oder Insult, der primäre Sicherheitsendpunkt betrifft TIMI-Major-Blutungen [24].

Die Frage einer Kurzzeit-ASS-Gabe nach DES-Implantation wird im GLOBAL-LEADERS-Trial untersucht. Ca. 16.000 Patienten werden nach einer DES-Implantation 2 Therapiearmen zugeordnet: 1. 1 Monat DAPT (Ticagrelor + ASS), dann 23 Monate Ticagrelor; 2. 12 Monate Ticagrelor/Clopidogrel + ASS, dann ASS zeitlich unbegrenzt. Der primäre Endpunkt besteht aus Gesamtmortalität oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt nach 2 Jahren. Der sekundäre Endpunkt betrifft Blutungen in diesem Zeitraum [25]. Im WOEST-Trial, in dem eine 2-fach- (DAPT) mit einer 3-fach- (TT mit oraler Antikoagulation) Therapie bei Patienten nach PCI verglichen wurde, lag die Blutungsrate bei 44,4 % (TT) gegenüber 19,4 % (DAPT [26]). Auch der sekundäre Endpunkt (Tod, Infarkt, Insult, Zielgefäßrevaskularisation, Stentthrombose) lag bei der TT mit 17,6 % über der DAPT mit 11,1 % (HR: 0,60; $p = 0,025$).

Zusammenfassend besteht in der Primärprävention bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem kardiovaskulären Risiko keine Indikation für ASS. Die 10%ige Reduktion von vaskulären Ereignissen wiegt das 70%ige (30%ige) Risiko größerer Blutungen nicht auf. Es besteht auch keine Indikation für ASS vor nicht-kardiochirurgischen Eingriffen. 1 % Reduktion von Tod oder Myokardinfarkt stehen 30 % Risiko von lebensbedrohlichen Blutungen gegenüber. Liegt das Basisrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb der nächsten 10 Jahre $> 10\%$, kann ASS gegeben werden.

In der Sekundärprävention ist ASS indiziert. Es führt zu einer 46%igen Reduktion vaskulärer Ereignisse (NNT = 17) und einer 13%igen Reduktion kardiovaskulärer Mortalität. Niedrig dosierte ASS soll gegenüber höher dosierter ASS bei Patienten nach PCI und P2Y12-Inhibitorengabe vorgezogen werden. Keine Indikation für ASS besteht bei Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risiko unter oraler Antikoagulation, die einer PCI unterzogen werden. Die Gabe führt zu keiner Reduktion des ischämischen Risikos (eher Anstieg), aber zu einer 60%igen Erhöhung des Blutungsrisikos. Ob ASS bei der Gabe von potenten P2Y12-Rezeptorinhibitoren (Ticagrelor) nötig ist, wird noch untersucht.

Das nächste Thema: „Sollen alle Patienten mit Vorhofflimmern mit neuen oralen Antikoagulantien behandelt werden?“ wurde von Prof. Dr. Freek Verheugt (Amsterdam) vorgetragen.

In einer Untersuchung einer Notfallambulanz lagen die Nebenwirkungen von Antikoagulantien mit 6133 Besuchen vor den antineoplastischen/immunsuppressiven Medikamenten mit 4760 Besuchen und Blutzuckerentgleisungen unter Insulintherapie mit 1832 Besuchen an erster Stelle. Eine Meta-Analyse von Studien über neue orale Antikoagulantien (NOAKS; RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI-48) zeigte eine deutliche Reduktion ($p < 0,0001$) von Insulten und systemischen embolischen Ereignissen im Vergleich zu Warfarin [27]. Auch die sekundären Endpunkte wie hämorrhagischer Insult ($p < 0,0001$) und die Gesamtmortalität ($p = 0,0003$) wurden deutlich gesenkt. In der ARISTOTLE-Studie (RR 0,71 [0,61–0,81]) und ENGAGE-AF-TIMI-48 (RR 0,80 [0,71–0,90]) wurden auch die großen Blutungen deutlich reduziert. Als Kontraindikationen für die NOAKS gelten Status post Implantation von mechanischen Herzklappen, eine Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, eine Weigerung des Patienten, von Warfarin umgestellt zu werden und eine Weigerung des Patienten, NOAKS einzunehmen.

In der Langzeitgabe über mehr als 2 Jahre waren die Dosierungen von Dabigatran 2×110 mg tgl. und 2×150 mg tgl. bezüglich Effizienz ebenbürtig, 2×150 mg Dabigatran wies aber mehr größere Blutungen auf (RE-LYABLE [28]). In der RE-LY-Studie konnte die höhere Dabigatrandosis mehr Insulte verhindern als die niedrigere Dosierung ($p = 0,003$), jedoch auf Kosten größerer Blutungen ($p = 0,05$ [29]). Eine Untersuchung der FDA vom März 2013 wies eine Inzidenz (No. of events/100.000 days at risk) von gastrointestinalen Blutungen für Dabigatran von 1,6 Ereignissen auf und für Warfarin von 3,5 Ereignissen. Die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen betrug 0,8 für Dabigatran und 2,4 für Warfarin [30]. Das gleiche Ergebnis erbrachte eine dänische Studie bei Patienten mit Vorhofflimmern, wo die Rate an Myokardinfarkten, Pulmonalembolien und intrakraniellen Blutungen mit beiden Dabigatrandosierungen im Vergleich zu Warfarin niedriger lag [31]. Untersuchte man die Patienten in der RE-LY-Studie, die im therapeutischen Bereich lagen, dann traten unter Warfarin deutlich mehr intrakranielle Blutungen auf als unter beiden Dabigatrandosierungen [32]. Auch in einer Subgruppenanalyse bezüglich Insult oder systemische embolische Ereignisse im Hinblick auf Alter, Geschlecht, Diabetes, früherer Insult/TIA, Kreatinin-Clearance (< 50 oder $50\text{--}80$ ml/min/1,73 m²), CHADS₂-Score 3–6 sowie VKA-naive Patienten waren die NOAKS dem Warfarin in allen Punkten überlegen [33]. Auch wenn Patienten vorher Warfarin eingenommen hatten und dann auf NOAKS umgestellt wurden, war die Effizienz der neuen Therapie im Vergleich zur alten besser [34, 35]. Auch mit Edoxaban 60 mg oder 30 mg war die Sicherheit im Vergleich zu Warfarin sowohl bei VKA-naiven als auch umgestellten Patienten höher [36]. Daher ist eine Therapie mit NOAKS bei Patienten mit Vorhofflimmern einer Therapie mit Warfarin unter Beachtung der Kontraindikationen vorzuziehen.

Literatur:

- Schlaich MP, Sobotka PA, Lambert E. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *NEJM* 2009; 361: 932–4.
- Mahfoud F, Ukena C, Schmieder RE, et al. Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation* 2013; 128: 132–40.
- El Mahmoud R, Mansencal N, Dubourg O, et al. A patient with chest pain during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 2014; 35: 757.
- Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation. *Eur Heart J* 2013; 34: 2149–57.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *NEJM* 2014; 370: 1393–401.
- Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ. A Population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933–8.
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97: 1946–51.
- Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1773–9.
- Lowe GDO. Is venous thrombosis a risk factor for arterial thrombosis? *Lancet* 2007; 370: 1742–4.
- Wahl A, Praz F, Tai T, et al. Improvement of migraine headaches after percutaneous closure of patent foramen ovale for secondary prevention of paradoxical embolism. *Heart* 2010; 96: 967–73.
- Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, et al. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Intervent* 2012; 5: 777–89.
- Wahl A, Jüni P, Mono ML, et al. Long-Term Propensity Score – Matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. *Circulation* 2012; 125: 803–12.
- Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *NEJM* 2012; 366: 991–9.
- Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *NEJM* 2013; 368: 1092–100.
- Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306–13.
- Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. *NEJM* 2014; 370: 1494–503.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–60.
- Stone GW, Witzenbichler B, Weisz G, et al. Platelet reactivity and clinical outcomes after coronary artery implantation of drug-eluting stents (ADAPT-DES): a prospective multicentre registry study. *Lancet* 2013; 382: 614–23.
- Matteau A, Yeh RW, Kereiakes D, et al. Frequency of the use of low- versus high-dose aspirin in dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention (from the Dual Antiplatelet Therapy study). *Am J Cardiol* 2014; 113: 1146–52.
- Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682–7.
- Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233–43.
- Kohli P, Udell JA, Murphy SA, et al. Discharge aspirin dose and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel versus clopidogrel. An analysis from the TRITON-TIMI 38 Study. *JACC* 2014; 63: 225–32.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the prevention of cardiovascular events in patients with prior heart attack using ticagrelor compared to placebo on a background of aspirin-thrombolysis in myocardial infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014; 167: 437–44.
- ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT 018 13435.
- Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–15.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
- Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, et al. RE-LYABLE. The long-term multicenter observational study of dabigatran treatment in patients with atrial fibrillation (RELY-ABLE) study. *Circulation* 2013; 128: 237–43.
- Verheugt FWA. New oral anticoagulants in atrial fibrillation forever? *Circulation* 2013; 128: 200–2.
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *NEJM* 2013; 368: 1272–4.
- Larsen TB, Rasmussen LH, Skjøth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *JACC* 2013; 61: 2264–73.
- Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–83.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
- Houston DS, Zarychanski R, Tomoda H, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2009; 361: 2671–5.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2011; 365: 981–92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *NEJM* 2013; 369: 2093–104.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Karl Mulac
AG für vaskuläre Biologie und Thromboseforschung
Landeskrankenhaus Wr. Neustadt
A-2700 Wiener Neustadt, Corvinusring 3–5
E-Mail: mulac357@gmx.at

Kongressbericht: Great Minds – European PCI Expert Meeting Kopenhagen, 13.–14. 6. 2014

K. Huber, H. Schühlen

Vom 13.–14.6.2014 fand in Kopenhagen, Dänemark, das inzwischen achte „Great Minds“-Symposium statt, ein internationales Expertentreffen zu Fokusthemen der interventionellen Kardiologie. Die wissenschaftliche Leitung haben **Prof. Dr. Helmut Schühlen** aus Berlin und **Prof. Dr. Kurt Huber** aus Wien inne, die das Konzept dieses Meetings 2007 gemeinsam mit dem Berliner Medizintechnik-Unternehmen BIOTRONIK entworfen haben. Für das diesjährige Meeting in Kopenhagen konnte als lokaler Ko-Organisator **Dr. Evald Høj Christiansen** vom Universitätsklinikum Aarhus gewonnen werden.

Traditionell wurden die beiden Kongresstage in Kopenhagen in mehrere Sessions zu aktuellen Fokusthemen der interventionellen Kardiologie sowie verwandten Themen gegliedert. Referate wechselten sich dabei mit intensiven Diskussionen ab.

Die drei Sitzungen am ersten Kongresstag waren technischen Aspekten diverser Interventionen gewidmet: Die beiden ersten Sitzungen **„Cases, Strategies & Devices Part 1 und Part 2“** begannen mit Fallpräsentationen zur Behandlungsstrategie von Koronar-Bifurkations-Stenosen samt klinischen Studien sowie zu Bifurkationsstents, deren Funktionsweise und den klinischen Daten. Als Standardtherapie wurde vor allem die „Single DES“-Strategie für die Behandlung des Hauptgefäßes sowie die Behandlung des Seitastes mit Ballons inklusive der DEBs hervorgehoben. Diskutiert wurden dabei auch die primäre PCI im akuten Myokardinfarkt, die Behandlung von In-stent-Re-Stenosen, des Vorhofohrverschlusses sowie die Prävention kardioembolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern. Die Verknüpfung von Fallpräsentationen mit Übersichtsreferaten führte zu lebhaften Diskussionen. Die renale Denervation zur Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie stellte ein weiteres sehr spannendes Thema dar – nicht zuletzt angesichts der ambivalenten Datenlage, die ausführlich erörtert wurde.

Die dritte Sitzung hatte das Thema **„New Devices for Treatment of Valvular Heart Disease“** mit Fokus auf Mitralklappeninsuffizienz und Aortenklappenstenose. So wurden für beide katheterbasierten Klappeninterventionen die aktuelle Evidenz der bekannten Systeme wie auch Neuentwicklungen vorgestellt, jeweils verbunden mit mehreren Fallpräsentationen.

Der Fokus des zweiten Tages lag auf den Koronarinterventionen. So hatte die vierte Sitzung des Symposiums die provokante Überschrift **„DES Revisited: All Problems Solved?“**. In insgesamt acht hervorragenden Vorträgen wurden mehrere Themen dargelegt, u. a. die aktuellen klinischen Daten zu den letzten Entwicklungen der DES. Angesichts der niedrigen

Komplikationsraten selbst im Langzeitverlauf stellte sich hier die Frage, inwieweit eine klinisch relevante Weiterentwicklung überhaupt noch möglich ist. In einem zweiten Vortrag wurde dargelegt, dass mittels OCT Unterschiede im Heilungsprozess nach Implantation unterschiedlicher Stents zu erkennen sind, besonders auch in den Gewebsformationen im weiteren Verlauf. Es folgten zwei Vorträge zu herausragenden Daten aus Skandinavien: den Daten der randomisierten SORT-OUT-Studien (u. a. Orsiro vs. Nobori DES in SORT-OUT VII) sowie den Daten und Analysen des SCAAR-Registers. Hier zeigten sich in Langzeitmortalitätsanalysen deutliche Unterschiede zwischen verschiedenen Stentgenerationen und -typen. Danach wurden die klinischen Daten zum ORSIRO-Stent besprochen. Dieser Sirolimus-freisetzende Hybrid-Stent (passive und aktive Stent-Beschichtung) ist mit einem biodegradierbaren Polymer beschichtet und gehört damit zu einer neuen Generation von DES. In der Session wurde auch die randomisierte Multicenter-Studie BIOSCIENCE vorgestellt. Diese wurde mittlerweile auf einer Hotline-Session der Jahrestagung des ESC in Barcelona präsentiert und im Journal *The Lancet* publiziert. In dieser All-Comers-Studie (CCI: Prof. Windecker, Inselspital Bern, Schweiz) mit insgesamt 2119 Patienten konnte eine Nicht-Unterlegenheit des ORSIRO DES (BIOTRONIK) gegenüber dem XIENCE Prime DES (Abbott Vascular) gezeigt werden, der mit einem dauerhaften Polymer beschichtet ist und Everolimus freisetzt. Diese klinischen Daten bestätigen die Ergebnisse aus der ersten Vergleichsstudie BIOFLOW-II (RCT, Orsiro vs. Xience Prime, 440 Patienten, 2:1-Randomisierung), die als Meta-Analyse ebenfalls in *The Lancet* publiziert wurde. Diese positiven klinischen Daten für den ORSIRO DES erweitern die gute Datenlage für die Gruppe der DES mit resorbierbaren Polymeren, zu denen u. a. auch der BIOMATRIX (Biosensors) und der SYNERGY (BSC) gehören. Weitere Vergleichsstudien – auch zu letztgenanntem DES – folgen für den ORSIRO DES (BIORESORT/TWENTE-III-Studie). Diese werden Auskunft geben, welches DES-Konzept (u. a. bzgl. Resorptionskinetik des Polymers) überlegen ist.

Nach einer lebhaften Diskussion dieses Themenblocks folgte das nächste kontroverse Thema: **„Die Dauer der dualen Plättchenhemmung (DAPT) nach DES-Implantation“**. Hier wurden einerseits die Argumente für eine Dauer von sechs Monaten oder kürzer dargelegt und in einem weiteren Vortrag einer längeren Dauer (12 Monate oder länger) gegenübergestellt. Auch bei diesem Thema wurden wieder die hervorragenden Daten der DES der letzten Generation im Sinne einer kürzeren Dauer der DAPT hervorgehoben. Abschließend wurden noch Daten aus „daily practice“ und Registern besprochen. Die Dauer der DAPT-Gabe nach BMS- und DES-Implantation wurde mittlerweile auf einer Hotline-Session der

Jahrestagung des ESC in Barcelona präsentiert und im Rahmen der „Guidelines on myocardial revascularization“ publiziert. Diese liegt nach patientenindividueller Risikoabschätzung nach DES-Implantation bei sechs Monaten und sollte, wenn möglich, nicht vorher unterbrochen werden.

Die letzte Sitzung unter dem Titel „**Scaffolds: Exotic Devices or Path to Vascular Restoration Therapy?**“ widmete sich den absorbierbaren Gefäßstützen. Es wurde die Evolution, die diese aktuelle Entwicklung seit dem Beginn der perkutanen Intervention vor mehr als 40 Jahren darstellt, erläutert, und es wurden die Vorteile der Scaffold-Therapie zum jetzigen Zeitpunkt vorgestellt. Danach wurden die speziellen technischen Anforderungen bei der Implantation von Scaffolds ausführlich diskutiert, der Schwerpunkt lag dabei auf der Notwendigkeit einer OCT-kontrollierten optimalen Implantation. Danach wurden die klinischen Daten zu den Polylaktid-basierten Scaffolds vorgestellt, gefolgt von der Demonstration der Entwicklung des Magnesium-Scaffolds (DREAMS von BIOTRONIK). Die internationale multizentrische First-In-Man-Studie BIOSOLVE-II mit dem DREAMS (Modell G2, Sirolimus-elutierender Scaffold) läuft und wird erste klinische Daten zu dem neuen metallischen Scaffold von BIOTRONIK bringen. Die ersten randomisierten klinischen Daten zu dem CE-zertifizierten Polylaktid Scaffold ABSORB (Abbott Vascular) wurden zwischenzeitlich auf dem TCT-Kongress in Washington vorgestellt (klini-

sches Follow-up nach 12 Monaten) und zeigen ermutigende Erkenntnisse für den Scaffold im Vergleich zu der etablierten DES-Technologie. Allerdings wird das angiographische Follow-up erst nach drei Jahren erwartet, erst dann wird auch eine exakte Aussage bzgl. der Effektivität möglich sein.

Durch die unmittelbare Aktualität zu den gewichtigen Themen der interventionellen Therapie und dank der hervorragenden Sprecher – allesamt international anerkannte Experten – sowie der hervorragenden Rahmenbedingungen mit Diskussionsforen hat sich „Great Minds“ inzwischen als nicht mehr so „kleines“, aber weiterhin sehr „feines“ Expertentreffen etabliert.

Das nächste „Great Minds“-Meeting ist bereits in Planung und wird voraussichtlich vom 12.–13. Juni 2015 in Berlin stattfinden.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer

Notaufnahme, Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Fachkurzinformation zum Beitrag auf den Seiten 354, 355

Sevikar 20 mg/5 mg Filmtabletten, Sevika 40 mg/5 mg Filmtabletten, Sevika 40 mg/10 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika 20 mg/5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika 40 mg/5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Sevika 40 mg/10 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Maisstärke, verkieselte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose mit hochdisperser Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisenoxid, gelb (E 172) (nur Sevika 40 mg/5 mg und 40 mg/10 mg Filmtabletten), Eisenoxid, rot (E 172) (nur Sevika 40 mg/10 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Sevika ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil oder Amlodipin als Monotherapie kontrolliert werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Stark eingeschränkte Leberfunktion und Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 5.2). Sevika ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schwerer Hypotonie, Schock (einschließlich kardiogenem Schock), linksventrikulärer Abflussbehinderung (z.B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen. **ATC-Code:** C09DB02. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1120 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ sowie „Nebenwirkungen“ sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information:** August 2014.

Sevikar®HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten, Sevika®HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten, Sevika®HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten, Sevika®HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten, Sevika®HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika®HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika®HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Maisstärke, silifizierte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten), Eisen(III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. **Zusatztherapie:** Sevika®HCT ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil und Amlodipin, eingenommen in Form einer Zweierkombination, nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Substitutionstherapie:** Sevika®HCT ist indiziert zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist) oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2); Therapieresistente Hypokaliämie; Hyperkalzämie; Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie; stark eingeschränkte Leberfunktion; Cholestase und Gallenwegsobstruktionen (siehe Abschnitt 5.2); zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). SEVIKAR HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schock (inklusive kardiogenem Schock), Schwerer Hypotonie, linksventrikulärer Abflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten; andere Kombinationen. **ATC-Code:** C09DX03. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1120 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“, „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information:** August 2014

Clinical Shortcuts: Interventionelle kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)

G. Lamm¹, P. Vock¹, B. K. Podesser², H. Mayr¹

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung, Universitätsklinikum St. Pölten und Karl-Landsteiner-Institut zur Erforschung ischämischer Herzerkrankungen und Rhythmologie und der ²Abteilung Herzchirurgie, Universitätsklinikum St. Pölten

Abkürzungen

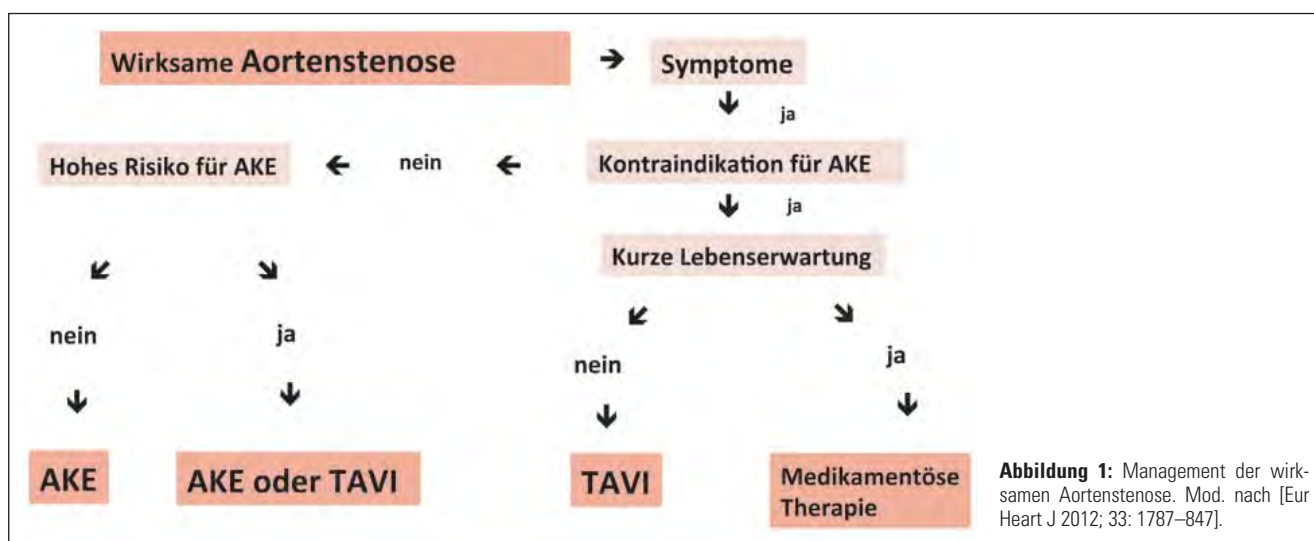
AKE	Aortenklappenersatz	PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung	PCI	perkutane Koronarintervention
LIMA	linke Brustwandarterie (left internal mammary artery)	PVL	paravalvuläre Leaks
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt	TEE	transösophageale Echokardiographie
OAK	orale Antikoagulation	VSD	Ventrikelseptumdefekt

■ Indikation

- Symptomatische schwere Aortenstenose
- Kontraindikation für einen konventionellen Aortenklappenersatz bei jedoch noch entsprechender Lebenserwartung von zumindest 1 Jahr
- Hochrisikopatienten für einen konventionellen Aortenklappenersatz
- In jedem Einzelfall muss eine gemeinsame Entscheidung des „Heart-Teams“ erfolgen
- Herzchirurgische Einrichtung vor Ort

Patientenwunsch ist KEINE Indikation!

■ Management der wirksamen Aortenstenose (Abb. 1)



■ Risikoeinschätzung/Hochrisikopatienten

- Log-Euroscore > 20 %
 - Patient: Alter, Geschlecht, COPD, extrakardiale Arterienerkrankungen, neurologische Erkrankungen, vorangegangene Perikarderöffnungen, chronisch renale Insuffizienz, akute Endokarditis, präoperativer Intensivpatient
 - Kardiale Situation: instabile Angina pectoris, eingeschränkte Linksventrikelfunktion, frischer Myokardinfarkt, pulmonale Hypertonie
 - Operation: Notfallindikation, Kombinationseingriff, thorakaler Aorteneingriff, Postinfarkt-VSD
- STS-Score (für Mortalität) > 10 %
 - Prozedur: aortokoronare Bypassoperation, Klappenoperation, andere kardiale oder nicht-kardiale Prozedur, ungeplante Prozedur
 - Demographie: Patientenalter, Geschlecht, Herkunft
 - Risikofaktoren: Gewicht, Größe, Diabetes, Nierenfunktion, Hämodialyse, arterielle Hypertonie, infektiöse Endokarditis, COPD, Immunsuppressiva, PAVK, zerebrovaskuläre Erkrankungen.
 - Frühere kardiale Interventionen: aortokoronare Bypassoperation, Klappenoperation, PCI
 - Kardialer Status: Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, kardiale Reanimation, Arrhythmien
 - Präoperativer Einsatz von pos. inotropen Substanzen
 - Herzkatheter: Ausmaß der KHK, Hauptstammerkrankung, Auswurfraction, Vitien
 - Operation: Ersteingriff oder Redo, elektiv oder Notfallsindikation, intraaortale Ballonpumpe

CAVE: „Frailty“ in den Risikoscores nicht erfasst, ebenso wenig wie:

- Porzellanaorta
- Vorangegangene Thoraxbestrahlung
- Leberzirrhose

■ Patientenvorbereitung und -selektion

- Echokardiographie
- Koronarangiographie, gegebenenfalls PCI relevanter Stenosen und Aortographie zur Darstellung der Aortenwurzel, der thorakalen Aorta und Beurteilung der Beckengefäße
- EKG-getriggerte Computertomographie der Aorta zur Vermessung des Klappenperimeters, -diameters und der -fläche, Beurteilung des Koronarabstandes von der Klappenebene und der Kalkverteilung. Vermessung der Beckengefäße, Ausschluss von Stenosen bzw. Kinking. Auswahl einer geeigneten Projektionsebene für die Implantation.
- Besprechung im „Heart-Team“

■ Zugangswege

- **Transfemoral:** am häufigsten durchgeführt, je nach Klappentyp (der neueren Generation) erforderlicher minimaler Gefäßlumendurchmesser der A. fem. comm. > 5,5 bzw. 6 mm; idealerweise kein Kinking
- **Transapikal:** vor allem bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit bzw. ungeeigneter Gefäßsituation in der Peripherie. Nicht bei schwerer respiratorischer Insuffizienz, bei schwer kalzifiziertem Perikard, nicht zugänglichem LV-Apex oder vorangegangener Herzoperation mit LV-Patch. Auch bei hochgradig reduzierter Linksventrikelfunktion erhöhtes OP-Risiko.
- **Transsubklavial:** über die linke A. subclavia, wenn transfemoral oder transapikal nicht möglich. Bei offenem LIMA-Graft relativ kontraindiziert, insbesondere bei kalzifizierter A. subclavia.
- **Transaortal:** in Europa am seltensten durchgeführt, in ausgewählten Fällen.

■ Klappentypen

Corevalve, Medtronic (Abb. 2)

- Selbstexpandierbar
- 23, 26, 29 und 31 mm
- Annulus 20–29 mm
- Nitinolrahmen
- Schweineperikard
- 18-F-Schleuse
- transfemoral, transsubklavial
- transaortal

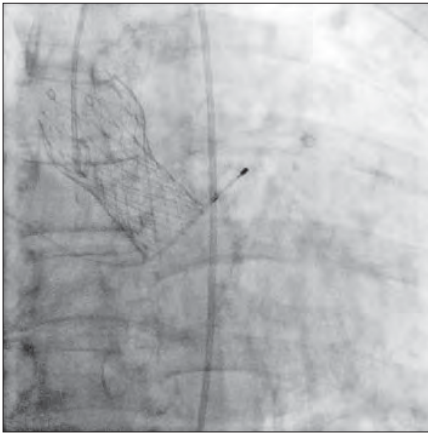


Abbildung 2: Corevalve, Medtronic

Sapien 3, Edwards (Abb. 3)

- Ballonexpandierbar
- (20), 23, 26 und 29 mm
- Annulus (16)18–27 mm
- Cobaltchromiumrahmen
- Rinderperikard
- 16-18-20F-Schleuse (SapienXT)
- 14-16F-Schleuse (Sapien 3)
- transfemoral, transapikal
- transaortal (transsubklavial off label)

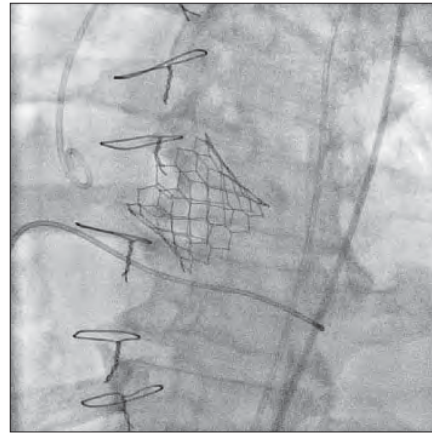


Abbildung 3: Sapien 3, Edwards

Diese beiden Modelle stellen die derzeit gängigsten Klappentypen auf dem Sektor der perkutanen Aortenklappen dar. In Entwicklung sind jedoch zahlreiche weitere, von denen einzelne bereits in Österreich verfügbar sind, z. B. die selbstexpandierbare und repositionierbare Portico von St. Jude oder die repositionierbare Direct Flow von Direct Flow Medical.

■ Kontraindikationen

- Bikuspidale Klappen
- Annulus zu klein oder zu groß (muss bei Klappenauswahl berücksichtigt werden)
- Ausgedehnte Kalzifizierung mit wenig Platz in den Sinus – Risiko der Koronarobstruktion
- Tiefliegende Koronarostien
- Apex thrombus
- LVOT-Obstruktion
- Signifikanter Perikardkalk (bei transapikalem Zugang)

■ Komplikationen

- Schlaganfall: je nach Literatur nach 30 Tagen 3–5 %, z. T. intraprozedural, aber auch postprozedural auftretend. Mit verbesserten Delivery-Systemen und „lower profiles“ seltener. Bislang keine Daten verfügbar, wonach durch Anwendung zerebraler Protektionsdevices (Embrella Deflection Device, Claret Filter usw.) eine Reduktion von periprozeduralen Schlaganfällen auftritt.
- Vaskuläre Komplikationen: je nach Definition 6–11 % innerhalb von 30 Tagen
 - Gefäßkomplikationen an der Punktionsstelle: durch abnehmende Schleusengröße und besseres Screening seltener geworden
 - Annulusruptur in ca. 0,5 %
Die vorbereitende Bildgebung mittels MSCT und TEE zur Auswahl der adäquaten Klappengröße soll das Risiko minimieren. Eine Perikardtampnade kann jedoch auch durch eine Perforation des rechten (Schrittmachersonde) oder linken („stiff wire“, über den die Klappe implantiert wird) Ventrikels auftreten.



- Paravalvuläre Leaks: bei inkompletter Klappenexpansion, inkorrekt Positionierung, falscher Klappengröße; etwas häufiger bei selbstexpandierbaren Klappen. Neue Entwicklungen reduzieren PVL; einerseits die Entwicklung repositionierbarer Klappen (Portico [Direct Flow] und in Kürze auch Lotus [Boston Scientific] und Evolut [Medtronic]) und betreffend die ballonexpandierbare Edwards Sapien 3 der neue sogenannte „outer skirt“, der wie ein Cuff den linksventrikulären Ausflusstrakt abdichtet und so die PVL deutlich reduziert.
- Schrittmachernotwendigkeit: vor allem ein Problem der selbstexpandierbaren Klappen – je nach Literatur beträgt hier die Schrittmacherrate um 30 %. Bei den ballonexpandierbaren Klappen entspricht die Schrittmacherrate in etwa jener des konventionellen Aortenklappenersatzes.

Erhöhtes Risiko für postinterventionellen Schrittmacherbedarf besteht bei

- vorbestehendem Rechtsschenkelblock
- tiefer, d. h. weiter in den LVOT hineinreichender Klappenimplantation
- Verwendung selbstexpandierbarer Klappen

■ Nachsorge

- Postinterventionelles Monitoring (Schrittmacherindikation?)
- Duale Plättchenhemmung – Zeitdauer in der Literatur variabel von 1–6 Monate. Bei gleichzeitigem Vorhofflimmern OAK eventuell in Kombination mit einem Plättchenhemmer.
- Echokontrollen in regelmäßigen Abständen

Weiterführende Literatur:

- Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597–607.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187–98.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, et al, for the U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1790–8.
- Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011; 32: 205–17.
- Abdel-Wahab M, Mehili J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, et al; CHOICE Investigators. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1503–14.
- Chieffo A, Buchanan GL, Van Mieghem NM, Tchetché D, Dumonteil N, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN versus the Medtronic CoreValve Revalving system devices: a multicenter collaborative study: the PRAGMATIC Plus Initiative (Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 830–6.
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A,

Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451–96.

- Task Force Members, Lip GV, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, et al. Management of anti-thrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014 [Epub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Gudrun Lamm
3. Medizinische Abteilung
Universitätsklinikum St. Pölten
A- 3100 St. Pölten
Propst-Führer-Straße 4
E-Mail: gudrun.lamm@stpoelten.lknoe.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der zweiten Umschlagseite

Candesartan Genericon 8 mg/16 mg/32 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung 8 mg: Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile: mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 129,8 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung 16 mg:** Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 121,8 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung 32 mg:** Jede Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 243,6 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie. Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linker Ventrikelfunktion (linksventrikuläre Auswurf-Fraktion $\leq 40\%$) als Zusatztherapie zu ACE-Hemmern oder wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6). Schwere Leberschädigung und/oder Cholestase. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, rein (Candesartan). **ATC-Code:** C09CA06. **Candesartan Genericon 8 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon 16 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon 32 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at

Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 117,3 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 109,3 mg Lactose-Monohydrat sowie Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Essentielle Hypertonie, wenn eine Monotherapie mit Candesartan Cilexetil oder Hydrochlorothiazid nicht ausreichend ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamidderivaten (Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamidderivat). Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Nierenschädigung (Kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m² Körperoberfläche). Schwere Leberschädigung und/oder Cholestase. Refraktäre Hypokaliämie und Hyperkalziämie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA06. **Candesarcomp 8 mg/12,5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesarcomp 16 mg/12,5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at

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

2014_09_Candesarcomp_Candesartan

EKG-Beispiel: Repetitiv monomorphe ventrikuläre Tachykardie (RMVT) bei Ergometrie

T. Michalski¹, J. Schuler²

Aus ¹Orthomedplus Salzburg und ²Kardiologie Salzburg im Gesundheitszentrum Salzburg Aigen

In unserer Praxis sahen wir eine gesunde, beschwerdefreie 52-jährige Patientin, die bei einem Routine-Ergometer-Test selbstlimitierende ventrikuläre Salven mit Linksschenkelblock-Morphologie entwickelte (Abb. 1). Die Patientin wurde daraufhin nicht ausbelastet und der Stress-Test bei 100 W abgebrochen. Die Anamnese ergab keinen Hinweis für Synkopen oder ein arrhythmieverdächtiges kardiovaskuläres Ereignis. Allerdings war der Vater der Patientin unter ungeklärten Umständen bei einer Bergtour verstorben. Unsere Patientin hatte wenige Wochen zuvor eine Himalaya-Besteigung gut toleriert. Echokardiographie und Kernspintuntersuchung des Herzens zeigten keine strukturelle Erkrankung im Sinne einer Kardiomyopathie, Speicherkrankheit oder Myokarditis. In einem 24h-Holter-EKG unter 2,5 mg Bisoprolol fanden sich ein Sinusrhythmus und insgesamt 1600 ventrikuläre, monomorphe Extrasystolen (1,7 % aller Schläge). Komplexere Arrhythmien wurden nicht aufgezeichnet. Die Patientin hat mit dem Holter-Gerät den Untersberg bestiegen. Die ST-Streckenanalyse war unauffällig.

Als günstigste Differenzialdiagnose im Falle einer ausgeschlossenen strukturellen Kardiopathie bezeichnet man diesen Befund als „repetitive monomorphe ventrikuläre Tachykardien“ (RMVT). Typisch hierfür sind die belastungsinduzierten, mittels Ergometrie nachweisbaren ventrikulären Salven. Ohne Synkopenanamnese ist die Prognose gut [1]. Differenzialdiagnostisch ist an eine ischämische Tachykardie oder supraventrikuläre Tachykardien mit Blockbild zu denken. Sicherheitshalber wurden bei der Patientin noch eine Koronarographie sowie eine elektrophysiologische Untersuchung veranlasst.

Literatur:

1. Hoffman E, et al. Repetitive monomorphe ventrikuläre Tachykardie. Clin Res Cardiol 1998; 5: 353–63.

Korrespondenzadresse:

Dr. Thomas Michalski

Facharzt für Innere Medizin in Kooperation mit Orthomedplus
A-5020 Salzburg, Rainerstraße 9

E-Mail: t.michalski@orthomedplus.at

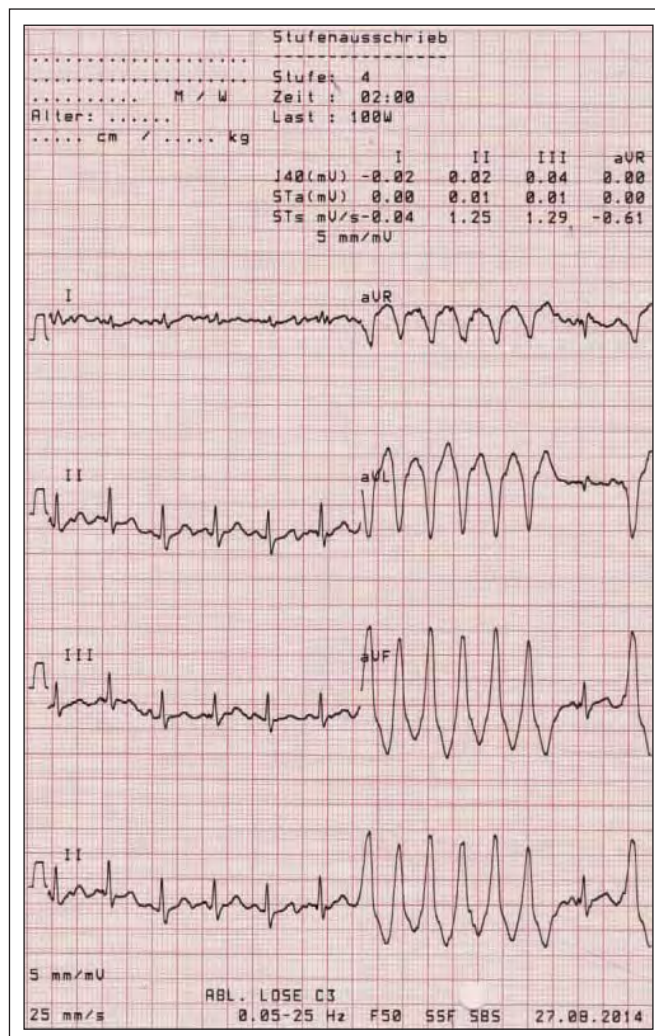


Abbildung 1: Ergometrie. Belastungsinduzierte Salve.

DIE ERSTE RUNDE WAR SCHON SCHWIERIG GENUG.

**ICH WÜRD EINE ZWEITE
RUNDE GERNE VERMEIDEN.**



ATEF000020/Oktober 2013

Echokardiographie aktuell: Kardiogener Schock als Erstmanifestation eines kardialen Tumors

W. Weihs, H. Schuchlenz

Aus dem Echolabor des LKH Graz-West

A12517
Softlink

■ Anamnese

Ein 37-jähriger Patient klagt seit drei Tagen über abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Zunahme des Bauchumfanges. Nach einem frustrierten Therapieversuch mit Pantoprazol und Simecticon wird der Patient an die chirurgische Notaufnahme überwiesen.

Klinisch-physikalisch befindet sich der Patient in einem deutlich reduzierten Allgemein- bei normalem Ernährungszustand. Auskultatorisch zeigen sich eine rhythmische, tachykarde Herzaktion, keine pathologischen Geräusche, beidseits Vesikuläratmen. Das Abdomen ist im rechten Oberbauch druckschmerzhaft, keine Defense, normale Darmgeräusche. Auffallend sind eine hypotensive Kreislauflage (RR 80/55 mmHg) sowie eine tachykarde Herzaktion (HF 122/min). Der grob-neurologische Status ist unauffällig.

Im EKG zeigen sich eine Sinustachykardie 120/min, ein Indifferenztyp sowie eine träge R-Progression über den Brustwandableitungen. Unter den erhobenen Laborparametern sind folgende pathologisch: Leuko 15.160 (4000–9000) $10^3/\mu\text{l}$, GOT 54 (10–50) U/l, GPT 158 (10–50) U/l, GGT 208 (10–71) U/l, LDH 289 (120–240) U/l, CRP 1,0 (0,0–0,5) mg/dl, Kreatinin 1,53 (0,71–1,20) ml/dl.

Trotz Volumengabe bleibt der Patient hypotensiv und wird zunehmend respiratorisch insuffizient. Es wird ein Abdomen-CT durchgeführt, welches im angeschnittenen Herzen eine große Raumforderung im Bereich des rechten Atriums und Ventrikels zeigt, weiters Aszites, Pleuraergüsse, Perikarderguss und Hinweise auf eine ausgeprägte Leberstauung. Die Organe des Oberbauchs und Beckens sind regelrecht.

Aufgrund dieses Befundes wird der Patient an die Kardiologie transferiert, wo eine notfallmäßige transthorakale Echokardiographie durchgeführt wird.

■ Echokardiographie

In den parasternalen Schnitten zeigt sich ein extrem kleiner linker Ventrikel (LVEDD 3,0 cm, LVEDV 30 ml) mit guter Pumpfunktion, aber extrem niedrigem Schlagvolumen. Die linksseitigen Klappen sind morphologisch unauffällig. Es liegt ein kleiner Perikarderguss vor. Auffallend ist eine große Raumforderung im Bereich des rechten Ventrikels, welche einen Großteil des Lumens ausfüllt (Abb. 1). Die Raumforderung setzt an der AV-Klappenebene an, ein eindeutiger Stiel lässt sich nicht darstellen (Abb. 2, 3). Es liegt eine eindeutige Flussbehinderung mit ausgeprägter Stauung der Vena cava inferior vor (Abb. 4). Der Schockzustand des Patienten ist somit in erster Linie auf die Raumforderung zurückzuführen.

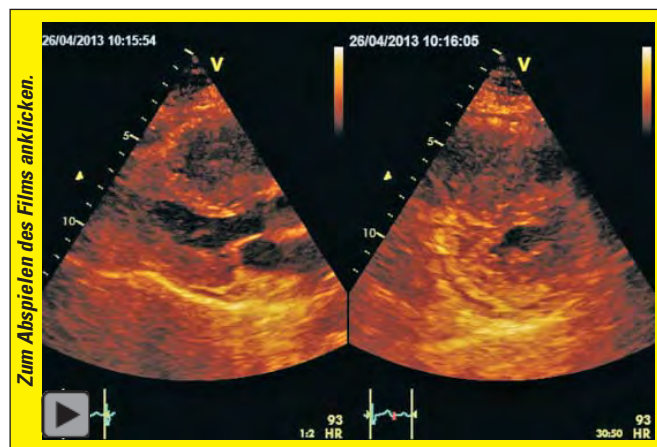


Abbildung 1: Parasternaler Längs- und Querschnitt: Extrem kleiner linker Ventrikel mit guter Pumpfunktion. Kleiner Perikarderguss. Große Raumforderung im rechten Ventrikel.

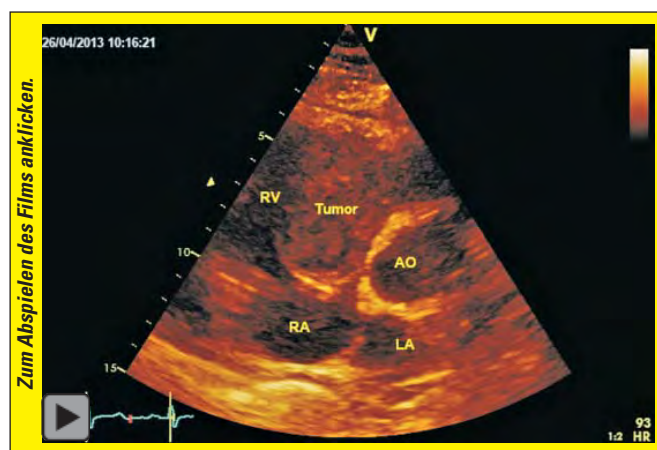


Abbildung 2: Parasternaler Querschnitt in Höhe der Aorta: Großer Tumor am Übergang vom rechten Vorhof in den rechten Ventrikel.

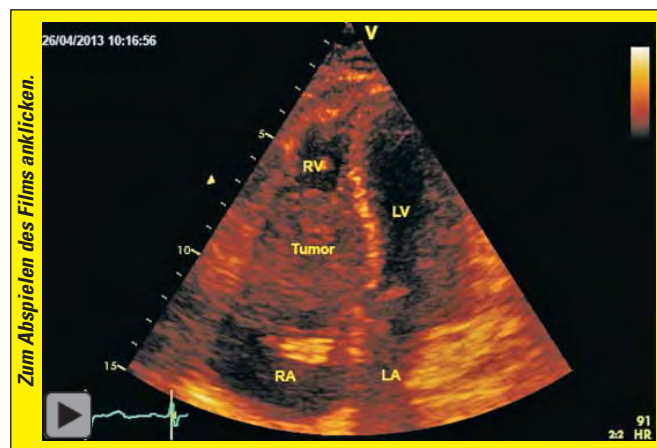


Abbildung 3: Apikaler Vierkammerblick: Großer Tumor im rechten Ventrikel und Vorhof, welcher den Großteil des Lumens ausfüllt.

■ Verlauf

Der Patient ist auch unter Katecholamingabe (Noradrenalin) nicht zu stabilisieren und wird daher akut an die Herzchirurgie transferiert. Intraoperativ kommt ein extrem großer Tumor (10×5 cm) zur Darstellung, welcher den gesamten rechten Vorhof und Ventrikel ausfüllt. Er sitzt breitbasig an der Vorhofwand auf und wird mit Teilen derselben exstirpiert. Histologisch wird eine Spindelzellsarkom diagnostiziert. Es erfolgt eine Nachbehandlung mit insgesamt 28 Bestrahlungen. Innerhalb des nächsten Jahres entwickeln sich mehrere langsam wachsende pulmonale Metastasen.

■ Kommentar

Ein kardialer Tumor ist sicher eine extrem seltene Ursache einer hämodynamischen Instabilität oder eines Schockzustandes. Eine fokussierte Echokardiographie ist dennoch auch dann angezeigt, wenn das Beschwerdebild wie im vorliegenden Fall eher als abdominelles Problem imponiert.

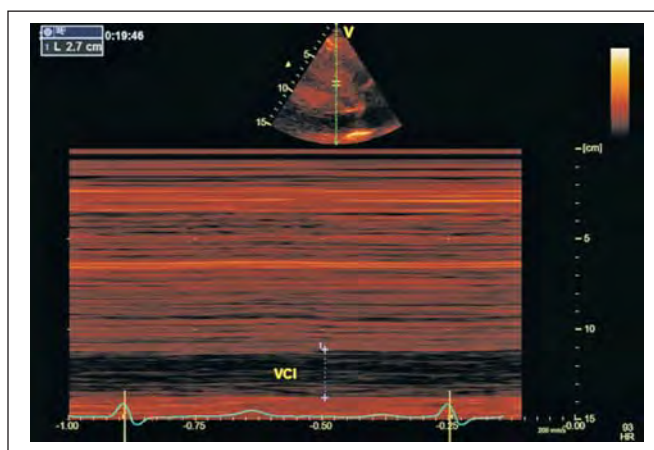


Abbildung 4: M-Mode der Vena cava inferior (VCI) von subkostal. Dilatation und fehlende respiratorische Kaliberschwankungen als Ausdruck der stark erhöhten rechtsatrialen Füllungsdrücke.

Korrespondenzadresse:

Dept. Dr. Wolfgang Weihs

Dept. f. Kardiologie u. Intensivmedizin – LKH Graz-West
A-8020 Graz, Göstingerstraße 22

E-Mail: wolfgang.weihs@lkh-grazwest.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12517 oder
mittels Eingabe von A12517 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Candeblo®

Candesartan Cilexetil

Candeblo® plus

Candesartan Cilexetil + HCT



Reduziert die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und LV syst. Dysfunktion¹



laktosefrei² (Österreichs einziger Anbieter³) | **teilbar** (alle Wirkstärken²)

Candeblo®: 8 mg, 16 mg, 32 mg

Candeblo® plus: 8/12,5 mg, 16/12,5 mg, 32/12,5 g, 32/25 mg

Fachkurzinformation siehe Seite 365

GEROT LANNACH

Servus Österreich!

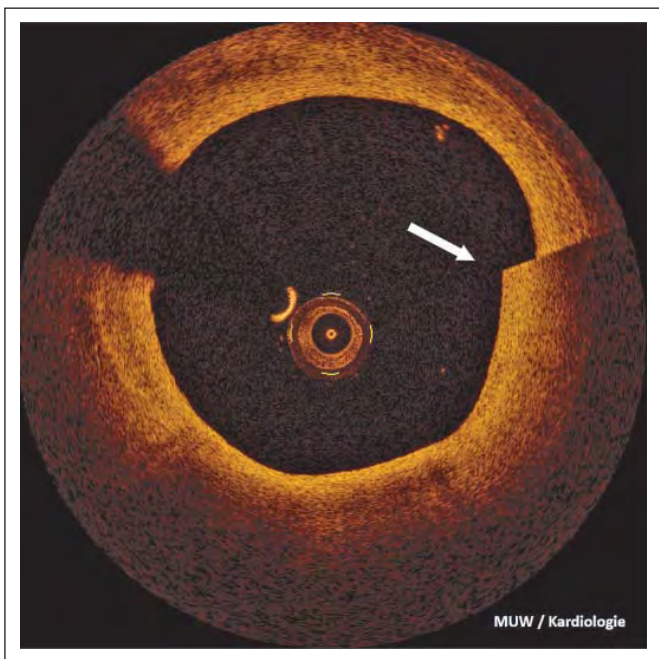


Abbildung 3: „Nahtlinien“-Bewegungsartefakt

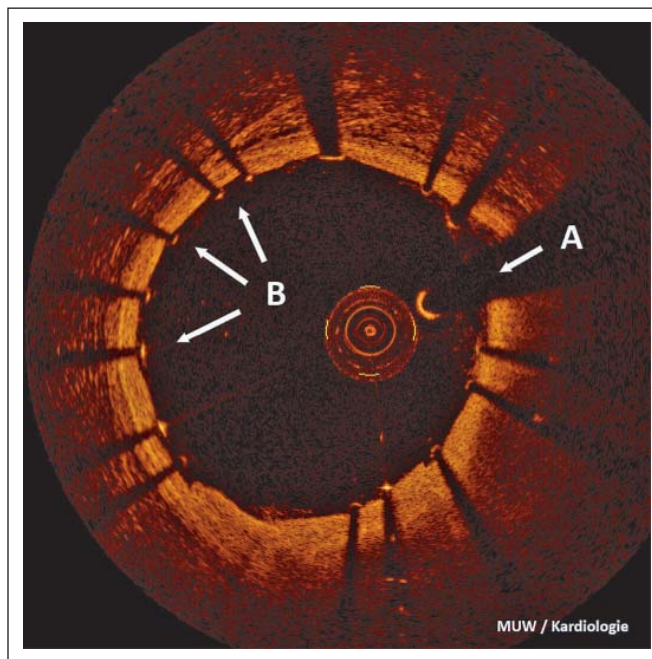


Abbildung 4: Schattenbildung durch Guide-Wire (A) bzw. typisches „Sonnenstrahlen“-Muster durch metallische Stent-Struts (B)

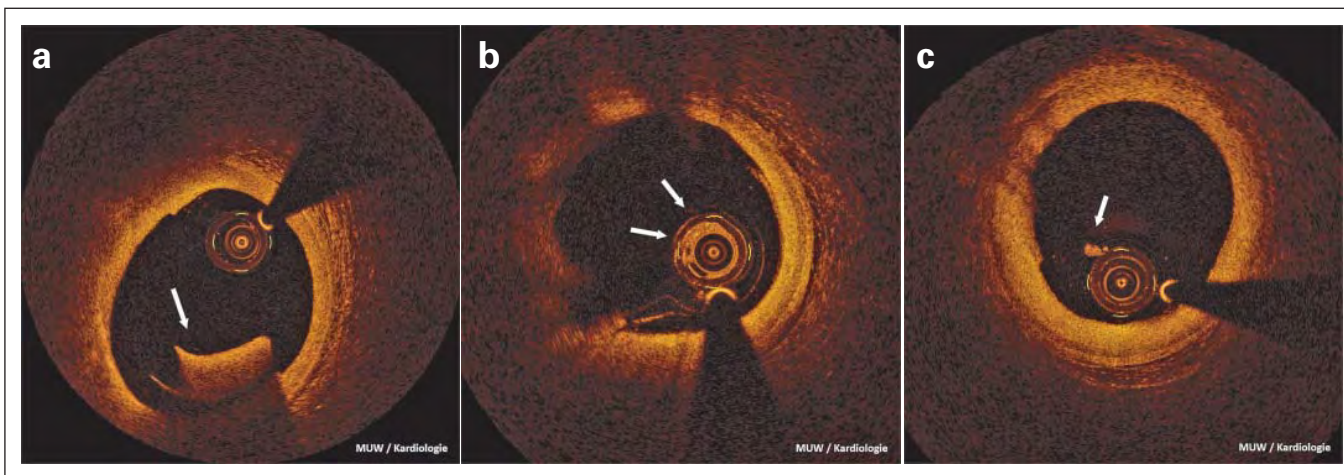


Abbildung 5: (a): Nicht ausreichend blutentleerter Gefäßabschnitt; (b): Blutansammlung mit Luftbläschen in der Katheterhülle („Siegelring“) mit sektorieller Signaldämpfung (vor allem am linken Bildrand, rechts gute Signalqualität mit guter Differenzierbarkeit der Gefäßwandschichten); (c): Kleine thrombotische Katheterauflagerung mit konsekutiver Signaldämpfung.

Muster erzeugen lassen (Abb. 4, Strukturen A und B). Aber auch reversibles „Shadowing“ auf Basis nicht optimal blutentleerter Gefäßabschnitte, Siegelringbildung im Katheter-Sheath durch Bluteintritt bzw. konsekutiv nicht ausreichendes Freispülen, kleine Luftbläschen oder kleine thrombotische Katheter-Auflagerungen können die Detektion dahinter liegender Strukturen erschweren (Abb. 5a–c).

■ Multiple Reflexionen der Katheterhülle

An einigen Kathetern mit stark reflektierenden Oberflächen können Reflexionen der Katheterhülle diese als eine oder mehrere zusätzliche kreisförmige Linien innerhalb des Bildes erscheinen lassen. Wichtig ist die korrekte Identifizierung dieses Artefaktes vor allem für die richtige Kalibrierung der OCT-Aufnahme bzw. die Validität nachfolgender Messungen – das irrtümliche Kalibrieren anhand einer solchen Reflexion kann Messungen fälschlicher Weise zu klein erscheinen lassen (Abb. 6).

■ Sättigungsartefakte

Sehr stark reflektierende Strukturen – wie beispielsweise Führungskatheter oder auch metallische Stent-Struts – erzeugen unter Umständen Rückstreuungen, die die Detektionsschwelle des OCT-Systems überschreiten und Sättigungsartefakte entstehen lassen. Diese äußern sich in den betroffenen A-Lines als axial erscheinende Strahlen ausgehend vom OCT-Katheter in Richtung der reflektierenden Struktur (Abb. 7).

■ „Foldover“-Artefakt

Wenn die Distanz von der darzustellenden Struktur zum Image-Wire den maximalen Scanradius des OCT-Systems überschreitet (ca. 5 mm bei aktuellen Frequency-Domain-Systemen), können Bereiche des Gefäßes schemenhaft so wirken, als würden sie einklappen (siehe Abb. 8). Dies ist oft bei Bifurkationen im Bereich größerer Seitenäste oder auch im Hauptstamm zu beobachten.

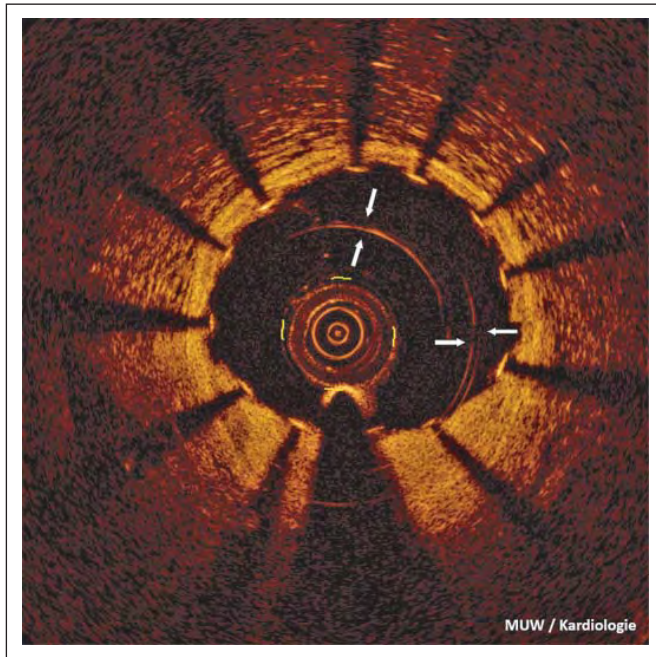


Abbildung 6: Multiple Reflexionen

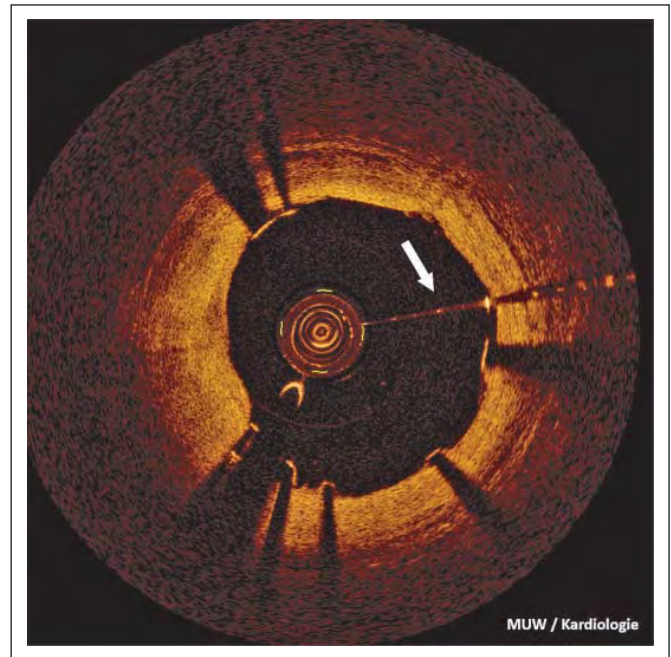


Abbildung 7: Sättigungsartefakte aufgrund starker Reflexionen an einem Stent-Strut

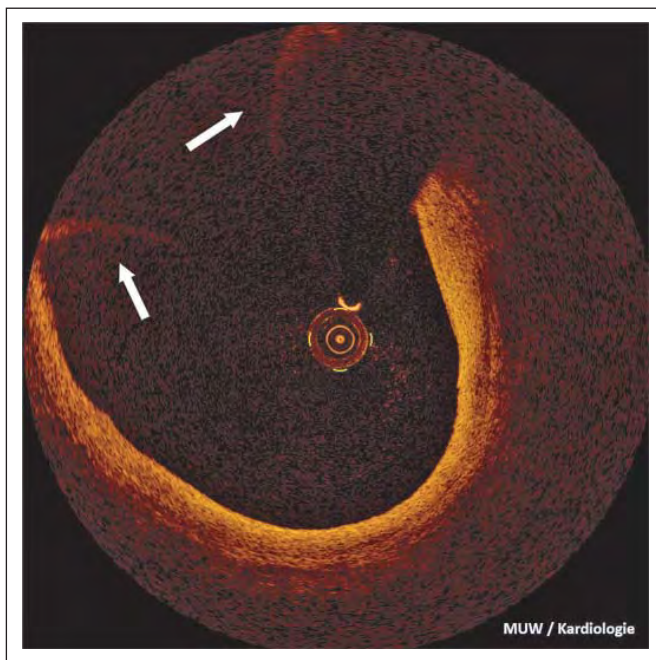


Abbildung 8: Foldover-Artefakt

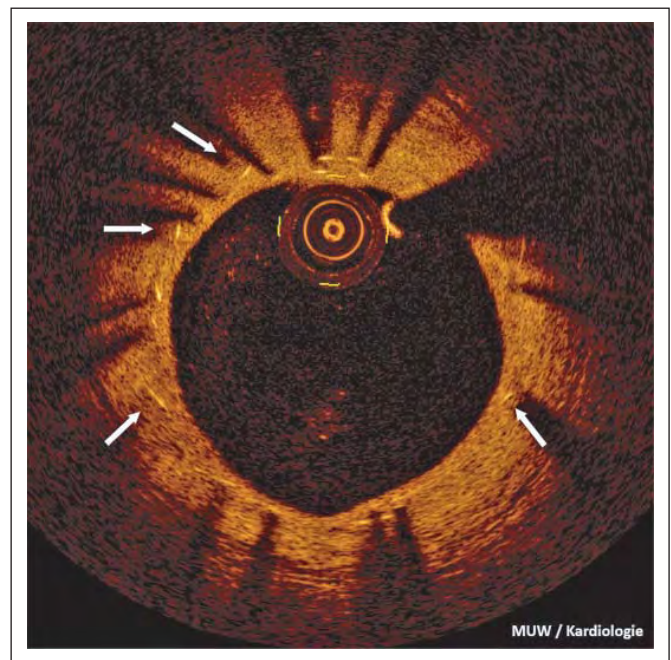


Abbildung 9: Windmill-Artefakt (hier im Überlappungsbereich zweier Stents)

■ „Strut orientation“-Artefakt (Windmill/Sunflower/Merry-Go-Round)

Bei nicht-zentraler Lage – vor allem bei Wandständigkeit – des OCT-Katheters im Gefäß können Stent-Struts aus ihrer tatsächlichen Achse ausgerichtet dem Katheter (und nicht der Stentmitte) zugewandt erscheinen. Dabei entstehen typische Formationen, die an ein Windrad erinnern (Abb. 9).

Mit dem Wissen über die häufigsten Artefakte lassen sich dank der hervorragenden Auflösung der OCT die Bilder meist gut interpretieren, um so Planung bzw. auch Sicherheit einer PCI zu verbessern.

Korrespondenzadressen:

Dr. Clemens Gangl,
a.o. Univ.-Prof. Dr. Georg Delle-Karth
Medizinische Universität Wien/AKH Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Abteilung für Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
und
4. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
Krankenhaus Hietzing
mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel
A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1
E-Mail: clemens.gangl@meduniwien.ac.at

Nitrolingual® – immer dabei!

Für mehr körperliche Bewegung und Aktivität



Angina pectoris-Therapie im Alltag doppelt unterstützen:

- **Präventiv vor Belastungen:** erhöht die Belastungsschwelle – nimmt die Angst.
- **Akut bei Beschwerden:** entlastet das Herz – gibt Sicherheit zurück.

POHL BOSKAMP 

Bezeichnung des Arzneimittels: Nitrolingual® 0,4 mg-Pumpspray. Zusammensetzung: 1 Sprühstoß enthält 0,4 mg Glyceroltrinitrat. Weitere Bestandteile: Mittelkettige Triglyceride, Mittelkettige Partialglyceride, Ethanol, Pfefferminzöl. Anwendungsgebiete: Zur Behandlung des akuten Angina pectoris-Anfalles und koronarer Durchblutungsstörungen, zur vorbeugenden Einnahme unmittelbar vor körperlicher Belastung oder anderen Situationen, die erfahrungsgemäß Angina pectoris-Anfälle auslösen können, bei akuter Linksherzinsuffizienz, zur Notfallbehandlung bei akutem Lungenödem. Außerdem wird Nitrolingual® 0,4 mg Pumpspray empfohlen bei: Krampf des Mageneinganges, spastischen Zuständen bei Entzündungen der Bauchspeicheldrüse sowie bei spastischen Gallenwegskoliken. Gegenanzeigen: Glyceroltrinitrat darf nicht eingenommen werden bei: Überempfindlichkeit gegenüber Nitratverbindungen oder einem der sonstigen Bestandteile, akutem Kreislaufversagen (Schock, Kreislaufkollaps), bei kardiogenem Schock, sofern nicht durch intraaortale Gegenpulsation oder positiv inotrope Pharmaka ein ausreichend hoher linksventrikulärer, enddiastolischer Druck gewährleistet ist, bei ausgeprägter Hypotonie (systolischer Blutdruck weniger als 90 mmHg), Einnahme von Phosphodiesterasehemmern zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie, da durch diese der blutdrucksenkende Effekt von Nitrolingual® 0,4 mg Pumpspray erheblich verstärkt werden kann. Beachten Sie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit daher die Anwendungsbeschränkungen von solchen Arzneimitteln. Nitrolingual® 0,4 mg-Pumpspray darf auch dann nicht angewendet werden, wenn Patienten, die Phosphodiesterasehemmer zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingenommen haben, akute pectanginöse Beschwerden entwickeln. Glyceroltrinitrat darf nur mit Vorsicht angewendet werden bei: Hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, konstriktiver Perikarditis und Perikardtamponade, niedrigen Füllungsdrücken z. B. bei akutem Herzinfarkt, eingeschränkter Funktion der linken Herzkammer (Linksherzinsuffizienz). Eine Blutdrucksenkung unter 90 mmHg systolisch sollte vermieden werden. Aorten und/oder Mitralklappenstenose, Neigung zu orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen, Erkrankungen, die mit einem erhöhten intrakraniellen Druck einhergehen (bisher wurde nur bei hochdosierter i.v. Gabe von Glyceroltrinitrat eine Drucksteigerung beobachtet). Schwangerschaft und Stillzeit: In der Schwangerschaft und Stillzeit sollte Glyceroltrinitrat aus Gründen besonderer Vorsicht nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Wirkstoffgruppe: 30D01. Inhaber der Zulassung: G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG, Kieler Straße 11, 25551 Hohenlockstedt, Deutschland. Packungsgrößen: 11,2 g (entspr. 200 Sprühstößen). Abgabe: Rp, apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Baminger

■ EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary

Heidbuchel H, et al. *Eur Heart J* 2013; 34: 2094–106.

Neue orale Antikoagulantien (NOAKs) haben sich als Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) zur thromboembolischen Prävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (AF) entwickelt. Obwohl sie in vielerlei Hinsicht sehr vielversprechend sind (vorhersehbare Wirkung ohne Notwendigkeit von Monitoring, weniger Nahrungsmittel- und Medikamenteninteraktionen, kürzere Plasmahalbwertszeit, verbessertes Wirksamkeits-/Sicherheitsverhältnis), erfordert die Anwendung von NOAKs neue Herangehensweisen bei vielen täglichen Aspekten.

Während die ESC-Guidelines 2010 und das Update 2012 [1, 2] hauptsächlich die Indikationen für Antikoagulation im Allgemeinen (z. B. basierend auf dem CHA₂DS₂-VASc-Score) und für NOAK im Speziellen besprechen, gehen sie wenig darauf ein, wie mit NOAKs in spezifischen klinischen Situationen umzugehen ist. Die European Heart Rhythm Association (EHRA) setzte sich zum Ziel, einen einheitlichen Weg zur Information von Ärzten bezüglich der praktischen Anwendung verschiedener NOAKs zu koordinieren, und zwar in einem Text, der die AF-Guidelines ergänzt und der eine Orientierungshilfe für eine sichere und wirksame Anwendung bei der Verschreibung von NOAKs darstellt [3].

Nachfolgend werden Szenarien für die richtige Anwendung der NOAKs dargestellt, welche im „Practical Guide“ der EHRA [3] skizziert werden, wobei im vorliegenden Beitrag ein besonderes Augenmerk auf das Thema „Perioperatives Management“ (Szenarien 10 & 11 des „Practical Guide“) gelegt wird.

1. Therapiebeginn

Vor der Verschreibung eines NOAK bei einem AF-Patienten sollte eine Risiko-Nutzen-Bewertung hinsichtlich Antikoagulation im Allgemeinen und der Wahl eines spezifischen Antikoagulans auf Basis der anerkannten Indikationen und der Präferenz des Patienten nach Besprechung der verschiedenen Optionen erfolgen [1]. Im Hinblick auf ein bestimmtes Antikoagulans ist die Berücksichtigung des klinischen Profils des Patienten und anderer Ko-Medikationen wichtig, da solche kontraindikativ sein oder nachteilige Medikamenteninteraktionen hervorrufen können. Auch bei NOAK-Patienten ist es wichtig, dass die Patienten Informationen zu ihrer antikoagulantischen Therapie bei sich tragen, um so Komplikationen zu vermeiden. Dafür wird die Verwendung einer einheitlichen Karte vorgeschlagen. Bei der Therapie mit NOAKs ist Vorsicht

geboten, da es sich bei dabei um Medikamente mit potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen handelt. Patienten sollten regelmäßig, vorzugsweise alle 3 Monate, zur Behandlungskontrolle kommen. Da bei NOAKs eine Dosisreduktion im Zusammenhang mit der renalen Funktion indiziert ist, sollte auch hierauf geachtet werden.

2. Messung der Antikoagulation

NOAKs erfordern keine routinemäßige Untersuchung der Koagulation: Weder die Dosierung noch die Dosisintervalle sollten in Abhängigkeit von Änderungen der Koagulationsparameter verändert werden. Nichtsdestotrotz kann ein quantitatives Assessment der Medikamentenexposition und der antikoagulantischen Wirkung in Notsituationen notwendig sein. Bei der Interpretation der Koagulationsprobe eines NOAK-Patienten ist es im Gegensatz zur VKA-Koagulationskontrolle von höchster Bedeutung, wann die Verabreichung des NOAK im Verhältnis zum Zeitpunkt der Probenentnahme erfolgte.

3. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten

Trotz der hohen Erwartungen hinsichtlich geringerer Lebensmittelinteraktionen bei NOAKs müssen Ärzte pharmakokinetische Effekte von anderen Medikamenten und Ko-Morbiditäten bei der Verschreibung berücksichtigen. Es besteht eine gute Rationale hinsichtlich einer Dosisreduktion bei NOAKs bei Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko und/oder wenn ein höheres Plasmalevel des Medikaments erwartet werden kann [1, 4, 5]. Drei Warnstufen zur Vermeidung von Medikamenteninteraktionen oder anderer klinischer Faktoren, welche die NOAK-Plasmalevel oder die Wirkung beeinflussen können, wurden festgelegt: i) „rote“ Interaktion: schließen die kombinierte Gabe eines bestimmten NOAK aus, ii) „orange“ Interaktionen: eine Anpassung der NOAK-Dosierung wird empfohlen und iii) „gelbe“ Interaktionen: Die Beibehaltung der ursprünglichen Dosierung wird empfohlen. Von pharmakokinetischen Interaktionen abgesehen ist es klar, dass die gemeinsame Verabreichung von NOAKs mit Aggregationshemmern, anderen Antikoagulantien und NSAIDs das Blutungsrisiko erhöht.

4. Wechsel der Substanz

Es ist wichtig, die Kontinuität der Wirkung der antikoagulantischen Therapie während des Wechsels zwischen verschiedenen Therapien zu sichern. Besonders wenn ein Wechsel von NOAK zu VKA erfolgen soll, ist Vorsicht geboten: Durch das langsame Einsetzen der Wirkung von VKAs dauert es 5–10 Tage, bevor ein INR im therapeutischen Bereich erreicht wird. Daher sollten NOAK und VKA gleichzeitig verabreicht werden, bis der INR im entsprechenden Bereich liegt.

5. Sicherstellung der Compliance bei den Patienten

Die Wirkung von NOAKs sinkt 12–24 Stunden nach der letzten Einnahme rapide ab, weshalb eine strenge Therapiecompliance der Patienten für einen adäquaten Schutz notwendig ist.

Daher sollten alle Möglichkeiten zur Complianceoptimierung angewendet werden, z. B. Berücksichtigung der Einnahmeweise des NOAK (1× oder 2× tägl.), wiederholte Patientenschulung, ein klares, vorab festgelegtes Follow-up-Programm oder technische Hilfen wie Medikamentenboxen oder Handy-Apps. Bei Patienten mit trotz allem absehbarer schlechter Compliance sollte ein Wechsel zu VKAs überlegt werden.

6. Umgang mit Dosierungsfehlern

Um Fehldosierungen zu vermeiden, sollten NOAK-Patienten zur Verwendung von gut beschrifteten wöchentlichen Pillenbehältern mit separaten Fächern für jede Dosis angehalten werden. Bei einer vergessenen Einnahme sollte keine doppelte Dosierung erfolgen, sondern eine Einnahme zeitlich in der Mitte zwischen den beiden üblichen Einnahmen (z. B. nach 12 Stunden bei 1× tägl. Einnahme). Ist dies nicht mehr möglich, sollte der Patient die Dosierung auslassen und die nächste reguläre Dosis nehmen. Im Falle einer irrtümlichen doppelten Dosierung kann der Patient die nächste geplante auslassen. Bei Unsicherheit über die Einnahme: bei einer Einnahme 2× tägl. sollte erst mit der nächsten geplanten Dosis fortgesetzt werden, bei Einnahme 1× tägl. sollte eine Dosis eingenommen und dann nach Plan fortgesetzt werden.

7. Vorgehensweise bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Chronische Niereninsuffizienz (CKD) stellt bei AF-Patienten einen Risikofaktor sowohl für thromboembolische Ereignisse als auch für Blutungen dar [6, 7]. Eine VKA-Therapie ist mit einer signifikanten Risikoreduktion bezüglich Schlaganfall und Thromboembolismus bei CKD-Patienten verbunden, allerdings ist auch das Blutungsrisiko signifikant erhöht. Daher muss bei CKD-Patienten der klinische Nettoeffekt sorgfältig erwogen werden [6, 8]. NOAKs scheinen eine vernünftige Wahl für eine Antikoagulationstherapie bei AF-Patienten mit milder bis moderater CKD zu sein. Das Benefit-Risiko-Verhältnis ist bei NOAKs und VKAs ähnlich, es gibt allerdings Anzeichen dafür, dass der Anstieg der Blutungsraten durch renale Dysfunktion signifikant niedriger war als bei VKAs [7, 9, 10].

8. Vermutete Überdosierung

Überdosierungen von NOAKs setzen Patienten einem erhöhten Blutungsrisiko aus. Zum richtigen Management ist zwischen solchen mit und solchen ohne Blutungen zu unterscheiden. Bei einer akuten Überdosierung kann man bei allen NOAKs Aktivkohle (30–50 g bei Erwachsenen) zur Absorptionsreduktion verwenden. Im Falle von vermuteten Überdosierungen können Tests zur Abklärung des Grades und möglicher Blutungsrisiken hilfreich sein. Derzeit gibt es für NOAKs keine Gegenmittel. Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit der NOAKs ist in den meisten Fällen, bei nicht vorhandenen Blutungen, ein „Wait and see“-Management angebracht.

9. Umgang mit Blutungskomplikationen

Aufgrund der fehlenden Gegenmittel sind Strategien zur Aufhebung der antikoagulantischen Wirkungen begrenzt. Die aufhebende Wirkung von Vitamin K bei VKAs setzt erst nach mindestens 24 Stunden ein, die Verabreichung von z. B. frischem gefrorenen Plasma würde die Koagulation schneller wiederherstellen. Im Falle von NOAKs würde die Plasma-Abundanz

des Medikaments frisch verabreichte Gerinnungsfaktoren aber ebenfalls blockieren. Andererseits haben Studien gezeigt, dass das Blutungsprofil von NOAKs, besonders bei intrakraniellen und anderen lebensbedrohenden Blutungen, vorteilhafter ist als bei Warfarin. Empfehlungen zum Blutungsmanagement basieren bislang nicht so sehr auf klinischen Erfahrungen, sondern geben eher Expertenmeinungen wieder. Aufgrund der relativ kurzen Eliminationshalbwertszeit ist Zeit das wichtigste Gegenmittel bei NOAKs. Das unterstreicht die Bedeutung der Kenntnis des Dosierungsregimes, des genauen letzten Einnahmezeitpunkts, Faktoren, welche die Plasmakonzentration beeinflussen (z. B. CKD), und andere die Hämostase beeinflussende Faktoren (wie gleichzeitige Einnahme von Anti-Thrombozyten-Medikamenten).

10. & 11. Peri-operatives Management

Wann sollten NOAKs abgesetzt werden?

Bridging ist bei NOAK-behandelten Patienten nicht notwendig, da die vorhersagbare Abnahme des gerinnungshemmenden Effekts ein kurzfristiges Absetzen und Wiederaufnahme einer NOAK-Therapie vor bzw. nach dem Eingriff erlaubt. Der Zeitpunkt des Absetzens muss jedoch gut geplant werden (siehe dazu [3], Tab. 9). Zur Klassifizierung von elektiven chirurgischen Eingriffen basierend auf deren Blutungsrisiko: siehe [3], Tab. 10. Bei Eingriffen ohne klinisch relevantem Blutungsrisiko kann die Operation im Plasma-Talspiegel des jeweiligen NOAKs durchgeführt werden (d. h. 12 oder 24 Stunden nach der letzten Einnahme, abhängig von einer 2× oder 1× tägl. Dosierung). Praktikabler könnte sein, den Eingriff 18–24 Stunden nach der letzten Einnahme anzusetzen und mit der Einnahme 6 Stunden danach wieder zu beginnen, d. h. eine Dosis für ein NOAK mit 2× tägl. Gabe auszulassen. Bei Operationen mit geringem oder hohem Blutungsrisiko wird bei normaler Nierenfunktion des Patienten empfohlen, die NOAKs 24 bzw. 48 Stunden vor dem elektiven Eingriff abzusetzen. Bei eingeschränkter Nierenfunktion müssen diese Zeitintervalle verlängert werden (besonders bei Dabigatran).

Obwohl aPTT für Dabigatran und PT für Faktor-Xa-Inhibitoren jeweils eine semi-quantitative Beurteilung bieten, gibt es keine validierte Strategie zur Normalisierung der aPTT oder PT vor elektiven Eingriffen oder Notoperationen.

Wann soll mit NOAKs wieder begonnen werden?

Bei Eingriffen mit sofortiger und kompletter Hämostase kann die Behandlung mit NOAKs wieder 6–8 Stunden nach dem Eingriff begonnen werden. Bei vielen chirurgischen Eingriffen kann eine Wiederaufnahme der vollen Dosis von Antikoagulantien innerhalb der ersten 48–72 Stunden nach dem Eingriff ein Blutungsrisiko darstellen, welches das kardio-embolische Risiko übersteigt. Bei Eingriffen mit nachfolgender Immobilisierung könnte man eine reduzierte Dosis zur venösen Thromboseprophylaxe oder eine dazwischen liegende Dosis von niedermolekularen Heparinen 6–8 Stunden nach der Operation anwenden, wohingegen die Gabe von NOAKs auf 48–72 Stunden nach der Intervention verschoben werden soll. Es gibt keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einer postoperativen Gabe von NOAKs in reduzierter Dosierung (wie z. B. zur Prävention von VTE nach Hüft-/Kniegelenkersatz) bei AF-Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen.

Spezielle Überlegungen zur AF-Ablation

Daten zeigen, dass, wenn eine zeitlich abgestimmte Unterbrechung der NOAK-Gabe nach Anleitung durchgeführt wird, mit einem Wiederbeginn 6–22 Stunden nach der Ablation, und überbrückt unter Anwendung von UFH und niedermolekularen Heparinen jeweils vor und unmittelbar nach der Ablation, dies in vergleichbaren Blutungs- und kardio-embolischen Komplikationen wie eine Ablation unter nicht-unterbrochener VKA-Therapie resultiert. Eine zu stark verkürzte periprozedurale Unterbrechung von NOAKs und/oder kein Bridging könnten weniger sicher sein.

Patienten, die sich einem akuten chirurgischen Eingriff unterziehen müssen

NOAKs sollten abgesetzt und der Eingriff, wenn möglich, um zumindest 12, idealerweise 24 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis, verschoben werden. Das Heranziehen gängiger Gerinnungstests (aPTT für DTI; PT für FXa-Inhibitoren) oder spezifischer Gerinnungstests (dTT für DTI; chromogene Bestimmung von FXa-Inhibitoren) können in Betracht gezogen werden, wenn Unklarheit über das Nachlassen des gerinnungshemmenden Effekts besteht (bspw. Niereninsuffizienz und/oder Begleitumstände). Dieses Vorgehen wurde allerdings noch nicht evaluiert und kann daher nicht empfohlen werden und sollte nicht routinemäßig zur Anwendung kommen.

12. Medikation bei Patienten mit AF plus koronarer Herzkrankheit

Die Kombination von AF plus koronarer Herzkrankheit ist nicht nur ein übliches klinisches Setting, sondern auch eine komplexe Situation für den Umgang mit antikoagulanter und antithrombozytärer Therapie und ist mit signifikant höheren Mortalitätsraten verbunden [11]. Leider sind für diese Settings nicht genügend Daten für eine optimale klinische Praxis vorhanden, zusätzlich sind neue antithrombozytäre Medikamente für akute Koronarsyndrome (AKS) auf den Markt gekommen, die die Unsicherheit bei der Anwendung derselben in Kombination mit NOAKs und VKAs bei Patienten mit AF und AKS vergrößern. Zur Vereinfachung wurden 3 klinische Szenarien (mit vielen Unterszenarien) definiert und dafür praktische Instruktionen festgelegt: i) AKS-Management bei einem Patienten mit NOAK, ii) Management bei einem Patienten mit rezentem AKS (< 1 Jahr) mit neu auftretendem AF und iii) Entwicklung von AF bei einem Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, aber ohne AKS im letzten Jahr, ohne Metallstent im letzten Monat oder einem Drug-eluting Stent in den letzten 6 Monaten („stabile koronare Herzerkrankung“). Aufgrund der Komplexität der Empfehlungen: siehe bei Heidebuchel et al. [3]. Die Art und Häufigkeit der Antikoagulation ebenso wie die antithrombozytäre Therapie in Kombination mit NOAKs und ihre Dauer sollten sehr umfassend auf Basis atherothrombotischer, kardio-embolischer und Blutungsrisiken personalisiert sein [12].

13. Kardioversion unter NOAK

Derzeit liegen keine prospektiven Daten hinsichtlich der Sicherheit einer Kardioversion unter einer NOAK-Therapie vor. Beobachtungsdaten verschiedener Studien [13, 14] zeigten keinerlei Unterschiede in der Anzahl der Schlaganfälle oder systemischen Embolien, und sie zeigten auch, dass die

Schlaganfallrate vergleichbar war mit jenen bei anderen Arten der Antikoagulationstherapie, mit und ohne TEE. Wenn die Compliance der NOAK-Einnahme zuverlässig bestätigt werden kann, scheint eine Kardioversion hinreichend sicher zu sein.

14. Intrazerebrale Blutungen und ischämischer Schlaganfall unter NOAK

Akute Phase

Die Guidelines zur Behandlung intrazerebraler Blutungen unter Antikoagulantien beschränken sich auf Strategien bei VKAs [15]. Daten bezüglich NOAKs gibt es bislang nicht. In Analogie zu Patienten mit Warfarin-Therapie sollte der Koagulationsstatus von Patienten unter NOAK, bei welchen eine akute oder andauernde lebensbedrohende intrazerebrale Blutung auftritt, so schnell wie möglich korrigiert werden. Bei einem ischämischen Schlaganfall wird eine thrombolytische Therapie mit rekombinantem Gewebefibrinogenaktivator bei Patienten mit Antikoagulationstherapie nicht empfohlen. Da die Halbwertszeit von NOAKs zwischen 8 und 17 Stunden liegt, kann die thrombolytische Therapie nicht innerhalb von 48 Stunden nach der letzten NOAK-Verabreichung (entspricht 4 Plasmahalbwertszeiten) gegeben werden. Wurden NOAKs während der letzten 48 Stunden verabreicht und/oder sind zuverlässige Tests nicht verfügbar oder deren Werte abnormal, dann sollte die mechanische Rekanalisation der verschlossenen Gefäße als alternative Behandlungsoption in Betracht gezogen werden.

Postakute Phase

Entsprechend der Kennzeichnung von VKAs und auch von NOAKs stellt eine vergangene spontane intrazerebrale Blutung eine Kontraindikation gegen eine Antikoagulation dar, solange die Ursache nicht beseitigt ist. In Analogie zu den VKAs kann die NOAK-Therapie 10–14 Tage nach der intrazerebralen Blutung wiederaufgenommen werden, sofern das kardio-embolische Risiko hoch ist und das Risiko einer neuerlichen intrazerebralen Blutung als niedrig eingestuft wird. Nicht-pharmakologische Präventionsstrategien wie Ablationen oder Okklusionen der Aurikula sollten als mögliche Substitute in Erwägung gezogen werden [1, 2]. Die Fortsetzung einer NOAK-Therapie nach einem ischämischen Schlaganfall hängt von der Schwere des Infarktes ab. Da bislang klinische Daten fehlen, schlagen manche die 1-3-6-12-Tage-Regel vor, mit einer Wiederaufnahme der Antikoagulation bei Patienten mit einer transitorischen ischämischen Attacke nach 1 Tag, mit leichtem Infarkt nach 3 Tagen und bei moderaten Infarkten nach 6 Tagen zu beginnen, während bei schweren Infarkten eine solche nicht vor 2–3 Wochen danach erfolgen soll.

15. NOAKs vs. VKAs bei AF-Patienten mit einem bösartigen Tumor

Maligne Patienten unterliegen einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse, da viele Karzinome direkt oder indirekt mit dem Koagulationssystem interagieren. Zudem kann die Krebstherapie Blutungen durch lokale Wunden, Gewebeschäden oder systemische antiproliferative Effekte, welche die Thrombozytenzahl und -funktion reduzieren, induzieren [16]. Derzeit gibt es einige Daten zur antithrombotischen Therapie bei AF-Patienten mit einem Karzinom, da ein Karzinom üblicherweise ein Ausschlusskriterium bei

NOAK-Studien ist. Ist bei Karzinompatienten eine Antikoagulationstherapie notwendig, sollte aufgrund der klinischen Erfahrungen, der Möglichkeit einer engen Überwachung und der Optionen zum Abbruch der Antikoagulation eine Therapie mit VKAs oder Heparinen gegenüber NOAKs bevorzugt werden. Kommt es bei Patienten mit einer stabilen NOAK-Therapie zum Auftreten eines Karzinoms, ist die Fortsetzung, wenn sie eine moderate Myelosuppressionstherapie benötigen, vertretbar. Ist eine potente Myelosuppressionschemotherapie oder Strahlentherapie geplant, sollte die Dosierung reduziert oder eine Absetzung der Therapie überlegt und/oder ein spezifisches Monitoring, inklusive wiederholtem Blutbild (mit Thrombozyten), regelmäßigem Monitoring der Leber und ihrer Funktionen und einer sorgfältigen Untersuchung auf Blutungsanzeichen, eingeführt werden.

Ausführliche Darstellungen zu den angeführten Szenarien finden sich in der Langfassung des zitierten „Practical Guide“ [3].

Hinweis: Aktuelle Informationen bietet die EHRA-Website mit den neuesten Updates (www.noacforaf.eu), die AF-Guidelines der ESC sind ebenfalls online: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/atrial-fibrillation.aspx>, darüber hinaus gibt es eine „Key message“-Broschüre und eine druckfertige Version eines Vorschlags einer universellen „NOAC anticoagulation card“ (www.noacforaf.eu) (alle Links zuletzt gesehen: 18.8.2014).

Literatur:

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 12: 1360–420.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines

for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719–47.

3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants

in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–51.

4. LaHaye SA, Gibbins SL, Ball DG, et al. A clinical decision aid for the selection of antithrombotic therapy for the prevention of stroke due to atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2163–71.

5. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.

6. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 625–35.

7. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821–30.

8. Marinigh R, Lane DA, Lip GY. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1339–48.

9. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32: 2387–94.

10. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of

long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.

11. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, et al. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart* 2008; 94: 867–73.

12. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1413–25.

13. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–6.

14. Piccini JP, Stevens S. Outcomes following cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET-AF trial. *Circulation* 2012; 126 (Abstract Supplement): A19281.

15. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010; 41: 2108–29.

16. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33: 1500–10.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

A-1230 Wien

Corvinusgasse 4/2/9

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Baminger

■ Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation

Cappato R et al. *Eur Heart J* 2014 [Epub ahead of print].

Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die am häufigsten auftretende Rhythmusstörung, mit einer Prävalenz von etwa 1 % [1, 2] bis 2,5 % [3]. Bei symptomatischen Patienten wird oftmals eine pharmakologische oder elektrische Kardioversion zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus angewandt [1]. Allerdings gibt es ein peri-prozedurales Risiko eines thromboembolischen Ereignisses im Zusammenhang mit der Kardioversion mit Schlaganfallraten zwischen 5 und 7 % bei nicht-antikoagulierten Patienten [4]. Eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA), obwohl dies in kontrollierten klinischen Studien nie validiert wurde, reduziert die peri-prozedurale Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen auf 0,5–1,6 % [4]. Die Guidelines der European Society of Cardiology und der American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm Society empfehlen eine zumindest 3-wöchige effektive Antikoagulation vor der Kardioversion, gefolgt von einer zumindest 4-wöchigen Antikoagulation [1, 4]. Die Anwendung einer transösophagealen Echokardiographie zum Ausschluss eines Thrombus im linken Vorhof sowie Heparin- und VKA-Behandlung unmittelbar vor, während und über 4 Wochen nach der Kardioversion sind von Vorteil [5].

Neue orale Antikoagulantien (NOAKs) sind für eine langfristige Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern Alternativen zu VKAs [6]. *Post-hoc*-Analysen bei Kardioversion zeigten für Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban die gleiche Sicherheit und Effektivität wie bei einer VKA-Behandlung, wenn der Zeitraum der Antikoagulation vor der Kardioversion lang ist [7–10].

Die vorliegende prospektive Studie befasst sich mit der Effektivität und Sicherheit einer 1× tägl. Gabe von Rivaroxaban im Vergleich zu einer dosisangepassten VKA-Behandlung (mit oder ohne Heparin) in antikoagulationsnaiven oder -erfahrenen Patienten, welche sich einer elektiven Kardioversion unterziehen.

Methoden und Ergebnisse

Die X-VerT-(Explore the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Rivaroxaban for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Scheduled for Cardioversion-) Studie ist eine multinationale, randomisierte, Open-label-Phase-IIIb-Studie bei Patienten mit hämodynamisch stabilem, nicht-valvulärem VHF für > 48 h oder von unbekannter Dauer. 1504 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder Rivaroxaban (20 mg 1× tägl. bzw. 15 mg, wenn die Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 mL/min lag) oder

dosisangepasster VKA zugeteilt. Die Untersucher wählten entweder eine frühe (Zielperiode: 1–5 Tage nach der Randomisierung) oder eine verzögerte (Zielperiode: 3–8 Wochen) Kardioversionsstrategie. Der primäre Effektivitäts-Outcome (PEO) war die Zusammensetzung aus Schlaganfall, transitorischen ischämischen Attacken, peripherem Embolismus, Myokardinfarkt und kardiovaskulärem Tod. Der primäre Sicherheits-Outcome (PSO) waren schwere Blutungen. PEO trat bei 5 (darunter 2 Schlaganfälle) von 978 Patienten (0,51 %) in der Rivaroxaban-Gruppe (RG) und bei 5 (ebenfalls 2 Schlaganfälle) von 492 Patienten (1,02 %) in der VKA-Gruppe auf (Risk-Ratio: 0,50; 95%-CI: 0,15–1,73). In der RG traten PEO-Ereignisse bei 4 Patienten (0,71 %) nach einer frühen und bei einem (0,24 %) nach einer verzögerten Kardioversion auf. In der VKA-Gruppe zeigte sich diese bei 3 Patienten (1,08 %) nach einer frühen und bei 2 Patienten (0,93 %) nach einer verzögerten Kardioversion. Unter Rivaroxaban war die Zeit bis zur Kardioversion wesentlich kürzer als unter VKAs ($p < 0,001$). Schwere Blutungen zeigten sich in der RG bei 6 Patienten (0,6 %) und bei 4 Patienten in der VKA-Gruppe (0,8 %) (Risk-Ratio: 0,76; 95%-CI: 0,21–2,67).

Diskussion

X-VerT ist die erste prospektive randomisierte Studie eines neuen oralen Antikoagulans (NOAK) bei Patienten mit Vorhofflimmern, die sich einer elektiven Kardioversion unterziehen. Rivaroxaban als neue oder fortlaufende Therapie oder als Ersatz für VKAs oder andere antikoagulante Wirkstoffe war mit thromboembolischen und Blutungsrisiken verbunden, welche niedrig und ähnlich jenen waren, welche bei VKA-Behandlungen beobachtet wurden. Dies zeigte sich sowohl bei der frühen als auch der verzögerten Kardioversionsstrategie. In der Gruppe mit verzögerter Kardioversion erlaubte Rivaroxaban eine kürzere Behandlungszeit (Durchschnitt: 25 Tage) im Vergleich mit VKAs (Durchschnitt: 34 Tage) aufgrund des Nicht-Erreichens einer adäquaten Antikoagulation vor der Kardioversion in der VKA-Gruppe nach 3 Wochen (95 Patienten im Vergleich zu einem Patienten in der RG). In der Gruppe mit früher Kardioversion führte Rivaroxaban bei einer Verabreichung 4 Stunden vor der Kardioversion zu einer effektiven und sicheren Antikoagulation.

Die Verwendung von VKAs vor und nach einer Kardioversion ist nach den Empfehlungen der Guidelines der gegenwärtige Standard [1, 5]. Ein großes Hindernis bei der Verwendung von VKAs ist der Umstand, dass > 3 Wochen notwendig sind, um stabile therapeutische INR-Werte zu erreichen [11], ein Ergebnis, welches auch in der vorliegenden Studie bestätigt wurde. Die pharmakologischen Merkmale der NOAKs sind beim Setting einer elektiven Kardioversion besonders nützlich. Der schnelle Wirkungseintritt (2–4 Stunden), eine kurze Halbwertszeit und vorhersehbare pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften erlauben eine schnellere Kardioversionsstrategie.

Aus wissenschaftlicher Sicht war die Studie aufgrund der niedrigen Ereignisrate nicht ausreichend gepowert, um statistisch eindeutige Ergebnisse zu liefern, womit die Daten als explorative Analyse zu interpretieren und zu bewerten sind. Allerdings kann festgehalten werden, dass in der numerischen Betrachtung sowohl hinsichtlich der thromboembolischen Ereignisse als auch der schweren Blutungen jeweils ein Trend hin zu niedrigen Inzidenzen für Rivaroxaban sowohl in der Gesamtpopulation als auch bei den beiden Kardioversions-Subgruppen nachzuweisen war. Die 95%-CI-Limits für thromboembolische Ereignisse (1,17 %) und schwere Blutungen (1,27 %) im Rivaroxaban-Arm korrespondieren mit den Effektivitäts- und Sicherheitsinzidenzen, welche von früheren Serien von VKA-Patienten bekannt sind [4, 12]. Die Risiken von PEOs sind im Rivaroxaban-Arm wesentlich geringer als bei einer fehlenden Antikoagulation (5–7 %) [13]. Der praktische Vorteil von Rivaroxaban in der Gruppe mit verzögerter Kardioversion wurde durch die kürzere Zeit bis zur Kardioversion und die geringere Anzahl der Patienten, welche die adäquate Antikoagulation nicht erreichten, gezeigt. Die mit diesem Studiendesign potenziell assoziierten Nachteile wurden durch anerkannte Methoden (einschließlich verblindeter Evaluierung der Endpunktereignisse, ähnlich wie in der RELY-Studie [14]) ausgeglichen. Somit kann dieses Studiendesign, das in der Vergangenheit auch in relevanten Hypertonie- und Antikoagulation-Studien angewendet wurde, als angemessen angesehen werden.

Ein relativ hoher Anteil an Patienten hat die Medikation wegen mangelhafter Compliance unterbrochen, wobei die Verträglichkeit von Rivaroxaban tendenziell besser war (Rivaroxaban: 15,6 %; VKA: 20,3 %).

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die orale Verabreichung von Rivaroxaban in Zusammenhang mit der Durchführung einer Kardioversion eine sichere und effektive Alternative zur Anwendung von VKAs zu sein scheint und eine schnellere Kardioversion ermöglichen kann.

Literatur:

1. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014 [Epub ahead of print].
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370–5.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006; 114: 119–25.
4. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. Circulation 2004; 109: 997–1003.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.
6. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369: 2093–104.
7. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011; 123: 131–6.
8. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 1998–2006.
9. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 2014; 63: 1082–7.

10. Yadlapati A, Groh C, Passman R. Safety of short-term use of dabigatran or rivaroxaban for direct-current cardioversion in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. Am J Cardiol 2014; 113: 1362–3.

11. Silverman DI, Manning WJ. Role of echocardiography in patients undergoing elective cardioversion of atrial fibrillation. Circulation 1998; 98: 479–86.

12. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to

guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2001; 344: 1411–20.

13. Weinberg DM, Mancini J. Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1989; 63: 745–6.

14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 361: 1139–51.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

A-1230 Wien

Corvinusgasse 4/2/9

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Kommentar des Experten

Post-hoc-Analysen aus den Phase-III-Studien der oralen Antikoagulantien vom Nicht-Vitamin-K-Antagonisten (NOAKs) zur Thromboembolieprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern konnten für alle zugelassenen Substanzen (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) die Effektivität und Sicherheit der Verwendung von NOAKs (verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten) im Rahmen einer Kardioversion zeigen. Insgesamt zeigten sich in allen Analysen sowohl sehr niedrige Raten thromboembolischer Komplikationen als auch niedrige Raten für Blutungsereignisse für beide Behandlungsgruppen.

Bei der rezent publizierten X-VerT-Studie handelt es sich um die erste prospektive randomisierte Studie eines NOAKs (Rivaroxaban) bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer elektiven Kardioversion unterzogen haben.

Die Ergebnisse unterstützen die vorausgehenden *Post-hoc*-Analysen und konnten klar zeigen, dass Rivaroxaban auch in der prospektiven Studie eine sowohl effektive als auch sichere Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten darstellt. Zusätzlich wurde gezeigt, dass eine frühe Kardioversion (innerhalb von 5 Tagen; TEE-unterstützt) unter Verwendung von Rivaroxaban sicher durchgeführt werden kann. Darüber hinaus konnte das geplante Zeitschema (bei „verzögerter“ Kardioversion mit mindestens 3-wöchiger vorausgehender suffizienter Antikoagulation) unter Verwendung von Rivaroxaban mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eingehalten werden als unter Vitamin-K-Antagonisten (es wurde also das Zeitfenster bis zur „verzögerten“ Kardioversion verkürzt).

Aus streng wissenschaftlicher Sicht war die Studie aufgrund der niedrigen Ereignisrate nicht ausreichend gepowert, um statistisch eindeutige Ergebnisse zu liefern. Somit sind die Daten als explorative Analyse zu interpretieren und zu bewerten.

Allerdings kann festgehalten werden, dass in der numerischen Betrachtung sowohl hinsichtlich der thromboembolischen Ereignisse als auch der schweren Blutungen jeweils ein Trend zu einem Vorteil für Rivaroxaban nachzuweisen war.

Der praktische Vorteil der Verwendung von Rivaroxaban liegt bei Anwendung einer „verzögerten“ Kardioversionsstrategie

in der kürzeren Zeit bis zur Durchführung der Kardioversion und in einer höheren Wahrscheinlichkeit, dass Patienten tatsächlich durchgehend eine adäquate Antikoagulation in den 3 Wochen vor der Kardioversion erreicht haben.

Als eine Stärke der Studie ist festzuhalten, dass das Studiendesign der klinischen Praxis sehr gut entsprach. Somit können die Daten auf ein Patientenkollektiv der täglichen kardiologischen Praxis angewendet werden.

Bei X-VerT handelt es sich um eine prospektive, allerdings nicht verblindet randomisierte Studie. Die mit diesem Studiendesign potenziell assoziierten Nachteile wurden durch anerkannte Methoden einschließlich verblindeter Evaluierung der Endpunktereignisse (ähnlich wie in der RELY-Studie) ausgeglichen. Somit kann dieses Studiendesign, das in der Vergangenheit auch in relevanten Hypertonie- und Antikoagulantien-

Studien angewendet wurde, als angemessen angesehen werden.

Ein relativ hoher Anteil an Patienten hat die Medikation wegen mangelhafter Compliance unterbrochen (15,6 % in der Rivaroxaban-Gruppe und 20,3 % in der Vitamin-K-Antagonisten-Gruppe).

Zusammenfassend unterstützt die X-VerT-Studie vorausgehende Analysen aller zugelassenen Präparate, dass NOAKs (hier im Speziellen Rivaroxaban) in Zusammenhang mit der Durchführung einer Kardioversion eine sichere und effektive Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten darstellen und sogar eine einfachere und sicherere Durchführung der Kardioversion ermöglichen.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer
Krankenhaus St. Josef, Braunau

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 323

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

 Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; akute, klinisch relevante Blutungen; Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, 10 mg: bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosiseempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt; bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung, Angioödem und allergisches Ödem. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Deutschland. **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. **Stand der Information:** Juli 2014. *Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460.*

Apixaban: Ja, zweimal täglich!*

Therapieadhärenz ist unabdingbare Voraussetzung für die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten. Dosisschemata mit 2× täglicher Verabreichung scheinen Einnahmefehler eher zu verzeihen als solche mit 1× täglicher Gabe.

Direkte, nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (DOAKs) haben die Insultprävention bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) wesentlich vereinfacht. Ohne regelmäßige Laborkontrollen und ohne Verzicht auf bestimmte Nahrungsmittel ist mit einer guten Wirkung und einem kalkulierbaren Blutungsrisiko zu rechnen. Doch was, wenn der Patient auf die eine oder andere Tablette vergisst, zusätzliche Dosen einnimmt oder gar ein paar Tage „Drug-Holidays“ macht? „Bei manchen Medikamenten macht dies wenig aus, bei anderen sehr viel“, betonte **Univ.-Prof. Dr. Bernhard Vrijens**, Wissenschaftlicher Leiter MWV Healthcare und Biostatistiker an der Universität Liège, Belgien, im Rahmen der ÖKG-Jahrestagung 2014. „Wie bei Vitamin-

K-Antagonisten (VKA) kann auch bei DOAKs die inkorrekte Einnahme eine erhöhte Blutungsgefahr beziehungsweise ein erhöhtes Insultrisiko nach sich ziehen.“

Entsprechende Aufklärung und Information sind daher wichtig, ebenso ein möglichst einfaches Therapieschema. Prof. Vrijens verwies auf Studienergebnisse, wonach die Therapieadhärenz indirekt mit der Einnahmefrequenz korreliert [1, 2]. Doch selbst bei Präparaten, die tägl. nur 1× eingenommen werden müssen, passieren Fehler, und zwar sogar dann, wenn die Patienten absolut kooperativ sind. Therapieadhärenz dürfte daher nicht nur bewusste Fehleinnahmen berücksichtigen, sondern auch die Auswirkungen, die unabsichtliche Einnahmefehler auf die Pharmakokinetik und -dynamik des Wirkstoffs haben [3]. Präparate mit 1× tägl. Gabe haben zwar bezüglich der Persistenz (Beibehalten einer Therapie) leicht die Nase vorne, bezüglich der klinischen Auswirkungen einer inkorrekten Einnahme könnten freilich – bei kurzer Halbwertszeit – Präparate mit 2× tägl. Einnahme zuverlässiger sein [3]. Prof. Vrijens: „Wird bei ein und demselben Präparat die Tagesdosis auf einmal eingenommen, so hat der Ausfall einer einzigen Dosis ähnliche Auswirkungen auf den Wirkspiegel, wie sie bei Aufteilung der

Tagesdosis auf 2 Einzeldosen erst nach dem konsekutiven Ausfall von 2–3 Dosen auftreten würden. Die 2× tägl. Einnahme scheint also Einnahmefehler eher zu verzeihen.“

Bericht: Dr. Anita Kreilhuber

Quelle:

„Direkte orale Antikoagulation – eine interdisziplinäre Betrachtung“. Satellitensymposium der Firmen Pfizer/BMS anlässlich der Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft, 28.–31. Mai 2014, Salzburg

Literatur:

1. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance, Clin Ther 2001; 23: 1296–310.
2. Bae J et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. Am J Manag Care 2012;18: 139–46.
3. Comté L et al. Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2007; 34: 549–58.

Weitere Informationen:

Mag. Andrea Schuecker
Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien, Floridsdorfer Hauptstr. 1
E-Mail: Andrea.Schuecker@pfizer.com

DDI Katrin Radakovits
Bristol-Myers Squibb GesmbH
A-1200 Wien, Handelskai 92
Rivergate, Gate 1, 5.OG
E-Mail: katrin.radakovits@bms.com

* Auszug aus: A. Kreilhuber, Apixaban: Ja, zweimal täglich! Cardio News Austria 5/2014, S. 26. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags, Wien.

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 317

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

Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten; Eliquis® 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC Code: B01AF02. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b). **Filmüberzug:** Lactose Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III) hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis® 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III) oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** **Eliquis® 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis® 2,5 mg und Eliquis® 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. : Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 07/2014. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

„Wir müssen handeln“ – Maßnahmen und Strategien zur Verbesserung der Blutdruckkontrolle

Bluthochdruck ist ein Hauptrisikofaktor für Herz-Kreislauferkrankungen und hat eine hohe kardiovaskuläre Mortalität [1]. In Europa erreichen < 50 % der Patienten mit Hypertonie den empfohlenen Zielwert von < 140/90 mmHg [2]. Eine gute Therapieadhärenz ist entscheidend für eine erfolgreiche Blutdruckkontrolle. Fixkombinationen stellen eine gute Möglichkeit dar, um die Behandlung zu vereinfachen und die Therapietreue zu erhöhen [3]. Zudem können Programme zum Hypertonie-Management dabei helfen, die Raten der Blutdruckkontrolle zu verbessern [4, 5]. „Wir müssen handeln“ – Das Motto des diesjährigen Kongresses der European Society of Cardiology (ESC) unterstreicht die Dringlichkeit der Umsetzung wirksamer Strategien zur Verbesserung der Blutdruckkontrolle in der täglichen Praxis. Dies betonten Hypertonie-Experten auf einem von Daiichi Sankyo unterstützten Symposium im Rahmen des ESC-Kongresses.

Herz-Kreislauferkrankungen sind die häufigste Todesursache in Europa und verursachen 47 % aller Todesfälle [6]. Für die kardiovaskuläre Sterblichkeit sind größtenteils koronare Herzkrankheit (KHK) und Schlaganfall verantwortlich [6]. Der wichtigste kardiovaskuläre Risikofaktor ist hierbei die Hypertonie [7]. „Eine effektive Blutdrucksenkung ist daher zur Vermeidung von Folgeschäden entscheidend“, erklärte **Prof. Josep Redón**, Valencia/Spanien. Obwohl heute eine große Anzahl an wirksamen antihypertensiven Medikamenten zur Verfügung steht, ist die Blutdruckkontrolle bei Hypertonikern weiterhin nicht optimal. In Europa erreicht nicht einmal die Hälfte der Patienten mit Hypertonie – auch behandelte – den empfohlenen Zielwert von 140/90 mmHg [2, 8, 9].

Fixkombinationen verbessern die Zielwerterreichung durch Steigerung der Therapietreue

Ungenügende Therapieadhärenz ist ein bedeutender Faktor, der zu einer unzureichenden Zielwerterreichung führen kann. Sie betrifft eine große Anzahl von

Patienten und ist zudem mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [2, 10]. „Die Therapieadhärenz nimmt bei Hypertonikern sehr schnell ab“, betonte **Prof. Michel Burnier**, Lausanne/Schweiz. Innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn nehmen bereits bis zu 50 % der Patienten ihre Medikamente nicht mehr wie verschrieben ein [11]. Die Vereinfachung der Behandlung durch eine Reduzierung der Tablettenanzahl ist die direkteste und effektivste Strategie zur Adhärenzsteigerung von Hypertonikern [2, 10]. Fixkombinationspräparate in nur einer Tablette sind hierfür besonders geeignet [3].

Ausführliche Diagnostik hilft bei der Identifikation schwer einstellbarer Hypertoniker

Eine weitere Hauptursache für eine unzureichende Blutdruckkontrolle ist die schwer einstellbare Hypertonie, zu der auch die Patienten mit therapieresistenter Hypertonie zählen. Wie **Prof. Luis M. Ruilope**, Madrid/Spanien, hervorhob, scheint die tatsächliche Prävalenz der therapieresistenten Hypertonie viel niedriger zu sein als bisher angenommen: Eine kürzlich in Spanien durchgeführte Studie zur renalen Denervierung ergab, dass nur bei 15 % von ca. 200 scheinbar „therapieresistenten“ Patienten tatsächlich eine Therapieresistenz nachgewiesen werden konnte [12].

„Eine genaue Untersuchung von Hypertonikern ist entscheidend, um diejenigen Patienten identifizieren zu können, die möglicherweise schwer einzustellen sind“, betonte Ruilope. Diese sollten eine gründliche klinische Abklärung durchlaufen, einschließlich einer 24-Stunden-Blutdruckmessung und der Suche nach sekundären Hypertonieursachen. Zudem sollten eine Beurteilung der Therapietreue sowie eine Optimierung der medikamentösen Behandlung erfolgen. „Eine umfassende klinische Diagnostik in Kombination mit einer adäquaten Pharmakotherapie sollte die Zielwerterreichung bei Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie verbessern“, erklärte Ruilope. „Wir verfügen über Instrumente, wir müssen sie nur nutzen.“

Gesundheitsprogramme zur Verbesserung des Hypertonie-Managements in Europa

Das kanadische Gesundheitsprogramm „Canadian Hypertension Education Pro-

gramm“ (CHEP) hat erfolgreich gezeigt, wie die Blutdruckkontrolle in einem Land verbessert werden kann [4]. CHEP wurde im Jahr 1999 ins Leben gerufen und stellt jährlich aktualisierte Behandlungsempfehlungen zur Verfügung [4]. „Seit der Einführung von CHEP werden in Kanada zunehmend mehr Hypertoniker diagnostiziert und behandelt, und auch der Einsatz von Kombinations-therapien nimmt zu“, berichtete **Prof. Roland Schmieder**, Erlangen/D. Im Jahr 2009 erreichte der Anteil der kanadischen Hypertoniepatienten mit kontrolliertem Blutdruck 64,6 % [5]. Motiviert durch den Erfolg von CHEP streben neue Initiativen in Frankreich und Italien danach, bis zum Jahr 2015 die Zielwerterreichung bei Hypertoniepatienten auf > 70 % zu erhöhen [13–15]. „Die Empfehlungen dieser Initiativen zeigen deutlich, dass auch in anderen europäischen Ländern ein Bedarf an ähnlichen Programmen und Strategien besteht. Sie sollten von medizinischen Fachleuten im Gesundheitswesen angestrengt und von Gesundheitsbehörden und Patientenorganisationen unterstützt werden“, sagte Schmieder. Wie **PD Dr. Thomas Weiss**, Wien, ergänzte, wird in Wien gerade eine Pilotstudie zur Verbesserung der Blutdruckkontrolle aufgesetzt, die wichtige Erkenntnisse zur Entwicklung eines erfolgreichen Hypertonie-Management-Programms liefern könnte.

Neues Behandlungsschema: Fixkombinationen mit Olmesartan, Amlodipin und HCT für eine effektive Zielwerterreichung

Die Kombinationstherapie ist einer der Grundpfeiler für eine erfolgreiche Zielwerterreichung. „Eine pharmakologische Behandlung mit einem einzigen antihypertensiven Wirkstoff ist meistens nicht ausreichend für die Blutdruckkontrolle. Der Großteil der Patienten benötigt zwei oder mehr Medikamente, um den Blutdruckzielwert zu erreichen“, betonte **Prof. Massimo Volpe**, Rom/Italien [2]. Studien zum Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB) Olmesartan hätten Folgendes gezeigt: Die Wirksamkeit einer ARB-Behandlung kann signifikant durch die Kombination mit einem Kalziumkanalblocker wie Amlodipin oder einem Diuretikum wie Hydrochlorothiazid erhöht werden. Die Therapietreue wird durch die reduzierte Tablettenzahl verbessert.

Da die Gruppe der Hypertoniker sehr heterogen ist, wurde vor Kurzem ein auf Olmesartan basierendes Behandlungsschema für verschiedene ARB-Kombinationen zur Therapie der einzelnen Patientengruppen entwickelt [16]. „Dieses Behandlungsschema bietet eine Richtschnur für die Therapie von Patienten mit den unterschiedlichsten Eigenschaften und Bedürfnissen. Grundlage hierfür sind klinische Evidenz, Leitlinien, Best Practice und klinische Erfahrungen“, betonte Volpe. Das neue Schema setzt auf Olmesartan als Monotherapie oder in Kombination mit Amlodipin und/oder Hydrochlorothiazid.

„Diese Strategie funktioniert mit jedem ARB, aber aus praktischen Gesichtspunkten verwenden wir Olmesartan: Es ist in vielen europäischen Ländern in den jeweiligen fixen Zweierkombinationen mit Amlodipin oder HCT verfügbar und bietet die flexible Dosierung der einzelnen Wirkstoffkomponenten“, so Volpe weiter. „Bei Patienten, die eine stärkere antihypertensive Wirkung benötigen, kann nun ein dritter Wirkstoff die Behandlung ergänzen. Wenn mithilfe des Behandlungsschemas eine passende Dreifach-Fixkombination bestimmt wird, kann dadurch sowohl die Therapieadhärenz des Patienten als auch die Zielwerterreichung verbessert werden“, erklärte Volpe abschließend. Olmesartan steht beispielsweise in einer fixen Kombination mit Amlodipin (Sevikar®)

[17] bzw. mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid (Sevikar HCT®) [18] zur Verfügung.

Literatur:

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
3. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–9.
4. Campbell NR, McAlister FA, Brant R, Levine M, Drouin D, et al. Temporal trends in antihypertensive drug prescriptions in Canada before and after introduction of the Canadian Hypertension Education Program. *J Hypertens* 2003; 21: 1591–7.
5. McAlister FA, Wilkins K, Joffres M, Leenen FH, Fodor G, et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ* 2011; 183: 1007–13.
6. Nichols M, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. 2012 European Heart Network, European Society of Cardiology. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html> (Zuletzt gesehen: 24.9.2014).
7. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2224–60.
8. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22: 11–9.
9. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcó JP, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J* 2011; 32: 2143–52.

10. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011; 29: 610–8.

11. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M, et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114–7.

12. Fontenla A, García-Donaire JA, Hernández F, Segura J, Salgado R, et al. Management of resistant hypertension in a multidisciplinary unit of renal denervation: protocol and results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013; 66: 364–70.

13. Mourad JJ, Girerd X. Objective for 2015: 70% of treated and controlled hypertensive patients. Seven key points to reach this goal in practice. A joint call for action of the French League Against Hypertension and the French Society of Hypertension. *J Mal Vasc* 2012; 37: 295–9.

14. Volpe M, Rosei EA, Ambrosioni E, Cottone S, Cuspidi C, et al. 2012 consensus document of the Italian Society of Hypertension (SIIA): strategies to improve blood pressure control in Italy: from global cardiovascular risk stratification to combination therapy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2013; 20: 45–52.

15. Volpe M. The changing role of hypertension societies: shifting gears in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2012; 19: 1–2.

16. Volpe M, de la Sierra A, Kreutz R, Laurent S, Manolis AJ. ARB-based single-pill platform to guide a practical therapeutic approach to hypertensive patients. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2014; 21: 137–47.

17. Fachinformation Sevikar®, Stand: August 2014.

18. Fachinformation Sevikar HCT®, Stand: August 2014

Fachkurzinformationen siehe Seite 333.

Weitere Informationen:

Dr. Robert Verner

Daiichi Sankyo Austria GmbH

A-1120 Wien, Kranichberggasse 2

E-Mail:

robert.verner@daiichi-sankyo.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 339

Efient 5 (10) mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10) mg Prasugrel (als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält 2,7 (2,1) mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d.h. instabiler Angina pectoris, NichtST(Strecken)Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST (Strecken)Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, aktive pathologische Blutung, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATCCode: B01AC22. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (E464), Magnesiumstearat. **Filmüberzug 05 mg:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172), Talkum. **Filmüberzug 10 mg:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen (III)-oxid (E172), Eisen (III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172), Talkum. **Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA, Houten, Niederlande. **Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. Stand der Kurzfachinformation:** November 2013



Neu in der grünen Box: Cholib® die Kombipower – Fenofibrat und Simvastatin

Seit 1.11. 2014 gibt es eine neue Kombination für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gemischter Dyslipidämie. Cholib® kombiniert die beiden bewährten Wirkstoffe Fenofibrat und Simvastatin in einer Tablette, deren Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten erfolgt, und ermöglicht damit Patienten eine verbesserte Einhaltung ihrer Therapie.

Cholib® kombiniert in einer täglich einzunehmenden Tablette zwei bewährte Wirkstoffe. Das Medikament enthält Fenofibrat, bekannt als Standard-Therapie bei der Reduzierung von Triglyceriden, und Simvastatin, eines der meistverschriebenen Statine weltweit.

Cholib® ist als Begleittherapie zu einer Diät und körperlicher Bewegung bei Patienten mit gemischter Dyslipidämie geeignet, um die Triglyzeride abzusinken und die HDL-Cholesterin-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-Cholesterin-Spiegel angemessen mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie eingestellt sind [1].

Durch die erstmalige Kombination der beiden genannten Wirkstoffe in einer Tablette ist für Mediziner und Patienten auch eine verbesserte Einhaltung der Therapie möglich – gerade bei Patienten, die bereits mehrere Medikamente täglich für ihre Herzgesundheit einnehmen müssen.

Die Einnahme der täglichen Dosis (eine Tablette) kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Cholib® ist ab so-

fort in Österreich in den beiden Fixdosen 145 mg/20 mg und 145 mg/40 mg erhältlich [1].

Neben- und Wechselwirkungen: Die bislang unter Cholib® aufgetretenen Nebenwirkungen entsprachen den bekannten unerwünschten Ereignissen, die unter Fenofibrat und/oder Simvastatin auftreten. Bei den Arzneimittelinteraktionen ist auf die relevanten Wechselwirkungen der Monosubstanzen achtzugeben [1].

Literatur:

1. Fachinformation Cholib® 145 mg/20 mg und 145 mg/40 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2014.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:



Abbott GmbH
Dr. med. Sanja Travica
Head of Medical Affairs AT/CH
A-1230 Wien
Perfektastraße 84A
Tel.: 01/ 891 22 536
E-Mail: sanja.travica@abbott.com



Fachkurzinformation

Cholib 145 mg/20 mg Filmtabletten; Cholib 145 mg/40 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette Cholib 145 mg/20 mg enthält 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin. Eine Filmtablette Cholib 145 mg/40 mg enthält 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Cholib 145 mg/20 mg und Cholib 145 mg/40 mg: Butylhydroxyanisol (E 320), Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Maisstärke, Docusat-Natrium, Sucrose, Citronensäure-Monohydrat (E 330), Hypromellose (E 464), Crospovidon (E 1202), Magnesiumstearat (E 572), Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (bestehend aus mikrokristalliner Cellulose und hochdisperses Siliciumdioxid), Ascorbinsäure (E 300). Filmüberzug: Cholib 145 mg/20 mg: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172), Gelborange S (E 110). Cholib 145 mg/40 mg: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. **ATC-Code:** C10BA04. **Anwendungsgebiete:** Cholib ist als Begleittherapie zu einer Diät und körperlicher Bewegung bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gemischter Dyslipidämie indiziert, um die Triglyzeride abzusinken und die HDL-C-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-C-Spiegel angemessen mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Cholib 145 mg/20 mg und Cholib 145 mg/40 mg: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Erdnuss, Soja oder einen der sonstigen Bestandteile; Bekannte Photoallergie oder phototoxische Reaktion während der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen; Aktive Lebererkrankung oder anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen mit unbekannter Genese; Bekannte Erkrankung der Gallenblase; Chronische oder akute Pankreatitis, mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis infolge einer schweren Hypertriglyceridämie; Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m²); Begleitende Anwendung von Fibraten, Statinen, Danazol, Ciclosporin oder starken Inhibitoren des Cytochroms P450 (CYP) 3A4; Kinder und Jugendliche (im Alter unter 18 Jahren); Schwangerschaft und Stillzeit; Anamnestisch bekannte Myopathie und/oder Rhabdomyolyse unter Statin- und/oder Fibrat-Behandlung oder bestätigte Erhöhung der Kreatinphosphokinase über 5x oberer Normwert (upper limit of normal, ULN) unter einer vorausgehenden Statin-Behandlung. **Zusätzlich bei Cholib 145 mg/40 mg:** Begleitende Verabreichung von Amiodaron, Verapamil, Amlodipin oder Diltiazem. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Inhaber der Zulassung:** Abbott Healthcare Products Ltd., Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead SL6 4XE, Vereinigtes Königreich. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** August 2014.

Erhöhte Herzfrequenz – ein Risikofaktor

Herzinsuffiziente Patienten mit erhöhter Herzfrequenz von > 70 Schlägen/Minute haben ein signifikant höheres Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko [1]. Dieses Risiko kann durch eine adäquate Herzfrequenzsenkung mit Procoralan® (Ivabradin) signifikant gesenkt werden (Abb. 1) [2].

Die Dringlichkeit der Herzfrequenzkontrolle wird durch rezente internationale Studien weiter bestätigt. Eine erhöhte Herzfrequenz am Entlassungstag ist mit einer erhöhten Sterblichkeit der Patienten sowie einer erhöhten Wiederaufnahmerate gekoppelt [3, 4].

Wirkung von Procoralan®

Ivabradin ist eine innovative Therapie, die durch spezifische und selektive Hemmung des I_f-Kanals im Sinusknoten eine exklusive Herzfrequenzsenkung ermöglicht. Ivabradin ist das bisher einzige Arzneimittel zur selektiven Senkung der Herzfrequenz, ohne signifikanten Einfluss auf den Blutdruck oder die Pumpfunktion des Herzmuskels zu nehmen [2, 5].

Ivabradin verbessert sowohl die Lebensqualität als auch die Prognose der Patienten [6, 7]. Das bestätigt die SHIFT-(Systolic Heart failure treatment with the IF inhibitor ivabradine Trial-) Studie mit mehr als 6000 Patienten. Diese Studie ist die bisher größte zur Untersuchung der Morbidität und Mortalität bei Therapien der chronischen Herzinsuffizienz. SHIFT zeigt eine signifikante Reduktion der Krankenhauseinweisungen und Todesfälle aufgrund von Herzinsuffizienz bei mit Ivabradin behandelten Herzinsuffizienz-Patienten. Durch die Behandlung mit Ivabradin wurden das Mortalitätsrisiko oder die Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz signifikant reduziert (–18 %; $p < 0,0001$). Auch die Herzinsuffizienz-bedingten Todesfälle wurden signifikant um 26 % ($p = 0,014$) verringert. Ivabradin stellt damit eine wertvolle Therapieoption bei der Behandlung von Herzinsuffizienz dar [6, 7].

Procoralan® bei Ihren Herzinsuffizienz-Patienten

Aufgrund der großangelegten SHIFT-Studie bietet Ivabradin eine breite Da-



Abbildung 1: Effiziente Frequenzsenkung zur Reduktion von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung. Mod. nach [2] mit Genehmigung der Springer Science + Business Media.

* bezugnehmend auf eine erhöhte Ruheherzfrequenz; ** $p < 0,0001$; *** Diuretika, BB, ACE – I, AA + Ivabradin

tenlage, die diverse Gruppen der Herzinsuffizienz-Patienten abdeckt.

So wirkt Ivabradin:

- unabhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz [8],
- bei Patienten mit Niereninsuffizienz* [9],
- bei COPD-Patienten [10],
- bei Diabetikern [11],
- unabhängig vom vorbehandelten Blutdruck [12],
- unabhängig vom Alter [13].

Procoralan® in Kombination mit Betablocker

Ivabradin weist einige kardiale Effekte auf, die sich nicht nur in Monotherapie, sondern gerade in Kombination mit dem Betablocker als positiv erweisen:

Hämodynamische Eigenschaften von Ivabradin

- Ivabradin führt zu einer exklusiven Senkung der Herzfrequenz ohne Beeinflussung anderer elektrophysiologischer Vorgänge am Herzen. Verbesserung der koronaren Perfusion durch Verlängerung der Diastole [14].
- Ivabradin erhält die koronare Adaptation: Die belastungsinduzierte Koronardilatation bleibt in großen und in kleinen Koronargefäßen erhalten, was eine ausreichende endokardiale Durchblutung unter Belastung gewährleistet [15].

- Ivabradin erhält die Myokardkontraktilität [5].
- Ivabradin erhält das Herzminutenvolumen trotz Herzfrequenzsenkung durch Verbesserung des kardialen Schlagvolumens auch bei chronischer Herzinsuffizienz [16].
- Ivabradin hat keinen signifikanten Einfluss auf den Blutdruck [17, 18].
- Ivabradin hat einen positiven Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität [19].

Elektrophysiologische Eigenschaften von Ivabradin

- Ivabradin führt zu keiner Veränderung der atrioventrikulären Überleitung [14].
- Ivabradin führt zu keiner Veränderung der Repolarisationsdauer [14].
- Ivabradin führt zu keiner Veränderung der intraatrialen oder intraventrikulären Erregungsleitung [14].
- Dadurch führt Ivabradin zu keiner Veränderung von PQ-Zeit, QTc-Zeit sowie der Dauer des QRS-Komplexes [14].

In Tabelle 1 sind die einzelnen Eigenschaften beider Substanzgruppen aufgelistet.

Procoralan®: Indikation in der Herzinsuffizienz-Behandlung

Procoralan® ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II–IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer

* Vorsicht bei Patienten mit Kreatininclearance < 15 ml/min

Tabelle 1: Die Kombination von Ivabradin und Betablocker macht den Unterschied in der Herzinsuffizienz-Therapie.

	Betablocker	Procoralan®
Blutdruck	↓ [20–22]	↔ [23]
Kontraktilität der Myozyten	↓ [20–22]	↔ [5]
Koronardurchblutung	↔ [24, 25]	↑ [25, 26]
Kardialer Output	↓ [20, 21, 26]	↑ [27]
Katecholamine	↓ [20]	↔
Antiarrhythmisch	JA [20]	NEIN
Herzfrequenz	↓ [20–22, 26]	↓ [5, 26]
O ₂ -Verbrauch	↓ [28]	↓ [28]
O ₂ -Angebot	↑ [28]	↑ [28]
O ₂ -Diastolendauer	↑ [28]	↑↑ [28]
Plötzlicher Herztod	↓ [29]	↓ [23]
Tod durch Herzinsuffizienz	↓ [29]	↓↓ [6]
Lebensqualität	[30]	↑ [7, 31]

Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind bzw. eine Unverträglichkeit vorliegt [17, 32].

Zusammenfassung

Ivabradin senkt selektiv die Herzfrequenz, ohne signifikante Beeinflussung des Blutdrucks oder der Pumpfunktion des Herzmuskels. Ivabradin ist die Ergänzung zum Betablocker, die über eine breite Datenlage zu den unterschiedlichen Herzinsuffizienz-Patienten verfügt [8–13]. Durch Ivabradin können die drei Therapieziele der Herzinsuffizienzbehandlung [33] positiv beeinflusst werden [2, 6, 7, 31, 34, 35]:

- Verbesserung der Lebenserwartung
- Verringerung von Spitalerweisungen
- Verbesserung der Symptomatik (Atemnot, Belastungsfähigkeit)

Fachkurzinformation siehe Seite 371.

Weitere Informationen:

Servier Austria GmbH
Mag. Christine Prieler
A-1070 Wien, Mariahilfer Straße 20/5
E-Mail: christine.prieler@at.netgrs.com
www.servier.at

Literatur:

1. Expertenstatement „Herzinsuffizienz-Risikoreduktion durch selektive Herzfrequenzsenkung: Stellenwert von Ivabradin“. Update 2011; 2: 1–19.
2. Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol 2013; 102: 11–22.

3. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE, et al. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) Trial. J Am Coll Cardiol 2013; 1: 488–96.

4. Habal M, Liu PP, Austin PC, et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. Circ Heart Fail 2014; 7: 12–20.

5. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. Drugs 2004; 64: 1757–65.

6. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–85.

7. Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study. Eur Heart J 2011; 32: 2395–404.

8. Borer JD, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). Am J Cardiol 2014; 113: 497–503.

9. Voors AA, et al. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. Eur J Heart Fail 2014; 16: 426–34.

10. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of the SHIFT study. Int J Cardiol 2013; 170: 182–8.

11. Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K, Böhm M, Borer JS, et al. on behalf of the SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes of patients with chronic heart failure and diabetes: efficacy and safety of ivabradine. A shift study analysis. P227. Eur J Heart Fail 2014; 16 (Suppl. 2): 42.

12. Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Robertson M, et al. on behalf of the SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT. Eur J Heart Fail 2014; 16: 810–6.

13. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study. Eur J Heart Fail 2013; 15: 1296–303.

14. Camm AJ, Lau CD. Electrophysiological effects of a single intravenous administration of ivabradine

(S 16257) in adult patients with normal baseline electrophysiology. Drugs RD 2003; 4: 83–9.

15. Vilaine JP, et al. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate-reducing agent, in exercise-induced myocardial ischemia in pigs. J Cardiovasc Pharmacol 2003; 42: 688–96.

16. Mulder P, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. Circulation 2004; 109: 1674–9.

17. Fachinformation, Stand: September 2014.

18. Borer JD, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. Circulation 2003; 107: 817–23.

19. Camm JA, et al. Abstract presented at the ESC September 2–6, 2006, Barcelona, Spain.

20. SPC Metoprolol tartrate 07/03/2011

21. SPC Bisoprolol fumarate 31/08/2012

22. SPC Carvedilol 05/03/2014

23. Borer JS, Le Heuzey JY. Characterization of the heart rate-lowering action of ivabradine, a selective I(f) current inhibitor. Am J Ther 2008; 15: 461–73.

24. Colin P, Ghaleh B, Monnet X, Su J, Hittinger L, et al. Contributions of heart rate and contractility to myocardial oxygen balance during exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H676–82.

25. Gloekler S, Traupe T, Stoller M, Schild D, Steck H, et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease. Heart 2014; 100: 160–6.

26. Simon L, Ghaleh B, Puybasset L, Giudicelli JF, Berdeaux A. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. J Pharmacol Exp Ther 1995; 275: 659–66.

27. Reil JC, Tardif JC, Ford I, Lloyd SM, O'Meara E, et al. Selective heart rate reduction with ivabradine unloads the left ventricle in heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 1977–85.

28. De Ferrari GM, Mazzuero A, Agnesina L, Bertolotti A, Lettino M, et al. Favourable effects of heart rate reduction with intravenous administration of ivabradine in patients with advanced heart failure. Eur J Heart Fail 2008; 10: 550–5.

29. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; 353: 9–13.

30. Dobro D, van Jaarsveld CH, deJongste MJ, Haaijer Ruskamp FM, Ranchor AV. The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Pharmacoeconomics Drug Saf 2007; 16: 152–9.

31. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CAR-VIVA HF trial). Int J Cardiol 2011; 151: 218–24.

32. Erstattungskodex, Stand: Jänner 2014.

33. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012; 33: 1787–847.

34. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. Eur Heart J 2012; 33: 2813–20.

35. Sarullo FM, Fazio G, Puccio D, et al. Impact of “off-label” use of ivabradine on exercise capacity, gas exchange, functional class, quality of life and neurohormonal modulation in patients with ischemic chronic heart failure. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2010; 15: 349–55.

Der komplementäre Wirkansatz von Procoralan® bringt Ihren Patienten...

- ✓ Verlängerung der stabilen Phasen⁴
- ✓ Mehr Zeit außerhalb des Spitals⁴
- ✓ Erhöhung der Belastbarkeit⁵
- ✓ Verbesserung der Lebensqualität⁶
- ✓ Verbesserung der Prognose⁷

HI NYHA II – IV

HF $\geq$ 75 bpm

Startdosis 5mg 1 – 0 – 1

Nach 2 Wochen bei HI: 7,5mg 1 – 0 – 1



¹ Fachinformation

² Bagryi et al. 2013, JACC March 12, 2013 Volume 61, Issue 10 Presentation Number: 1223-301

³ EVEREST (J Am Coll Cardiol HF 2013;1:488–96)

⁴ SHIFT Rehospitalisierung, Borer et al. 2012; Eur Heart J 2012;33(22):2813-20

⁵ Sarullo et al. 2010; J CARDIOVASC PHARMACOL THER 1074248410370326

⁶ SHIFT QoL Ekman et al. 2011 Eur Heart J. 2011;32(19):2395-404

⁷ SHIFT $\geq$ 75bpm, Böhm et al. 2012, Clin Res Cardiol. 2012;102(1):11-22



Ranexa® – Produktsplitter

Ranexa® (Ranolazin) ist ein hämodynamisch neutrales Antianginosium, das, im Gegensatz zu anderen Präparaten zur Behandlung der stabilen Angina pectoris, direkt in der Myokardzelle wirkt.

Die antianginöse und antiischämische Wirkung von Ranexa® erfolgt über eine Hemmung des pathologisch späten Natriumeinstroms und verhindert damit die Kalziumüberladung der Zelle. Ranexa® verbessert die Relaxation des Myokards während der Diastole, erhöht die Durchblutung des Herzmuskels und reduziert pektanginöse Beschwerden [1–3].

Die rezenten ESC-Guidelines empfehlen Ranexa® bei Patienten mit stabiler Angina pectoris als Second-line-Therapie, wenn die Symptome mit Betablocker und/oder Kalziumkanalblocker nicht ausreichend kontrolliert werden können, diese kontraindiziert oder unverträglich sind [4].

Literatur:

1. Sossalla S, et al. Inhibition des späten Natriumeinstroms (INa,late) als neuartige kardioprotektive Therapieoption. Der Kardiologe 2008; 2: 142–8.

2. Chaitman BR, et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 309–16.

3. Fachinformation Ranexa®

4. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.



Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

Gabriele Pohl – Product Manager

A. Menarini Pharma GmbH

A-1120 Wien

Pottendorfer Straße 25–27/3/Top 1

E-Mail: gpohl@menarini.at

RAN-16-09-2014

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Ranexa 375 mg Retardtabletten, Ranexa 500 mg Retardtabletten, Ranexa 750 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten: Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), mikrokristalline Zellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid. **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 375 mg-Tablette:** Macrogol, Polysorbat 80, Blau Nr. 2/Indigotin-Aluminium-Farblack (E132). **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 500 mg-Tablette:** Macrogol, Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert, Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette:** Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.); – Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen; – Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon); – Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin) oder Klasse III (z.B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** 07/2014

Neue Freiheit.



Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.¹

Ranexa® verbessert die Relaxation des Myokards während der Diastole, erhöht damit den koronaren Blutfluss und reduziert pektanginöse Beschwerden.²



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Patientenbroschüre „Vorhofflimmern und Sedacoron®“

Vorhofflimmern zählt zu den häufigsten Arrhythmien in der Bevölkerung und die Prävalenz steigt deutlich mit zunehmendem Alter. So ist in der Bevölkerungsgruppe der > 80-Jährigen beinahe jeder 10. von dieser Herzrhythmusstörung betroffen. Obwohl diese Herzrhythmusstörung so häufig vorkommt, sind allgemeinverständliche Informationen über die Volkskrankheit Vorhofflimmern rar.

Ziel dieser neuen Broschüre, die unter der wissenschaftlichen Leitung von **Prim. Doz. Dr. Andrea Podcizek-Schweighofer** und **Prim. Univ.-Prof. Ing. Dr. Gerhard Stark** erstellt wurde, ist es, umfassend über diese Rhythmusstörung zu informieren – patientengerecht und auf dem neuesten Stand der Forschung.

Es wird erklärt, was Betroffene über Arrhythmien wie Vorhofflimmern wissen sollten: Wie wird Vorhofflimmern diagnostiziert? Welche Gefahren birgt es?

Was kann man tun, um das Schlaganfallrisiko zu senken? Wie wird Vorhofflimmern normalerweise behandelt, und welche neuen Therapien gibt es? Es werden die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten erläutert – von Antiarrhythmika über die Katheterablation bis zur chirurgischen Behandlung.



Die Patienteninformation umfasst auf 20 Seiten die folgenden Kapitel:

- Herz und Reizleitungssystem
- Vorhofflimmern
- Epidemiologie
- Folgen des Vorhofflimmerns
- Therapie des Vorhofflimmerns
- Sedacoron®
- Lifestyle, Prävention

Die Patientenbroschüre „Sedacoron® Leben im Rhythmus“ können Sie kostenfrei – bitte unter Angabe der gewünschten Stückzahl – bestellen.

Weitere Informationen:

SIGNATIS®pharma

Signatis Pharma GmbH

A-1130 Wien

Lainzer Straße 121/9

Tel.: +43/(0)1/879 16 76-0

Fax: +43/(0)1/879 16 76-414

E-Mail: office@signatispharma.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Sedacoron® 150 mg-Konzentrat zur Infusionsbereitung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle zu 3 ml enthält 150 mg Amiodaronhydrochlorid (= 50 mg/ml). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält 60 mg Benzylalkohol/3 ml (entspricht 20 mg/ml). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. ATC-Code: C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabiler Tachykardien: höhergradige komplexe ventrikulärer Extrasystolen, rezidivierende Kammetachykardie, rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und -flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwerer arterieller Hypotonie, drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock; Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikulärer und nodaler Leitungsverzögerung; Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifasikulären Blocken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands); Torsade de pointes; schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen; Jodallergie; Hypokaliämie; vorbestehender QT-Verlängerung; Lungenfibrose; schweren Leberparenchymschäden; gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern; gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können; gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg; gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion; Aufgrund des Gehaltes von Benzylalkohol ist die intravenöse Anwendung von Amiodaron kontraindiziert bei Früh- und Neugeborenen und Kindern bis zu 3 Jahren; während der Stillzeit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polysorbat 80, Benzylalkohol (60 mg) und aqua ad injectionem. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Packungsgrößen:** 5 Glasampullen zu 3 ml. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** April 2012

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

Sedacoron® 200 mg-Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 200 mg Amiodaronhydrochlorid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. ATC-Code: C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Therapie von lebensbedrohlichen oder stark beeinträchtigenden, gegen andere Antiarrhythmika therapieresistente Herzrhythmusstörungen (Last-Line Therapie) oder wenn andere Antiarrhythmika nicht vertragen werden. Ventrikuläre Arrhythmien einschließlich hämodynamisch instabiler Tachykardien: höhergradige komplexe ventrikuläre Extrasystolen, rezidivierende Kammetachykardie, rezidivierendes Kammerflimmern. Supraventrikuläre Arrhythmien: Vorhofflimmern und -flattern, paroxysmale Tachykardien, AV-Knoten-Tachykardien, WPW-Syndrom. **Gegenanzeigen:** Sedacoron darf nicht angewendet werden bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwerer arterieller Hypotonie; drohendem Herzversagen, kardiovaskulärem Kollaps und Schock; Sinusbradykardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikulärer und nodaler Leitungsverzögerung; Syndrom des kranken Sinusknotens, AV-Block II. und III. Grades sowie bi- und trifasikulären Blocken, sofern kein Herzschrittmacher eingesetzt ist (Gefahr eines Sinusknotenstillstands); Torsade de pointes; schweren Schilddrüsenfunktionsstörungen; Jodallergie; Hypokaliämie; vorbestehender QT-Verlängerung; Lungenfibrose; schweren Leberparenchymschäden; gleichzeitiger Behandlung mit MAO-Hemmern; gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern bzw. Torsade de pointes auslösen können; gleichzeitiger Anwendung von Simvastatin in einer Tagesdosis > 20 mg; gleichzeitiger Anwendung von Colchizin bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion; in der Schwangerschaft, außer unbedingt notwendig; während der Stillzeit. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, A-4866 Unterach. **Packungsgrößen:** Blisterpackung zu 20 und 50 Stück. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Stand der Information: Juli 2013

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

Sedacoron®



Leben im Rhythmus

das am besten dokumentierte
Antiarrhythmikum bei Vorhofflimmern¹

das am meisten verwendete
Antiarrhythmikum^{2,3}

die effektivste Substanz
bei Vorhofflimmern⁴

bei allen Stadien der Herzinsuffizienz⁵

SIGNATIS® *pharma*
office@signatispharma.com www.signatispharma.com

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

1 PubMed-Recherche auf <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> am 8.3.2010

2 IMS DPMÖ und DPMÖK 2009 Quartal 4;

3 Al-Khatib et al. Outpatient prescribing of antiarrhythmic drugs from 1995 to 2000. Am J Cardiol 2003;91:91-4

4 Goldschlager et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. Heart Rhythm 2007;4:1250-9

5 Deedwania et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). Circulation 1998;98:2574-9.

Atorvalan®

Atorvastatin

Entscheidend ist die Zielwert-Erreichung

Treffen Sie nun effektiver die Lipidziele Ihrer Patienten mit dem Markengenerikum Atorvalan®!

Viele Risikopatienten nicht im LDL-Cholesterin-Zielbereich

Kardiovaskuläre Erkrankungen tragen wesentlich zur Morbidität und Mortalität in Europa bei. Aufgrund seiner hohen Assoziation mit der kardiovaskulären Mortalität gilt die Reduktion des LDL-Cholesterins (LDL-C) als primäres Ziel der lipidsenkenden Therapie. In 20 österreichischen Abteilungen für Innere Medizin mit den Schwerpunkten Kardiologie oder Diabetes/Stoffwechselerkrankungen wurden zwischen Juli 2006 und Februar 2007 Lipidprofile und Therapiestatus von Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko erfasst und in Bezug auf eine lipidsenkende Therapie nachbeobachtet. Von 9152 Patienten wiesen 6838 ein sehr hohes Risiko (Risikogruppe 1) mit einem LDL-C von 99 ± 38 mg/dl und 2314 ein hohes kardiovaskuläres Risiko (Risikogruppe 2) mit einem LDL-C von 108 ± 39 mg/dl auf. Von den 4886 Statin-behandelten Patienten erreichten 48 % nicht das Therapieziel für Risikogruppe 1 (LDL-C < 70 mg/dl) bzw. für Risikogruppe 2 (LDL-C < 100 mg/dl). Dennoch wurde bei 68 % dieser Patienten die Therapie nicht adaptiert. In der Gruppe der 4266 medikamentös nicht



vorbehandelten Patienten verfehlten 62 % ihr LDL-C-Ziel, wobei 1555 dieser Patienten (58 %) trotz Betreuung in einem Zentrum weiterhin unbehandelt blieben. Angesichts einheitlicher nationaler und internationaler Leitlinien bestehen für die klinische Praxis in Österreich weiterhin große Möglichkeiten zur Intensivierung der LDL-C-Senkung zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Risikopatienten [1].

Unter Atorvastatin-Behandlung treffen 97 % der Risikopatienten in das Lipidziel (LDL < 100 mg/dl) [2]

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl von LDL-Teilchen. Atorvastatin bewirkt einen tiefgreifenden und langanhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptor-Aktivität, verbunden mit einer günstigen Veränderung in der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel.

In einer Dosis-Wirkungs-Studie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu

einer Reduktion der LDL-C-Konzentration bis –61 % führt [3].

Atorvalan®-Filmtabletten sind laktose- und zuckerfrei und können seit 1. November 2012 IND-befreit aus der Grünen Box verordnet werden.

Die Teilbarkeit der Atorvalan®-Filmtabletten* ermöglicht erstmals eine besonders ökonomische Verfügbarkeit dieses hochpotenten Cholesterinsenkers.



einfach teilbar*

Literatur:

1. Roden M, Huber K. Lipid profiles and therapy status in the secondary prevention of high risk patients with cardiovascular disease and/or diabetes mellitus: the Austrian Hospital Screening Project (HSP). Wien Klin Wochenschr 2008; 120: 558–65.
2. Woisetschlager C. Kongressbericht: Atorvastatin als Plaquestopper. J Kardiologie 2004; 11: 49.
3. Atorvalan®-Fachinformationen. Stand: April 2012.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

MMag. Belinda Raback
G.L. Pharma GmbH
A-8502 Lannach, Schlossplatz 1
Tel.: 03136/82 5 77-270
Fax.: 03136/82 5 77-250
E-Mail: belinda.raback@gl-pharma.at

* Atorvalan® 20-mg-, 40-mg-, 80-mg-Filmtabletten

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 327

Atorvalan 10 mg-Tabletten, Atorvalan 20 mg-Tabletten, Atorvalan 40 mg-Tabletten, Atorvalan 80 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 10 mg, 20 mg, 40 mg bzw. 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Calcium). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Natriumcarbonat, Maltose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Triethylcitrat, Polysorbat 80, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie: Die Anwendung von Atorvalan ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apolipoprotein B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ II a und II b nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvalan ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen: Zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Atorvalan ist kontraindiziert bei Patienten – mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, – mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer, dauerhafter Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwertes, – in der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Verhütungsmethoden anwenden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer. **ATC-Code:** C10AA05. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!**

Update: 06.2013

Telmicard® sticht zweifach!

Mit Telmicard® steht Ihren Patientinnen und Patienten der Wirkstoff Telmisartan als Markenprodukt ab 01.05.2014 generell zur Verfügung. Telmicard® wird zusätzlich zur Bluthochdruckbehandlung auch zur kardiovaskulären Prävention bei Hochrisikopatienten eingesetzt. Bei Anwendung von Telmicard® zur kardiovaskulären Prävention wird eine Dosis von 80 mg empfohlen. Dadurch kann einerseits eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei erwachsenen Patienten mit manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, Schlaganfall oder PAVK in der Vorgeschichte) oder Diabetes mellitus Typ 2 mit dokumentiertem Endorganschaden [1] und andererseits eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, von nicht-tödlichem Myokardinfarkt und von nicht-tödlichem Schlaganfall bei Hochrisikopatienten erzielt werden (im Vergleich zu Placebo [sekundärer Endpunkt]) [2].

Telmicard® verfügt über hervorragende pharmakologische Eigenschaften. Mit 24 Stunden weist Telmisartan die längste Halbwertszeit aller Sartane auf und besitzt die längste Dissoziations-Halbwertszeit (213 min) am AT1-Rezeptor. Die extrem lipophilen Eigenschaften von Telmisartan ermöglichen eine ausgezeichnete Membrangängigkeit und folglich erreicht Telmisartan ein hohes Verteilervolumen von 500 L (im Ver-



gleich zu anderen Sartanen) [3]. Aufgrund der vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften wird eine ausgezeichnete Blutdrucksenkung auch am Ende der Dosierungsperiode erreicht. Durch die Vermeidung von frühmorgendlichen Blutdruckspitzen wird das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse deutlich reduziert. Bei einmaligem Vergessen einer Einnahme konnte ebenfalls eine anhaltende Blutdrucksenkung gezeigt werden [4].

Seit 01.05.2014 ist Telmicard® in der grünen Box (IND-frei) zu einem Kasenpreis von € 10,75 erhältlich [5].

Literatur:

1. Fachinformation Telmicard®, Stand: Oktober 2013.
2. Yusuf S et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–83.

3. Farsang C. et al. Indications for and utilization of angiotensin receptor II blockers in patients at high cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 605–22.

4. Lacourcière Y et al. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. *Blood Press Monit* 2004; 9: 203–10.

5. WVZ 10/2014.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

GEROT LANNACH

G.L. Pharma GmbH

MMag. Belinda Raback

A-8502 Lannach, Schlossplatz 1

Tel.: +43/(0)3136/82 577-270

Fax: +43/(0)3136/82 577-250

E-Mail: belinda.raback@gl-pharma.at

<http://www.gl-pharma.at>

Fachkurzinformation

Telmicard 40 mg-Tabletten. Telmicard 80 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 40 mg: 1 Tablette enthält 40 mg Telmisartan. 80 mg: 1 Tablette enthält 80 mg Telmisartan. **Sonstige Bestandteile:** Natriumhydroxid, Povidon, Mannitol, Maisstärke, Carmellose-Calcium, Natriumstearylumfumarat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Hypertonie: Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. **Kardiovaskuläre Prävention:** Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Erwachsenen mit – manifester atherothrombotischer kardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit in der Vorgeschichte) oder – Diabetes mellitus Typ 2 mit dokumentiertem Endorganschaden. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, – zweites und drittes Schwangerschaftsdrittel, – obstruktive Gallenfunktionsstörungen, – stark eingeschränkte Leberfunktion. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein. **ATC-Code:** C09CA07. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **Update:** 10.2013

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 341

Candeblo plus 8 mg/12,5 mg-Tabletten. Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-Tabletten. Candeblo plus 32 mg/12,5 mg-Tabletten. Candeblo plus 32 mg/25 mg-Tabletten. Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. 1 Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. 1 Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. 1 Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Candeblo plus 8 mg/12,5 mg-, 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Mannitol, Maisstärke, Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat. Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Eisenoxid gelb (E172). Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten: Eisenoxid rot (E172). **Anwendungsgebiete:** Candeblo plus ist angezeigt zur: – Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Sulfonamid-abgeleitete Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-abgeleiteter Wirkstoff. – Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. – Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² KO). – Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. – Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie. – Gicht. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten + Diuretika. **ATC-Code:** C09DA06. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!** **Update:** 12.2012

Clopidogrel generisch ⇔ *Clopidogrel Genericon*

Clopidogrel Genericon ... für mehr Compliance

Das kostengünstige Clopidogrel Genericon 75 mg hat vier idente Anwendungsgebiete mit dem Originator. Clopidogrel Genericon 75 mg entspricht in diesen Anwendungsgebieten 1:1 dem Plavix®.

Die vier Anwendungsgebiete lauten:

Clopidogrel ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei

- Patienten mit akutem Koronarsyndrom:
 - Akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS)
 - Akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt
- Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis 35 Tage zurückliegend),
- mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis 6 Monate zurückliegend) oder
- mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK).



Clopidogrel Genericon 75 mg schafft bei Ihren Patienten Vertrauen und bietet zusätzlich bewährte Vorteile:

- ✓ Für die Sicherstellung der Compliance ist die 75-mg-Tablette von Clopidogrel Genericon nach wie vor die 1. und einzige generische Clopidogrel-Tablette Österreichs, die in der bewährten Form, Größe, Farbe und mit der Prägung „75“ nahezu ident mit dem Originator ist.
- ✓ Für die Sicherstellung der Versorgungsqualität ist Clopidogrel Genericon 75 mg konstant kostengünstig. Der aktuelle Preisvorteil pro Packung von Clopidogrel Genericon 75 mg zum Originator beträgt bis über –19 % bei 30 Stück* und bis über 10,80 € pro 90-Stück-Packung**!

Auf Clopidogrel Genericon 75 mg!



Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Ges.m.b.H.

Dr. Thomas Michl – Produktmanager

Tel.: 0316/90 03-0 • Fax: 0316/90 03-102

E-Mail: michl@genericon.at

www.genericon.at

* Clopidogrel Genericon zu 30 Stück versus Plavix® zu 28 Stück umgerechnet auf 30 Stück, KKP 10/2014

** Clopidogrel Genericon zu 90 Stück versus Plavix® zu 84 Stück umgerechnet auf 90 Stück, KKP 10/2014

Fachkurzinformation

Clopidogrel Genericon 75 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Clopidogrel-Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Jede Filmtablette enthält 2,80 mg Lactose-Monohydrat. **Kern:** Vorverkleisterte Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure Typ 50. **Überzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisenoxid rot (E172). **Poliermittel:** Carnaubawachs. **Anwendungsgebiete:** Clopidogrel ist bei Erwachsenen indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei: Erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Erwachsene Patienten mit akutem Koronarsyndrom: akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS); akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie in Frage kommt. Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Leberfunktionsstörungen. Akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakraniellen Blutungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin. **ATC-Code:** B01AC-04. **Clopidogrel Genericon 75 mg Filmtabletten, OP zu 20, 30 und 90 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

2014_08_Clopidogrel_PR_01_01

Medizintechnik

Philips erweitert seine Serie innovativer Ultraschall-Lösungen um Philips Affiniti: Zur Entlastung von Spitälern mit hohen Patientenzahlen

Komfort trifft Kompetenz

Sie wollen modernste Technologie auf Knopfdruck. Sie brauchen fehlerfreie Diagnose-Informationen in kürzester Zeit, eine intuitive Benutzeroberfläche und direkten Zugriff auf alle kritischen Features, um Ihre relevanten Ergebnisse zu erzielen. Sie wollen all das umgesetzt in einem ergonomischen Design für größtmögliche Reichweite mit wenigen Schritten.

Dann sind Sie mit dem neuesten Ultraschallsystem Affiniti, das erstmals am European Society of Cardiology- (ESC-) Congress Anfang September 2014 in Barcelona vorgestellt wurde, bestens gerüstet: Mit seiner innovativen Technologie können die hohen Qualitätsstandards von Radiologie- oder Ultraschall-Abteilungen bei steigenden Patientenzahlen und knapper werdenden Ressourcen beibehalten werden.

Basierend auf der gleichen Plattform wie Philips' bahnbrechendes EPIQ Ultraschall-System, erfüllt Affiniti alle Anforderungen von Ärzten, die tagtäglich mit großen Patientenzahlen konfrontiert sind. In Zusammenarbeit mit hunderten Ärzten auf der ganzen Welt hat Philips das ergonomische Design entwickelt, das die Bedienung von Affiniti so intuitiv und einfach macht. In 4500 Stunden Testzeit wurde die Zuverlässigkeit von Affiniti mit Augenmerk auf eine leistungsstarke medizinische Praxis mit hoher Arbeitsbelastung getestet.



„Mit unseren hohen Patientenzahlen, dem Kostendruck und den Durchsatzanforderungen braucht meine Abteilung ein System, das Leistungsstärke, eine Fülle an Konfigurationsoptionen sowie geringe Gesamtbetriebskosten bei gleichzeitig überlegener Bildqualität bietet“, sagt Dr. Martin Penicka, Kardiologe am Cardiovascular Center, OLV Klinik, Aalst in Belgien. „Philips Affiniti ermöglicht es uns, den nötigen Level an Detailtreue zu erreichen, um unsere Patienten bestmöglich zu versorgen und unser klinisches Personal bei der stei-

genden Nachfrage an Behandlungen zu unterstützen.“

Affinitis Schlüsselfunktionen umfassen:

- Klare, definierte Bilder, die eine schnelle und zuverlässige Diagnose ermöglichen – ohne zeitaufwendige Zusatzuntersuchungen.
- Die PureWave Transducer-Technologie von Philips, die hervorragende Bildqualität liefert und mit der auch bei technisch schwierigen Patienten geringe oder keine Bildanpassungen erforderlich sind.
- Anatomical Intelligent Ultrasound – durch automatische Anatomie-Erkennung und -Quantifizierung werden Untersuchungen erleichtert und klinische Informationen auf einem völlig neuen Niveau geboten.
- Automatisierungs-Tools wie Auto SCAN, Auto Doppler und Smart-Exam, die dabei helfen, die notwendige Anzahl an Schritten bis zur Fertigstellung einer Untersuchung zu reduzieren und so zu einem verbessertem Workflow führen.
- Kompatibilität mit DICOM- und PC-Formaten, um nahtlosen Informationsaustausch zu ermöglichen.

Um mehr über Affiniti und das komplette Portfolio innovativer Ultraschall-Lösungen von Philips zu erfahren, besuchen Sie bitte:

www.philips.com/affiniti

Weitere Informationen:

Sandro Prem
Philips Austria GmbH, Healthcare
A-1120 Wien, Kranichberggasse 4

Entgeltliche Einschaltung

BR-102 plus PWA – Das 24h-Blutdruck-Multitalent für die Ermittlung der Gefäßsteifigkeit

Mit zunehmendem Alter und der Häufung von Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und Nikotinkonsum versteifen die Gefäße und deren Elastizität nimmt ab. Die Zunahme der Gefäßsteifigkeit beeinflusst ganz wesentlich die Herz-Kreislauffunktion und hat daher wichtige prognostische Bedeutung und therapeutische Konsequenzen.

Die Langzeitblutdruckmessung ist unbestritten eines der wichtigsten und häufigsten Diagnostik-Verfahren der inneren Medizin. Vom Befund können unmittelbar lebenswichtige Therapieentscheidungen abhängen. Der Anwender unterliegt somit einer sehr hohen Handlungsverantwortung. Unser Ziel ist es, Sie dabei in optimaler Weise zu unterstützen.

Neue Maßstäbe bei Messgenauigkeit und Patientenkomfort

Der neue BR-102 plus PWA ist der einzige ABDM-Rekorder, der gleichzeitig zwei voneinander unabhängige Mess-techniken unterstützt, je nachdem, welchen Manschettentyp Sie einsetzen. Die auskultatorische Messung liefert genaue Werte, selbst bei Bewegungsartefakten.



Sie funktioniert auch bei Rhythmuspatienten besonders gut. Die oszillometrische Messung stellt sicher, dass Sie in jedem Fall verwertbare Ergebnisse bekommen.

Pulswellenanalyse (PWA)

Die Pulswellenanalyse dient zur Früherkennung von Bluthochdruck und Gefäßverkalkung, sie ermittelt Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex als Indikatoren für die Gefäßsteifigkeit und ist durch umfassende Validierungsstudien belegt.

Modernste Softwaretechnologie für effiziente Langzeit-Blutdruck-Befundung

medilog DARWIN gehört zu den leistungsfähigsten Holter-Auswertesyste-

men und wird weltweit von führenden kardiologischen Zentren eingesetzt.

- Einzigartiges Softwarekonzept – flexible, individuelle Workflows
- Langzeit-EKG und Langzeit-Blutdruck in einem System

Zusammengefasst

- Präzise Ergebnisse – verwertbare Messergebnisse sogar bei Rhythmuspatienten.
- Duales Messsystem – auskultatorisches und oszillometrisches Verfahren gleichzeitig.
- Top Performance – Die Software passt sich Ihrem Workflow an.
- Echte Innovation – Die Pulswellenanalyse hilft Ihnen bei der Therapie.
- Schnelles Ergebnis – Ihr Zeiteinsatz bleibt gering, Sie werden begeistert sein!

Weitere Informationen:

Schiller Handelsgesellschaft m. b. H.
Ing. Mag. Christian Ecker, MBA
A-4040 Linz
Kampmüllerweg 24
Tel.: 0732/70 99-0
E-Mail: sales@schiller.at
www.schiller.at
www.medical-onlineshop.at

Entgeltliche Einschaltung

Zero-Gravity – verbesserter Strahlenschutz ohne Gewichtsbelastung für den Körper

Zero-Gravity bietet besseren Strahlenschutz als herkömmliche Röntgenschürzen und hilft, Ermüdungserscheinungen und orthopädische Belastungen bei Ärztinnen, Ärzten und beim Assistenzpersonal im Eingriffsraum zu vermeiden. Das frei schwebende Strahlenschutzsystem wurde von CFI Medical, einem der führenden Hersteller innovativer Produkte zum Strahlenschutz, entwickelt. BIOTRONIK, einer der weltweit führenden Hersteller kardio- und endovaskulärer Medizintechnik mit Hauptsitz in Berlin, wird Zero-Gravity außerhalb von Nordamerika vertreiben.

Die beruflich bedingte Strahlenexposition und das damit verbundene erhöhte Krebsrisiko stellen eine der größten arbeitsmedizinischen Gefahren für die Berufsgruppe der interventionell arbeitenden Ärztinnen und Ärzte dar. Studien zur Strahlenbelastung von medizinischem Personal haben gezeigt, dass die kumulierte Strahlendosis in der Gruppe der intervenierenden Kardiologinnen und Kardiologen am höchsten ist [1]. Das Tragen schwerer Bleischürzen zum Schutz vor ionisierender Strahlung führt zudem oft zu orthopädischen Komplikationen und zu chronischen Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule [2].

CFI Medical und BIOTRONIK bieten dafür eine Lösung an: Durch die Zero-Gravity-Technologie ist der menschliche Körper hier, anders als bei herkömmlichen Strahlenschutzsystemen, keiner Gewichtsbelastung ausgesetzt. Ein Körperschild mit einem Bleigleichwert von bis zu 1 mm und ein durchsichtiger Blei-Acrylglas-Kopfschutz mit einem Bleigleichwert von 0,5 mm hängen an einer Schiene, die an einem fahrbaren Sockel oder an der Decke befestigt ist. So können sich die Ärztin oder der Arzt oder die OP-Assistenz während der Prozedur im Katheterlabor weitgehend frei bewegen und werden dabei durch das „schwebende“ Zero-Gravity-System geschützt.

Zusätzlich zur Gewichtsentslastung profitieren Ärztinnen und Ärzte mit Zero-Gravity von einem verbesserten Strahlenschutz. Untersuchungen zeigen, dass bei Verwendung herkömmlicher Bleischürzen wesentliche Körperteile schlecht geschützt bleiben, auch wenn diese zusätzlich mit Acryl-Blei-Schutzeinrichtungen kombiniert waren. Der Einsatz von Zero-Gravity hingegen führte zu einer Reduktion der Strahlenbelastung von 94 % im Augenbereich, 87 % im Schläfenbereich, 100 % am Hals, 89–98 % am Oberarm und 93–95 % im Schienbeinbereich [3]. Das Zero-Gravity-System schützt einen größeren Teil des Körpers mit einem höheren Bleigleichwert als konventionelle Röntgenschutzbekleidung. Die Gesundheitsgefährdung der mit Röntgenstrahlung arbeitenden Personen wird reduziert, zudem ermüden diese während der Prozedur weniger schnell. Dabei bleiben die volle Bewegungsfreiheit und der uneingeschränkte Zugang zum Patienten am OP-Tisch erhalten. In Situationen, in denen der Röntgenschutz nicht benötigt wird, kann dieser ganz einfach vom Körper gelöst, und bei Bedarf wieder angelegt werden – ohne Beeinträchtigung der Sterilität.

Zero-Gravity wird die Arbeit in den Katheterlaboren revolutionieren und das Strahlenrisiko deutlich senken. CFI Medical



Zero-Gravity Monorail: Modellvariante mit Deckenschiene

und BIOTRONIK leisten mit Zero-Gravity einen Beitrag zur Verbesserung der arbeitsmedizinischen Bedingungen und der Arbeitssicherheit in Katheterlaboren.

Mehr Sicherheit und Komfort für Ärztinnen und Ärzte sowie OP-Assistenz

Das Zero-Gravity-System bietet hohen Strahlenschutz, ohne den Körper dabei durch das Gewicht schwerer Röntgenschutzbekleidung zu belasten:

- Verbesserter Schutz des Kopfbereichs gegen Röntgenstrahlen, die nachgewiesenermaßen ein erhöhtes Krebsrisiko darstellen.
- Reduktion der Strahlenexposition an Augen und Kopf um bis zu 94 %.
- Keinerlei Gewicht auf Rücken und Gelenken, sodass der Zusammenhang zwischen dem Tragen schwerer Röntgenschutzkleidung und Rückenproblemen aufgehoben wird.

Literatur:

1. Roguin A, Goldstein J, Bar O, Goldstein JA. Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1368–72.
2. Klein LW, Miller DL, Balter S, Laskey W, Haines D, et al. Occupational health hazards in the interventional laboratory: Time for a safer environment. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20 (7 Suppl): S278–83.
3. Savage C, Seale TMIV, Shaw CJ, Bruner PA, Marichal D, Rees CR. Evaluation of a Suspended Personal Radiation Protection System vs. Conventional Apron and Shields in Clinical Interventional Procedures. *Open Journal of Radiology* 2013; 3: 143–51.

Weitere Informationen:

BIOTRONIK
excellence for life

BIOTRONIK Vertriebs-GmbH
Dipl.-Ing. Georg Schöning
EURO PLAZA, Gebäude G
A-1120 Wien, Am Euro Platz 2, Stiege 2
E-Mail: georg.schoenig@biotronik.com
www.biotronik.at
<http://cfimedical.com/zero-gravity>

boso Carat synchro: Blutdruck simultan am linken und rechten Arm messen

Der einfache Check zur Ermittlung der Blutdruck-Seitendifferenz

Die Blutdruck-Seitendifferenz ist ein wichtiger Indikator zur Ermittlung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse. Aktuelle Leitlinien (z. B. ESH/ESC) empfehlen daher immer mehr die simultane beidseitige Blutdruckmessung, denn wenn eine Seitendifferenz von 15 mmHg und mehr vorliegt, steigt das Risiko der Gesamtsterblichkeit um 60 % [1].

Speziell entwickelt für die Anforderungen in Klinik und Praxis, misst der boso Carat synchro den Blutdruck simultan am linken und rechten Arm. Die Messmodule des Gerätes sind präzise aufeinander abgestimmt, somit werden systembedingte Druckdifferenzen zwischen linkem und rechtem Arm auf ein Minimum reduziert. Da die Messung gleichzeitig erfolgt, gibt es keine Verfälschung durch Blutdruckschwankungen. Darüber hinaus ist diese Messung auch wichtig für die tägliche Selbstmessung Ihrer Patienten, um zu wissen, an welchem Arm der Blutdruck gemessen werden soll.



Das Gerät ist mit 2 Universal-Zugbügel-Klettenmanschetten für Armumfänge von 22–42 cm ausgestattet und somit ideal für den Großteil der Patienten. Für kleinere oder größere Armumfänge sind optional noch weitere Manschetten erhältlich (min. 16 cm, max. 48 cm).



Dabei leistet das Gerät noch mehr: Durch die intelligente Aufpumpautomatik erfolgt die Messung bei jedem Patienten sanft und schnell ohne Nachpumpen. Der Bewegungssensor verhindert falsche Messergebnisse. Zudem werden eventuelle Herzrhythmusstörungen erkannt und im Display angezeigt. Selbstverständlich kann der boso Carat synchro auch ganz klassisch zur Blutdruckmessung an nur einem Arm eingesetzt werden.

Literatur:

1. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 905–14.

Weitere Informationen:

Boso GmbH und Co. KG
Dr. Rudolf Mad
A-1200 Wien
Handelskai 94–96/23. OG
E-Mail: r.mad@boso.at

BEZEICHNUNG*: Procoralan 5 mg Filmtabletten / Procoralan 7,5 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG*:** Procoralan 5 mg: Filmtablette, auf beiden Seiten eingekerbt, enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid); Procoralan 7,5 mg: Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 63,91 mg Lactose-Monohydrat. **HILFSSTOFFE*:** Kern: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470 B), Maisstärke, Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). **Tablettenfilm:** Hypromellose (E 464), Titandioxid (E171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **ANWENDUNGSGEBIETE*:** **Behandlung der koronaren Herzkrankheit:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit und normalem Sinusrhythmus. Ivabradin ist indiziert: – bei Erwachsenen mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder – in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind und deren Herzfrequenz > 60 Schläge pro Minute (bpm) ist. **Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz:** Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz $\geq$ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:** Die Anfangsdosis zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit und der chronischen Herzinsuffizienz beträgt 5 mg zweimal täglich während der Mahlzeiten: morgens und abends. Abhängig vom Ansprechen auf die Therapie, kann die Dosis auf zweimal täglich 7,5 mg erhöht werden nach drei bis vier Wochen Behandlung der koronaren Herzkrankheit und nach 2-wöchiger Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, falls die Ruheherzfrequenz dauerhaft höher als 60 bpm bleibt. Liegt die Herzfrequenz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zwischen 50 und 60 bpm, sollte die Dosis von 5 mg zweimal täglich beibehalten werden. Sollte während der Behandlung die Herzfrequenz dauerhaft unter 50 bpm in Ruhe sinken oder der Patient bradykarde Symptome zeigen wie Schwindel, Müdigkeit oder Hypotonie, muss die Dosis von 7,5 mg auf 5 mg oder von 5 mg auf 2,5 mg zweimal täglich reduziert werden. Die Behandlung muss unterbrochen werden, wenn die Herzfrequenz dauerhaft unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie bestehen bleiben. **GEGENANZEIGEN*:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten der sonstigen Bestandteile; Herzfrequenz im Ruhezustand unter 60 Schlägen pro Minute vor der Behandlung; kardiogener Schock; akuter Myokardinfarkt; schwere Hypotonie (< 90/50 mmHg); schwere Leberinsuffizienz; Sick-Sinus-Syndrom; SA Block; instabile oder akute Herzinsuffizienz; Herzschrittmacher-Abhängigkeit (Herzfrequenz wird ausschließlich durch den Schrittmacher erzeugt); instabile Angina pectoris; AV-Block 3. Grades; Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin *per os*, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2); Schwangerschaft, Stillzeit und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). **WARNHINWEISE*:** **Besondere Warnhinweise:** **Herzrhythmusstörungen:** Ivabradin wird nicht empfohlen bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Herzrhythmusstörungen, die die Funktion des Sinusknotens störend beeinflussen. Es wird empfohlen, die mit Ivabradin behandelten Patienten regelmäßig hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern klinisch zu überprüfen. Es wird auch empfohlen, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und intraventrikulärer Erregungsleitungstörung engmaschig zu überwachen; **AV-Block zweiten Grades:** nicht empfohlen; **niedriger Herzfrequenz:** darf nicht eingesetzt werden bei Patienten, die vor der Behandlung eine Herzfrequenz von unter 60 Schlägen pro Minute in Ruhe haben. Falls die Herzfrequenz während der Behandlung dauerhaft unter 50 Herzschläge pro Minute in Ruhe sinkt oder der Patient unter bradykarden Symptomen leidet muss die Dosis schrittweise reduziert werden. Die Behandlung muss abgebrochen werden, falls weiterhin die Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute beträgt oder die bradykarden Symptome anhalten; **Kombination mit Calcium-Antagonisten (wie Verapamil, Diltiazem):** nicht empfohlen; **chronische Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV:** mit Vorsicht anwenden; **Schlaganfall:** Die Anwendung von Ivabradin unmittelbar nach einem Schlaganfall wird nicht empfohlen; **visuelle Funktion:** bei Patienten mit Retinitis pigmentosa ist Vorsicht angebracht. **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** **Patienten mit Hypotonie:** sollte mit Vorsicht angewendet werden; **Vorhofflimmern – Herzrhythmusstörungen:** eine nicht dringende elektrische Kardioversion sollte erst 24 Std. nach der letzten Ivabradin Gabe in Betracht gezogen werden; **Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder in Behandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln:** die Anwendung sollte vermieden werden; **hypertensive Patienten, die eine Änderung der Blutdruckbehandlung benötigen:** der Blutdruck sollte in angemessenen Abständen kontrolliert werden; **sonstige Bestandteile:** die Filmtabletten enthalten Lactose. **WECHSELWIRKUNGEN*:** **Kontraindiziert:** starke CYP3A4-Inhibitoren. **Abgeraten:** QT-verlängernde Arzneimittel, mäßig starke CYP3A4-Hemmer (Verapamil und Diltiazem). **Besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich:** Kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika), andere mäßig starke CYP3A4-Hemmer, Grapefruitsaft, CYP3A4-Induktoren. **FERTILITÄT*:** **SCHWANGERSCHAFT und STILLZEIT*:** kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6.). **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*:** Das mögliche Auftreten lichtbedingter Symptome sollte berücksichtigt werden. **NEBENWIRKUNGEN*:** **Sehr häufig:** lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene). **Häufig:** Kopfschmerz; Verschwommenes Sehen, Schwindel, Bradykardie, AV-Block ersten Grades (Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG), ventrikuläre Extrasystolen, unkontrollierter Blutdruck. **Gelegentlich:** Eosinophilie, Hyperurikämie, Synkope, Diplopie, Sehstörungen, Vertigo, Palpitationen, supraventrikuläre Extrasystolen, Hypotonie, Dyspnoe, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Angioödem, Ausschlag, Muskelkrämpfe, Asthenie, Erschöpfung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. **Selten:** Erythem, Pruritus, Urtikaria, Unwohlsein. **Sehr selten:** Vorhofflimmern, AV-Block 2. Grades, AV-Block 3. Grades, Sick-Sinus-Syndrom. **ÜBERDOSIERUNG*:** (siehe Abschnitt 4.9). **EIGENSCHAFTEN*:** Ivabradin ist ein rein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des If-Stromes bewirkt, welcher als Schrittmacher im Herzen die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert und die Herzfrequenz reguliert. Ivabradin senkt dosisabhängig die Herzfrequenz. **PACKUNGSGRÖßEN*:** Packungen mit 56 Filmtabletten Procoralan 5 mg, Packungen mit 56 Filmtabletten Procoralan 7,5 mg. **WIRKSTOFFGRUPPE*:** **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, **ATC-Code:** C01EB17. **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS:** LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. **www.servier.com** **REZEPTFÜR/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig.

*** Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**
Stand Dezember 2013



Einfaches Lipidmanagement dank ergänzender Wirkungsweise¹



GRÜNE BOX

NEU AB NOVEMBER 2014

1 Tablette | 1 × täglich | Mahlzeiten unabhängig

Die Kombipower.

Referenzen: ¹ Fachinformation Cholib 145 mg/20 mg und 145 mg/40 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2014.

Fachkurzinformation: Cholib 145 mg/20 mg Filmtabletten; Cholib 145 mg/40 mg Filmtabletten: **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette Cholib 145 mg/20 mg enthält 145 mg Fenofibrat und 20 mg Simvastatin. Eine Filmtablette Cholib 145 mg/40 mg enthält 145 mg Fenofibrat und 40 mg Simvastatin. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern Cholib 145 mg/20 mg und Cholib 145 mg/40 mg: Butylhydroxyanisol (E 320), Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, Maisstärke, Docusat-Natrium, Saccharose, Citronensäure-Monohydrat (E 330), Hypromellose (E 464), Croscopovidon (E 1202), Magnesiumstearat (E 572), Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (bestehend aus mikrokristalliner Cellulose und hochdisperser Siliciumdioxid), Ascorbinsäure (E 300); Filmüberzug Cholib 145 mg/20 mg: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Gelborange S (E 110); Cholib 145 mg/40 mg: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Talkum (E 553b), Entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Xanthangummi (E 415), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10BA04. **Anwendungsgebiete:** Cholib ist als Begleittherapie zu einer Diät und körperlicher Bewegung bei erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und gemischter Dyslipidämie indiziert, um die Triglyzeride abzusenken und die HDL-C-Spiegel zu erhöhen, wenn die LDL-C-Spiegel angemessen mit der entsprechenden Dosis der Simvastatin-Monotherapie eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Cholib 145 mg/20 mg und Cholib 145 mg/40 mg: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Erdnuss, Soja oder einen der sonstigen Bestandteile; Bekannte Photoallergie oder phototoxische Reaktion während der Behandlung mit Fibraten oder Ketoprofen; Aktive Lebererkrankung oder anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen mit unbekannter Genese; Bekannte Erkrankung der Gallenblase; Chronische oder akute Pankreatitis, mit Ausnahme einer akuten Pankreatitis infolge einer schweren Hypertriglyzeridämie; Mittelschwere bis schwere Niereninsuffizienz (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m²); Begleitende Anwendung von Fibraten, Statinen, Danazol, Ciclosporin oder starken Inhibitoren des Cytochroms P450 (CYP) 3A4; Kinder und Jugendliche (im Alter unter 18 Jahren); Schwangerschaft und Stillzeit; Anamnestisch bekannte Myopathie und/oder Rhabdomyolyse unter Statin- und/oder Fibrat-Behandlung oder bestätigte Erhöhung der Kreatinphosphokinase über 5 × oberer Normwert (upper limit of normal, ULN) unter einer vorausgehenden Statin-Behandlung; zusätzlich bei Cholib 145 mg/40 mg: Begleitende Verabreichung von Amiodaron, Verapamil, Amlodipin oder Diltiazem; **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig; **Inhaber der Zulassung:** Abbott Healthcare Products Ltd., Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road, Maidenhead SL6 4XE, Vereinigtes Königreich; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen (Stand der Information: August 2014).**

1205233-(00)-15102014