

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Lipoprotein(a): Ein unterschätzter Feind – Was man über ihn wissen sollte

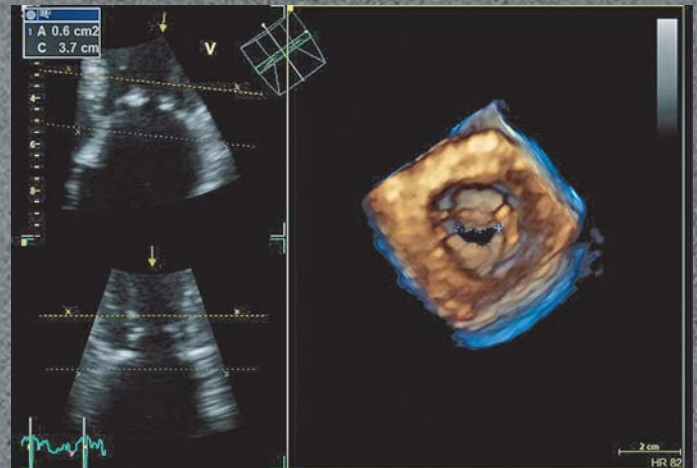
T. Berent et al.

Behandlung der myokardialen Dysfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation

B. Metzler

Kardiale Biomarker bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz

C. Puelacher et al.



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Member of the  **ESC-Editor's Club**
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Clinical Shortcuts
„Diagnostik der Synkope“

Member of the  **DOAJ**
DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

Einfaches Lipidmanagement dank ergänzender Wirkungsweise¹



GRÜNE BOX

NEU SEIT NOVEMBER 2014

1 Tablette | 1 x täglich | Mahlzeiten unabhängig

Die Kombipower.

Referenzen: ¹ Fachinformation Cholib 145 mg/20 mg und 145 mg/40 mg Filmtabletten, Stand der Information: März 2015.

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 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 kardiovaskulären Risiko und gemischter Dyslipidämie indiziert, um die Triglyceride 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 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 5 x 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:** BGP 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: März 2015).**

1205287-(00)-20032015

Inhalt

Brief des Herausgebers	113
K. Huber	
Lipoprotein(a): Ein unterschätzter Feind – Was man über ihn wissen sollte	115
T. Berent, R. Berent, E. Karkutli, K. Derfler, J. Auer, H. Sinzinger	
Behandlung der myokardialen Dysfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation	120
B. Metzler	
Kardiale Biomarker bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz	124
C. Puelacher, P. Hillinger, M. Wagener, C. Mueller	
RUBRIKEN	
Fallbericht	
Seltene Ursache einer Hypokaliämie	129
A. Nahler, T. Lambert	
Clinical Shortcuts	
Diagnostik der Synkope	132
W. Grander	
Echo	135
Softlink A12833	
EKG	138
Acute Cardiovascular Care	139
Aktuelles	140
Für Sie gelesen	144
Pharma-News	146
Medizintechnik – Produkte – Informationen	155
Impressum	113

Titelbild: Dreidimensionale Darstellung der Mitralklappenstenose von apikal. Die maximale Öffnungsfläche (MVA) beträgt 0,6 cm². Aus: Weihs, S. 136, Abb. 5.

Hintergrundbild: Durchleuchtung der Klappenprothese. Deutlich eingeschränkte Beweglichkeit der beiden Flügel. Hochgradige Koronarsklerose als Nebenbefund. Aus: Weihs W., J Kardiologie 2010; 17 (1–2): 46–7. Abb. 4, S. 47.

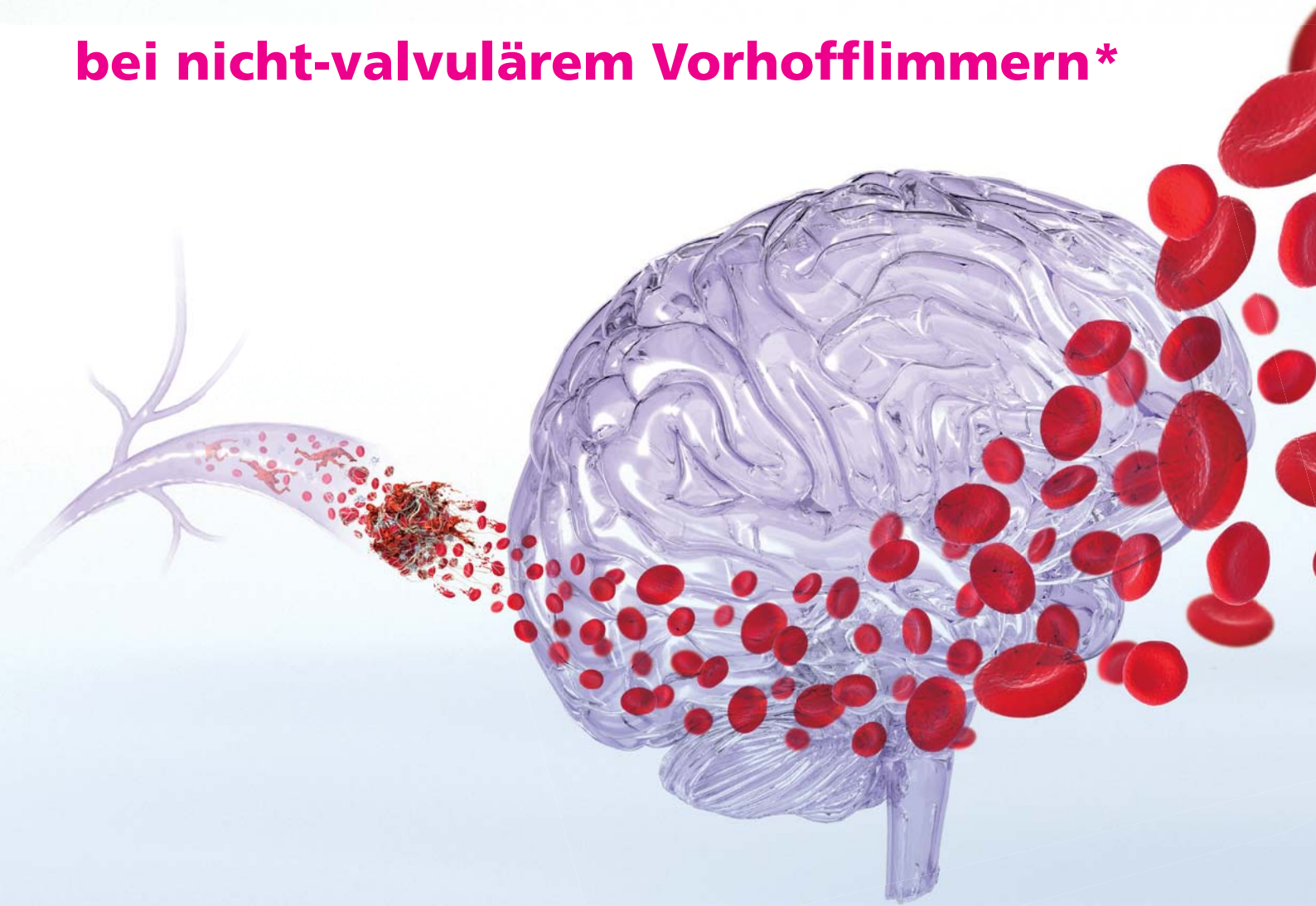


Science For A Better Life

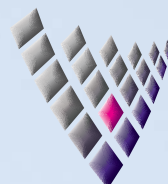
1 x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

* Details siehe FKI Seite 147
LAT.01.2015.1586

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	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	
H. Mächler, Graz	H. Pürerfellner, Linz	

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2014/2015:

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

Die vorliegende Ausgabe des *Journals für Kardiologie* behandelt drei unterschiedliche Schwerpunkte von klinischer Bedeutung:

Die Wertigkeit von Lp(a) als Risikomarker für kardiovaskuläre ischämisch-thrombotische Ereignisse, die Therapie der myokardialen Dysfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation, sowie eine Übersicht über die klinisch bedeutsamsten Biomarker bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz.

Ein weiteres „Highlight“ ist die Zusammenfassung der diagnostischen Schritte zur Synkopen-Abklärung.

Den Autoren dieser hervorragenden Manuskripte sei an dieser Stelle mein besonderer Dank ausgesprochen!

Die gerne gelesenen Rubriken ergänzen den Inhalt der vorliegenden Ausgabe des *Journals für Kardiologie*.

*Mit freundlichen Grüßen**Prim. 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: Ueberreuter Print GmbH
A-2100 Korneuburg
Industriestraße 1

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 6× im Jahr

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

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten 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.

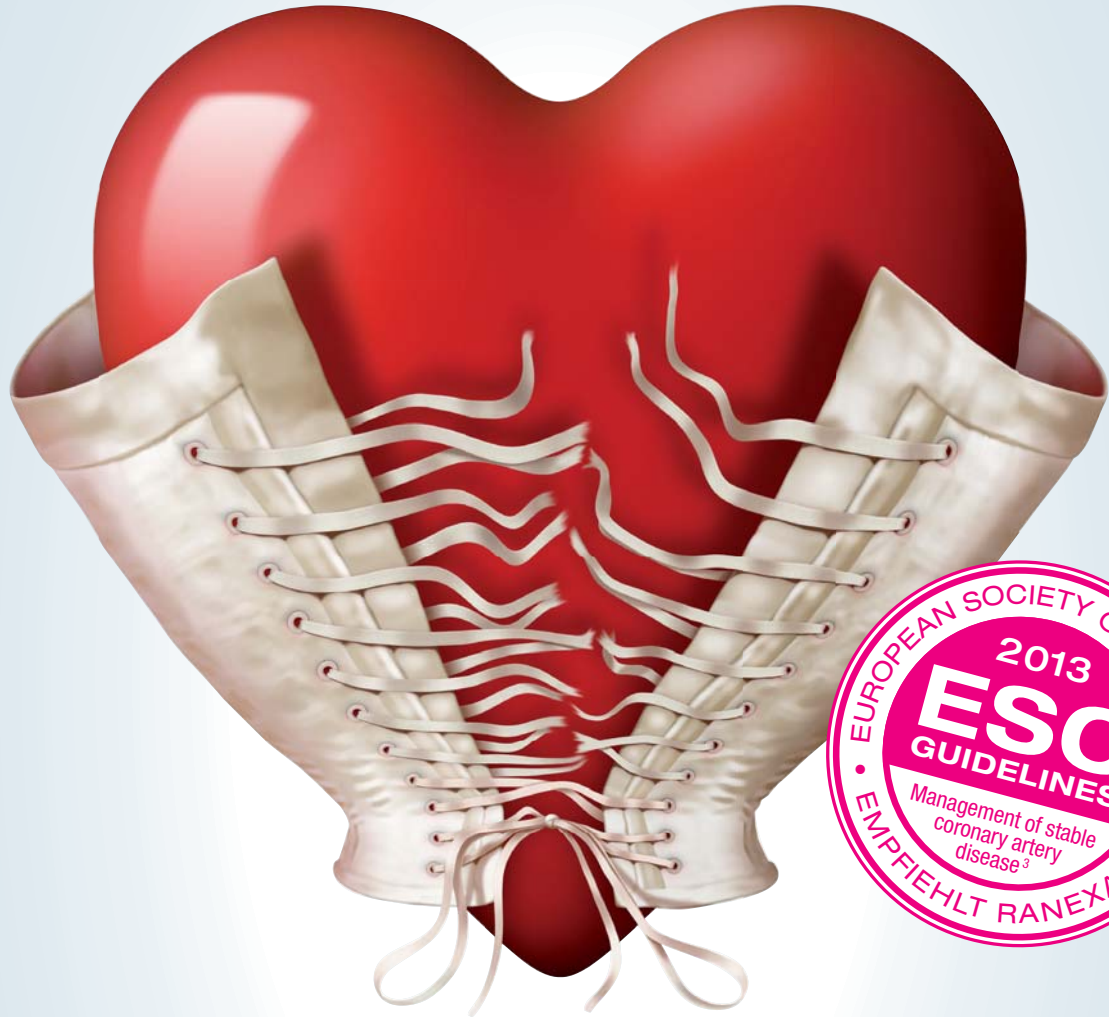
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden 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 Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

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



Lipoprotein(a): Ein unterschätzter Feind – Was man über ihn wissen sollte

T. Berent¹, R. Berent², E. Karkutli¹, K. Derfler³, J. Auer⁴, H. Sinzinger¹

Kurzfassung: Lipoprotein(a) (Lp[a]) ist im klinischen Alltag ein scheinbar unbekanntes und unterschätztes Molekül. Es spielt als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor eine große Rolle. Strukturell ähnelt Lp(a) dem LDL-Molekül und dem Plasminogen. Die Synthese und der Katabolismus von Lp(a) werfen noch immer Fragen auf. Normalwerte von Lp(a) sind mit < 30 mg/dl (1,6 mmol/l) definiert. Ein Anstieg des kardiovaskulären Risikos beginnt ab Lp(a)-Werten von etwa 25 mg/dl. Eine isolierte Lp(a)-Erhöhung (bei normalen Blutfetten) kann das Atheroskleroserisiko bereits signifikant erhöhen. Lp(a)-Blutspiegel werden von einem Genlocus gesteuert, Ernährung hat keinen relevanten Einfluss. Bei der Vererbung werden oft Generationen übersprungen. Lp(a)-Screening sollte routinemäßig eingeführt werden, bei Erwachsenen einmal im Leben, bei frühzeitigen Gefäßereignissen in der Blutsverwandtschaft bei Kindern vor dem 6. Lebensjahr. Mittels derzeit verfügbarer Pharmakotherapie kann Lp(a) und somit das kardiovaskuläre Risiko

nicht ausreichend gesenkt werden. Die Lp-Apherese stellt derzeit die einzige Möglichkeit dar, Lp(a) signifikant zu senken. Ein neuer Therapieansatz besteht in der Verwendung von PCSK9-Inhibitoren, wobei dies bei extrem erhöhten Lp(a)-Werten die Apherese nicht ersetzen kann.

Schlüsselwörter: Lipoprotein(a), kardiovaskulärer Risikofaktor, Atherosklerose, Lp-Apherese, PCSK9

Abstract: Lipoprotein(a) – an Underestimated Enemy – What you should know about.

Lipoprotein(a) (Lp[a]) is apparently an unknown and underestimated molecule in clinical routine. It is proven as an important independent cardiovascular risk factor. Structurally Lp(a) resembles to LDL-molecule and plasminogen. There are still some remaining questions about synthesis and catabolism of Lp(a). Standard values are defined as < 30 mg/dl (1.6 mmol/l). However, values > 25

mg/dl are mentioned to increase the risk for cardiovascular events. An isolated elevation of Lp(a) (normal serum cholesterol) can significantly increase the risk of atherosclerosis. Nutrition has no relevant influence on Lp(a) blood levels since they are controlled by a gene locus. As subsequent generations are often skipped in heredity, Lp(a) screening should be introduced in clinical routine, in adults once in a life, and in persons with early cardiovascular events in their bloodline family, screening should be performed before age 6. Using currently available pharmacotherapy Lp(a) and thus the cardiovascular risk cannot be sufficiently reduced. The Lp-apheresis currently represents the only possibility of reducing Lp(a) significantly. A new therapeutic approach is the use of PCSK9-inhibitors; however, this cannot replace apheresis in cases with extremely high Lp(a). **J Kardiologie 2015; 22 (5–6): 115–8.**

Key words: lipoprotein(a), cardiovascular risk, atherosclerosis, Lp-apheresis, PCSK9

■ Einleitung

Lipoprotein(a) (Lp[a]), ein nur bei Primaten vorkommendes Lipoprotein, wurde 1963 von Kare Berg entdeckt [1]. Im Gegensatz zu anderen Lipoproteinen, wie dem Low-density- (LD-) und High-density- (HD-) Lipoprotein, ist es im klinischen Alltag ein immer noch scheinbar unbekanntes, vor allem aber unterschätztes Molekül.

Schon in den 1970er Jahren vermutete man einen Zusammenhang zwischen Atherogenese, frühzeitigem Herzinfarkt und erhöhtem Plasma-Lp(a). Heute ist Lp(a) als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor belegt.

■ Struktur – Physiochemische Eigenschaften

In jedem Lp(a)-Molekül finden sich ein zentrales LDL-Partikel und 2 wesentliche Apoproteine: das Glykoprotein Apoprotein(a) [Apo(a)] und Apoprotein B-100 (Apo B-100), die durch eine Disulfidbrücke miteinander verbunden sind [2].

Apo B-100 ist auch Bestandteil von Chylomikronen, IDL (Intermediate-density-Lipoprotein), VLDL (Very-low-density-Lipoprotein) sowie LDL und stabilisiert Lp(a).

Durch die strukturelle Ähnlichkeit von Lp(a) mit dem LDL-Molekül vermutete man zunächst, dass sich Lp(a) an LDL-Rezeptoren binden könnte. Durch die Gegenwart von Apo(a) wird die Bindung zwischen Lp(a) und dem LDL-Rezeptor aber teilweise verhindert. Ein eigenständiger Lp(a)-Rezeptor wurde bis heute noch nicht gefunden. Wie auch LDL ist das Lp(a)-Molekül von einer Schicht aus einfachen Phospholipiden, freiem Cholesterin und Apoproteinen ummantelt [3]. Der Kern besteht aus Triglyceriden und verestertem Cholesterin [4].

Die Unterschiede zwischen Lp(a) und LDL sind in Abbildung 1 dargestellt [3, 5].

Apo(a) besitzt eine sehr große strukturelle Ähnlichkeit zu einem entscheidenden Faktor des Blutgerinnungssystems, dem Plasminogen. Die im Plasminogen enthaltene Protease-Domäne wird durch Plasminogen-Aktivatoren aktiviert, um Plasmin zu produzieren und die Fibrinolyse zu starten [6]. Im Gegensatz zum Plasminogen enthält Lp(a) eine inaktive Protease-Domäne und verfügt daher über keine fibrinolytischen Eigenschaften [7, 8]. Im Gegenteil: Lp(a) konkurriert mit Plasminogen um die Bindungsstellen auf Endothelzellen und blockiert so die Bildung von Plasmin [9]. Dies führt zu einer Verzögerung der Fibrinolyse. Wie Plasminogen enthält Apo(a) eine Kringle-Domäne [6], welche dem Aussehen nach einer „Brezel“ ähnelt und auch danach benannt wurde. Eine Kringle-Struktur besteht aus 75–80 Aminosäuren, die über Disulfidbrücken zu einer Triple-loop-Struktur geformt wer-

Eingelangt am 12. August 2014; angenommen am 18. August 2014; Pre-Publishing Online am 11. November 2014.

Aus dem ¹Institut Athos, Wien, Institut zur Diagnose von Fettstoffwechselstörungen und Atherosklerose, dem ²HerzReha Bad Ischl, kardiovaskuläres Rehabilitationszentrum, der ³Universitätsklinik Innere Medizin III, AKH Wien und der ⁴Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Interner Intensivstation, Krankenhaus „St. Josef“ Braunau

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Interner Intensivstation, Krankenhaus „St. Josef“ Braunau, A-5280 Braunau, Ringstraße 60; E-Mail: johann.auer@khbr.at

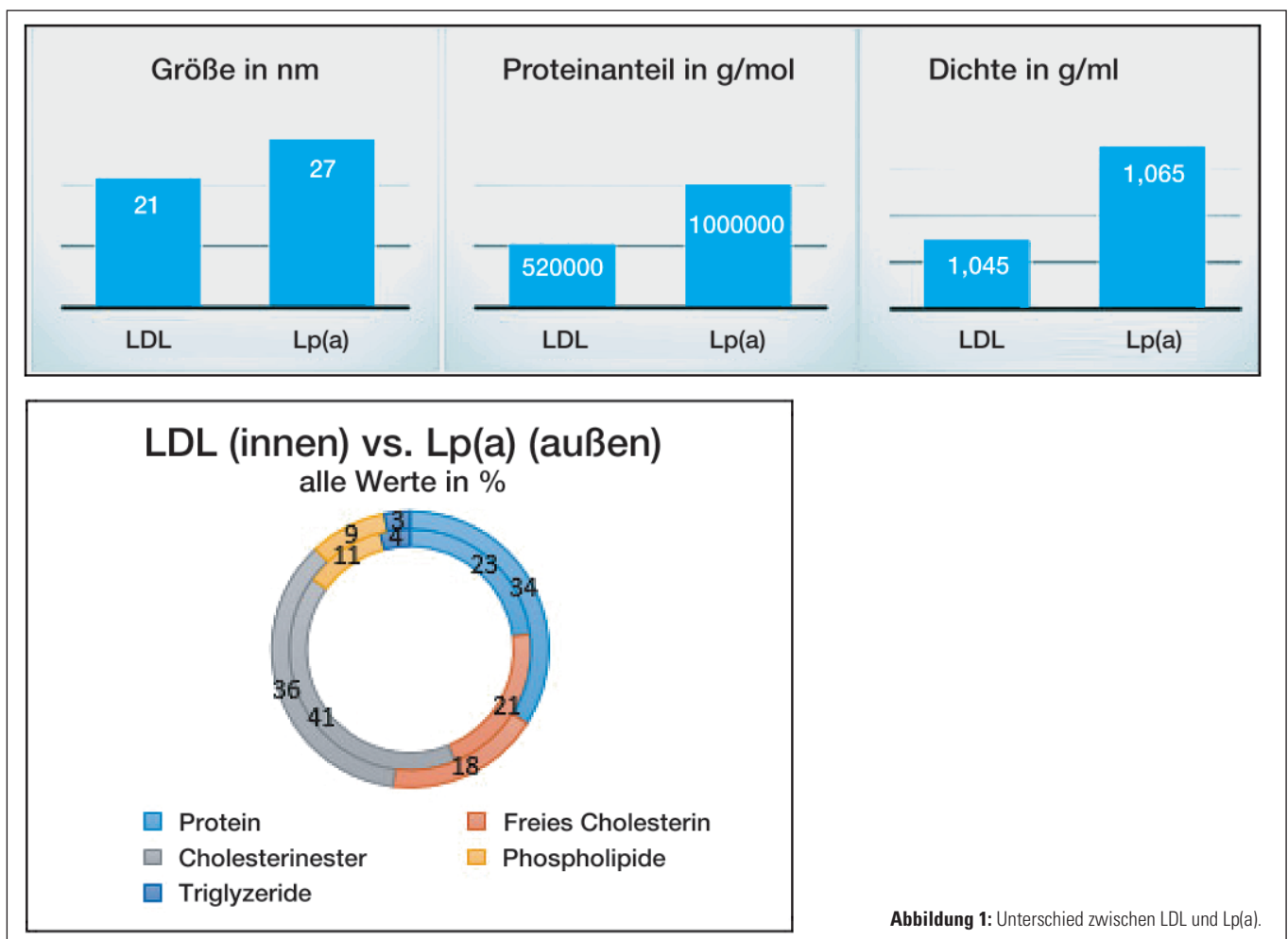


Abbildung 1: Unterschied zwischen LDL und Lp(a).

den. Bei den Kringles gibt es 2–40 Wiederholungen, wodurch mindestens 30 polymorphe Isoformen von Apo(a) gebildet werden, die sich in Größe und Masse unterscheiden. Die Anzahl und die qualitative Zusammensetzung der Kringle-Domänen bestimmen die Atherogenität von Lp(a). Somit existieren bei gleichem Cholesteringehalt Lp(a)-Phänotypen mit unterschiedlicher Atherogenität. Lp(a) ist eines der polymorphsten Moleküle in der Natur [6]. Es wird vermutet, dass die großen Isoformen mit mehr Kringle-Wiederholungen weniger atherogen sind als die kleinen [10].

■ Synthese, Stoffwechsel und Abbau

Als Syntheseort von Lp(a) ist die Leber heute gesichert [11]. Welcher Rezeptor für die intrazelluläre Aufnahme relevant ist, ist nicht bekannt. Auch kennt man den exakten Ort bzw. das Organ nicht, das für den Katabolismus von Lp(a) bei Menschen hauptsächlich verantwortlich ist [12]. Hier liegt wahrscheinlich der Schlüssel zukünftiger Therapieformen.

Der Katabolismus von Lp(a) ist unabhängig von einem funktionierenden LDL-Rezeptor [13]. Die Niere scheint eine spezifische Bindungskapazität für Lp(a) zu besitzen [14]. Bei Einschränkungen der glomerulären Filtrationsrate (GFR) kommt es zu einer verminderten Ausscheidung von Apo(a)-Fragmenten, die anscheinend in der Niere gebildet werden, und somit zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Lp(a) [15]. Die eingeschränkte GFR dürfte der Grund für die Erhöhung von Lp(a) bei Diabetikern sein.

Weitere Einflüsse, die einen Anstieg von Lp(a) bewirken, sind eine Hypothyreose oder eine Akutphasereaktion (z. B. ein Akutereignis wie ein akuter Myokardinfarkt). Östrogentherapie, eine Schwangerschaft oder die Einnahme von Aspirin bewirken eine nicht-signifikante bzw. relevante Reduktion [12].

■ Normalwerte

Apo(a) wird von einem Gen auf dem Chromosom 6q26-27 kodiert [16]. Individuelle Blutspiegel von Lp(a) von beinahe 0 bis > 1000 mg/dl wurden beobachtet [17]. Der normale Lp(a)-Spiegel im Blut liegt < 30 mg/dl (1,6 mmol/l) [18]. Die Plasmakonzentrationen von Lp(a) bleiben während des Lebens relativ stabil [19].

Die meisten Studien und Meta-Analysen zeigen einen Anstieg des kardiovaskulären Risikos beginnend ab Lp(a)-Werten von etwa 25 mg/dl [20]. Hohes Lp(a) und die Kombination mit thrombogenen Risikofaktoren, wie vor allem Zigarettenrauchen oder der Einnahme der „Pille“, erhöhen das Risiko eines frühzeitigen Gefäßereignisses (vorwiegend arteriell) massiv.

■ Genetik und Evolution

Lp(a)-Blutspiegel werden hauptsächlich vom Lp(a)-Genlokus gesteuert, die Ernährung hat keinen relevanten Einfluss [13]. Polymorphismen der Apo(a)-Kringle IV-2-Repeats sind im Wesentlichen für die Unterschiede des Plasmaspiegels verantwortlich.

Einerseits wird die Fettstoffwechselstörung, andererseits ein erhöhtes Lp(a) vererbt. Oft werden dabei Generationen übersprungen. Daher ist die Information an die dritte Generation von Betroffenen (Enkel) besonders wichtig.

Unterschiede zwischen den Populationen

Kaukasier und Schwarze unterscheiden sich signifikant in den Lp(a)-Konzentrationen, Allelen und Phänotyp-Frequenzen [21]. Die Blutspiegel sind bei Asiaten und Kaukasiern am niedrigsten, deutlich höher bei Hispaniern, vor allem aber bei Schwarzen. Personen afrikanischer Abstammung (besonders aus dem Süd-Sudan) haben üblicherweise, trotz derselben Anzahl an Kringle-Wiederholungen, 2–3-fach höhere Lp(a)-Werte als Kaukasier [22]. Nur 10 % der Kaukasier, aber 60–70 % der Schwarzen haben Lp(a)-Werte > 25–30 mg/dl [23]. Ein Geschlechtsunterschied besteht nicht.

■ Lp(a) und Atherosklerose

Aufgrund der Ähnlichkeit von Lp(a) mit Plasminogen wird die Verbindung zur Atherogenese und Thrombogenese schon lange diskutiert. Hohe Lp(a)-Spiegel korrelieren aufgrund vieler Mechanismen, wie dem vermehrten Einbau in die Gefäßwand, mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [24, 25].

Das Thromboserisiko wird durch hohe Konzentrationen von Lp(a) wohl aufgrund der Hemmung fibrinolytischer Mechanismen gesteigert. Lp(a) spielt auch bei mikrovaskulären Entzündungsprozessen eine Rolle [26].

Wie alle anderen Proteine auch kann Lp(a) seine physiochemischen Eigenschaften ändern. Solche Modifikationen sind immer als negativ zu betrachten. Oxidiertes bzw. glykiertes Lp(a) dringt vermehrt und rascher in die Gefäßwand ein als natives Lp(a), dieses wiederum rascher im Vergleich zu nativem LDL. Lp(a) ist ein eigenständiger Risikofaktor. Schon eine isolierte Lp(a)-Erhöhung (bei normalen Blutfetten) kann das Atheroskleroserisiko signifikant erhöhen.

■ Lp(a)-Bestimmung: Bei wem? Bei allen? Wie oft im Leben?

Spätestens bei Eintritt in das Erwachsenenalter sollte Lp(a) bei allen Personen, auch solchen, die normale Cholesterinwerte aufweisen, einmalig (keine signifikante Senkung im Laufe des Lebens) bestimmt werden. Bei Gefäßereignissen vor dem 55. Lebensjahr in der Blutsverwandschaft sollte es bereits im Kindesalter (< 6 Jahre) bestimmt werden. Bei der Messung muss jedoch bedacht werden, dass die Werte während einer Akutphasereaktion, besonders während eines akuten Gefäßereignisses, stark verändert sein können. Nüchternstatus ist nicht erforderlich, lipämische bzw. hämolytische Proben können bei manchen der Tests zu einer artifiziellen Beeinflussung führen.

Messproblematik

Aufgrund der einzigartigen Merkmale (Isoformen des Apo [a]) ergeben sich bei der Messung zahlreiche Probleme. Die Lp(a)-Konzentration wird bei Individuen mit kleinen Isoformen unter-, bei jenen mit großen Isoformen überschätzt.

Die Messung von Lp(a) ist zudem noch nicht ausreichend standardisiert. Daher besteht eine relativ große Variation zwischen den verfügbaren Methoden (7 Messprinzipien) und den Ergebnissen verschiedener Labors [12]. Immunoturbidometrische und ELISA-Assays sind wegen ihrer Unempfindlichkeit gegenüber der Apo(a)-Größe und Isoformen vorzuziehen.

Non-HDL-Lp(a) – in Anlehnung an Non-HDL-Ch – wird auch zur Beurteilung der Therapiewürdigkeit herangezogen.

Von einem oberen Lp(a)-Grenzwert von 30 mg/dl ausgehend, liegt der Non-HDL-Lp(a)-Wert jeweils um 30 höher als das Non-HDL-Cholesterin, also bei 190 mg/dl in der Primärprävention und 160 mg/dl in der Sekundärprävention. Aus dieser Kalkulation ergibt sich, dass bei erhöhtem Lp(a) das LDL-Cholesterin vermehrt therapeutisch gesenkt werden soll. Naturgemäß ist dies bei extrem erhöhten Lp(a)-Werten nicht möglich.

■ Behandlungsstrategien

Es gibt keine randomisierten kontrollierten Studien, die eine Verringerung des kardiovaskulären Risikos durch selektive Senkung des Lp(a)-Spiegels mit Pharmakotherapie beschreiben [27]. Ernährung bzw. derzeit verfügbare Lipidsenker, vor allem Statine, führen zu keiner signifikanten bzw. relevanten Senkung [13]. Lediglich Nikotinsäure kann Lp(a) um 30–40 % senken [28], die Nebenwirkungen sind aber vielseitig und ausgeprägt. Zudem ist das Ausmaß der Senkung bei extrem erhöhten Werten klinisch wohl irrelevant. Geringe (klinisch irrelevante) Senkungen (< 10 %) wurden u. a. für Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Schilddrüsenhormone, Östrogensatztherapie und Acetylsalicylsäure beschrieben.

Bereits vor 20 Jahren wurde die signifikante Senkung von Lp(a) im Rahmen der Lp-Apherese beschrieben. Auch ist es bislang die einzige Möglichkeit, LDL-Cholesterin nicht-medikamentös drastisch zu senken.

Die Indikation für eine Lp-Apherese (bei erhöhten Lp[a]) besteht in Österreich bei einem Lp(a)-Spiegel von > 100 mg/dl und dokumentierter progredienter Atherosklerose. Vergleichsweise liegt dieser Schwellenwert bei progredienter Atherosklerose in Deutschland bei > 60 mg/dl [29]. Lp (a) kann bei regelmäßiger Apherese-Behandlung um 60–90 % gesenkt werden [13, 27, 30–32] und führt zu einer 86%igen Reduktion von Gefäßereignissen [33].

■ Ausblick: PCSK9

Ein neuer Therapieansatz besteht darin, „Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9“ (PCSK9) zu hemmen und die Gegenregulation (Down-Regulation) der LDL-Rezeptoren zu unterdrücken. Der genaue Wirkmechanismus hinsichtlich Lp(a)-Senkung ist zwar unklar, jedoch stellt die PCSK9-Hemmung eine Revolution in der Senkung von LDL dar, wie seinerzeit die Statine. Da Lp(a) nur um ca. 25 % gesenkt werden kann, stellt dieser Therapieansatz jedoch wohl keinen Ersatz für die Apherese dar [34].

Konklusion

Die Bedeutung von Lp(a) wird noch immer unterschätzt, der Parameter zu selten erhoben. Spätestens bei jedem Erwachsenen sollte der Wert 1x bestimmt werden, bei frühzeitiger Atherosklerose in der Verwandtschaft sofort, spätestens bis zum 6. Lebensjahr.

Fragen zum Text

- Welchen beiden Molekülen ist Lp(a) ähnlich?
 - Plasminogen
 - HDL
 - LDL
 - Thrombozyten
 - Triglyzeride
- Was beeinflusst den Lp(a)-Spiegel im Blut?
 - Bewegung
 - Ernährung
 - Genetik
- Bei wem sollte Lp(a) bereits im Kindesalter bestimmt werden?
 - bei allen
 - bei frühzeitigen Gefäßereignissen in der Blutsverwandtschaft
 - bei Tumorerkrankungen in der Blutsverwandtschaft
- Was stellt derzeit die einzige Möglichkeit dar, Lp(a) signifikant zu senken?
 - Statine
 - ACE-Hemmer
 - Lp-Apherese
 - Ernährungsumstellung

Lösung siehe Seite 160

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Berg K. A new serum type system in man – the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369–82.
- Albers JJ, Kennedy H, Marcovina SM. Evidence that Lp[a] contains one molecule of apo[a] and one molecule of apoB: evaluation of amino acid analysis data. *J Lipid Res* 1996; 37: 192–6.
- Luley C, Klör HU. *Lexikon Lipoproteine und Atherosklerose*. Aesopus-Verlag, Basel, 1993.
- Scanu AM, Edelstein C, Klezovitch O. Dominant role of the C-terminal domain in the binding of apolipoprotein(a) to the protein core of proteoglycans and other members of the vascular matrix. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9: 196–200.
- Bruhn H, Junker R, Schläfer H, Schreiber S. *Labor Medizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte*. Pathophysiologie und Klinik, Schattauer GmbH, Stuttgart, 2011.
- McLean J, Tomlinson J, Kuang W, Eaton D, Chen E, Fless G, Scanu A, Lawn R. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132–7.
- Eaton D, Fless G, Kohn W, McLean J, Xu Q, et al. Partial amino acid sequence of apolipoprotein(a) shows that it is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3224–8.
- Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature* 1989; 339: 301–3.
- Scanu AM. Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process; mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 106–13.
- Utermann G, Menzel H, Kraft H, Duba H, Kemmler H, Seitz C. Lp(a) Glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-Lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest* 1987; 80: 458–65.
- Plow J, Huang M. Lipoprotein (a) metabolism: Potential sites for therapeutic targets. *Metabolism* 2013; 62: 479–91.
- Kostner K, März W, Kostner G. When should we measure lipoprotein(a)? *Eur Heart J* 2013; 34: 3268–76.
- Hobbs H, White A. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 225–36.
- Kostner GM, Wo X, Frank S, Kostner K, Zimmermann R, Steyer E. Metabolism of Lp(a): assembly and excretion. *Clin Genet* 1997; 52: 347–54.
- Oida K, Takai H, Maeda H, Takahashi S, Shimada A, et al. Apolipoprotein(a) is present in urine and its excretion is decreased in patients with renal failure. *Clin Chem* 1992; 38: 2244–8.
- Frank SL, Klisak I, Sparkes RS, Mohandas T, Tomlinson JE, et al. The Apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Gene* 1988; 79: 352–6.
- Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 108: 111–26.
- Scanu AM. Atherothrombogenicity of lipoprotein(a): the debate. *Am J Cardiol* 1998; 82: 260–33Q.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28: 145–284.
- Erquo S, Kaptoge S, Perry P, Angelantonio Di E, Thompson A, et al. Lipoprotein(a): concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and nonvascular mortality. *JAMA* 2009; 302: 412–23.
- Marcovina S, Albers J, Wijsman E, Zhang Z, Chapman N, Kennedy H. Difference in Lp[a] concentrations and apo[a] polymorphisms between black and white Americans. *J Lip Res* 1996; 37: 2569–85.
- Tsimikas S, Clopton P, Brilakis E, Marcovina S, Khera A, et al. Relationship of oxidized phospholipids on apolipoprotein B-100 particles to race/ethnicity, apolipoprotein(a) isoform size and cardiovascular risk factors: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 1711–9.
- Tsimikas S, Hall J. Lipoprotein (a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease. A rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 716–21.
- Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, Simes J, Fournier M, et al. Plasma Lipoprotein (a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2902–8.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301: 1146–56.
- Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Malaguarnera G, Antic T, et al. Lipoprotein (a) in cardiovascular diseases. *Biomed Res Int* 2013; doi: 10.1155/2013/650989.
- Jacobson TA. Lipoprotein(a), cardiovascular disease and contemporary management. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 1294–311.
- Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 314–45.
- Arbeiter K, Derfler K, Steiner S, Sinzinger H, Witt V. Lipoprotein-Apherese – Österreichischer Konsensus zu Indikation und Durchführung der Therapie. *Wien Klin Wschr* 2014; submitted.
- Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spithoefer R, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-Hyperlipoproteinemia and progressive cardiovascular disease: a prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013; 128: 2567–76.
- Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S. Italian Multicenter study on low-density lipoprotein apheresis working group 2009. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 169–78.
- Bosch T, Lennert A, Schenzle D, Dräger J. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: Results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis. *J Clin Apher* 2002; 17: 161–9.
- Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229–39.
- Raal F, Giugliano R, Sabatine M, Koren M, Langslet G, et al. Reduction in lipoprotein(a) with the PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG145): a pooled analysis of over 1300 patients in 4 phase 2 trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1278–88.

NEU zur Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse **bei Vorhofflimmern***

Für mehr Compliance

Clopidogrel Genericon
75 mg
Filmtabletten



30 Filmtabletten
Wirkstoff: Clopidogrel



Clopidogrel Genericon
75 mg
Filmtabletten
30 Filmtabletten

Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist.

IND, green box



nahezu **ident**e Tablette wie Erstanbieter



30 Stück + 90 Stück mit Preisvorteil**



bei ACS + Stent + Kombination mit ASS, nach Myokardinfarkt, bei Insult, bei PAVK und **NEU** zur **Prävention** atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse **bei Vorhofflimmern*** (im Detail siehe Clopidogrel Genericon Fachinformation)



Kompetenz bei Genericon

**Clopidogrel Genericon zu 30 Stück bzw. 90 Stück versus Clopidogrel Erstanbieter zu 28 Stück bzw. 84 Stück umgerechnet auf 30 Stück bzw. 90 Stück Basis KKP 04/2015

Fachkurzinformation siehe Seite 151

Behandlung der myokardialen Dysfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation

B. Metzler

Kurzfassung: Eine myokardiale Dysfunktion tritt nach kardiopulmonaler Reanimation häufig auf. Diese sowohl systolische als auch diastolische Dysfunktion ist meist nach ca. 48–72 h reversibel. Vorübergehend ist zur hämodynamischen Stabilisierung der Einsatz von positiv inotropen Medikamenten, wie Dobutamin, Levosimendan oder Milrinon, oft unerlässlich. Eine allenfalls dem Herzstillstand zugrundeliegende ischämische Ursache im Sinne eines akuten Koronarsyndroms sollte mittels Herzkatheteruntersuchung abgeklärt und gegebenenfalls mittels primärer perkutaner Intervention behandelt werden. Die nicht-invasiven Möglichkeiten zum Nachweis eines Koronararterienverschlusses sind in diesem Setting meist nicht geeignet, da aufgrund der damit verbundenen Zeitspanne die Myokardschädigung irreversibel fortschreiten würde.

Durch moderne Therapiemöglichkeiten kann die myokardiale Dysfunktion, auch bei vorliegender koronarer Ursache, gut behandelt werden. Die Prognose der reanimierten Patienten ist trotzdem wesentlich durch die neurologische Erholung definiert.

Schlüsselwörter: Herz-Kreislaufstillstand, Reanimation, myokardiale Dysfunktion

Abstract: Treatment of Post-Cardiac Arrest Syndrome. Postresuscitation myocardial dysfunction is a frequent complication after cardiac arrest. The systolic and diastolic dysfunction is usually reversible within 48–72 h. At least transiently positive inotropic support with dobutamine, levosimendan or milrinone is often

required. Coronary heart disease is a common cause of cardiac arrest and should be ruled out with an invasive approach with cardiac catheterization and if necessary treated with primary percutaneous coronary intervention. The non-invasive strategies for detecting a myocardial ischemia remain suboptimal in this scenario because of the associated time-delay which would lead to an irreversible myocardial necrosis. With modern therapies myocardial dysfunction, even in the case of a myocardial ischemia, can be treated well. The prognosis of the patients with cardiac arrest is determined essentially by the neurological status. **J Kardiologie 2015; 22 (5–6): 120–2.**

Key words: cardiac arrest, resuscitation, myocardial dysfunction

■ Einleitung

Trotz nachhaltiger Verbesserungen im prähospitalen Management, unter anderem durch standardisierte und der breiten Öffentlichkeit bekannte Reanimationsrichtlinien, ist die erfolgreiche Behandlung des plötzlichen Herztodes noch immer eine große gesundheitspolitische Herausforderung. Der größte Teil der Patienten mit Herz-Kreislaufstillstand verstirbt bereits vor der Krankenhauseinlieferung, ein weiterer wesentlicher Anteil dann im Krankenhaus. Weniger als 10 % der erfolgreich reanimierten Patienten mit Herz-Kreislaufstillstand, die in ein Krankenhaus gebracht werden, können die Klinik später ohne wesentliche neurologische Einschränkungen verlassen [1]. Die Todesursachen der trotz initial erfolgreicher Reanimation während des Krankenhausaufenthaltes verstorbenen Patienten kann man in zwei Gruppen unterteilen: erstens die hypoxisch, neurologische Todesursache und zweitens die hämodynamische Kompromittierung, die zu einem Multiorganversagen (MOF) führt [2]. Das MOF ist meist die Folge eines „postcardiac arrest shock“, welcher durch ein systemisches Ischämie-/Reperfusionssyndrom gekennzeichnet ist. Daher ist das frühzeitige Erkennen und Behandeln dieser kardialen Komplikationen ein zentrales Anliegen in der Behandlung dieses Patientenkollektivs.

■ „Postcardiac arrest shock“

Dieses Krankheitsbild wurde 1988 von V. A. Negovsky erstmalig beschrieben. Die Besonderheit dieses gemischten Schocks

ist, dass er sowohl durch einen kardiogenen Schock als auch durch eine auffallende vasodilatatorische Komponente, ähnlich einem septischen Schock, gekennzeichnet ist [3]. Auffallend dabei ist, dass das Ausmaß der myokardialen Dysfunktion initial zwar schwer, aber vollständig reversibel sein kann. Es tritt sowohl eine systolische als auch eine diastolische Dysfunktion innerhalb von wenigen Minuten nach Erreichen einer spontanen Zirkulation (ROSC) auf, die innerhalb von 48–72 h wiederum vollständig reversibel sein kann [4].

Erstaunlicherweise kann diese myokardiale Dysfunktion dabei unabhängig von einer koronaren Ursache auftreten. I. Laurent et al. konnten zeigen, dass der Schock durch einen niedrigen „cardiac output“ und normale oder niedrige linksventrikuläre Füllungsdrücke gekennzeichnet ist [5]. Ein anhaltend niedriger „cardiac output“ konnte als prognostisch ungünstig, im Sinne eines auftretenden MOFs, identifiziert werden. Trotz der raschen Verbesserung der kontraktiven Myokardfunktion waren in dieser Studie, zur Stabilisierung der Organperfusion, innerhalb der ersten 72 h meist Vasopressoren notwendig. Weiters wurde zum Erreichen eines adäquaten Füllungsdruckes auch Flüssigkeit intravenös verabreicht. Diese klinischen Daten untermauern das Vorliegen sowohl eines myokardialen Versagens als auch einer gleichzeitig vorliegenden massiven Vasodilatation im Sinne eines generalisierten inflammatorischen Syndroms [6]. Das Auftreten einer myokardialen Dysfunktion ist bei Überlebenden eines Herz-Kreislaufstillstandes mit fast 70 % sehr häufig [7].

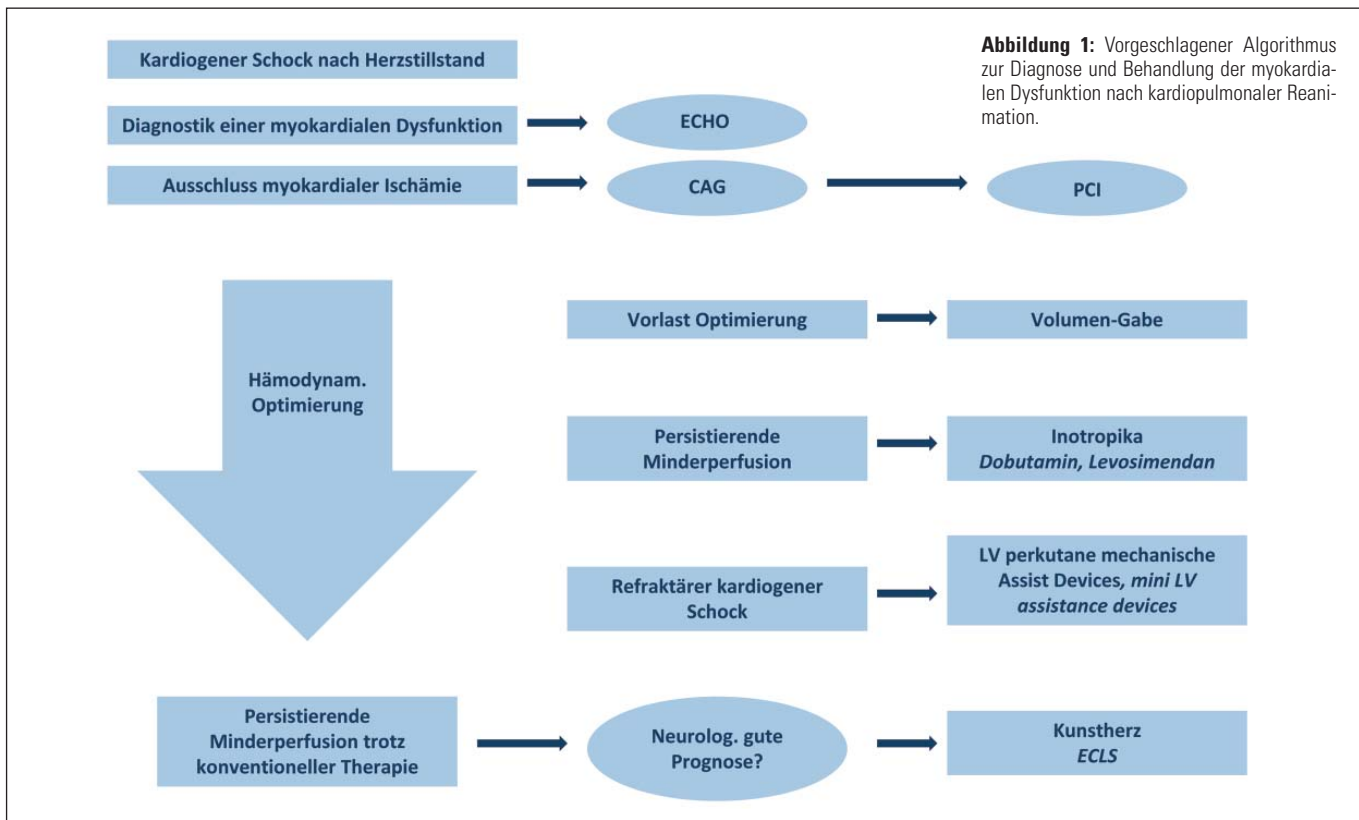
■ Pathophysiologie der myokardialen Dysfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation

Die Erholung der myokardialen Dysfunktion nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR) kann auch als „Stunning“ [8] beschrieben werden. „Stunning“ ist definiert als abnorme myokardiale Kontraktion nach ROSC, die sich innerhalb von 72 h

Eingelangt am 19. Juni 2014; angenommen am 25. Juli 2014; Pre-Publishing Online am 13. Oktober 2014

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Mag. Dr. Bernhard Metzler, Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: bernhard.metzler@uki.at



wieder völlig erholt. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind nicht geklärt, der Wechsel von aerober zu anaerober Glykolyse und der transiente intrazelluläre Abfall der energiereichen Phosphate (Phosphokreatinin und ATP) dürften aber wesentlich mitbeteiligt sein. Diesbezüglich kann, zumindest auf zellulärer Ebene, eine Ähnlichkeit mit der stressinduzierten Kardiomyopathie angenommen werden [9]. Hierbei konnte ein initial starker Abfall der energiereichen Phosphate mit raschem Wiederanstieg und Normalisierung innerhalb von wenigen Tagen und damit einhergehender Normalisierung der systolischen Pumpleistung gezeigt werden.

■ Risikofaktoren für das Auftreten einer myokardialen Dysfunktion nach CPR

Im Vergleich zu einem asphyktisch verursachten Herzstillstand ist eine kardiale Ursache für den Herzstillstand mit einer schwereren Ausprägung der myokardialen Dysfunktion verbunden [10]. Weiters ist die Dauer der CPR mit dem Ausmaß der myokardialen Dysfunktion assoziiert. Mehrfach notwendige Defibrillationen, monophasische Defibrillationen und hohe Energieabgaben bei der Defibrillation sind weiters prognostisch ungünstig [11, 12]. Zusätzlich sind hohe Dosen von Epinephrin, eine vorliegende arterielle Hypertonie und ein stattgehabter Myokardinfarkt ungünstig [13, 14].

■ Therapie

Jeder Patient, der nach CPR auf der Intensivstation aufgenommen wird, sollte auf eine vorliegende myokardiale Dysfunktion untersucht werden (Abb. 1). Eine echokardiographische Untersuchung sollte initial und dann nach wenigen Stunden nochmals durchgeführt werden. Eine hämodynamische Überwachung mit entsprechender Flüssigkeitstherapie und allen-

falls notwendiger Katecholamin-Therapie ist aufgrund der Ähnlichkeit zum septischen Schock naheliegend.

Koronarangiographie

Ein akutes Koronarsyndrom ist die häufigste Ursache für einen Herzstillstand [15]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass in ca. 50 % aller wegen eines Herzstillstandes reanimationspflichtigen Patienten eine ursächliche und interventionsbedürftige Stenose in einem Herzkranzgefäß nachgewiesen werden konnte [16, 17]. In diesem klinischen Szenario sind die nicht-invasiven Möglichkeiten zur Detektion einer vorliegenden akuten Koronarischämie nicht optimal. Insbesondere auch, weil ein vorliegender Koronararterien-Verschluss eine myokardiale Dysfunktion umgehend verschlechtern und das betroffene Myokard irreversibel schädigen könnte, ist der potenzielle Vorteil eine Koronarangiographie mit allenfalls folgender perkutaner Koronarintervention (PCI) unbestritten. Im Falle eines vorliegenden kardiogenen Schocks wäre die interventionelle Versorgung aller vorliegenden hämodynamisch relevanten Stenosen in den Guidelines der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) empfohlen [18]. In allen anderen Fällen ist nur die PCI der für den Herzinfarkt verantwortlichen Stenose empfohlen.

Therapeutische Hypothermie

Der neuroprotektive und prognoseverbessernde Effekt der therapeutischen Hypothermie nach CPR ist in mehreren Studien klar gezeigt worden [19]. Der (zusätzliche) Effekt dieser Form der Kühltherapie auf das Myokard ist vordergründig aufgrund des damit reduzierten Sauerstoffbedarfs und erhaltenen Glukosemetabolismus als naheliegend zu werten. Eine rezente Meta-Analyse kommt jedoch zu keinem klaren Resultat, ebenso zeigen tierexperimentelle Studien deutlich, dass bei der therapeutischen Hypothermie zum Schutz des Myo-

kards die Kühltemperatur zwingend bereits zum Zeitpunkt der Reperfusion vorliegen muss [20, 21]. Dies ist auch in klinischen Studien klar gezeigt worden [22, 23]. Somit ist das „window of opportunity“ bei der therapeutischen Hypothermie nach CPR in der Reperfuptionszeit, hingegen muss bei der Anwendung zum Schutz des Myokards zum Zeitpunkt des Beginns der Reperfusion die Kühltemperatur bereits vorliegen. Eine „Feasibility“-Studie konnte einen signifikanten Vorteil der therapeutischen Hypothermie bei ST-Hebungsinfarkten und Primär-PCI zeigen. Die daraufhin durchgeführte prospektive, randomisierte CHILL-MI-Multicenter-Studie zeigte, wahrscheinlich aufgrund der (zu) kleinen Fallzahl, keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Herzinfarktgröße am Tag 4 nach Herzinfarkt. Den tatsächlichen Effekt dieser neuen Therapie kann man erst nach Vorliegen weiterer Studiendaten, wahrscheinlich anhand von Patienten mit sehr kurzem Delay (< 4 Stunden) und Vorderwandinfarkten, endgültig beurteilen.

Inotrope Therapie

Wenn trotz optimaler Flüssigkeitstherapie die Symptome der Hypoperfusion persistieren, ist zur Behandlung der myokardialen Dysfunktion nach CPR oft, zumindest vorübergehend, eine positiv inotrope Medikamentenunterstützung notwendig. Mehrere Studien zeigen einen signifikanten und vergleichbaren Effekt von Dobutamin, Milrinon und Levosimendan, andere Studien zeigen Vorteile für Levosimendan [24]. Die optimale Dosis von Dobutamin konnten A. Vasquez et al. mit 5 µg/kg/min ermitteln [25]. Insgesamt ist die Datenlage zur Beantwortung der Frage, welches inotrope Medikament in diesem Setting das beste sei, derzeit jedoch noch nicht ausreichend.

Mechanische Unterstützungssysteme

Sowohl eine vor wenigen Jahren veröffentlichte Meta-Analyse als auch eine rezente Multicenter-Studie zeigen keinen signifikanten Vorteil in Bezug auf einen harten klinischen Endpunkt der im kardiogenen Schock seit vielen Jahren oft eingesetzten, und früher auch durch die Guidelines empfohlenen, intraortalen Ballonpumpe [26, 27]. Ein möglicher Ersatz für die Ballonpumpe könnte die minimal-invasiv verwendbare IMPELLA-Pumpe sein. Diese kleine, axiale Pumpe fördert durch eine sehr hohe Drehzahl bis zu 4 Liter Blut pro Minute vom linken Ventrikel in die Aorta ascendens. Mögliche Nachteile können Thrombenbildungen bzw. Hämolyse sein. Für einen refraktären kardiogenen Schock ist auch eine extrakorporale Pump-Unterstützungstherapie (ECLS) eine prinzipiell mögliche Therapie, diese bedarf jedoch einer herzchirurgischen Implantation.

Zusammenfassung

Die myokardiale Dysfunktion nach CPR tritt häufig auf und ist, so nicht eine koronararterielle ischämische Ursache vorliegt, meist nach ca. 48–72h reversibel. Die molekularbiologischen Mechanismen des Stunnings sind nicht genau geklärt, mögliche Erklärungen sind der transiente Abfall der energiereichen Phosphate in den Kardiomyozyten. Bei jedem Verdacht auf eine vorliegende ischämische Herzerkrankung als Ursache des Herz-Kreislaufstillstandes sollte umgehend eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden. Die Rolle der therapeutischen Hypothermie als Schutz für das Myokard,

ebenso die Wertigkeit der verschiedenen positiv inotropen Substanzen, ist noch nicht durch große Studien untersucht.

Durch die oben angeführten modernen Therapiemöglichkeiten kann die myokardiale Dysfunktion, auch bei vorliegender koronarer Ursache, gut behandelt werden. Die Prognose der reanimierten Patienten ist trotzdem wesentlich durch die neurologische Erholung definiert.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur:

- Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2010; 81: 1219–76.
- Mongardon N, Dumas F, Ricome S, Grimaldi D, Hissem T, et al. Postcardiac arrest syndrome: from immediate resuscitation to long-term outcome. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 45.
- Negovsky VA. Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 1988; 16: 942–6.
- Xu T, Tang W, Ristagno G, Wang H, Sun S, Weil MH. Postresuscitation myocardial diastolic dysfunction following prolonged ventricular fibrillation and cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med* 2008; 36: 189–92.
- Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2110–6.
- Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation* 2002; 106: 562–8.
- Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Diaz-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, et al. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation* 2005; 66: 175–81.
- Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001; 104: 2981–9.
- Klug G, Wolf C, Trieb T, Frick M, Koehler A, et al. Evaluation of transient apical ballooning with cardiac magnetic resonance imaging and 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Int J Cardiol* 2007; 118: 249–52.
- Kamohara T, Weil MH, Tang W, Sun S, Yamaguchi H, et al. A comparison of myocardial function after primary cardiac and primary asphyxial cardiac arrest. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1221–4.
- Gazmuri RJ. Effects of repetitive electrical shocks on postresuscitation myocardial function. *Crit Care Med* 2000; 28: N228–N232.
- Xie J, Weil MH, Sun S, Tang W, Sato Y, et al. High-energy defibrillation increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 683–8.
- Tang W, Weil MH, Sun S, Noc M, Yang L, Gazmuri RJ. Epinephrine increases the severity of postresuscitation myocardial dysfunction. *Circulation* 1995; 92: 3089–93.
- Chang WT, Ma MH, Chien KL, Huang CH, Tsai MS, et al. Postresuscitation myocardial dysfunction: correlated factors and prognostic implications. *Intensive Care Med* 2007; 33: 88–95.
- Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation* 2012; 125: 620–37.
- Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, Grimaldi D, Vivien B, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 200–7.
- Gräsner JT, Meybohm P, Caliebe A, Bottiger BW, Wnent J, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis. *Crit Care* 2011; 15: R61.
- Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–55.
- Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346: 549–56.
- Mottillo S, Sharma K, Eisenberg MJ. Therapeutic hypothermia in acute myocardial infarction: a systematic review. *Can J Cardiol* 2011; 27: 555–61.
- Tissier R, Ghaleb B, Cohen MV, Downey JM, Berdeaux A. Myocardial protection with mild hypothermia. *Cardiovasc Res* 2012; 94: 217–25.
- Göteborg M, Olivecrona GK, Koul S, Carlsson M, Engblom H, et al. A pilot study of rapid cooling by cold saline and endovascular cooling before reperfusion in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 400–7.
- Erlinge D, Göteborg M, Lang I, Holzer M, Noc M, et al. Rapid Endovascular Catheter Core Cooling combined with cold saline as an Adjunct to Percutaneous Coronary Intervention For the Treatment of Acute Myocardial Infarction (The CHILL-MI trial). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1857–65.
- Huang L, Weil MH, Tang W, Sun S, Wang J. Comparison between dobutamine and levosimendan for management of postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2005; 33: 487–91.
- Vasquez A, Kern KB, Hilwig RW, Heidenreich J, Berg RA, Ewy GA. Optimal dosing of dobutamine for treating post-resuscitation left ventricular dysfunction. *Resuscitation* 2004; 61: 199–207.
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, et al. Intra-aortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *NEJM* 2012; 367: 1287–96.
- Sjaow KD, Engstrom AE, Vis MM, et al. A systematic review and metaanalysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J* 2009; 30: 459–68.

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

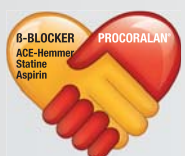
³ EVEREST (J Am Coll Cardiol HF 2013;1:488–96)

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

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

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

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



Kardiale Biomarker bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz

C. Puelacher, P. Hillinger, M. Wagener, C. Mueller

Kurzfassung: Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz sind die häufigsten Herzerkrankungen und können beide eine diagnostische Herausforderung darstellen. Abhilfe im zunehmend komplexen klinischen Umfeld schaffen neue Biomarker-Moleküle, die unterschiedliche (patho-) physiologische Mechanismen abbilden. Dieser Review soll eine Übersicht über das schnell wachsende Feld der kardialen Biomarker geben, mit einem besonderen Fokus auf die beiden am häufigsten verwendeten (kardiales Troponin und B-Typ-natriuretisches Peptid). Zusätzlich sollen weitere Kandidaten vorgestellt

und neue Entwicklungen in diesem Bereich kompakt dargelegt werden.

Schlüsselwörter: Biomarker, Troponin, Copeptin, akuter Myokardinfarkt, B-Typ-natriuretisches Peptid, Adrenomedullin, Herzinsuffizienz, Galectin-3

Abstract: Use of Cardiac Biomarkers for the Diagnosis of Myocardial Infarction and Heart Failure. Acute myocardial infarctions and heart failure compose the most common cardi-

ac diseases and both present a diagnostic challenge. To aid clinicians in this task, an array of biomarkers, molecules representing different (patho-) physiologic mechanisms, have become available. This review aims to give an overview over this fast growing field, with an emphasis on the clinically most used (cardiac troponin and B-type natriuretic peptide), while also providing compact up-to-date information concerning new developments. **J Kardiol 2015; 22 (5–6): 124–8.**

Key words: biomarkers, troponin, copeptin, AMI, BNP, adrenomedullin, heart failure, Gal-3

ACS = Akutes Koronarsyndrom

ADM = Adrenomedullin

AMI = Akuter Myokardinfarkt

AVP = Argininvasopressin

BNP = B-Typ-natriuretisches Peptid

CK-MB = Kreatinkinase-MB

EKG = Elektrokardiogramm

Gal-3 = Galectin-3

HI = Herzinsuffizienz

hs-cTn(I/T) = hochsensitives kardiales Troponin I/T

NSTEMI = nicht-ST-Segment-Hebungsinfarkt

ST2 = Interleukin-1-Rezeptor-ähnliches Protein-1

STEMI = ST-Segment-Hebungsinfarkt

■ Einführung

Laut WHO sind kardiovaskuläre Erkrankungen die weltweit führende Todesursache [1], wobei neben dem Schlaganfall Herzerkrankungen, insbesondere der akute Myokardinfarkt (AMI) und die Herzinsuffizienz (HI), den größten Anteil davon ausmachen [2]. Die Zunahme der Prävalenz dieser Erkrankungen aufgrund der demographischen Veränderung untermauert zusätzlich, wie dringend verlässliche und schnelle Diagnostikmethoden benötigt werden. Biomarker haben sich in den vergangenen Jahren als enorm hilfreiche diagnostische Bausteine etabliert. Biomarker sind quantitative, dynamische und häufig leicht messbare Marker eines pathophysiologischen Signals mit dem Potenzial, Krankheiten besser zu erkennen und zu charakterisieren. Je enger das pathophysiologische Signal mit der zu erkennenden Krankheit assoziiert ist, umso größer die diagnostische Bedeutung des entsprechenden Biomarkers. Biomarker ergänzen die Anamnese und die klinische Untersuchung und können in klinische Algorithmen eingebettet werden. Dieser narrative Review ver-

sucht, einen Überblick über die wichtigsten kardialen Biomarker zu geben.

■ Akutes Koronarsyndrom (ACS)

Über 10 % aller Konsultationen auf der Notfallstation finden wegen Thoraxschmerzen oder anderen ACS-verdächtigen Symptomen statt [3]. Da die Effektivität der Behandlung eines Herzinfarktes stark vom Zeitpunkt ihres Beginns abhängt, kommt der schnellen und sicheren Erkennung große Bedeutung zu. Da die Mehrheit der Patienten mit akuten Thoraxschmerzen keinen Herzinfarkt hat, ist der sichere Ausschluss dieser lebensbedrohlichen Erkrankung ebenfalls essenziell, um die Aufenthaltszeit der Patienten nicht unnötig zu verlängern und die Ressourcen der häufig überlaufenen Notaufnahmen zu schonen.

Dementsprechend kommt der initialen Evaluation des Patienten große Bedeutung zu. Neben der körperlichen Untersuchung und Anamnese stellt das Elektrokardiogramm (EKG) einen unverzichtbaren Baustein dar, sodass es als „Vitalparameter“ bezeichnet wird und stets innerhalb der ersten 10 Minuten durchgeführt werden soll [4, 5]. Leider ist die Sensitivität des EKGs nicht ausreichend, sodass zur Diagnosestellung aktuell eine Trias aus EKG, klinischer Evaluation und einem kardialen Biomarker, vorzugsweise kardialen Troponin (cTn) T oder I, gefordert wird. Mithilfe dieser kann eingeschätzt werden, ob ein ACS vorliegt und auch eine wichtige Unterscheidung in die verschiedenen Entitäten STEMI,

Eingelangt am 28. Juli 2014, angenommen am 18. August 2014; Pre-Publishing Online am 4. Dezember 2014

Aus der Abteilung für Kardiologie & Cardiovascular Research Institute Basel, Universitätsspital Basel, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Christian Müller, Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Schweiz; E-Mail: christian.mueller@usb.ch

NSTEMI und instabile Angina (UA) vorgenommen werden. Einem ST-Segment-Hebungsinfarkt (STEMI) liegt meist ein vollständiger Verschluss eines epikardialen Gefäßes, einem Nicht-ST-Segment-Hebungsinfarkt (NSTEMI) manchmal ein Verschluss, häufiger aber eine hochgradige thrombotische Stenose, welche in die distale Strombahn embolisiert hat, und der UA meist eine hochgradige Stenose, allerdings ohne distale Embolisation und Herzmuskeluntergang, zugrunde. Dabei werden STEMI und NSTEMI zusammen als akuter Myokardinfarkt (AMI) bezeichnet. Diese Unterscheidungen haben wichtige Konsequenzen für das klinische Management, da UA eine weniger gefährliche Erkrankung darstellt, welche mit niedrigerer Mortalität einhergeht und weniger von früher und aggressiver Therapie zu profitieren scheint [6].

Kardiales Troponin T und I

CTn stellt zusammen mit Symptomen und EKG-Veränderungen eine essenzielle Komponente der modernen Definition des ACS dar [7]. Die beiden Formen des cTn T und I sind herzmuskelspezifische Proteine, welche eine wichtige Rolle in der Kontraktion des Herzens spielen. Ihre Aufgabe ist die Übersetzung des exzitatorischen Kalziumsignals in Kontraktion der Aktin- und Myosinfilamente. Ihre Nutzung als Biomarker verdanken die cTn der Tatsache, dass sie herzspezifisch sind und ihre Messung daher eine hohe Spezifität für Herzmuskelschädigungen aufweist [7, 8]. So wird cTn während des AMI ausgeschüttet, nicht jedoch bei häufigen nicht-kardialen Differenzialdiagnosen, wie z. B. Pleuritis, muskuloskelettale Schmerzen, Reflux oder Pneumonie. Andererseits muss bei ihrer Verwendung bedacht werden, dass sie zwar herzspezifisch, nicht aber infarktspezifisch sind. So liegen auch bei anderen Erkrankungen, welche mit kardialen Schädigungen einhergehen können, wie z. B. Herzinsuffizienz, Lungenembolie oder Aortendissektion, erhöhte cTn-Spiegel vor [4]. Ein Problem stellt auch die niedrige Sensitivität konventioneller cTn-Tests zum Zeitpunkt der Aufnahme dar, da erst eine gewisse Menge von Kardiomyozyten geschädigt werden muss, um messbare cTn-Level im peripheren Blut zu produzieren. Daher ergibt sich oft die Notwendigkeit von wiederholten Messungen innerhalb von 6–12 Stunden, um mit Sicherheit einen AMI ausschließen zu können.

Diese Limitation konnte durch Verbesserungen der Analysemethoden teilweise ausgeräumt werden. Neue „hochsensitive“ cTn- (hs-cTn-) Tests erlauben die präzise Messung von sehr niedrigen cTn-Spiegeln, sodass mit ihrer Hilfe zirkulierendes cTn auch bei 50–90 % aller gesunden Patienten quantifiziert werden kann [9]. Diese technische Neuerung erlaubte die Bestimmung von cTn-Spiegeln aus „Normal“-Kollektiven und nachfolgend die Formulierung einer 99. Perzentile. Die Verwendung eines solchen „Cut-offs“ wurde bereits 2000 in der ersten universalen Definition des AMI empfohlen und konnte in den vergangenen Jahren umgesetzt werden [7, 10]. Diese Entwicklung vereinfacht auch die Unterscheidung von AMI und UA, da letztere mit keinen oder minimalen Troponinveränderungen (welche nicht über die 99. Perzentile hinausgehen) einhergeht. Die „Kehrseite“ der erhöhten Sensitivität aktueller Bestimmungsmethoden ist die Erkennung von Patienten mit leichten Erhöhungen von cTn aus anderen Gründen als des AMI. So können einerseits chronische Erkrankungen, z. B. Herzinsuffizienz, Klappenerkrankungen oder koronare

Herzkrankheit, andererseits akute kardiale oder nicht-kardiale Erkrankungen mit kardialer Beteiligung wie Myokarditis, schwerer Sepsis oder Arrhythmien mit Herzmuskelzellschädigung und daher cTn-Erhöhungen einhergehen [4, 11, 12], weswegen bei der Interpretation der cTn-Erhöhung dem absoluten Wert große Bedeutung zukommt: je höher der cTn-Wert, desto höher die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines AMI. Des Weiteren ist zu bedenken, dass die 99. Perzentile testspezifisch ist und derzeit eine Vielzahl von untereinander nicht gut harmonisierten Tests existiert. Zuletzt soll ein möglicher Stolperstein erwähnt werden, da aktuell von Experten die Umstellung von µg/l auf ng/l propagiert wird, um künftig Dezimalfehler zu vermeiden, dies aber in der Umstellungsphase zu Interpretationsfehlern führen kann.

Insgesamt sind Strategien, welche hs-cTn verwenden, die praktikabelste und kosteneffizienteste Methode zur Diagnostik des ACS [13]. Ihr Potenzial scheint allerdings aktuell noch gar nicht völlig ausgeschöpft. So wurde in den aktuellen ESC-Empfehlungen von 2011 ein hs-cTn-Algorithmus vorgestellt, welcher den Ausschluss des AMI nach bereits 3 Stunden ermöglicht oder sogar früher, wenn das Schmerzmaximum sicher über 6 Stunden zurückliegt [14]. In den vergangenen Jahren wurden innovative Strategien in großen methodologisch hochwertigen Diagnostik-Studien evaluiert, welche einen noch schnelleren AMI-Ausschluss zum Ziel haben: Zum einen wurde ein beschleunigtes 2-h-Protokoll entwickelt, welches auf einen klinischen Risiko-Score (TIMI) zusammen mit EKG und hs-cTn beruht, und mit Messungen bei Präsentation und nach 2 Stunden bei ca. 40 % der Patienten einen sicheren Ausschluss des AMI ermöglicht [15]. Unsere Forschungsgruppe entwickelte und evaluierte darüber hinaus einen 1-h-Algorithmus, welcher auf hs-cTn-Werten zu Stunde 0 und 1 und deren absolute Veränderung basiert und so einen Ausschluss mit hoher Sensitivität und negativ-prädiktivem Wert (NPV) ermöglicht [16]. Dieser Ansatz wurde auch in einer großen internationalen Studie (TRAPID-AMI) untersucht, deren Ergebnisse in Kürze publiziert werden. Eine weitere Strategie beinhaltet die Verwendung von „Point-of-Care“-Testkits [17]. Diese erlauben es, die Zeit zwischen Blutentnahme und Verfügbarkeit des Testergebnisses von ca. 1 h auf ca. 15 min zu reduzieren. Leider können die „Point-of-Care“-Testkits aber nicht mit der Sensitivität und der Präzision moderner Laborgroßgeräte mithalten, sodass die Umsetzung der kürzlich erarbeiteten 1-h- und 2-h-Algorithmen mit den aktuellen „Point-of-Care“-Testkits nicht möglich ist und daher paradoxer Weise der „rule-in“ und der „rule-out“ mit den „Point-of-Care“-Testkits aktuell sogar länger dauert als mit den modernen Laborgroßgeräten.

Da cTn mittlerweile einen essenziellen Teil der Diagnose AMI darstellt, ist es für andere Biomarker schwierig, weiteren Nutzen für die Diagnostik beizusteuern. Die „Schwäche“ von cTn liegt darin, dass gemäß aktueller pathophysiologischer Konzepte Herzmuskelzellen erst absterben müssen, bevor dieser Biomarker im peripheren Blut messbar ist. Daher könnten zusätzliche Biomarker bei Patienten, die sich sehr früh nach Beginn des Thoraxschmerzes präsentieren, noch relevante Zusatzinformationen erbringen. Hier haben sich 2 Biomarker hervor getan: Copeptin und Herztyp-Fettsäurenbindungsprotein (h-FABP).

Copeptin

Arginin-Vasopressin (AVP) spielt eine wichtige Rolle im Flüssigkeitshaushalt und reguliert auch den Gefäßtonus [18, 19]. Es wird aus der Neurohypophyse in Form eines Prä-Hormons ausgeschüttet, welches in AVP und Copeptin, den inaktiven c-terminalen Teil des Vorgängermoleküls, daher auch CT-proAVP genannt, gespalten wird. Im Unterschied zu AVP hat Copeptin eine längere Halbwertszeit und da es in gleichen Mengen produziert wird, lassen neue Tests, welche dieses Spaltprodukt quantifizieren, Rückschlüsse auf die Ausschüttung des aktiven AVPs zu. Die Aktivierung des AVP-Systems scheint Teil der körpereigenen Reaktion auf krankheitsbedingten endogenen Stress, konkreter vielleicht sogar endovaskulären Stress, wie z. B. bei schwerer Sepsis, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und AMI, zu sein [20]. Da dieses körpereigene Signal zeitlich vor dem Zelluntergang der Herzmuskelzellen beginnt, erhöht die Copeptin-Messung die diagnostische Genauigkeit von cTn-basierter AMI-Evaluation vor allem in früh-präsentierenden Patienten. Die diagnostische Wertigkeit einer Zwei-Marker-Strategie (negativer Copeptin- und hs-cTn-Wert) für den frühen AMI-Ausschluss bei Präsentation wurde mittlerweile in mehreren großen Diagnostikstudien untermauert und in einer Meta-Analyse mit > 8000 Patienten zusammengefasst [21]. Dabei zeigten sich ein deutlicher Sensitivitätsgewinn und eine Erhöhung des negativ-prädiktiven Wertes. Zusätzlich ist dieser Ansatz nun auch in einer internationalen randomisiert-kontrollierten Multicenter-Studie mit guten Ergebnissen belegt worden [22]. In Kombination mit einem konventionellen cTn-Test bringt Copeptin einen bedeutsamen Zugewinn und sollte in diesem Setting routinemäßig eingesetzt werden. Der Zugewinn für Institutionen, welche mit hs-cTn arbeiten, ist deutlich kleiner und noch Gegenstand laufender Analysen.

Herztyp-Fettsäurebindungsprotein (h-FABP)

Ähnlich verhält es sich mit der Datenlage zum herzmuskel-spezifischen h-FABP, einem zytoplasmatischen Transportprotein, welches die Übertragung von langkettigen Fettsäuren hin zu den Mitochondrien ermöglicht. Aufgrund seiner Funktion ist es nicht strukturell gebunden wie cTn und taucht bei Zellschädigungen schneller im peripheren Blut auf [23]. Daher wurde ein diagnostischer Benefit durch die zusätzliche Verwendung von h-FABP erwartet. Mit Einführung der hs-cTn-Tests scheint dieser nun jedoch nicht mehr signifikant zu sein [24, 25]. Ob dies an einer im Vergleich zu cTn geringeren Organspezifität des Markers h-FABP, an analytischen „Kinderkrankheiten“ der h-FABP-Assays oder anderen Gründen liegt, ist aktuell unklar. Die wichtige Subgruppe von sehr früh nach Symptombeginn eintreffenden Patienten wird aktuell weiter untersucht.

Kreatinkinase-MB (CK-MB)

Die aktuelle AMI-Definition listet CK-MB zwar als diagnostische Alternative, aber nur, wenn cTn nicht verfügbar ist. Durch die niedrigere Organspezifität ist CK-MB analytisch deutlich unterlegen, es bleibt aber als universell verfügbarer und enorm kostengünstiger Marker beim frühen Re-Infarkt sehr hilfreich, da es im Gegensatz zu cTn bereits nach 48 h aus dem Plasma verschwunden ist (cTn je nach Infarktgröße oft erst nach 10 Tagen) [26]. Es sollte allerdings bemerkt werden, dass der Re-Infarkt auch über cTn-Anstieg um > 20 % definiert ist [7].

■ Herzinsuffizienz (HI)

In den USA leiden aktuell 5,1 Millionen Menschen oder 1,6 % der Bevölkerung an HI [27]. HI kann sich durch verschiedene Symptome bemerkbar machen, von denen Dyspnoe, Müdigkeit, Belastungsintoleranz und Flüssigkeitseinlagerung die Wichtigsten darstellen. Da diese bei Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt und auch durch andere Krankheiten verursacht sein können, ist bei vielen Patienten allein über klinische Untersuchung und ausführliche Anamnese keine sichere Diagnose möglich. Hilfe bieten Biomarker, sowie eine Palette von apparativen Diagnostikmöglichkeiten, von Echokardiographie bis hin zur invasiven Diagnostik mit Hilfe des Rechterkatheters. All die apparativen Verfahren sind jedoch sowohl personal- als auch zeitaufwendig, sodass Biomarkern vor allem im Notfallsetting eine essenzielle Rolle zukommt. So konnten sich die natriuretischen Peptide in den vergangenen 10 Jahren in der Diagnostik der HI ähnlich fest etablieren wie das cTn in der ACS-Diagnostik. Da die Erhöhung der natriuretischen Peptide in der Pathophysiologie der HI eine absolut zentrale Rolle spielt, könnte diese in der Zukunft auch – wieder analog dem cTn – als ein Element für die Definition und damit bessere klinische Fassbarkeit des Syndroms HI verwendet werden.

Natriuretische Peptide

Der bekannteste und wichtigste Biomarker für HI ist das B-Typ-natriuretische Peptid (BNP) und das Abspaltungsprodukt seines Prähormons, NT-proBNP [27, 28]. Dieses Peptidhormon wird vom Ventrikelmyokard als Reaktion auf übermäßige Wandspannung ausgeschüttet. Die Funktionen von BNP sind kardioprotektiv und beinhalten Mechanismen zur Reduktion der Vor- und Nachlast durch Verschiebung des intravasalen Volumens in den Interzellularraum, Inhibition des Sympathikus und leichte Natriurese [29, 30]. Das zweite wichtige natriuretische Peptid ist atriales natriuretisches Peptid (ANP) und dessen analytisch günstigeres Spaltprodukt MR-proANP, welches ähnliche Aussagen erlaubt [31].

BNP und NT-proBNP sind für den klinischen Verlauf von Patienten mit akuter HI zu essenziellen Bausteinen geworden. Nachdem klinisch der Verdacht auf HI gestellt wurde, wird die Herzinsuffizienz nach der aktuellen ESC-Empfehlung durch entweder Echokardiographie oder BNP-Messungen diagnostiziert [32] (siehe Figure 1 in: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/14/1787.figures-only>). Nach Beginn der Behandlung kommt BNP ebenfalls eine wichtige Rolle zur Therapiekontrolle zu: Eine Meta-Analyse, welche 6 randomisierte Studien beinhaltete, konnte zeigen, dass serielle BNP-Messungen zur optimaleren Nutzung vorhandener Therapien und dementsprechend besserer kardiovaskulärer Prognose führen [33]. Auch bei der Frage nach der Entlassung des Patienten bietet BNP zusätzliche Informationen, da das Risiko einer neuerlichen Hospitalisation mit dem BNP-Spiegel zum Zeitpunkt der Entlassung korreliert [34].

Da die der HI zugrundeliegenden Herzerkrankungen mannigfaltig sind, ist wichtig darauf hinzuweisen, dass natriuretische Peptide zwar exakt das Syndrom HI diagnostizieren können, dass aber als obligater nächster Schritt dann immer noch die der HI zugrundeliegende Herzerkrankung festgestellt werden

muss. Wie cTn ist auch BNP nicht krankheits-, sondern organspezifisch und daher bei allen Formen der HI erhöht, egal, ob durch Arrhythmien, Klappenerkrankungen oder andere strukturelle Herzerkrankungen ausgelöst [35].

Der einzige wichtige Ko-Faktor für die Interpretation von BNP und NT-proBNP bei Patienten mit Atemnot ist die Adipositas. Adipöse Patienten haben niedrigere Werte, sodass deren Wert mit 2 multipliziert werden muss, damit die etablierten „Cut-off“-Werte für die Unterscheidung HI versus andere Ursachen der Atemnot (z. B. 100 pg/ml für BNP) verwendet werden können. Bisher wurden oft auch das Alter und die Niereninsuffizienz als Ko-Faktoren hervorgehoben. Hier ist es aber wahrscheinlich sehr oft eine milde Form der HI, die bei erhöhten Werten vorliegt und mit anderen Nachweisverfahren noch nicht klar genug dokumentiert werden konnte [35].

MR-proADM

Das Peptidhormon Adrenomedullin (ADM) ist ein potenter Vasodilatator, welcher in vielen Organen gebildet wird. Am Herzen wirkt ADM kontraktilitätsfördernd, erhöhte Spiegel scheinen u. a. bei eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, erhöhtem pulmonalarteriellen Druck und diastolischer Dysfunktion vorzuliegen [36, 37]. Durch seine kurze Halbwertszeit ist ADM selbst schwierig als Biomarker nutzbar, mit der Charakterisierung des Prähormonspaltungsproduktes MR-proADM steht mittlerweile aber eine analytische Alternative zur Verfügung. In der BACH-Studie zeigte MR-proADM einen starken prognostischen Wert für 90-Tage-Mortalität, welcher über jenen von BNP hinausging [31].

Fibrose-assoziierte Biomarker: ST2 und Gal-3

Das Interleukin-1-Rezeptor-ähnliche Protein 1, meist „ST2“ abgekürzt, ist ein Glykoprotein, welches von kardialen Fibroblasten auf Dehnungsreiz hin ausgeschüttet wird und ein wichtiger Modulator für kardiales Remodelling und Fibrosierung ist [38]. Es existiert in 2 Formen: einerseits als membrangebundener Rezeptor, der bei Aktivierung durch Interleukin-33 kardioprotektiv wirkt, und andererseits als löslicher extrazellulärer Dummyrezeptor, welcher IL-33 bindet und so dessen Effekte verhindert [38]. Serumspiegel des löslichen ST2 (sST2) können gemessen werden, erhöhte Spiegel zeigen nach AMI und HI einen negativen prognostischen Wert [39, 40]. Eine aktuelle Studie zeigte, dass sST2 auch bei der stabilen koronaren Herzerkrankung eine prognostische Rolle zukommt, vergleichbar mit hs-cTnT und NT-proBNP [41].

Ebenfalls mit kardialer Fibrose nach AMI und bei chronischer HI assoziiert ist Galectin-3 (Gal-3) [42], welches die Proliferation von Myofibroblasten und die Ablagerung von Prokollagen-1 stimuliert [43]. Auch Gal-3 wird primär prognostisch genutzt, um beispielsweise die Rehospitalisationsrate nach akuter Herzinsuffizienz abzuschätzen, wie von einer aktuellen Meta-Analyse gezeigt werden konnte [44]. Die pathophysiologischen Grundlagen von Gal-3 sind derzeit jedoch noch nicht vollständig geklärt [45].

■ Marker instabiler Plaques

Da in der Notaufnahme die meisten AMI zur Gruppe der Typ-I-Infarkte gehören, welche durch Ruptur einer korona-

ren Plaque entstehen [7], wurden Biomarker, die mit instabilen Plaques assoziiert sind, für die Diagnostik getestet. Leider konnte in aktuellen Diagnostikstudien kein Benefit für die Verwendung von „Pregnancy Associated Plasma Protein A“ (PAPP-A), Myeloperoxidase (MPO) oder Myeloid-related Protein 8/14 in der Kombination mit hs-cTn gezeigt werden [46, 47].

■ Fazit

Biomarker sind ein unverzichtbarer Bestandteil der Evaluation kardialer Erkrankungen geworden. Aktuell stellt hs-cTn für AMI und BNP/NT-proBNP/MR-proANP für HI die Goldstandardbiomarker dar. Weitere Biomarker wie Copeptin und MR-proADM befinden sich derzeit in klinischer Erprobung, um die aktuellen diagnostischen Lücken zu füllen.

■ Interessenkonflikt

Christian Puelacher, Petra Hillinger und Max Wagener haben keine Interessenkonflikte anzugeben.

Prof. Christian Müller erhielt Forschungsunterstützung von diversen Diagnostikfirmen (u. a. Roche, Abbott, Critical Diagnostics, Singulex, Siemens, Phillips, BRAHMS) und war für diese beratend tätig.

Literatur:

- WHO. WHO Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization; 2011.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenland K, et al. Heart disease and stroke statistics 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69–171.
- Möckel M, Searle J, Müller R, Slagman A, Storchmann H, Oesterreich P, et al. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). *Eur J Emerg Med* 2013; 20: 103–8.
- Kontos MC, Diercks DB, Kirk JD. Emergency department and office-based evaluation of patients with chest pain. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 284–99.
- Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. *Circulation* 2011; 123: e426–e579.
- Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013; 127: 2452–7.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons-Sel A, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1581–98.
- Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 2013; 35: 552–6.
- Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, et al. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010; 31: 2197–204.
- Wagner GS, Bahit MC, Criger D, de Luna AB, Chaitman B, et al. Moving toward a new definition of acute myocardial infarction for the 21st century: status of the ESC/ACC consensus conference. *European Society of Cardiology and American College of Cardiology. J Electrocardiol* 2000; 33 (Suppl): 57–9.
- Rahman A, Bradley SA. Review article: Elevated troponin: Diagnostic gold or fool's gold? *Emerg Med Australas* 2014; 26: 125–30.
- Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem* 2009; 55: 2098–112.
- Goodacre S, Thokala P, Carroll C, Stevens JW, Leaviss J, et al. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of diagnostic strategies for suspected acute coronary syndrome. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1–188.
- Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
- Cullen L, Mueller C, Parsonage WA, Wildt K, Greenslade JH, et al. Validation of high-sensitivity troponin I in a 2-hour diagnostic strategy to assess 30-day outcomes in emergency department patients with possible acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1242–9.
- Reichlin T, Schindler C, Drexler B, Twerenbold R, Reiter M, et al. One-hour rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1211–8.
- Goodacre SW, Bradburn M, Cross E, Collinson P, Gray A, Hall AS. The Randomised Assessment of Treatment using Panel Assay of Cardiac Markers (RATPAC) trial: a randomised controlled trial of point-of-care cardiac markers in the emergency department. *Eur Heart J* 2011; 32: 190–6.
- Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congest Heart Fail* 2010; 16 (Suppl 1): S37–S44.
- Keller T, Tzikas S, Zeller T, Czyz E, Lillpopf L, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2096–106.
- Raskovalova T, Twerenbold R, Collinson PO, Keller T, Bouvaist H, et al. Diagnostic accuracy of combined cardiac troponin and copeptin assessment for early rule-out of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014; 3: 18–27.
- Möckel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): A randomised, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 2015; 36: 369–76.
- Carroll C, Al Khalaf M, Stevens JW, Leaviss J, Goodacre S, et al. Heart-type fatty acid binding protein as an early marker for myocardial infarction:

systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2013; 30: 280–6.

24. Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Mueller M, Hoeller R, Moehring B, et al. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Heart* 2013; 99: 708–14.
 25. Kagawa Y, Toyofuku M, Masaoka Y, Muraoka Y, Okimoto T, et al. Comparison of heart-type fatty acid binding protein and sensitive troponin for the diagnosis of early acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 166: 347–51.
 26. Athamneh H, Basnawi A, Siler-Fisher A. CKMB and acute myocardial infarction in the emergency department. *J Emerg Med* 2013; 45: 617–8.
 27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147–e239.
 28. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.
 29. Kuwahara K, Kinoshita H, Kuwabara Y, Nakagawa Y, Usami S, et al. Myocardin-related transcription factor A is a common mediator of mechanical stress- and neurohumoral stimulation-induced cardiac hypertrophic signaling leading to activation of brain natriuretic peptide gene expression. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 4134–48.

30. Arjamaa O. Physiology of natriuretic peptides: The volume overload hypothesis revisited. *World J Cardiol* 2014; 6: 4–7.

31. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2062–76.
 32. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, et al. 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. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
 33. Januzzi JL, Troughton R. Are serial BNP measurements useful in heart failure management? Serial natriuretic peptide measurements are useful in heart failure management. *Circulation* 2013; 127: 500–7.
 34. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, Reyes EM, Shaw LK, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 628–36.
 35. Gaggini HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 2442–50.

36. Yu CM, Cheung BM, Leung R, Wang Q, Lai WH, Lau CP. Increase in plasma adrenomedullin in patients with heart failure characterised by diastolic dysfunction. *Heart* 2001; 86: 155–60.

37. Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Ishimitsu T, Eto T, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1424–31.
 38. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreier ER, McKenzie ANJ, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007; 117: 1538–49.
 39. Rehman SU, Martinez-Rumayor A, Mueller T, Januzzi JL. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clin Chim Acta* 2008; 392: 41–5.
 40. Weir R A P, Miller AM, Murphy GEJ, Clements S, Steedman T, Connell JMC, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 243–50.
 41. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME, Scharnagl H, et al. Increased Soluble ST2 Predicts Long-term Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Clin Chem* 2014; 60: 530–40.

42. Sanchez-Mas J, Lax A, Asensio-Lopez MC, Fernandez-Del Palacio MJ, Caballero L, et al. Galectin-3 expression in cardiac remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2014; 172: e98–e101.

43. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JPM, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 3121–8.
 44. Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, Adourian AS, Shah SJ, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J* 2014; 167: 853–60.
 45. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1249–56.
 46. Morrow DA, Wang Y, Croce K, Sakuma MJ, Sabatine MS, Gao H, et al. Myeloid-related protein 8/14 and the risk of cardiovascular death or myocardial infarction after an acute coronary syndrome in the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy: Thrombolysis in Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI 22) trial. *Am Heart J* 2008; 155: 49–55.
 47. Schaub N, Reichlin T, Meune C, Twerenbold R, Haaf P, et al. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2012; 58: 246–56.

Fragen zum Text

- 1) Welche Aussage zum akuten Myokardinfarkt trifft zu?
 - a) Die meisten Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt haben klare ischämische EKG-Veränderungen (z. B. ST-Strecken-Hebungen).
 - b) Ein akuter Myokardinfarkt liegt nur dann vor, wenn im Verlauf die Troponinplasmakonzentration über die 99. Perzentile ansteigt.
 - c) Eine Troponinplasmakonzentration unterhalb der 99. Perzentile schließt ein akutes Koronarsyndrom sicher aus.
 - d) Myoglobin ist ein wichtiger Biomarker, welcher die Aussagekraft des kardialen Troponins erhöht.
- 2) Bewerten Sie bitte folgende Aussagen zu einem Patienten mit Brustschmerzen und Verdacht auf Herzinfarkt:
 - a) Bei unauffälligem EKG und Nachlassen der Symptome kann der Patient mit einem Termin am nächsten Tag nach Hause entlassen werden.
 - b) Mit konventionellem Troponin oder einem „Point-of-Care“-Troponintest ist ein Ausschluss erst nach einer zweiten Messung nach 3 Stunden sicher möglich.
 - c) Der derzeit gültige Algorithmus des ESC ist nur mit hochsensitiven Troponintests umsetzbar.
 - d) Copeptin und h-FABP besitzen diagnostisches Potenzial, Studien zeigten ihren klarsten Nutzen allerdings nur bei der Verwendung von konventionellen Troponintests.
- 3) Eine der nachstehenden Aussagen zur Verwendung von Biomarkern bei Herzinsuffizienz ist **falsch**. Welche?
 - a) BNP und NT-proBNP können in der Diagnostik von Patienten mit unklarer Atemnot am besten eingesetzt werden, um diese bei Wahrscheinlichkeit einer kardialen Genese abzuschätzen.
 - b) Es gibt einen klinisch relevanten Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit von BNP und NT-proBNP.
 - c) Die neue Medikamentengruppe der Angiotensin-Rezeptor-Nephrilysin-Inhibitoren (ARNIs), welche gerade einen deutlichen Mortalitätsgewinn zeigen konnte, wirkt durch Inhibition des Abbaus von BNP. Trotz dieser Veränderung der physiologischen Konzentration wird NT-proBNP ein valider Marker bleiben, da er davon nicht betroffen ist.
 - d) Wenn es um die Frage nach dem Timing der Entlassung eines Patienten aus stationärer Behandlung geht, kann BNP bzw. NT-proBNP einen Mehrwert generieren, weil höhere Werte höhere Rehospitalisationsraten anzeigen.
- 4) Ordnen Sie die Biomarker und ihre physiologische Funktion einander zu:

1. Kardiales Troponin	a) Reaktion auf erhöhten Ventrikeldruck
2. BNP	b) unklar
3. Galectin-3	c) Teil des kardialen Kontraktionsapparats
4. ST-2	d) Kardioprotektiv nach IL-33-Bindung

Lösung siehe Seite 160

Fallbericht: Seltene Ursache einer Hypokaliämie

A. Nahler, T. Lambert

Aus der Abteilung für Innere Medizin 1 – Kardiologie, Allgemeines Krankenhaus Linz

■ Fallbericht

Ein 81-jähriger männlicher Patient wurde wegen Palpitationen und Schwindelgefühl in unserer Notaufnahme vorstellig. In der klinischen Untersuchung imponierten vor allem prätibiale Beinödeme bei einem sonst weitgehend altersentsprechenden internistischen Status.

Anamnestisch konnten eine arterielle Hypertonie sowie eine koronare Herzkrankheit mit bereits erfolgter Stentrevaskularisation erhoben werden, weswegen eine Therapie mit einem Kalziumantagonisten, einem Betablocker, einem Diuretikum sowie Aspirin bestand.

Zusätzlich litt der Patient an einem Adenokarzinom der Prostata Grad III mit Knochenmetastasen, weshalb eine Therapie mit einem GnRh-Analogon (Leuporelin) sowie einem selektiven Cyp17A1-Inhibitor (Abirateron) lief. Wegen der Kno-

chenmetastasen bestand zusätzlich eine Therapie mit einer Zoledronsäure.

Im 12-Kanal-EKG bei Aufnahme zeigte sich ein Sinusrhythmus mit einer Frequenz von 70/min. Zudem imponierten 3 polymorphe ventrikuläre Extrasystolen sowie eine muldenförmige ST-Senkung in den Ableitungen II, III, aVF und V3–6 (Abb. 1). Angina-pectoris-Beschwerden oder Dyspnoe wurden vom Patienten nicht angegeben.

Ursächlich für die im EKG gefundenen Veränderungen imponierte laborchemisch eine ausgeprägte Hypokaliämie mit 1,77 mmol/l bei einer gering eingeschränkten Nierenfunktion mit einem Kreatinin-Wert von 1,4 mg/dl (GFR nach aMDRD 51,7 ml/min/1,780).

Unter intensivmedizinischem Monitoring erfolgte eine parenterale und orale Kaliumsubstitution. Auffallend war, dass

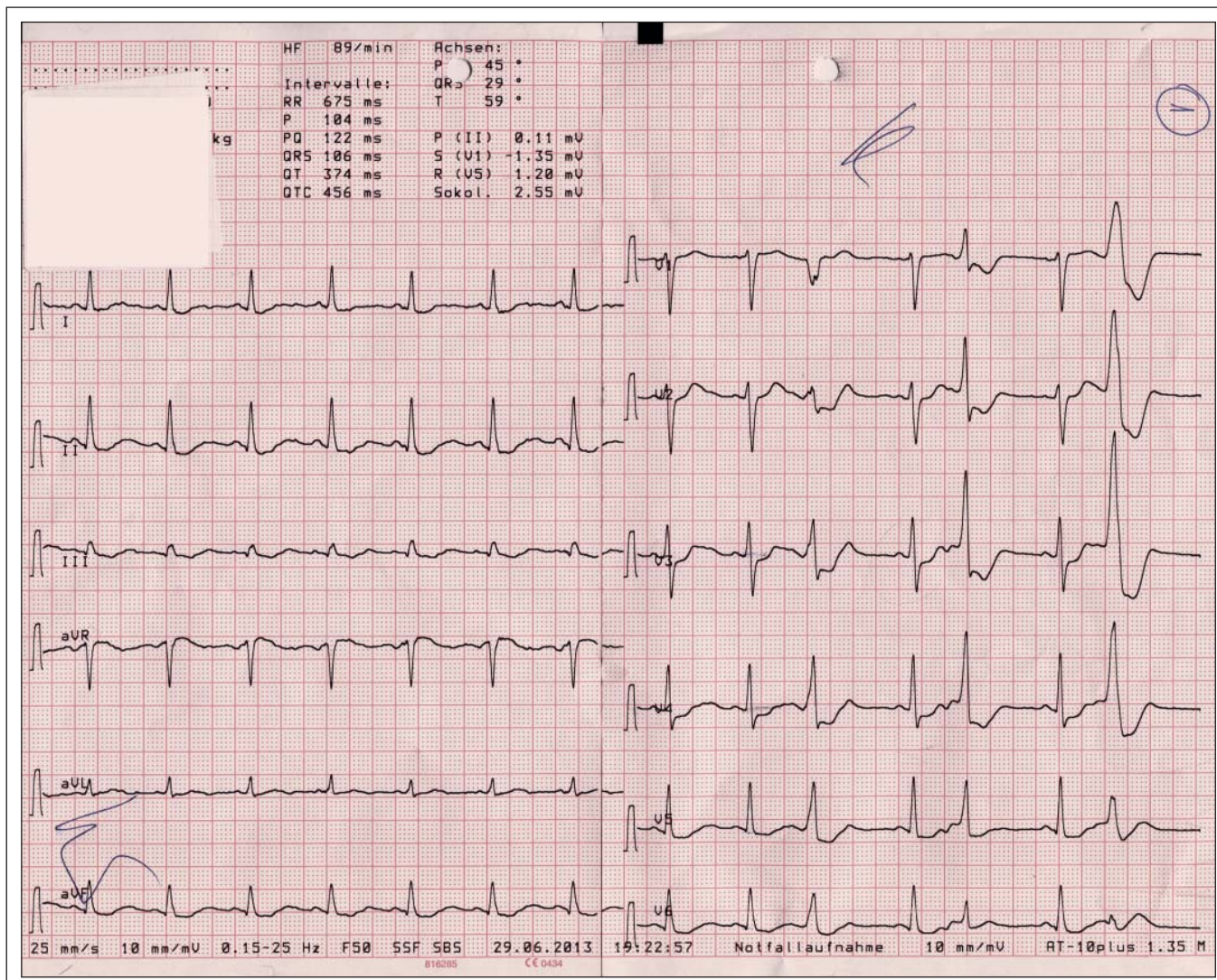


Abbildung 1: Polymorphe ventrikuläre Extrasystolen im 12-Kanal-EKG bei Aufnahme.

trotz hoher intravenöser Kaliumdosen (150 mmol in 24 Stunden) nur eine geringe Zunahme des Kaliums erzielt werden konnte.

Im Zuge einer weiteren Recherche konnte erhoben werden, dass die additive Therapie mit einem Glukokortikoid bei Anwendung von Abirateron vor einigen Wochen beendet worden war. Diese wurde nun wieder begonnen. Bereits nach der Wiedereinleitung (Prednisolon 10 mg/Tag) gelang es, das Kalium in den Normbereich anzuheben. Daraufhin kam es zu einer Besserung der klinischen Beschwerden und einer Normalisierung des EKGs.

■ Diskussion

Die Hypokaliämie ist vor allem bei hospitalisierten Patienten mit bis zu 20 % eine der häufigsten Störungen des Elektrolythaushaltes [1, 2].

Typische EKG-Veränderungen bei Hypokaliämie sind neben ST-Strecken-Senkungen das Auftreten einer abgeflachten T-Welle, einer prominenten U-Welle bzw. einer daraus resultierenden pseudo-verlängerten QT-Zeit. In ausgeprägten Fällen kann es zu unterschiedlichsten Rhythmusstörungen inklusive ventrikulärer Tachykardien kommen [3–5].

Ursachen sind eine forcierte diuretische Therapie, exzessive Flüssigkeitsverluste im Rahmen von gastrointestinalen Infekten mit Erbrechen und Diarrhoe, ein Laxantienabusus oder Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse [1, 2, 6–8].

Zusätzlich sind bei zunehmend polymorbiden Patienten aufgrund von Polypharmazie auch Medikamenteninteraktionen bzw. -nebenwirkungen als mögliche Ursache nicht außer Acht zu lassen.

Abirateron (Zytiga®) ist ein Inhibitor des Cyp14A1-Enzyms, welches einerseits die extratestikuläre Androgenproduktion hemmt, andererseits allerdings auch die Konversion von Progesteron und Pregnenolon in ihre 17 α -Hydroxyderivate hemmt. Dadurch führt es zu einer vermehrten Produktion von Mineralokortikoiden und über die Aldosteron-vermittelte Kaliumsekretion an den Sammelrohren zu einer Hypokaliämie. Dementsprechend wird vonseiten des Herstellers eine zwingende additive Gabe von Prednisolon bei einer Abiraterontherapie vorgeschrieben [9].

Bei unserem Patienten wurde die Prednisolontherapie irrtümlich durch den Hausarzt beendet, weshalb es zu einer Hypokaliämie mit entsprechend beschriebenen EKG-Veränderungen

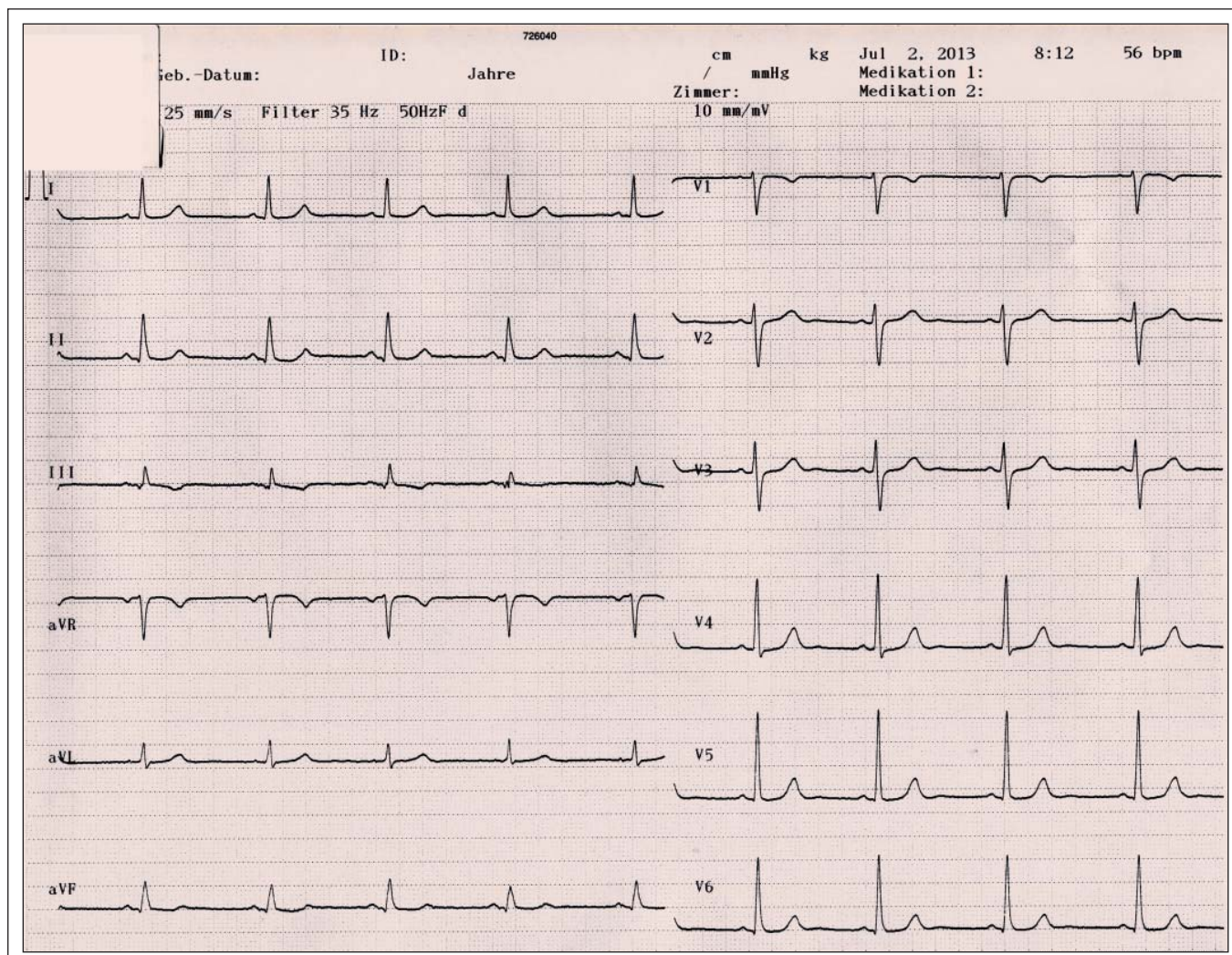


Abbildung 2: Kontroll-EKG nach Ausgleich der Hypokaliämie.

kam. Nach Wiedereinleiten der Prednisolontherapie und Verabreichung von insgesamt 400 mmol Valium intravenös über 3 Tage zeigte sich das Kalium mit 3,51 mmol/l weitgehend ausgeglichen. Zusätzlich konnten keine EKG-Veränderungen mehr nachgewiesen werden (Abb. 2).

Der Patient war im Laufe des Aufenthaltes klinisch beschwerdefrei sowie hämodynamisch und rhythmologisch stabil.

Wie dieser Fall zeigen konnte, ist es wichtig, bei Patienten mit Abirateron (Zytiga®) unbedingt die additive Gabe von niedrig dosiertem oralen Kortison zu beachten. Zusätzlich sollten regelmäßige Ionogramm- und EKG-Kontrollen erfolgen, um Elektrolytverschiebungen rasch zu erkennen und entsprechend gegenlenken zu können.

Literatur:

1. Vincent JL, Abraham E, Moore FA, et al. Hyperkalemia and Hypokalemia. In: Vincent JL, et al. (eds). Textbook of Critical Care. 6th ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2011; 56–9.

2. Marx JA, Hockberger RS, Walls RM. Electrolyte Disorders. In: Marx J, et al. (eds). Rosen's Emergency Medicine. 8th ed., W. B. Saunders, Philadelphia, 2014; 1636–51.

3. Diercks DB, Shumak GM, Harrigan RA, et al. Electrocardiographic manifestations: electrolyte abnormalities. J Emerg Med 2004; 27: 153–60.

4. Reddy GV, Schamroth I, Schamroth CL. Tall and peaked U waves in hypokalaemia. Chest 1987; 91: 605–7.

5. Wald DA. ECG Manifestations of selected metabolic and endocrine disorders. Emerg Med Clin North Am 2006; 24: 145–57.

6. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, et al. New guidelines for potassium replacement in clinical practice – A contemporary review by the National Council on Potassium in

Clinical Practice. Arch Intern Med 2000; 160: 2429–36.

7. Byatt CM, Millard PH, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. J R Soc Med 1990; 83: 704–8.

8. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. Br J Clin Pharmacol 2006; 61: 87–95.

9. Fachinformationen Zytiga®, Stand: Mai 2014. http://www.zytiga.com/sites/default/files/pdf/full_product_information.pdf (Zuletzt gesehen 27.8.2014)

Korrespondenzadresse:

Dr. Alexander Nahler

Abteilung für Innere Medizin I – Kardiologie

(Vorstand: Prim. PD Dr. Clemens Steinwender)

AKH Linz

A-4010 Linz, Krankenhausstraße 9

E-Mail: alexander.nahler@akh.linz.at

Die Zukunft der endoluminalen Krampfadertherapie

ELVeS Radial 2ring™ von biolitec®

**Einzigartige
FUSION® Technologie
der biolitec®**

Die Glasfaserkappen werden
mit der Faser verschweißt
und nicht einfach nur geklebt.
Das heißt ein Maximum an
Sicherheit während der
Anwendung.



Die neuen
ELVeS Radial™-Fasern:
ELVeS Radial 2ring™
ELVeS Radial slim™

- SICHER
- SCHONEND
- BEWÄHRT
- SCHMERZARM

**biolitec biomedical
technology GmbH**

Otto-Schott-Str. 15
07745 Jena, Germany

Tel.: +49 3641 519 530

www.biolitec.com

biolitec®, LEONARDO®, FUSION® and ELVeS®
are registered trademarks owned by biolitec.

**bio
LITEC**®
biomedical technology

Clinical Shortcuts: Diagnostik der Synkope

W. Grander

Aus der Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie, LKH Hall in Tirol

■ Take-Home-Massage

1. Abklären, ob es wirklich eine Synkope im Sinne einer kurzzeitigen zerebralen Minderperfusion ist (T-LOC)
2. Genaue Anamnese: Sie ist diagnostisch extrem wertvoll, Versuche, die Ätiologie klar zuzuordnen.
3. Wenn eine Zuordnung nicht möglich ist, erfolgt eine Risikostratifizierung, die das weitere Vorgehen bestimmt: Hochrisiko versus Niedrigrisiko mit häufigen oder seltenen Synkopen.
4. Patienten mit hohem Risiko und Verdacht auf rhythmogene oder strukturelle Herzerkrankungen bedürfen einer stationären Aufnahme, einer konsequenten Abklärung und ehest möglich einer adäquaten Therapie.
5. Durch ein strukturiertes Vorgehen können unsinnige Untersuchungen vermieden werden.

■ Diagnostische Abklärung der Synkope

Definition

Die Synkope – ein Begriff aus der Musik, „Unterbrechung“ bedeutend – findet sich in der Medizin als Definition für eine kurze Unterbrechung der Blutzirkulation des Gehirns. Die Ursachen der Synkope führen somit zu einer kurzzeitigen Bewusstlosigkeit (Transient Loss of Consciousness, T-LOC). Die Restitution ist ebenso rasch und geht immer mit einer spontanen Wiederherstellung aller zerebralen Funktionen einher.

Nicht zur Synkope gezählt werden die mit längerer Bewusstlosigkeit einhergehenden Ereignisse (LOC), wie zum Beispiel Epilepsie oder Vergiftungen und Ereignisse ohne Bewusstlosigkeit (Stürze, Kollaps oder Drop-Attacke, Kataplexie).

Epidemiologie

Die Ursachen der Synkopen finden eine altersabhängige Zuordnung mit Reflex-Synkopen am häufigsten bei < 40-Jährigen und kardiovaskulären Synkopen bei Patienten > 65 Jahre. Männer und Frauen sind etwa gleich betroffen, die Inzidenz beträgt ca. 7/1000 pro Jahr. Unter den Krankenhauszuweisungen, insbesondere Notfallaufnahmen, umfassen Synkopen 3–6 % der Fallzahlen [1].

Initiale Abklärung

Für die Ursachenfindung der Synkope ist die genaue Anamnese mit Abstand das wichtigste Werkzeug. „Die Anamnese ist fast alles!“ Als physikalische Untersuchungen sind die Auskultation, Blutdruckmessung auch im Stehen (Orthostase), sowie ein Zwölf-Kanal-EKG unumgänglich. Bei unklarer Synkope sollten noch ein Karotis-Druckversuch bei > 40-jährigen Patienten und eine Echokardiographie bei V. a. strukturelle Herzerkrankung angeschlossen werden. Laborchemische Untersuchungen bringen in seltenen Fällen Hinweise für die Ursache der Synkope.

Zu Beginn der Abklärung stellen sich im Wesentlichen 3 Fragen:

1. Handelt es sich wirklich um eine Synkope im Sinne der Definition?
2. Konnte man die Ätiologie der Synkope klar definieren?
3. Besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko?

Die genaue Anamnese mit entsprechender physikalischer Untersuchung findet in bis zu 60 % der Fälle eine sichere Ursache und kann sie einer der drei Säulen der Pathophysiologie zuweisen (Tab. 1 und Abbildung in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3295536/figure/EHP298F2/>).

Eine Symptomatologie entsprechend einer vasovagalen Reaktion oder orthostatischen Dysregulation mit unauffälligem EKG und Auskultationsbefund schließt mit großer Sicherheit eine kardiale Ursache der Synkope aus. Ist jedoch die Ätiologie unklar und besteht zudem ein erhöhtes Risiko im Sinne einer kardiovaskulären Erkrankung oder Tod, ist eine rasche und konsequente Abklärung dringend.

■ Einteilung der Synkopen

Tabelle 1: Einteilung der Synkopen. © W. Grander.

Reflexsynkope	Orthostatische Synkope	Kardiale Synkope
Vasovagal Getriggert z. B. durch Emotion, Orthostase, Schmerz	Primäre autonome Dysfunktion Multiple Systematrophie Mb. Parkinson Reine autonome Dysfunktion Lewy-Body-Demenz	Arrhythmie Bradykardien Tachykardien
Situational Husten Erbrechen Miktions und Defäkation Nach Anstrengung Schluckvorgang	Sekundäre autonome Dysfunktion Diabetes Amyloidose Rückenmarksdegeneration Urämie Vitaminmangelsyndrome	Strukturelle Erkrankungen Aortenstenose Hypertrophe CMP Zentrale Pulmonalembolie
Sensitiver Karotis-Sinus Kopfbewegung Manipulation	Medikamenteninduziert Antihypertensiva Psychopharmaka	Antihypertensiva, Diuretika Antidepressiva, Alkohol
Atypisch Ohne klare Trigger (Abb. 1a)	Volumendepletion Polyurie, Blutung, Durst (Abb. 1b)	

■ Strukturierte Abklärung nach Risikostratifizierung

Aufgrund einer gewissen Komplexität der Synkope, verbunden mit völlig harmlosen Ursachen bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen, benötigt es ein strukturiertes Vorgehen der Abklärung (Abb. 2). Diese strukturelle Abklärung zielt einerseits auf eine Verhinderung unsinniger, aber ressourcenreicher Untersuchungen (Tab. 2) sowie auf das rasche Erkennen von Hochrisiko-Patienten ab. Somit hat sich in den vergangenen Jahren der frühzeitige Einsatz implantierbarer Event-Rekorder zu Beginn der Abklärung bei unklaren Synkopen und nach gehäuften Synkopen im niedrigen Risikobereich etabliert (Klasse-I-Indikation), während die Kipptischuntersuchung etwas in den Hintergrund getreten ist, allerdings eine ausgezeichnete Abklärung der Kreislaufregulation nach orthostatischem Stress liefert (Abb. 1).

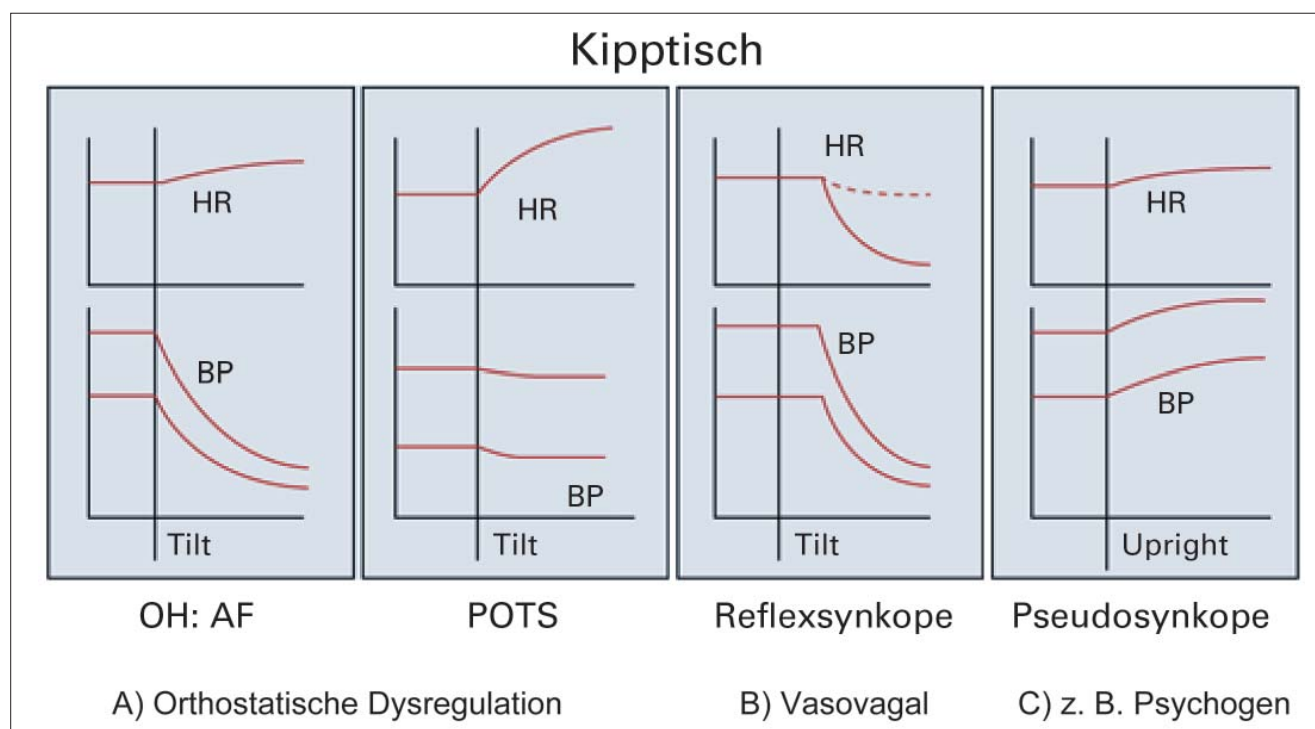
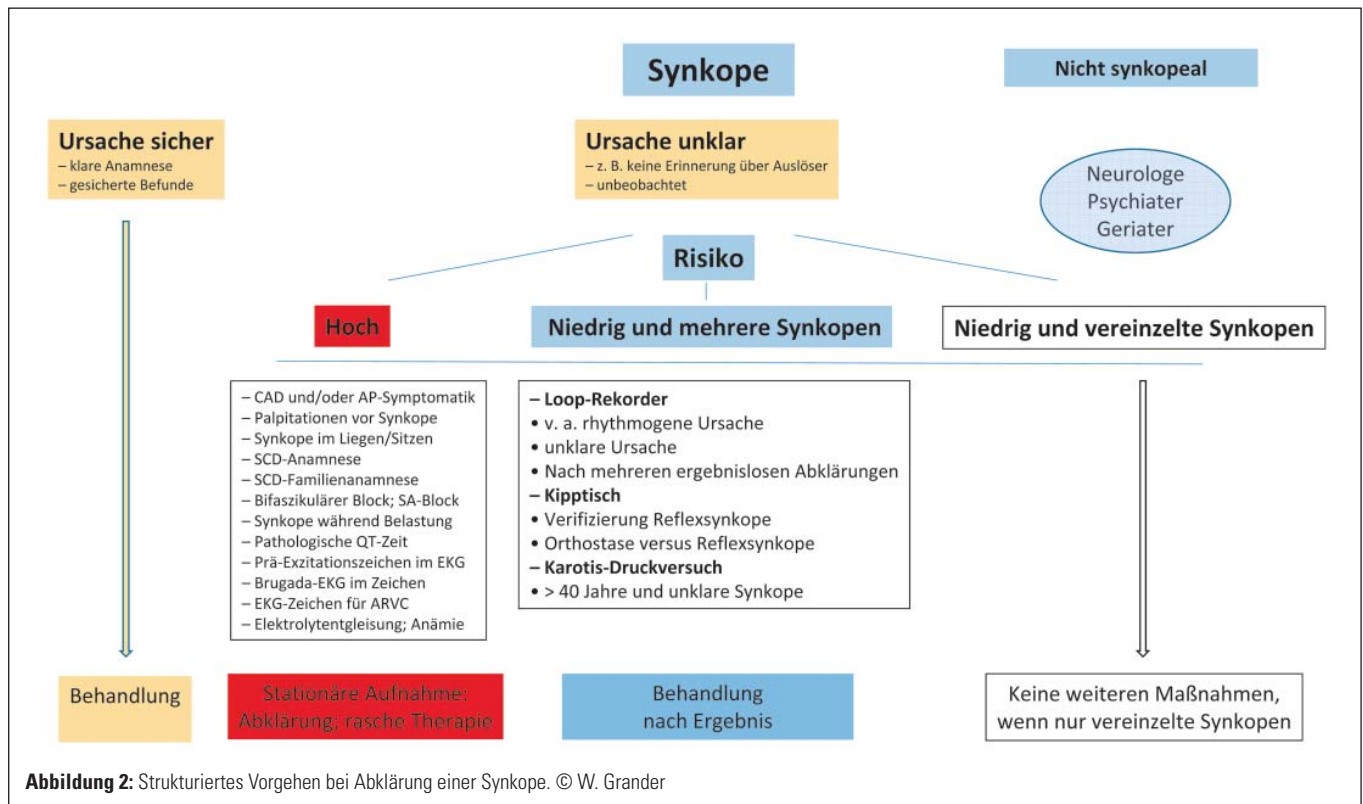


Abbildung 1: Kreislaufreaktion auf orthostatischen Stress. Mod. nach [Pezawas T. Neue Synkopen-Richtlinien – was man wissen muss. J Kardiologie 2010; 17: 160].

HR: Herzfrequenz; BP: Blutdruck; Tilt: gekippt; OH: orthostatische Hypotonie, AF: autonome Dysfunktion, POTS: posturales orthostatisches Tachykardie-Syndrom; upright: Patient steht.



■ Diagnostische Aussagekraft verschiedener Untersuchungsmethoden

Tabelle 2: Diagnostische Aussagekraft verschiedener Untersuchungsmethoden. © W. Grander

Implantierbarer Loop-Rekorder	45–90 %
Anamnese	40–60 %
Kipptisch	11–87 %
EKG	2–11 %
Echokardiographie	5 %
Holter-EKG	2–4 %
Neurosonographie	1 %
Neuro-CT oder -MR	1 %
EEG	1 %

Zuletzt sollte noch darauf hingewiesen werden, dass bei unklaren Synkopen gelegentlich auch psychogene Anfälle (Pseudosynkopen) ursächlich verantwortlich sind [2]. In solchen Fällen ist immer eine tiefgreifende Psychoanamnese wertvoll, nicht selten liegen Missbrauchsumstände dahinter (Abb. 1c).

Eine detaillierte Beschreibung der Synkope und deren Behandlungsmöglichkeiten finden sich online auf den Seiten der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft unter der Rubrik „Guidelines and Surveys“: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList.aspx> sowie in [3].

Literatur:

- Disertori M, Brignole M, Menozzi C, Raviele A, Rizzon P, et al. Management of patients with syncope referred urgently to general hospitals. *Europace* 2003; 5: 283–91.
- Benbadis SR, Chichkova R. Psychogenic pseudosyncope: an underestimated and provable diagnosis. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 106–10.
- Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631–71.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Wilhelm Grander
Abteilung für Innere Medizin/Kardiologie
LKH Hall in Tirol
A-6060 Hall, Milserstraße 10
E-Mail: wilhelm.grander@tilak.at

Echokardiographie aktuell: Mitralstenose – was wird von der Echokardiographie erwartet?

W. Weihs

Aus dem Echolabor des LKH Graz Süd-West, Standort West

A12833
Softlink

■ Anamnese

Eine 66-jährige Patientin wird zur weiteren Abklärung eines Mitralvitiums mit einer fraglichen hämodynamischen Wirksamkeit an die kardiologische Ambulanz überwiesen.

Subjektiv gibt die Patientin eine progressive Atemnot, zuletzt bereits beim Gehen in der Ebene (NYHA III), an. Es bestehen zahlreiche Begleiterkrankungen, wie ein systemischer Lupus erythematodes, eine chronische Polyarthritis und eine Leberzirrhose (Child-A bei Autoimmunhepatitis/primär biliärer Zirrhose-Overlap).

Der kardiale Auskultationsbefund ergibt eine rhythmische, normokarde Herzaktion mit einem Mitralöffnungston und einem 3/6-Holosystolikum mit Punctum maximum über der Herzspitze.

Im EKG zeigen sich ein Sinusrhythmus 83/min., ein Indifferentyp, ein P-mitrale sowie eine Rechtsverspätung.

■ Echokardiographie bei Mitralstenose (MS)

Im parasternalen Längsschnitt kommt das typische Bild einer rheumatischen MS zur Darstellung (Abb. 1). Sobald diese Diagnose gestellt wird, sollte die weitere echokardiographische Evaluierung folgende Informationen bringen:

Klappenmorphologie bei MS

Die rheumatische MS entsteht durch die Verschmelzung im Bereich der Kommissuren, während die Segel selbst beweglich bleiben. Dadurch entsteht das typische „doming“ der

Klappe (Abb. 1–3). Für die Beurteilung einer potenziellen perkutanen Valvuloplastie ist die Klappe hinsichtlich der Beweglichkeit der Segel, der Beeinträchtigung des subvalvulären Apparates (Sehnenfäden, Papillarmuskel), der Verdickung der Klappensegel und des Verkalkungsgrades zu beschreiben. Optional kann anhand dieser Ergebnisse der Wilkins-Score ermittelt werden, welcher im vorliegenden Fall 7 Punkte beträgt.

Schweregradbeurteilung der MS

Der Schweregrad wird anhand der Öffnungsfläche und der Gradienten beurteilt. Anhand der zweidimensionalen Planimetrie und der „pressure half time“ (PHT) errechnet sich eine Öffnungsfläche von 1,5 cm² – einer mittelgradigen Ste-

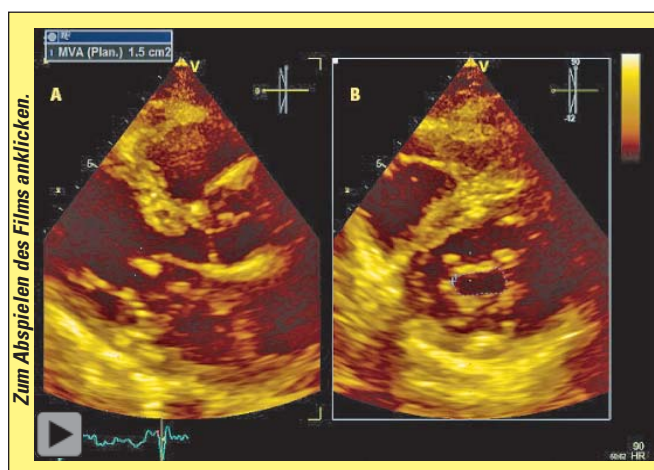


Abbildung 2: Biplane Darstellung der Mitralstenose im Längs- und Querschnitt. Die Mitralklappenöffnungsfläche (MVA) beträgt 1,5 cm².

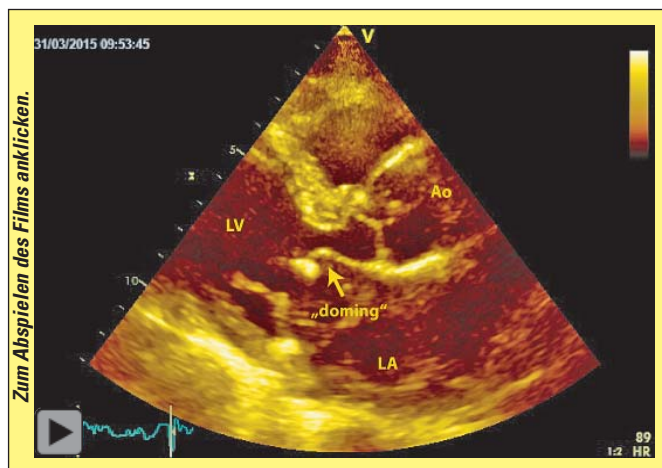


Abbildung 1: Parasternaler Längsschnitt: Typisches Bild einer rheumatischen Mitralstenose mit „doming“ der Klappensegel (Pfeil). (LV = linker Ventrikel; LA = linker Vorhof)

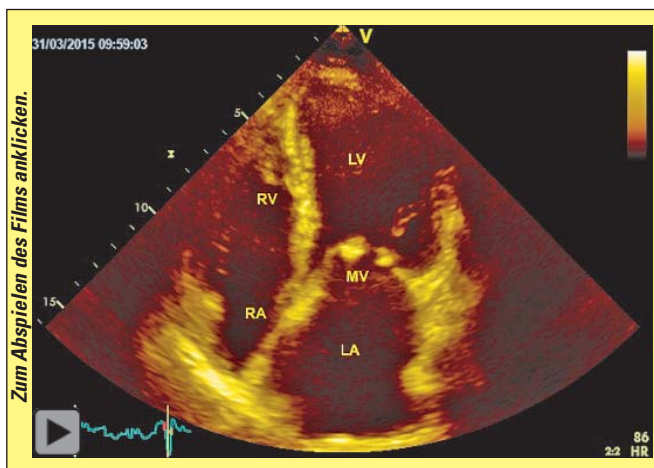


Abbildung 3: Apikaler Vierkammerblick. Typisches Bild einer rheumatischen Mitralstenose, hochgradig dilatierter linker Vorhof, gute systolische Linksventrikelfunktion. (LV = linker Ventrikel; LA = linker Vorhof; MV = Mitralklappe; RV = rechter Ventrikel; RA = rechter Vorhof)

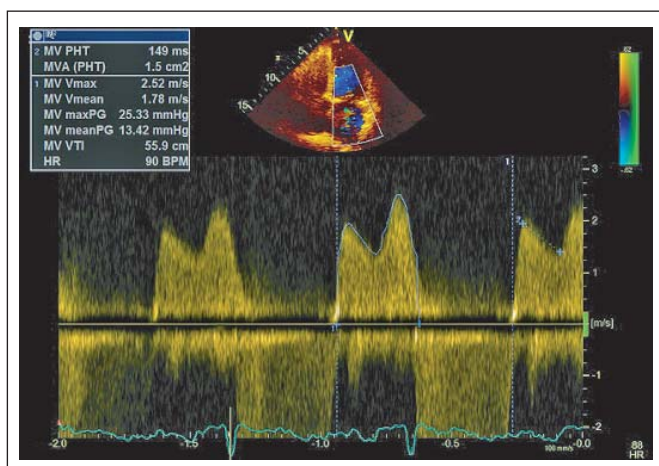


Abbildung 4: CW-Dopplersignal über der Mitralklappenöffnung. Die MVA beträgt anhand der „pressure half time“ (PHT) 1,5 cm². Deutlich erhöhte Gradienten ($P_{\max}$ 25 mmHg, P_{mean} 13 mmHg).

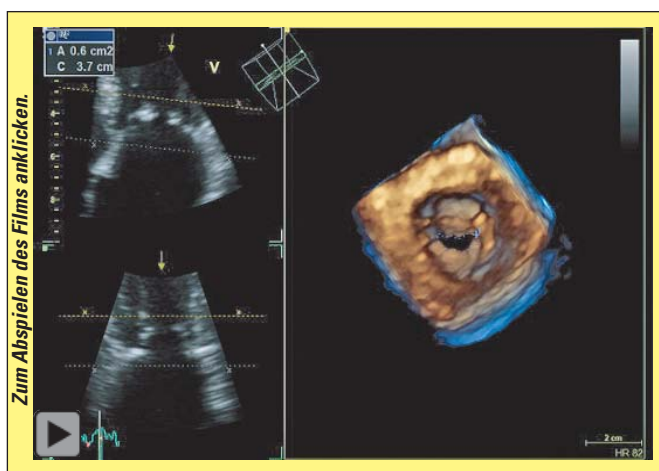


Abbildung 5: Dreidimensionale Darstellung der Mitralklappenöffnung (MVA) von apikal. Die maximale Öffnungsfläche (MVA) beträgt 0,6 cm².

nose entsprechend. Maximaler und mittlerer Gradient (25 bzw. 13 mmHg) entsprechen jedoch einer hochgradigen Stenose (Abb. 4). Auch bei exakter zweidimensionaler Darstellung der Mitralklappenöffnung im Querschnitt kann die wahre Öffnungsfläche außerhalb der Ebene liegen bzw. schräg getroffen werden. Daher ist die dreidimensionale Technik bei der Ermittlung der Mitralklappenöffnungsfläche überlegen und sollte (zumindest bei nicht-massiv verkalkten Klappen) bevorzugt werden. Im vorliegenden Fall zeigt sich, dass die maximale Öffnungsfläche im 3D-Echo mit 0,6 cm² deutlich < 1,0 cm² (= hochgradige MS) liegt (Abb. 5). In Zusammenschau aller Befunde kann daher von einer hochgradigen Mitralklappenstenose ausgegangen werden.

Mitralklappeninsuffizienz bei MS

Die Möglichkeit einer perkutanen Valvuloplastie ist durch eine (> leichtgradige) Mitralklappeninsuffizienz limitiert. Bei der Schweregradbeurteilung ist der (semi)quantitative Zugang der rein visuellen Beurteilung zu bevorzugen. Im aktuellen Fall errechnen sich anhand der PISA-Methode eine Regurgitationsfläche von 0,2 cm² sowie ein Regurgitationsvolumen von 35–40 ml, beides einer gering- bis mittelgradigen Mitralklappeninsuffizienz entsprechend (Abb. 6).

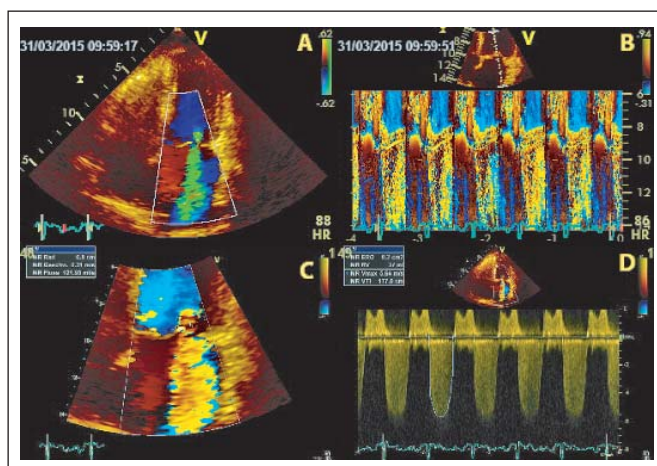


Abbildung 6: (a): Darstellung der Mitralklappeninsuffizienz in der Übersicht; (b): Im M-Mode holosystolische Insuffizienz bei gleichbleibendem PISA-Radius; (c): Messung des PISA-Radius im Zoom; (d): Berechnung der Regurgitationsfläche (ERO) und des Regurgitationsvolumens (RV) anhand des CW-Dopplersignals.

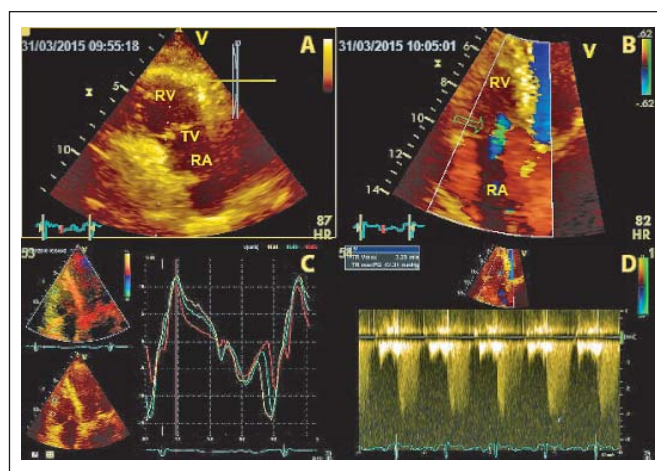


Abbildung 7: (a): Beurteilung der Trikuspidalklappe mit etwas verdickten Klappenrändern; (b): Darstellung der geringgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz (TR) im modifizierten Vierkammerblick; (c): Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion mittels TDI; (d): Abschätzen des pulmonalarteriellen Drucks anhand des CW-Dopplersignals (TR).

Rechter Ventrikel und Trikuspidalklappe bei MS

Durch die pulmonale Hypertonie bei hämodynamisch relevanter MS wird der rechte Ventrikel einer Druckbelastung ausgesetzt und kann im fortgeschrittenen Stadium in seiner Kontraktilität eingeschränkt sein. Die Beurteilung kann visuell, anhand der TAPSE oder mittels Tissue Doppler/Speckletracking erfolgen (Abb. 7c). Die Trikuspidalklappe ist geringfügig verdickt, am ehesten infolge einer Beteiligung am rheumatischen Prozess, jedoch nicht stenosiert (Abb. 7a). Es liegt eine geringfügige Trikuspidalklappeninsuffizienz vor (Abb. 7b). Anhand der Geschwindigkeit errechnet sich ein geschätzter systolischer Pulmonalarteriendruck von 50–55 mmHg (Abb. 7d).

Die linksventrikuläre Funktion ist normal und die Aortenklappe weist keine wesentlichen Pathologien auf.

Verlauf

Bei der Patientin besteht die Indikation für eine Klappenintervention. Seitens der Klappenmorphologie (Wilkins-Score 7) wäre eine perkutane Valvuloplastie möglich. Die Mitralklappeninsuffizienz spricht jedoch für einen Klappenersatz. Es sind noch eine transösophageale Echokardiographie, auch zum Aus-

schluss linksatrialer Thromben, sowie eine Koronarangiographie geplant.

■ Kommentar

Die Beurteilung der rheumatischen MS ist eindeutig eine Domäne der Echokardiographie. Der Herzkatheter dient heute lediglich der Darstellung der Koronararterien. Daher ist eine exakte echokardiographische Beurteilung der Klappenmorphologie, des Stenosegrades, einer etwaigen Mitralinsuffizienz, der Trikuspidalklappe und der rechtsventrikulären Funktion

notwendig. Nach der Untersuchung sollten einerseits die Indikation zur Intervention und andererseits die Methode (perkutane Valvuloplastie vs. Klappenersatz) feststehen.

Korrespondenzadresse:

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

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A12833 oder mittels Eingabe von A12833 in ein Suchfeld auf www.kup.at (Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Atorvalan®

Atorvastatin

Referenzprodukt: Sortis®



- Unverwechselbares Markengenerikum
- Laktosefrei
- Zuckerfrei
- Teilbar: 
20 mg | 40 mg | 80 mg

Fachkurzinformation siehe Seite 154

EKG-Beispiel: Linksherzhypertrophie-Kriterien im EKG

T. Michalski¹, G. Schuler², W. Seiringer², F. Krempel²

Aus der ¹Orthomedplus Salzburg und dem ²Dialyse-Ambulatorium Maxglan, Salzburg

Die Linksherzhypertrophie-Kriterien des EKGs sind zwar unspezifisch, aber in vielen Fällen können sie deutliche Hinweise auf die Verdachtsdiagnose Hypertrophie geben.

Man unterscheidet den Sokolow-Index (Summe der Amplituden $SV_1 + RV_5 > 3,5$ mV) und den Lewis-Index ($RI + S_{III} - R_{III} - SI > 1,6$ mV).

In unserem EKG-Beispiel sehen wir eine 37-jährige Dialysepatientin mit einer malignen Hypertonie mit Endorganschäden und einer gesicherten konzentrischen Linksherzhypertrophie. Der Sokolow-Index beträgt hier mindestens 3,7 mV. Zu-

sätzlich bestehen noch unspezifische T-Negativierungen in den Ableitungen I, aVL und V5–6, die typisch für die Linksherzhypertrophie sind. Ohne weiterführende Diagnostik – wie eine Echokardiographie – ist dieser Index jedoch wertlos.

Korrespondenzadresse:

Dr. Thomas Michalski

Orthomedplus Zentrum für Orthopädie und Medizin

A-5020 Salzburg, Rainerstraße 9

E-Mail: t.michalski@orthomedplus.at

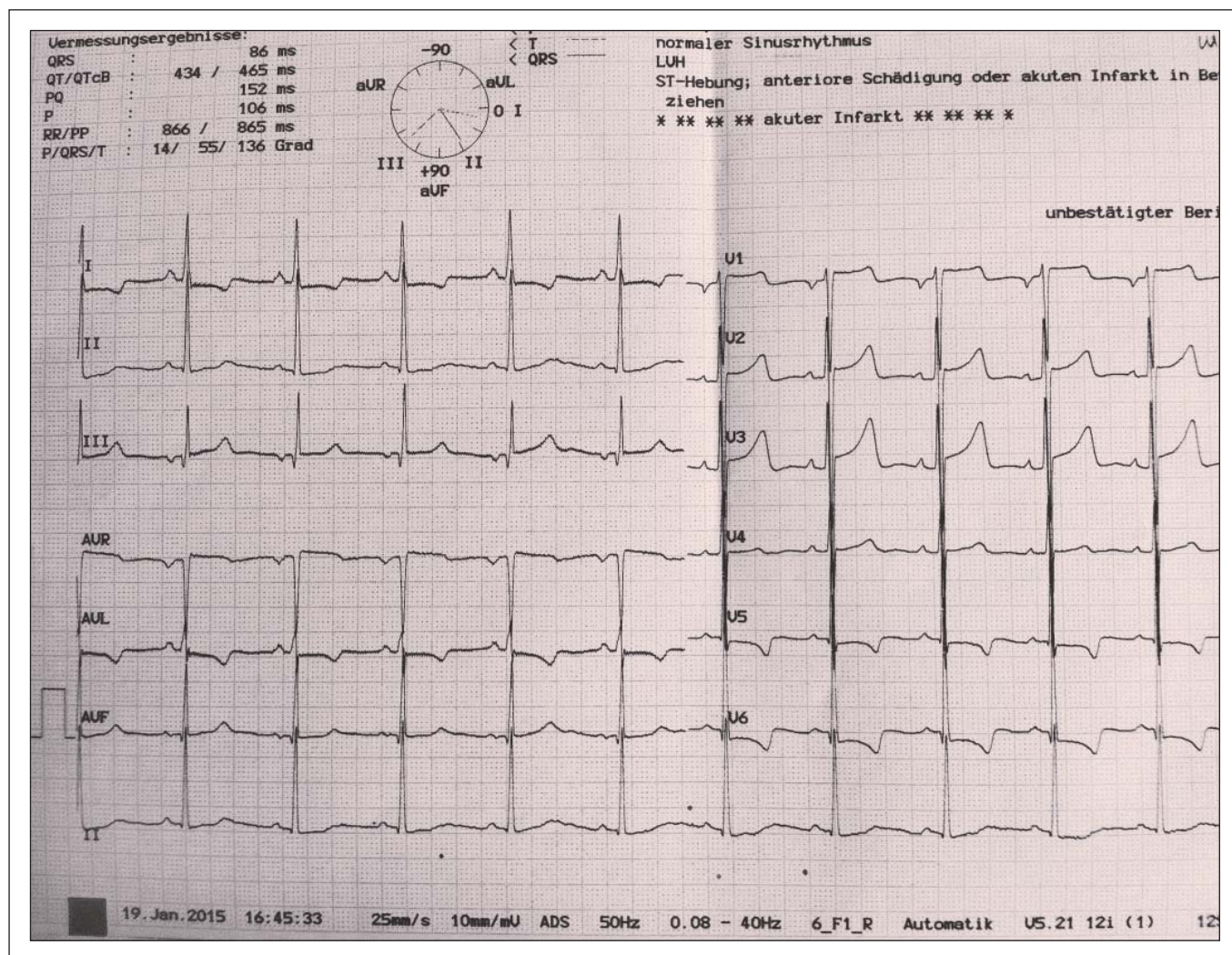


Abbildung 1: EKG. Normfrequenter Sinusrhythmus, gewaltige, die Brustwandableitungen überlappende R- und S-Amplituden. Zusätzliche T-Negativierung in I, aVL, V5–6.

Acute Cardiovascular Care



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC

Top Story: The ACCOAST Trial* Is it time to reconsider pretreatment with P2Y12 receptor inhibitors in NSTEMI-ACS?

Jean-Philippe Collet, MD, PhD

Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

Initiation of P2Y12 inhibitors soon after the diagnosis of NSTEMI-ACS has been recommended for many years and was derived from pivotal clinical studies validating the efficacy of clopidogrel therapy, a pro-drug with a slow onset of action [1, 2].

The concept of pretreatment has been first revisited by the meta-analysis of Bellemain et al showing no survival benefit for clopidogrel pretreatment in 37,000 patients undergoing PCI but a slight excess of major bleeding and little impact on ischemic outcomes [3]. A randomized comparison of pretreatment with prasugrel compared with initiation after diagnostic angiography, but before PCI, has demonstrated no reduction in key ischemic events at 7 days [4]. The question is now whether time has come to change the guidelines and our clinical practice.

The ACCOAST study compared pre-treatment with prasugrel 30 mg and a further 30 mg prior to PCI with a regimen of prasugrel 60 mg prior to PCI after diagnostic angiography among 4033 patients with NSTEMI.

By 7 days, patients randomized to the pretreatment arm experienced no reduction in the risk of cardiovascular death, recurrent myocardial infarction, stroke, urgent revascularization and bailout use of glycoprotein IIb/IIIa inhibition (hazard ratio 1.02, 95% CI: 0.84–1.25, $p = 0.81$), with no benefits emerging by 30 days.

However, bleeding events using the TIMI major bleeding criteria, were significantly increased among patients randomized to the pretreatment arm by 7 days (pretreatment 2.6% versus no-pretreatment: 1.4%, hazard ratio: 1.90, 95% CI: 1.19–3.02, $p = 0.006$).

In particular, there were significantly more major and life-threatening bleeding complications not related to coronary artery bypass graft (CABG) surgery in the pretreatment group.

ACCOAST randomized patients of the real life of whom 20% had a GRACE score of 140 or more and who had angiography

within a median time delay from symptom onset of 12 hours. Practical impacts are therefore of importance. First, the use of new P2Y12 inhibitors in NSTEMI-ACS may be postponed to the time of the decision about PCI, to avoid overtreatment in patients who may need CABG surgery or medical treatment who do not need such high platelet inhibition. Second, can the ACCOAST results be applied to other P2Y12 inhibitors, such as clopidogrel and ticagrelor? The negative study results for prasugrel pretreatment raised a general question on the benefits achieved by pretreatment with new oral platelet inhibitors, even if there is a single and successful study with ticagrelor whereby treatment was given systematically as pretreatment [5].

Conclusion

A realistic and pragmatic approach would be to make the decision to initiate P2Y12 receptor inhibitor prior to defining the revascularization strategy according to the intended agent and expected delay to obtaining angiography. In patients with a short delay (< 24–48 hours) from admission to angiography, pretreatment should be avoided; in patients with a delay from admission to angiography of > 48 hours, pretreatment with either clopidogrel (on the basis of old data) or ticagrelor (without data) may be considered.

References:

1. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, et al. Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–33.
2. Steinhubl SR, Berger S, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, et al, for the Credo Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 288: 2411–8.
3. Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, Cucherat M, Beygui F, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 2507–16.
4. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, et al, the ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2013; 369: 999–1010.
5. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.

Correspondence:

Jean-Philippe Collet, MD, PhD
Département de Cardiologie Médicale
Hôpital Pitié-Salpêtrière
F-75013 Paris
47–83 boulevard de l'Hôpital
e-mail: jean-philippe.collet@psl.aphp.fr

* Nachdruck aus <http://www.escardio.org/COMMUNITIES/ACCA/PUBLICATIONS/TOP-STORIES/Pages/ACCOAST-trial.aspx?hit=acca-news> (zuletzt gesehen 26.3.2015) – Newsletter #1 (February) 2014, ACCA Newsletter der European Society of Cardiology, TOP STORY; mit freundlicher Genehmigung von E. Delaveau, ACCA Administrator der ESC.

Aktuelles: Gesunder Schlaf gegen Bluthochdruck

H. Leitner

■ Einleitung

Klinische Studien haben gezeigt, dass Veränderungen des Blutdrucks über den Tag das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen. So weisen Patienten ohne die physiologische nächtliche Blutdruckabsenkung, sogenannte Non-Dippers, im Vergleich zu Dippers ein signifikant höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf [1, 2]. Eine wesentliche Rolle in der Regulation des zirkadianen Rhythmus, insbesondere des Schlafs, spielt Melatonin, das darüber hinaus den Tonus der glatten Gefäßmuskulatur moduliert und hämodynamische Effekte induziert [3]. So konnte gezeigt werden, dass bei Non-Dippers, aber auch bei unter Schlaflosigkeit leidenden Patienten die Melatoninproduktion herabgesetzt ist [4, 5].

■ Vielversprechende Pilotstudie

In einer Pilotstudie wurde untersucht, ob sich die Wiederherstellung eines physiologischen zirkadianen Rhythmus mit Melatonin bei Patienten mit essenzieller Hypertonie in einer Senkung des nächtlichen Blutdrucks auswirkt [4]. Dabei zeigte sich, dass die tägliche Einnahme von 2,5 mg Melatonin retard über 3 Wochen den systolischen und diastolischen Blutdruck während des Schlafs um 6, respektive 4 mmHg senkt. Die Tag-Nacht-Amplituden wurden um 15 bzw. 25 % erhöht. Neben der nächtlichen Blutdrucksenkung führte die Einnahme von Melatonin retard zu einer signifikanten Verbesserung des Schlafs, wobei diese unabhängig voneinander waren. Die Autoren schlossen aus diesen Daten, dass die Unterstützung

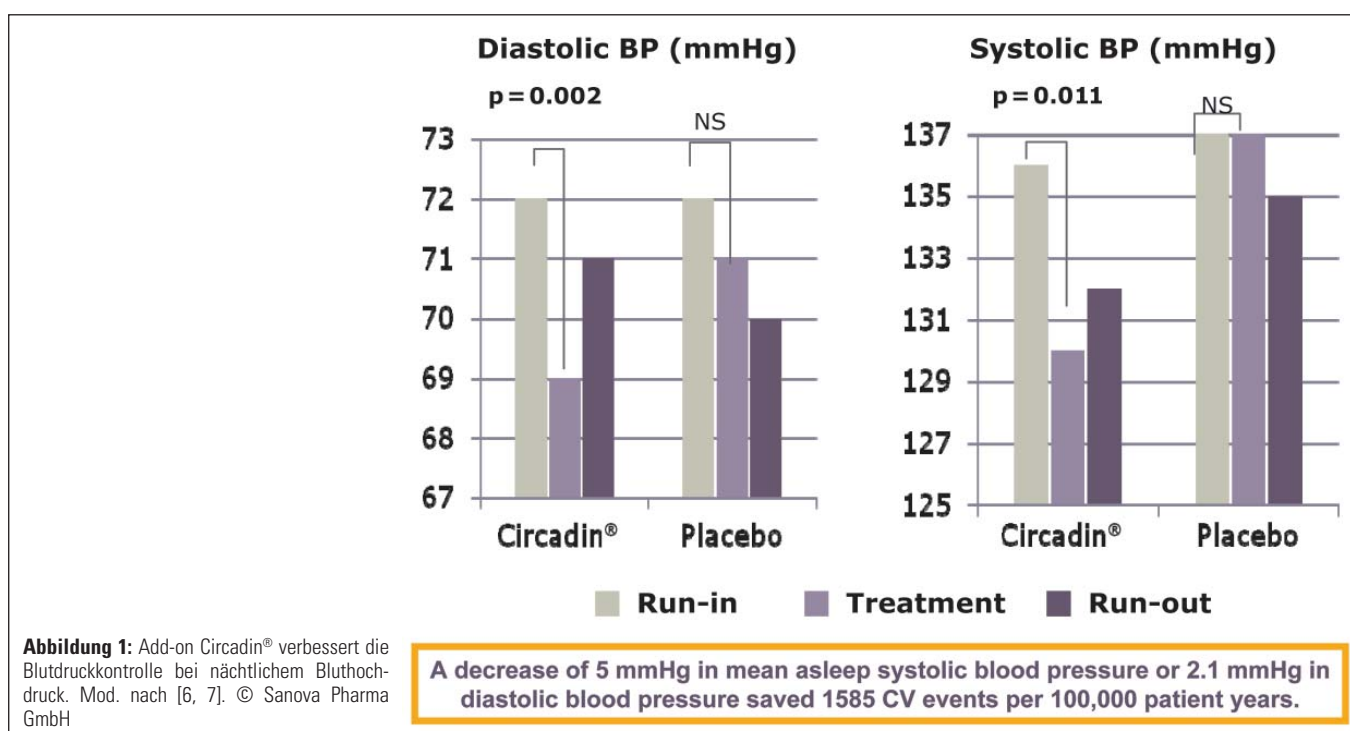
der zirkadianen Schrittmacherfunktion mittels Melatonin eine wirksame Ergänzung der Behandlung der essenziellen Hypertonie sein könnte.

■ Wiederherstellung des biologischen Blutdruck-Rhythmus

In einer weiteren Studie wurde die Wirkung von retardiertem Melatonin 2 mg (z. B. enthalten in Circadin®) auf den nächtlichen Blutdruck an Patienten untersucht, die trotz antihypertensiver Therapie unter nächtlicher Hypertonie (nächtlicher mittlerer systolischer Blutdruck > 125 mmHg) litten [6]. Während der 4-wöchigen aktiven Behandlungsphase erhielten die Studienteilnehmer Melatonin retard 2 mg oder Placebo 2 Stunden vor dem Zubettgehen. Die Wirkung wurde mittels 24-Stunden-Blutdruckmonitoring evaluiert. Dabei zeigte sich unter Melatonin retard eine signifikante Reduktion des nächtlichen Blutdrucks von 136 auf 130 mmHg systolisch und von 72 auf 69 mmHg diastolisch (Abb. 1). Der größte Effekt war dabei zwischen 2 und 5 Uhr morgens zu beobachten. In der Placebo-Gruppe war keinerlei Wirkung nachweisbar.

■ Die Retardierung macht's

2011 wurde eine Meta-Analyse publiziert, in die die Ergebnisse von 7 Studien eingingen, in denen die Wirkung von retardiertem und nicht-retardiertem Melatonin auf den nächtlichen Blutdruck untersucht worden waren [8]. Es lagen die Daten



von insgesamt 221 Patienten vor. Die Auswertung des gesamten Datensatzes hat gezeigt, dass Melatonin im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Effekt auf den nächtlichen Blutdruck hat. Die Subgruppenanalyse ergab jedoch, dass unter retardiertem Melatonin der nächtliche systolische Blutdruck signifikant gesenkt werden konnte ($-6,1$ mmHg; 95%-CI: $-10,7$ bis $-1,5$; $p = 0,009$). Auch beim nächtlichen diastolischen Blutdruck war unter Melatonin retard eine signifikante Reduktion zu beobachten ($-3,5$ mmHg; 95%-CI: $-6,1$ bis $-0,9$; $p = 0,009$). Nicht-retardiertes Melatonin hatte keinen Effekt.

Weder in dieser Meta-Analyse noch in einer Post-hoc-Analyse der Daten von Patienten mit antihypertensiver Therapie und retardiertem Melatonin wegen Schlafstörungen [9] konnte hinsichtlich der Sicherheit ein Unterschied zu Placebo beobachtet werden. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet demnach, dass retardiertes Melatonin als Add-on zu einer antihypertensiven Therapie die physiologische nächtliche Blutdruckabsenkung positiv unterstützt, während nicht-retardiertes Melatonin diesbezüglich unwirksam ist.

Literatur:

1. Palatini P, et al. Clinical relevance of night-time blood pressure and of daytime blood pressure variability. Arch Intern Med 1992; 152: 1855–60.
2. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. Circulation 1990; 81: 700–2.
3. Mahle CD, et al. Melatonin modulates vascular smooth muscle tone. J Biol Rhythms 1997; 12: 690–6.
4. Scheer FA, et al. Daily nighttime melatonin reduces blood pressure in male patients with essential hypertension. Hypertension 2004; 43: 192–7.
5. Jonas M, et al. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. Blood Press 2003; 12: 19–24.
6. Grossman E, et al. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. Am J Med 2006; 119: 898–902.
7. Hermida RC, et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. Chronobiol Int 2010; 27: 1629–51.
8. Grossman E, et al. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials. Vasc Health Risk Manag 2011; 7: 577–84.
9. Lemoine P, et al. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials. Integr Blood Press Control 2012; 5: 9–17.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 145

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.
BEZEICHNUNG: Vastarel® 35 mg – Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidindihydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE:** Tabletten-Kern: Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tabletten-Überzug: Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg sollte nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht. Ältere Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). **WARNHINWEISE*:** Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina-Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spitalweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina-Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN*:** **SCHWANGERSCHAFT*:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT*:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT*:** **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN*:** Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. Selten: Palpationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. Nicht bekannt: Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-Legs-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG*:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN*:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel; ATC-Code: C01EB15. **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS*:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20/5, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 – 0, Fax: 01 524 39 99 – 9, E-Mail: office@at.netgrs.com **REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT*:** Rezept- und apothekenpflichtig.

* Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Schwangerschaft und Stillzeit, Fertilität, Nebenwirkungen, Überdosierung sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.
Stand März 2015

Aktuelles: Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz – Die Rolle von Amiodaron

D. Scherr, J Kardiologie 2015; 22 (Suppl A, Forum Rhythmologie): 8–11

Zusammengefasst von H. Baminger

■ Einleitung

Die Prävalenz des Vorhofflimmerns (VHF) liegt in den westlichen Industrienationen derzeit bei 1,5–2 %. In Österreich leiden schätzungsweise 120.000–180.000 Patienten an VHF.

Paroxysmales VHF endet von allein, üblicherweise innerhalb von 48 Stunden. Danach ist die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Konversion gering und eine orale Antikoagulation sollte erwogen werden. Persistierendes VHF liegt vor, wenn eine VHF-Episode entweder länger als 7 Tage dauert oder mittels Medikamenten oder elektrischer Kardioversion aktiv beendet wird. Permanentes VHF liegt vor, wenn VHF durch den Patienten (und den Arzt) akzeptiert wird.

In den Jahren 2010 bzw. 2012 wurden von der ESC die neuesten VHF-Guidelines publiziert [1, 2]. Im vorliegenden Beitrag wird vor allem die Rolle des Antiarrhythmikums Amiodaron in der Therapie von Patienten mit VHF und Herzinsuffizienz (HI) im Rahmen dieser Guidelines beleuchtet. **Konkrete Empfehlungen den Einsatz von Amiodaron betreffend (hinsichtlich Klasse und Evidenzgrad dargestellt [siehe Tab. 1 in der Originalpublikation]), die sich aus den ESC-Guidelines ergeben, sind hervorgehoben.**

■ Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz

VHF und HI sind kardiale Erkrankungen mit jeweils eigenständigen prognostischen Implikationen und beeinflussen sich zudem gegenseitig [3]. HI ist einer der stärksten Risikofaktoren für das Auftreten von VHF [4]. Auch VHF kann, vor allem bei tachykarder Überleitung, eine HI nach sich ziehen oder eine bereits bestehende HI verstärken. Die akute Behandlung von VHF sollte sich, gerade bei Patienten mit HI, auf die Besserung von Symptomen und das Abschätzen des VHF-assoziierten Risikos konzentrieren [1, 2].

■ Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle

Eine Frequenz-regulierende Behandlung ist bei den meisten Patienten mit VHF notwendig, außer die Herzfrequenz während VHF ist bereits niedrig. Permanentes VHF wird immer mittels Frequenzregulierung behandelt. Paroxysmales VHF wird oft mittels Rhythmuserhalt therapiert, besonders wenn es symptomatisch ist und keine oder nur eine leichte HI vorliegt.

■ Frequenzkontrolle bei VHF und HI

Bei VHF besteht eine über das spezifische Reizleitungssystem auf die Ventrikel übergeleitete chaotische und hochfrequente atriale Aktivierung. Die einzige Möglichkeit zur Senkung

der Kammerfrequenz besteht in der negativ chronotropen Beeinflussung des AV-Knotens. Diese kann bei Patienten mit HI und VHF einerseits durch Betablocker (BB) (wichtigstes Instrument in dieser Patientengruppe; Klasse I, Evidenzgrad A), andererseits durch Digitalis und Amiodaron erfolgen. **Wenn durch eine Kombination von BB und Digitalis nicht das Auslangen gefunden oder eine höhere BB-Dosis hämodynamisch nicht toleriert wird, kann auf eine Amiodaron-Therapie zur Frequenzkontrolle zurückgegriffen werden (Klasse IIb, Evidenzgrad C) [1].** Verschlechtert sich die HI und bleibt die Frequenzkontrolle ineffektiv, müssen nicht-pharmakologische Maßnahmen (AV-Knoten-Ablation und gleichzeitige permanente Schrittmacherimplantation) überlegt werden (Klasse IIa, Evidenzgrad B).

Eine weitere, wichtige Indikation für die Frequenz-regulierende Therapie mit Amiodaron bei VHF besteht bei hämodynamisch kompromittierten Patienten bei akuter HI und tachykardem VHF. Amiodaron i. v. kann hier zur raschen Senkung der Ventrikelfrequenz eingesetzt werden (Klasse I, Evidenzgrad B).

■ Rhythmuskontrolle mit Antiarrhythmika

Die Basis der Rhythmuskontrolle ist bei VHF-Patienten die Therapie der Grunderkrankung. Daher sollte bei Patienten mit HI und VHF zunächst die neurohumorale Therapie optimiert werden. Als wichtigster Bestandteil ist hier die BB-Therapie zu nennen, wobei auch eine hoch dosierte BB-Therapie nur bei 30 % der herzgesunden Patienten langfristig in der Lage ist, VHF zu verhindern. Daher müssen BB oft mit antiarrhythmischen Substanzen kombiniert werden. Antiarrhythmika der Klasse I sind bei Patienten mit HI kontraindiziert, daher muss auf Klasse-III-Antiarrhythmika (im Wesentlichen Amiodaron) zurückgegriffen werden.

Im Rahmen von VHF kann Amiodaron als einziges Antiarrhythmikum auch generell bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung eingesetzt werden (Klasse I, Evidenzgrad C). Bei fortgeschrittener (NYHA-Klasse III oder IV) bzw. instabiler HI ist Amiodaron überhaupt das einzig mögliche Antiarrhythmikum in der Therapie von VHF (Klasse I, Evidenzgrad A).

In der CHF-STAT-Studie [5] zeigte sich, dass bei Patienten mit HI und VHF unter Amiodaron eine signifikant höhere Konversionsrate in den Sinusrhythmus (SR) und eine reduzierte VHF-Rezidivrate auftritt. Eine rezente Meta-Analyse der AF-FIRM- und der AF-CHF-Studie ergab, dass die Rate des SR-Erhalts bei Patienten mit VHF unter Amiodaron nach 5 Jahren bei 45 % liegt und diese Erfolgsrate durch das Vorliegen einer systolischen HI nicht negativ beeinflusst wird [6].

Amiodaron ist zwar die stärkste Substanz zur VHF-Verhinderung, kann in Kombination mit BB aber zur Sinusbradykardie führen und weist außerdem eine signifikante extrakardiale Toxizität auf. Jährlich müssen > 20 % der mit Amiodaron behandelten Patienten dieses wegen Fotosensitivität, Corneaablagerungen, Hepatotoxizität, Lungenfibrosen oder Schilddrüsenfunktionsstörungen absetzen.

Eine weitere Rhythmus-erhaltende Therapieindikation für Amiodaron bei VHF besteht bei HI-Patienten, die in den SR kardiovertiert werden sollen. Hier kann Amiodaron entweder *per se* zur Kardioversion eingesetzt oder aber durch vorherige Gabe bzw. Aufsättigung mit Amiodaron die Erfolgsrate einer elektrischen Kardioversion gesteigert werden (Klasse IIa, Evidenzgrad B).

■ Zusammenfassung

Bei Patienten mit VHF und HI ist meist die Frequenzkontrolle die Therapie der Wahl des VHF. Besonders bei ausgeprägter Symptomatik durch VHF, Zunahme der HI durch das VHF oder bei Vorliegen einer Tachykardiomyopathie kann der Versuch der Rhythmisierung angestrebt werden. In diesem Fall ist Amiodaron bei HI-Patienten das Antiarrhythmikum der Wahl zur Rezidivprophylaxe. Auch bei einer Frequenzkontrolle ist Amiodaron als Second-line-Therapie bei HI-Patienten eine

Option. Zuletzt ist Amiodaron eine medikamentöse Therapieoption im Rahmen der akuten Rhythmuskontrolle (Kardioversion) als auch im Rahmen der akuten Frequenzkontrolle (tachykardes VHF) bei HI-Patienten.

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. *Europace* 2012; 14: 1385–413.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 399–410.
4. Darby AE, Dimarco JP. Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. *Circulation* 2012; 125: 945–57.
5. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, 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). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2574–9.
6. Cadrin-Tourigny J, Wyse DG, Roy D et al. Efficacy of amiodarone in patients with atrial fibrillation with and without left ventricular dysfunction: a pooled analysis of AFFIRM and AF-CHF trials. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 1306–13.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminge

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Sedacoron® 50 mg/ml – Injektionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält das Äquivalent von 150 mg Amiodaronhydrochlorid. 1 ml enthält 50 mg Amiodaronhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Eine Ampulle mit 3 ml enthält 60,6 mg Benzylalkohol. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiarrhythmikum der Klasse III. **ATC-Code:** C01B D01. **Anwendungsgebiete:** Sedacoron ist für die Prophylaxe und Behandlung schwerwiegender Herzrhythmusstörungen indiziert, wenn andere Behandlungen nicht wirksam oder kontraindiziert sind: – Vorhofflimmern wie Vorhofflimmern oder Vorhofflattern; – AV-Knoten-Arrhythmien und AV-Reentry-Tachykardien, z. B. im Rahmen eines Wolff-Parkinson-White-Syndroms; – Lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich persistierende oder nicht persistierende ventrikuläre Tachykardien oder Episoden von Kammerflimmern. Sedacoron wird bei Patienten verwendet, bei denen ein schnelles Ansprechen auf die Behandlung erwünscht oder eine orale Verabreichung nicht möglich ist. **Gegenanzeigen:** – Sinusbradykardie, sinoatrialer Block (Risiko eines Sinusstillstands); – Sick-Sinus-Syndrom bei Patienten ohne Schrittmacher. – AV-Block zweiten oder dritten Grades bei Patienten ohne Schrittmacher. In diesen Fällen darf Amiodaron in Spezialabteilungen und nur in Verbindung mit einem Schrittmacher injiziert werden. – Schilddrüsenfunktionsstörungen; – Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern; – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Polysorbat 80 (E433), Benzylalkohol, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A., 2705-906 Terrugem SNT. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Oktober 2014. **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 instabilen Tachykardien: – höhergradige komplexe ventrikuläre Extrasystolen; – rezidivierende Kammerflimmern; – 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 sinuaurikuläre und nodale 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. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** März 2014. **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.**

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Baminger

■ Treatment of stable angina in Ukraine: CLASSICA study.

Nesukay EG. Ukr J Cardiol 2014; 2: 43–7.

Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in vielen Ländern die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mittleren Alters sowie bei älteren Personen und eine der bedeutendsten medizinischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts [1]. Die ischämische Herzkrankheit (IHD) ist die prävalenteste von ihnen. Trotz bemerkenswerter Fortschritte in der Behandlung der stabilen Angina pectoris, inklusive Präventionstherapien, pharmakologischen Wirkstoffen und Revaskularisation in den vergangenen 20 Jahren, persistieren die Symptome in der Mehrzahl der Patienten mit einem hohen bis sehr hohen Komplikationsrisiko.

In den vergangenen Jahren haben einige Studien, wie z. B. die COURAGE-Studie, die eine Kombination aus perkutaner koronarer Intervention (PCI) plus optimaler medikamentöser Therapie (OMT) einer nur OMT-Behandlung gegenüberstellte und die den positiven Einfluss von interventionellen Prozeduren auf die Prognose einer stabilen IHD nicht bestätigte [2], die weit verbreitete Vorstellung zunichte gemacht, dass eine Intervention bei symptomatisch stabiler IHD den Patienten behandelt und Leben rettet.

Bei IHD-Patienten ist das erste Ziel die Eliminierung der Angina-pectoris-Symptome. Laut epidemiologischen Studien verbleiben einige Patienten trotz OMT und fallweiser Anwendung revaskularisierender Prozeduren symptomatisch mit einer dramatischen Reduktion der Lebensqualität [3].

In jüngster Vergangenheit hat das bessere Verständnis der Rolle des myokardialen Energiemetabolismus in der Pathogene-

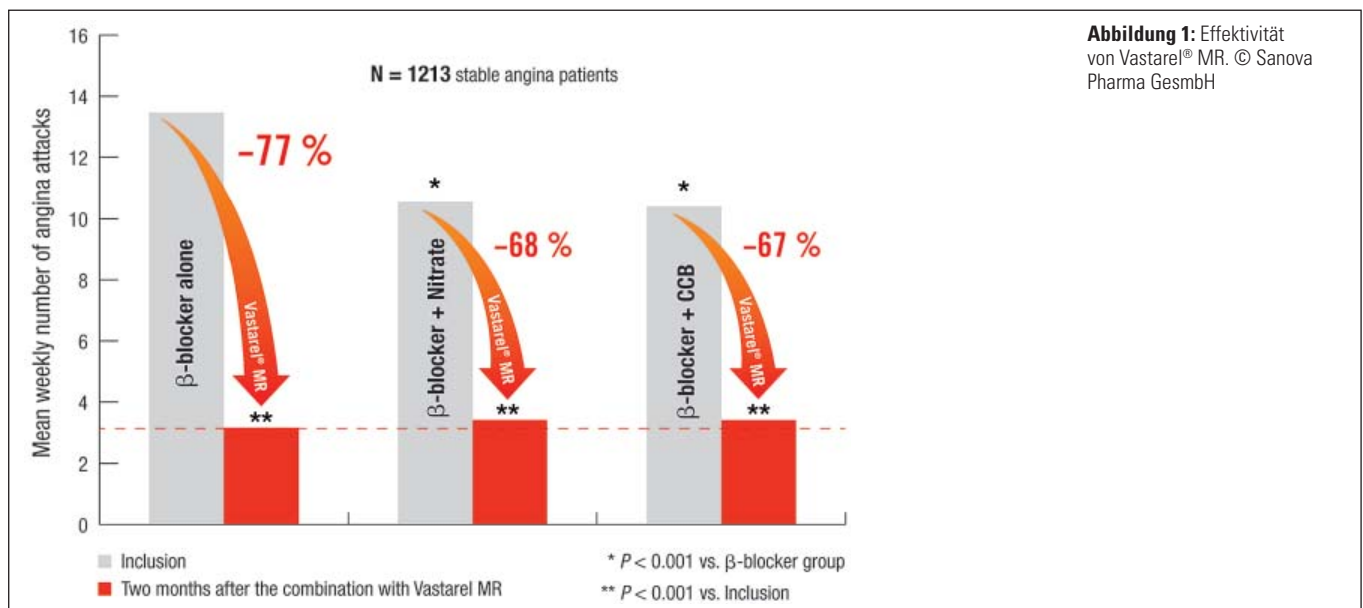
se der myokardialen Ischämie die Basis für neue Zugänge zur Behandlung gelegt. Das Ziel der metabolischen Therapie ist die Verbesserung des Energiemetabolismus der Kardiomyozyten durch die Optimierung der Bildung und des Transfers der Energie ohne direkten Einfluss auf den koronaren Blutfluss, die Herzfrequenz oder Vor- und Nachlast [4, 5].

Das Ziel der vorliegenden CLASSICA-Studie war die Ermittlung der optimalen Kombination antianginöser Medikation zur Reduktion von Angina-pectoris-Attacken bei stabilen Angina-pectoris-Patienten.

Material und Methode

Die prospektive Studie untersuchte 1213 ambulante, stabile Angina-pectoris-Patienten, welche mit antianginösen Medikamenten, darunter Betablocker (BB) (in 82 % der Fälle), langwirksame Nitrate (LAN) (57 %) sowie Kalziumkanalblocker (CCB) (25 %) behandelt wurden. 91 % der Patienten erhielten eine Kombination von antianginösen Medikationen: 31 % von ihnen hatten eine Kombination aus 4 antianginösen Agenzien; 10,4 % der Patienten hatten sich einer perkutanen koronaren Angioplastie (PTCA) unterzogen und 9,9 % einer koronaren Bypass-Operation. Trotz dieser Behandlungen hatten 54 % der Patienten pro Woche 3–6 Angina-pectoris-Attacken, 33 % der Patienten hatten pro Woche > 6 Attacken.

Entsprechend der beschriebenen antianginösen Therapie wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt: (a) nur BB (n = 400), (b) BB + LAN (n = 691) und (c) BB + CCB (n = 122). Die Therapie blieb zunächst einen Monat unverändert, danach erhielten die Patienten zusätzlich für zwei Monate Trimetazidin 35 mg 2× tägl. Ein bzw. zwei Monate nach der Inklusion wurde eine klinische Untersuchung mit Blutdruck- und Puls-messung, Assessment der Angina-pectoris-Attacken und Anzahl der Dosen von kurzwirksamen Nitraten durchgeführt.



Ergebnisse und Konklusion

Die Datenanalyse zeigt einen Monat nach der Inklusion einen Rückgang der wöchentlichen Angina-pectoris-Attacken um 44 % und einen weiteren signifikanten Rückgang nach zweimonatiger Behandlung von $6,4 \pm 0,1$ auf $1,9 \pm 0,1$ Attacken pro Woche ($p < 0,001$).

Die zusätzliche Gabe von Trimetazidin zur Background-Therapie führte in allen Patienten-Gruppen zu einer signifikanten Reduktion der wöchentlichen Angina-pectoris-Attacken und des Verbrauchs von kurzwirksamen Nitraten bei Patienten mit persistierenden Angina-pectoris-Attacken, welche mit BB oder ihrer Kombination mit LAN bzw. CCB behandelt wurden (Abb. 1). Die kombinierte Behandlung von BB mit LAN oder CCB führte im Vergleich zu Patienten mit BB und Trimetazidin zu keiner zusätzlichen Reduktion der wöchentlichen Angina-pectoris-Attacken.

Da Trimetazidin keine hämodynamischen Auswirkungen hat und keine Wechselwirkungen bekannt sind [6], kann Trimetazidin in Kombination zur Behandlung stabiler Angina pectoris angewendet werden und erzielt dabei antianginöse und antiischämische Wirksamkeit in symptomatischen Patienten.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt.at

Literatur:

1. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006; 27: 1610–9.

2. Tommaso CL. One year perspective on COURAGE. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 426–9.

3. Gielen S, Sandri M, Schuler G, Teupser D. Risk factor management: antiatherogenic therapies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16 (Suppl 2): S29–S36.

4. Amosova EN. Metabolic therapy of myocardial disorders caused by ischemia: new approach to treatment of coronary heart disease and cardiac failure. *Ukr J Cardiol* 2000; 4: 86–92.

5. Voronkov LP. Trimetazidine upon chronic coronarogenic cardiac failure: the time has come? *Ukr J Cardiol* 2007; 2: 8–20.

6. Fachinformation Vastarel® MR. Stand: 03/2015.

Kommentar des Experten

Trimetazidin ist seit vielen Jahren nach der primären Gabe von ASS und Statinen sowie Substanzen zur Plaquestabilisierung (ACE-Hemmer/AT1-Blocker, Betablocker) für die 3. Stufe der antianginösen Behandlung der stabilen KHK zugelassen.

Die vorliegenden Daten aus der Ukraine stehen in Einklang mit früheren Studien und Meta-Analysen, die eine Zunahme der ischämiefreien Belastbarkeit von Patientinnen und Patienten mit Koronarstenosen dokumentierten.

Trimetazidin wirkt metabolisch ohne hämodynamische Effekte wie z. B. bedingt durch Vasodilatation (Dihydropyridin-Kalziumantagonisten, Nicorandil, Ranolazin etc.) und/oder Frequenzsenkung (Betablocker, Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ, Ivabradin) und ist somit mit diesen Substanzklassen gut kombinierbar.

T. Stefanelli, Wien

VASTAREL® 35mg

1-0-1¹

Für Ihre Angina pectoris Patienten!



mehr Energie²



weniger Angina Attacken³



verbesserte Belastungsfähigkeit⁴

✓ Langjährige Erfahrung: 3,5 Millionen Patienten werden aktuell mit Vastarel therapiert

✓ Hämodynamisch im Wesentlichen neutral¹

✓ Gute Kombinierbarkeit mit anderen Therapien¹



Grüne Box
kassenfrei



DOSIERUNG
1-0-1¹

Rivaroxaban (Xarelto®): „Real-Life“-Daten bestätigen Sicherheitsprofil

Auswertungen von Registern aus den USA und Deutschland zeigen Blutungsraten, die im Bereich der Zulassungsstudie ROCKET AF liegen [1–3].

Vor sieben Jahren wurde mit Rivaroxaban (Xarelto®) das erste der sogenannten direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) zugelassen, damals zur Thrombose-Prophylaxe nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Inzwischen verfügt Rivaroxaban über ein breites Indikationsspektrum, darunter Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. Grundlage für diese Zulassung waren die Ergebnisse der ROCKET-AF-Studie [1], in der Rivaroxaban mit dem damaligen Therapiestandard Vitamin-K-Antagonisten (VKA) verglichen wurde. Rivaroxaban war gemäß Studiendesign dem aktiven Komparator im primären Endpunkt (Auftreten von Schlaganfällen oder systemischen Embolien) nicht unterlegen. Aus der prädefinierten Auswertung der On-treatment-Population geht sogar die überlegene Wirksamkeit von Rivaroxaban gegenüber VKA hervor: Demnach war das relative Risiko für Ereignisse unter Rivaroxaban um 21 % geringer (1,7 % vs. 2,15 %; $p = 0,015$). In puncto Sicherheit lag die Rate schwerer Blutungen unter Rivaroxaban bei 3,6 pro 100 Patientenjahre. Weitere Unterschiede zeigten sich wie folgt: Das Auftreten intrakranieller Blutungen (0,5 % Rivaroxaban vs. 0,7 % VKA; RRR –33 %; $p = 0,02$), von Blutungen in kritische Organe (0,8 % vs. 1,2 %; RRR –31 %; $p = 0,007$) und tödlichen Blutungen (0,2 % vs. 0,5 %; RRR –50 %; $p = 0,003$) war unter Rivaroxaban im Vergleich zu VKA signifikant niedriger.

Von der Studie zur Praxis

Doch wie sieht es in der klinischen Praxis aus? Schließlich wird oft argumentiert, dass Studienpatienten besonders aufmerksam betreut werden und die

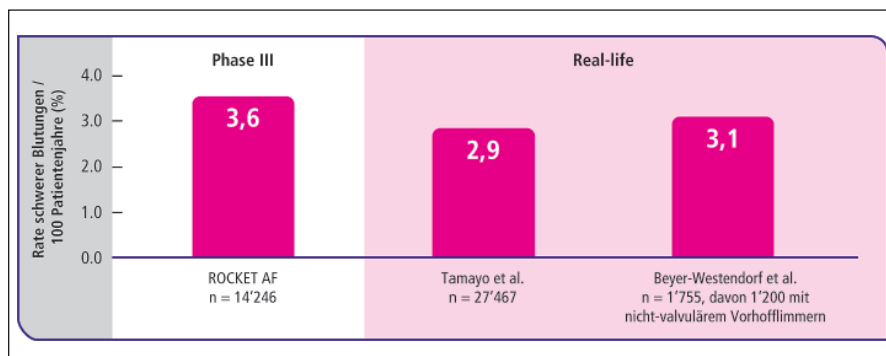


Abbildung 1: Rate schwerer Blutungen unter Rivaroxaban. Erstellt nach Daten aus [1–3]. © Bayer Austria.

Einschlusskriterien sehr streng sind – wenngleich das ROCKET-AF-Kollektiv für die Indikation Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern mit einem durchschnittlichen CHADS₂-Score von 3,5 Punkten als besonders praxisnahe gilt.

Risiko für schwere Blutungen geringer

Aktuelle Auswertungen von Registern aus Europa und den USA bestätigen abermals die Ergebnisse der ROCKET-AF-Studie [2, 3]. So wurden rezent Daten aus einer US-Observationsstudie mit über 27.000 Patienten veröffentlicht, die Rivaroxaban zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern einnahmen [2]. Das Risiko für schwere Blutungen wurde in dieser Interimsanalyse mit 2,86 pro 100 Patientenjahre errechnet (Abb. 1).

Dresdner NOAK-Register

Diese Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit von Rivaroxaban sind durchaus auch in Mitteleuropa reproduzierbar, wie erste Veröffentlichungen aus dem prospektiven Dresdner NOAK- (non-VKA oral anticoagulant-) Register zeigen [3]. Ausgewertet sind bislang die Daten von 1775 Rivaroxaban-Anwendern, davon 1200, die das Medikament zur Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern einnahmen. Fazit der Autoren: Das Risiko für schwere Blutungen unter dem DOAK Rivaroxaban liegt im klinischen Alltag bei 3,1 pro 100 Patientenjahre (Abb.1), also im Bereich der ROCKET-AF-Studie (3,6/100 Patientenjahre). Die Autoren des

NOAK-Registers ergänzen zudem, dass 90 % aller Blutungen, die unter Rivaroxaban auftraten, lediglich eine konservative Behandlung erforderten [3].

In dem Dresdner NOAK-Register wurde zudem eine Reihe weiterer klinisch relevanter Parameter analysiert, etwa zur Therapietreue unter oraler Antikoagulation. Während unter VKA die Abbruchraten nach einem Jahr erfahrungsgemäß bei etwa 30 % liegen [4], ist die Therapietreue unter Rivaroxaban sehr gut: Im Dresdner NOAK-Register betrug die Abbruchrate 13,6 pro 100 Patientenjahre [5].

Einmal täglich als Vorteil

Ein Grund für die hohe Therapietreue unter Rivaroxaban könnte das einfache Einnahmeschema sein: Eine Tablette 1x tägl. – in fixer Dosierung. Eine Meta-Analyse untersuchte den Einfluss der Dosierfrequenz von kardiovaskulärer Medikation* auf die Therapietreue. Die Beobachtungsdauer betrug bis zu einem Jahr und die Adhärenz wurde mittels elektronischer Überwachungsgeräte gemessen. Die Unterschiede waren bemerkenswert, die Therapietreue für kardiovaskuläre Medikation, die nur 1x tägl. eingenommen werden musste, betrug 76,3 %, während die 2x tägl. Dosierung eine Adhärenz von nur 50,4 % aufwies ($p < 0,01$) [6].

* DOAKs wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Literatur:

1. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
2. Tamayo S, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015; 38: 63–8.
3. Beyer-Westendorf J, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955–62.

4. Gallagher AM, et al. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1500–6.
5. Beyer-Westendorf J, et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients – results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace* 2015; 17: 530–8.
6. Coleman CI, et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 669–80.

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

Bayer Austria Gesellschaft m.b.H.
Mag. Carmen Senftl
A-1160 Wien
Herbststraße 6–10
Tel.: 01/71146-3652
E-Mail: carmen.senftl@bayer.com

L.AT.04.2015.2067

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 112

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:** Tablettentyp: 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. **Besondere Patientengruppen:** Patienten, die kardiovertiert werden sollen: Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto 15 mg/20 mg begonnen oder fortgesetzt werden. **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 zentral-venösen 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 Nierenfunktionsseinschränkung (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; 15 mg/20 mg zusätzlich: bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, da keine Daten vorliegen. **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; bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal-/Epiduralanästhesie; 10 mg zusätzlich: mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosisempfehlungen 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, Hämoptyse, 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:** Dezember 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.



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 Fixdosissen 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: März 2015.

Fachkurzinformation nachstehend.



Weitere Informationen:

BGP Products 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@mylan.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, Saccharose, 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:** BGP 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: März 2015.

NEU: Eliquis®-Patientenausweis – ab sofort in jeder Packung

Seit April 2015 ist der Eliquis®-Patientenausweis fix in jeder Packung beige-packt.

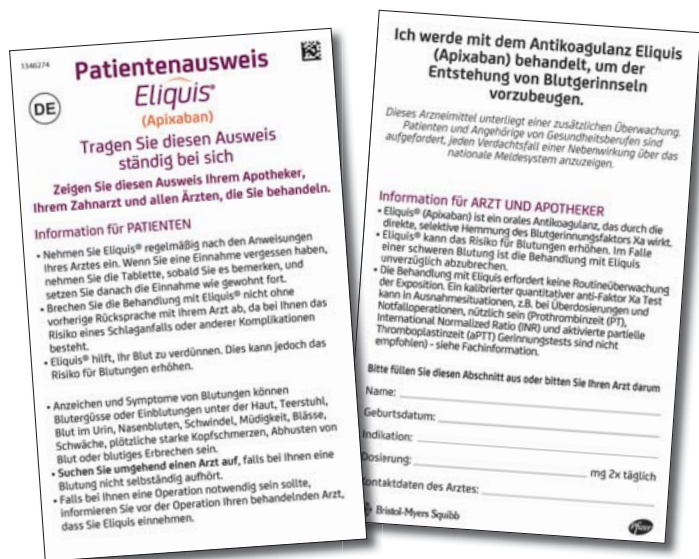
In jeder Eliquis®-Packung ist neben der Packungsbeilage ein Patientenausweis enthalten, der wichtige Informationen für den Patienten enthält und andere Ärzte darauf hinweisen soll, dass der Patient Eliquis® einnimmt.

In einer Übergangsphase werden noch Eliquis®-Packungen ohne beige-packten Patientenausweis im Umlauf sein.

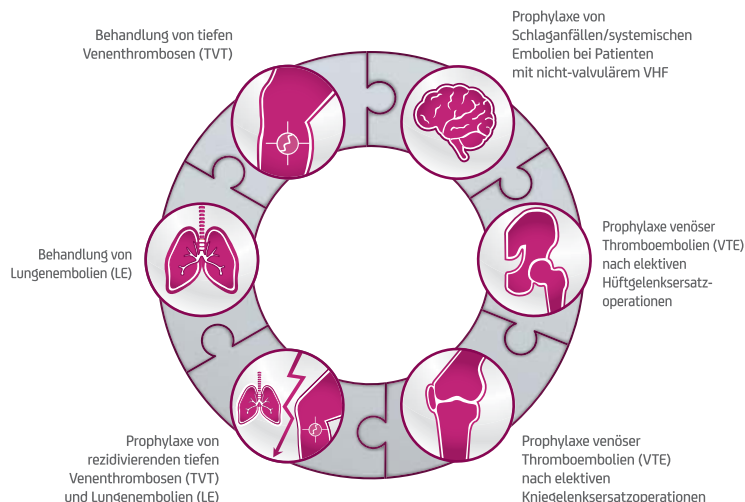
Die Patientenpässe können weiterhin wie gewohnt bei den Firmen Bristol-Myers Squibb und Pfizer angefordert werden:

www.pfizer.at

www.b-ms.at



Jetzt können noch mehr Patienten von ELIQUIS® profitieren



ELIQUIS®:

Gut dokumentiertes Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil in allen Indikationen^{1*}

VHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern TVT = Tiefe Venenthrombose
LE = Lungenembolie VTE = Venöse Thromboembolie

* ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor, angezeigt zur:

- Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahre, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II).¹
- Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.¹
- Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen.¹

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Berichtssystem zu melden.

Literaturangabe: 1. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung.

Freigabedatum: April 2015 EUAPI759 EU-016-15/1/17.02.2015 www.eliquis.at

Bristol-Myers Squibb GmbH und Pfizer Corporation Austria Gesellschaft m.b.H., Wien

Fachkurzinformation siehe Seite 158

Neue Wege mit Pradaxa®

Mit Dabigatran (Pradaxa®) gibt es nach der Zulassung durch die europäische Zulassungsbehörde (EMA) nun auch eine weitere Option zur Behandlung und Prävention tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolie (LE) [1]. TVT und LE können schwerwiegende Folgen haben: etwa jeder dritte Patient mit einer LE stirbt innerhalb von drei Monaten, 40 % der Patienten erleiden ein Rezidiv innerhalb der ersten zehn Jahre nach dem Erstereignis [2, 3].

Durch die Entscheidung der EMA wird das in Studien erwiesene, positive Nutzen-/Risiko-Profil von Pradaxa® bestätigt, welches sich in einem klinischen Entwicklungsprogramm mit knapp 10.000 TVT-/LE-Patienten zeigte [1, 4–6].

Pradaxa® als neue und einfache Behandlungsoption für Patienten mit TVT und/oder LE war in den Studien mit einer vergleichbaren Wirksamkeit, aber einem geringeren Blutungsrisiko als Warfarin assoziiert [1, 4–6].

Die Zulassung von Pradaxa® für die Behandlung und Prävention von TVT und LE beruht auf drei großen Phase-III-Studien, in denen Pradaxa® mit Warfarin verglichen wurde [4–6]. In einer vierten Studie wurde Pradaxa® in der Sekundärprävention bei Patienten mit geringerem Rezidivrisiko mit Placebo verglichen und zeigte eine relative Risikoreduktion für Rezidivthrombosen um 92 % [6]. Im Hinblick auf die Sicherheit ergab sich eine gegenüber Warfarin signifikant niedrigere Blutungsrate bei Patienten mit TVT und/oder LE, wodurch das insgesamt positive Nutzen-/Risiko-Profil von Pradaxa® bestätigt wird [4–6].

In den Akutstudien wurde mit einer initialen Heparintherapie das im klinischen Alltag weit verbreitete und auch in den Guidelines empfohlene Schema angewandt [7].

Patienten mit TVT und/oder LE können Pradaxa® in einer fixen Dosierung einnehmen – nachdem sie mit einer parenteralen Therapie (z. B. niedermolekulares Heparin) für mindestens 5 Tage anbehandelt wurden. Für die perorale Phase stehen mit Dabigatran 150 mg 2× tgl. und Dabigatran 110 mg 2× tgl. die glei-



chen Dosierungen wie zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern zur Verfügung, was die Therapie mit Pradaxa® auch bei TVT/LE für den Arzt einfach macht [1].

Jegliche Antikoagulation birgt das Risiko an Blutungen in sich. Pradaxa® zeigte in den Zulassungsstudien vs. Warfarin insgesamt weniger Blutungen [4–6, 8, 9]. Im Falle einer Blutung unter Dabigatran liegt mittlerweile ein klinischer Leitfaden der OEGARI (Österreichische Gesellschaft für Anästhesie, Reanimation und Intensivmedizin) vor [10]. Demnach empfiehlt die interdisziplinäre Expertengruppe bei leichten Blutungen das Absetzen der Substanz, bei schwereren Blutungen allgemeine Maßnahmen zur Blutstillung, nur bei lebensbedrohlichen Blutungen sind Faktorenkonzentrate in Erwägung zu ziehen. Auch auf die Möglichkeit der Dialysierbarkeit von Dabigatran wird hingewiesen.

In einer Meta-Analyse aus fünf Dabigatran-Phase-III-Studien bei VHF bzw. VTE wurden die Maßnahmen und die Ergebnisse bei schweren Blutungen unter Dabigatran und Warfarin evaluiert [11]. Trotz des Fehlens eines spezifischen Antidots führte die Analyse vor Augen, dass die Inanspruchnahme von Ressourcen für das Management schwerer Blutungen unter Dabigatran nicht größer ist als unter Warfarin. Auch im Hinblick auf die Mortalität in den ersten 30 Tagen nach schweren Blutungen fand sich für Dabigatran sogar ein Trend zu einer Reduktion ($p = 0,051$). Die Autoren halten zusammenfassend fest, dass das Sicherheitsprofil von Dabigatran eindeutig günstiger ist als jenes von Warfarin.

Um die bestehenden Optionen zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Dabigatran in seltenen kriti-

schen Notfallsituationen für Ärzte zu erweitern, wird an einem spezifischen Antidot gearbeitet [12]. Eine Phase-I-Studie an gesunden Probanden zeigte bereits, dass die Verabreichung des spezifischen Antidots eine sofortige, vollständige und anhaltende Aufhebung einer Dabigatran-induzierten Antikoagulation bewirken kann [13]. Nun soll das Antidot im Rahmen einer Zulassungsstudie an Patienten untersucht werden, die mit Pradaxa® behandelt werden. Dies ist das erste Mal, dass ein NOAK-entwickeltes Antidot im Rahmen einer Patientenstudie untersucht wird [14]. Das Antidot befindet sich derzeit in der klinischen Entwicklung und ist noch nicht für den klinischen Einsatz zugelassen.

Literatur:

1. Pradaxa Fachinformation. Stand: Juli 2014.
2. Prandoni P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92: 199–205.
3. Heit JA, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 445–53.
4. Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–52.
5. Schulman S, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–72.
6. Schulman S, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709–18.
7. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2 Suppl): e419S–e494S.
8. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
9. Connolly SJ, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–6.
10. Fried D et al. Management of dabigatran-induced bleeding: expert statement. *Wien Klin Wochenschr* 2013; 125: 721–9.
11. Majeed A et al., Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013; 128: 2325–32.
12. Schiele F, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554–62.
13. Glund S, et al. A specific antidote for dabigatran: immediate, complete and sustained reversal of dabigatran induced anticoagulation in healthy male volunteers. American Heart Association Scientific Sessions, Dallas, TX, USA, November 16–20, 2013; Abstract 17765.
14. Boehringer Ingelheim, Data on File.

Fachkurzinformation siehe Seite 158.

Weitere Informationen:

Mag. Matthias Sturm, MAS
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
A-1121 Wien, Dr.-Boehringer-Gasse 5–11
<http://www.boehringer-ingelheim.at>

Ab sofort: Zusätzlich neues Anwendungsgebiet bei Clopidogrel Genericon 75 mg

Das über viele Jahre bestens bewährte Clopidogrel Genericon 75 mg hat neben den bestehenden Indikationen ein zusätzliches Anwendungsgebiet:

NEU: Clopidogrel Genericon ist ab sofort zusätzlich zur Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern indiziert.

Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse einschließlich Schlaganfall (laut Clopidogrel Genericon Fachinformation) angezeigt.

Damit entspricht Clopidogrel Genericon 75 mg in allen Anwendungsgebieten 1:1 dem Erstanbieter.

Was macht Clopidogrel Genericon zum führenden generischen Clopidogrel-Anbieter in Österreich?*

Clopidogrel Genericon 75 mg ...

- ✓ ...ist die 1. und einzige generische Clopidogrel-Tablette Österreichs, die in der bewährten Form, Größe, Farbe und mit der Prägung „75“ nahezu **ident** mit dem Erstanbieter ist!

- ✓ ...ist konstant kostengünstig. Der aktuelle **Preisvorteil** pro Packung von **Clopidogrel Genericon 75 mg** zum Erstanbieter beträgt bis über –19 % bei 30 Stück** und bis über –10,80 € pro 90-Stück-Packung***!
- ✓ ...steht für mehr Compliance und schafft großes Vertrauen bei Ihren Patienten – **ab sofort auch** in der Indikation **zur Prävention** atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse **bei Vorhofflimmern!**



Clopidogrel generisch¹ ⇔ Clopidogrel Genericon¹
Zur Hemmung der Thrombozytenaggregation, wenn ASS nicht ausreichend oder kontraindiziert ist.
IND, Green box

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Ges.m.b.H.

Dr. Thomas Michl, Produktmanager

A-8054 Graz, Hafnerstraße 211

Tel.: 0316/90 03/0

Fax: 0316/90 03/102

E-Mail: michl@genericon.at

www.genericon.at



* Clopidogrel Genericon: meistverordnetes generisches Clopidogrel in Österreich, lt. DPMÖ III.–IV. Quartal 2014

** Clopidogrel Genericon zu 30 Stück vs. Plavix® zu 28 Stück umgerechnet auf 30 Stück, KKP 03/2015

*** Clopidogrel Genericon zu 90 Stück vs. Plavix® zu 84 Stück umgerechnet auf 90 Stück, KKP 03/2015

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf der Seite 119

Clopidogrel Genericon 75 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Clopidogrel-Besilat). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** 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 ischämischen Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Erwachsenen 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. Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern: Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall. Weitere Informationen sind im Abschnitt 5.1 enthalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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.**

2015_04_Clopidogrel_I_JK_01

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 Betablockern

Ivabradin weist einige kardiale Effekte auf, die sich nicht nur in Monotherapie, sondern gerade in Kombination mit dem Betablockern 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 lässt die atrioventrikuläre Überleitung unverändert [14].
- Ivabradin lässt die Repolarisationsdauer unverändert [14].
- Ivabradin lässt intraatriale oder intra-ventrikuläre Erregungsleitung unverändert [14].
- Dadurch lässt Ivabradin die PQ-Zeit, die QTc-Zeit sowie die Dauer des QRS-Komplexes unverändert [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 Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Stan-

* Vorsicht bei Patienten mit Kreatinin-clearance < 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]

dardtherapie 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 160.

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 hos-

pitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvabtan) 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 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. Dobre 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 CARVIVA 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.

Atorvalan®: laktosefrei – zuckerfrei – teilbar*

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 Low Density Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) als primäres Ziel der lipid-senkenden Therapie [1].

Mit Atorvastatin erreichen 97 % der Risikopatienten die erwünschten LDL-Zielwerte (LDL < 100 mg/dl) [2]

Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl von LDL-Teilchen. Es bewirkt einen tiefgreifenden und lang anhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptor-Aktivität, verbunden mit einer günstigen Veränderung in der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. In einer Dosis-Wirkungsstudie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer bis

zu 61-%-Reduktion der Konzentration von LDL-Cholesterin führt [3].

Eine aktuelle Meta-Analyse bei Patienten mit koronaren Herzkrankheiten zeigt eine Rückbildung von Plaques mit einer Atorvastatin-Therapie. Mit der mittleren verwendeten Atorvastatin-Dosierung von 60 mg wurde eine LDL-Reduktion von > 40 % bzw. eine LDL-Konzentration von < 78 mg/dl erreicht [4].

Zusätzlich zeigten sich die positiven Effekte von Atorvastatin auf Herzinfarkt- und Schlaganfall-Häufigkeit in der ASCOT-Studie [5].

Die Teilbarkeit der Atorvalan®-Filmtabletten* ermöglicht eine besonders ökonomische Verfügbarkeit dieses hochpotenten Cholesterinsenkers. **Atorvalan®: zuckerfrei – laktosefrei – teilbar*** ist in den Wirkstärken 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg erhältlich und kann IND-frei aus der Grünen Box verordnet werden!

Literatur:

1. DGFF (Lipid-Liga) e. V. <http://www.lipid-liga.de> (Zuletzt gesehen: 9.4.2015)
2. Woitschläger C. Kongressbericht: Atorvastatin als Plaque-Stopper. J Kardiol 2004; 11: 49.
3. Atorvalan®-Fachinformationen. Stand: Juni 2013.
4. Gao WQ, et al. Systematic study of the effects of lowering low-density lipoprotein-cholesterol on regression of coronary atherosclerotic plaques using intravascular ultrasound. BMC Cardiovasc Disord 2014;14: 60.
5. Sever PS, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003; 361: 1149–58.

Weitere Informationen:

GEROT  **LANNACH**

Saskia Novak, MA

Produktmanagement

G.L. Pharma GmbH

A-8502 Lannach, Schlossplatz 1

Tel.: 03136/82 5 77-235

Fax: 03136/82 5 77-250

E-Mail: saskia.novak@gl-pharma.at

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 137

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

Medizintechnik

Artis with PURE® – Neue Technologie für interventionelle Eingriffe

„Einfachheit ist die ultimative Form der Perfektion.“ Dieses Zitat wird Leonardo da Vinci zugewiesen und trifft heute mehr denn je zu. Wir haben unzählige Möglichkeiten, unser Leben zu erleichtern und erwarten von unseren Hilfsgeräten, wie z. B. Smartphones, eine intuitive Bedienung. Einfachheit bedeutet aber nicht zugleich ein Weniger an Funktionalität.

Stellen Sie sich vor, Sie stehen im Katheterlabor Ihrer Abteilung. Der Patient mit einer lebensbedrohenden, akuten Gefäßveränderung liegt vor Ihnen auf dem Tisch. Ihre Augen sind auf den großen Monitor gerichtet und verfolgen achtsam die Katheterspitze, wie sie sich durch Ihre feinfühlig Manipulation den Weg durch das geschlängelte Gefäß sucht. Gleich danach greifen Sie mit derselben Hand an den Joystick und bedienen das Röntgensystem. Sie sind extrem angespannt.

In Situationen wie diesen, die es sehr oft in der medizinischen Welt gibt, muss Gerätebedienung einfach sein, damit sich die behandelnden Ärzte in erster Linie auf ihre Patienten und ihre Aufgabe konzentrieren können.

Um ein Angiographiegerät bedienen zu können, muss viel gelernt werden. Die umfassenden Möglichkeiten einer modernen Angiographieranlage werden von den Ärzten oft nicht vollständig genutzt, weil sowohl die Eingriffe als auch die Bedienung des Systems immer komplexer werden. Nicht alle, die im Katheterlabor arbeiten, haben die gleiche Erfahrung und Kompetenz. Innovative Technologie von Siemens unterstützt Sie als Anwender und ermöglicht Ihnen eine steile Lernkurve.

PURE® ist eine neue Plattform für die Artis Angiographiesysteme Artis zee®, Artis Q®, und Artis Q.zen®, die für das reibungslose Zusammenspiel intelligen-



Abbildung 1: Artis with PURE®. © Siemens Healthcare

ter Technologien von Siemens sorgt und den Anwendern hilft, ihre Anlagen voll auszunutzen. PURE® ist für die Anforderungen modernster Angiographie- und Interventionsverfahren konzipiert, steigert die Produktivität, verbessert die Ergebnisse, erhöht die Bildqualität und reduziert die Dosis.

PURE® bietet Ihnen zahlreiche neue Möglichkeiten, Ihren Alltag im Katheterlabor zu erleichtern:

- **3D Wizard** ermöglicht weniger erfahrenen Anwendern auch in herausfordernden Situationen, das optimale 3D- und Kontrastmittelprotokoll zu wählen, um mit mehr Sicherheit das gewünschte Ergebnis zu erzielen.
- Mit **syngo 2D/3D Fusion** können zuvor aufgenommene 3D-Schnittbilddatensätze des Patienten mit zwei 2D-Röntgenprojektionen fusioniert und räumlich ausgerichtet werden. Dies erleichtert und beschleunigt den Workflow während des Eingriffs durch bildgestützte Katheter- oder Nadelführung in Echtzeit und reduziert die Strahlendosis um bis zu 99 %, da keine weitere 3D-Aufnahme im Katheterlabor nötig ist.
- **Quick Zoom** erlaubt den Untersuchern, für Vergrößerungsdarstellungen kleiner Strukturen im Untersuchungsgebiet am Tisch und beim Patienten zu bleiben. Durch einen

Mausklick auf die Zielregion wird automatisch zentriert und gezoomt, sowohl im 2D-Bild als auch im 3D-Volumen. Dies spart Zeit und verkürzt somit den Eingriff.

- Wichtige diagnostische Information kann durch Metallartefakte im Bild übersehen werden. **syngoDynaCT SMART** (Streak Metal Artefact Removal Technique) liefert einen klinischen Vorteil, indem diese störenden Strukturen mit einem Mausklick eliminiert werden und dadurch die diagnostische Sicherheit des Untersuchers steigt.
- 3D-Flussinformationen waren bis jetzt CT, MR und US vorbehalten. Mit **syngoDyna4D** ist es nun möglich, Flussmuster in 3D darzustellen. Eine gleichsam uneingeschränkte Zahl an angio runs ohne zusätzliche Strahlen- und Kontrastmitteldosis liefert dem Anwender zusätzliche Informationen und unterstützen ihn bei der Patientenselektion für individuelle Therapiestrategien.

Weitere Informationen:

Siemens AG Österreich

Josef Kramer

E-Mail: josef.k.kramer@siemens.com

www.siemens.com/artis-with-pure

CRT-Lösungen von BIOTRONIK: Langlebige, MRT-taugliche Implantate und erhöhte Lebenserwartung mit Home Monitoring

BIOTRONIK hat eine Mission: Leben retten und die Lebensqualität von Patienten zu verbessern. Daher steht für BIOTRONIK die Erforschung und Entwicklung kardiovaskulärer Medizintechnik ganz im Zeichen von maximaler Sicherheit und höchster Qualität. Dies gilt auch für die Entwicklung der neuen Itrevia ICDs (implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren) und CRT-Ds (Implantate zur kardialen Resynchronisationstherapie) (Abb. 1). Das umfangreiche CRT-Portfolio umfasst mit der Sentus QP nun auch eine quadripolare, linksventrikuläre Elektrode. Neben einer stabilen Elektrodenpositionierung im Koronarsinus bietet die Sentus QP mit ihren 4 Polen vielfältige elektronische Repositionierungsoptionen zur Bestimmung des optimalen Stimulationsortes. Zudem ist sie die weltweit erste quadripolare, linksventrikuläre Elektrode, die zur Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) zugelassen ist.

Kleine und langlebige Implantate

Die ICDs und CRT-Ds der Itrevia-Serie bieten den Patienten höchsten Tragekomfort. Sie gehören zu den kleinsten Implantaten am Markt. Mit nur 11 mm Dicke sind diese Implantate auch sehr gut für besonders schlanke Patienten geeignet. Aber nicht nur die Größe des Implantats ist entscheidend, sondern auch seine Lebensdauer. Um die Wahrscheinlichkeit eines Gerätetausches und die damit verbundenen Risiken und Kosten zu verringern, sollte die Lebensdauer des Implantats so lange wie möglich sein. Mit einer Lebensdauer von bis zu 7,5 Jahren zählen die Itrevia ICDs und CRT-Ds zu den langlebigsten am Markt.

MRT-Untersuchungen für ICD- und CRT-D Patienten – Mit Sicherheit

Mit seiner ProMRI®-Technologie ist BIOTRONIK der erste und einzige Hersteller, der Herzinsuffizienzpatienten CRT-Implantate und -Elektroden anbietet, die für MRTs zugelassen sind. Patienten mit den neuen Einkammer-ICDs haben sogar die Möglichkeit, sich MRT-Untersuchungen mit bis zu 3,0 Tesla (T) zu unterziehen, unter Berücksichtigung



Abbildung 1: BIOTRONIK Itrevia 7 HF-T QP mit Elektroden

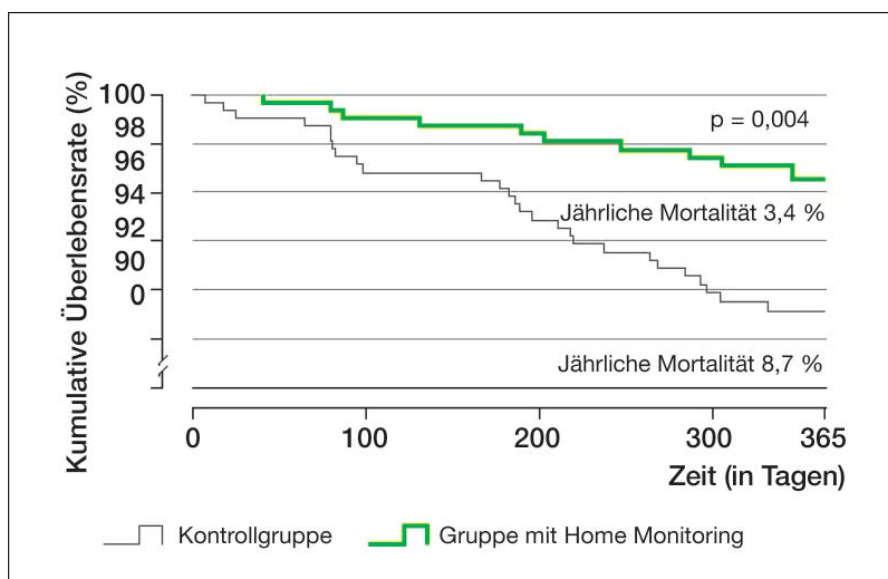


Abbildung 2: Verringerung der Gesamtmortalität um mehr als 50 % mit BIOTRONIK Home Monitoring®. Mod. nach [1]. © BIOTRONIK.

einer Ausschlusszone. Bei Patienten mit einem Zweikammer- und auch mit einem Einkammer-ICD lassen sich Ganzkörperuntersuchungen mit 1,5 T durchführen. Einen schnellen Überblick über die verschiedenen Scan-Möglichkeiten gibt der online verfügbare ProMRI® SystemCheck (www.promricheck.com).

Früherkennung kardialer Ereignisse mit BIOTRONIK Home Monitoring®

Itrevia ermöglicht – wie auch die Vorgängerserien – eine implantatbasierte automatische Fernnachsorge mit BIOTRONIK Home Monitoring®. Kurz vor der Markteinführung von Itrevia wurden die Er-

gebnisse der IN-TIME-Studie in der Fachzeitschrift „The Lancet“ veröffentlicht [1]. Die Studienergebnisse zeigen, wie BIOTRONIK Home Monitoring® Ärzte dabei unterstützt, Verschlechterungen im Gesundheitszustand ihrer Patienten frühzeitig zu erkennen. So können sie zeitnah eingreifen und die Therapieergebnisse verbessern. Durch den Einsatz von BIOTRONIK Home Monitoring® konnte die Gesamtmortalität bei CRT-Patienten um mehr als 50 % reduziert werden (Abb. 2). Bei Patienten, deren Therapie mit BIOTRONIK Home Monitoring® geführt wurde, kam es seltener zu einer Verschlechterung der

Herzinsuffizienz als in der Kontrollgruppe (18,9 % vs. 27,2 %; $p = 0,013$).

„Dies sind exzellente Ergebnisse, die wir in der untersuchten Patientengruppe nicht mit einer medikamentösen Therapie allein oder einer anderen Fernnachsorgetechnologie hätten erreichen können“, erklärt Studienleiter Hindricks. „Hier machen wir in der Patiententherapie einen entscheidenden Fortschritt durch den Einsatz der implantatbasierten Telemedizin. Durch BIOTRONIK Home Monitoring® werden zeitnah klinisch relevante Ereignisse erkannt und wir können die Therapie rechtzeitig anpassen. Dies ist besonders beim Management von Patienten mit Herz-

insuffizienz von enormer Bedeutung, da sich ihr Gesundheitszustand schnell und häufig ändert“, hält Hindricks fest.

BIOTRONIK Home Monitoring® überträgt Patienten- und Implantatdaten automatisch Tag für Tag ohne nennenswerte Einbußen der Implantatlebensdauer und mit nachgewiesener Wirtschaftlichkeit. Für BIOTRONIK ist Telemedizin längst nicht mehr ein spezielles Add-on der Herzrhythmustherapie, sondern unerlässlicher Standard einer modernen Therapieführung.

Literatur:

1. Hindricks G, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 583–90.



Weitere Informationen:



BIOTRONIK Vertriebs-GmbH
 DI Andreas Hammerschmid
 EURO PLAZA Gebäude G
 A-1120 Wien, Am Euro Platz 2, Stiege 2
 E-Mail:
andreas.hammerschmid@biotronik.com
www.biotronik.at

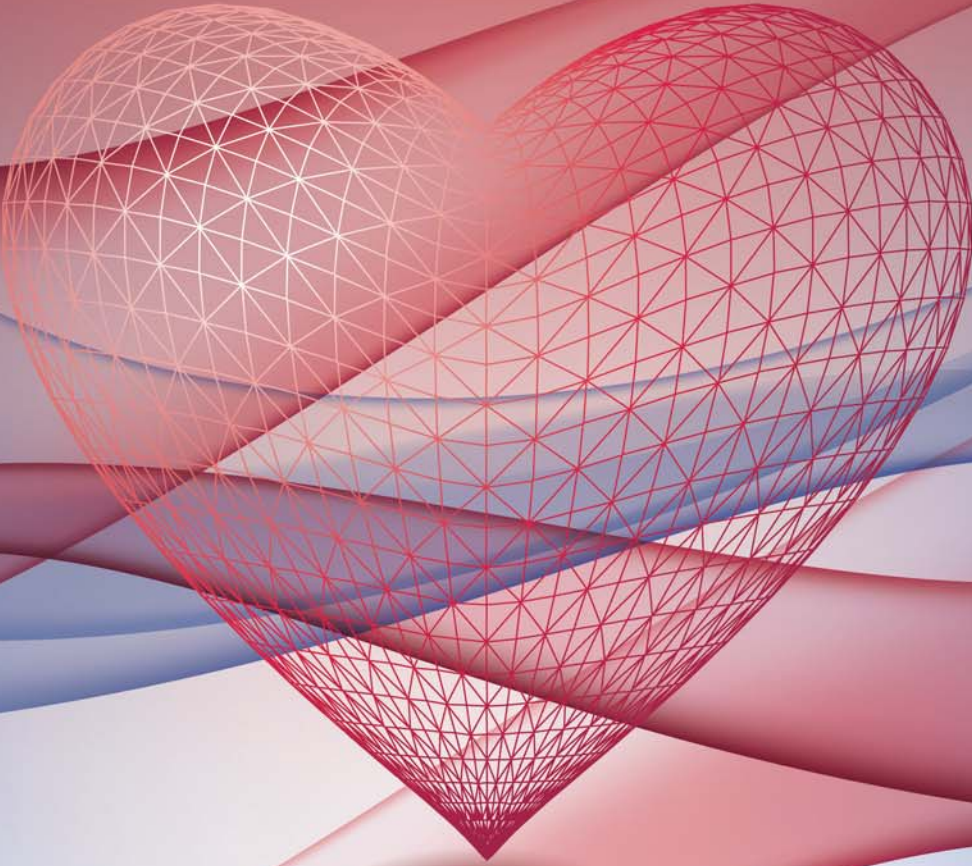
Entgeltliche Einschaltung

Pradaxa 110 mg Hartkapseln, Pradaxa 150 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede Hartkapsel enthält 3 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* Jede Hartkapsel enthält 4 Mikrogramm Gelborange S (E 110). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrinogenbündendes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselfüllung: Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hypromellose. Kapselhülle: Carrageenan, Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin (E 132), Gelborange S (E 110), Hypromellose. **Schwarze Druckfarbe:** Schellack, Eisen(II,III) oxid (E 172), Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Pradaxa 110 mg Hartkapseln: Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie; Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Pradaxa 150 mg Hartkapseln: Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie; Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile; – Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$); – Akute, klinisch relevante Blutung; – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. 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 beinhalten; – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban 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; – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt; – Gleichzeitige Behandlung mit systemisch verabreichtem Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron; – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **Inhaber der Zulassung:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

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.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS 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 (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ 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 Antikoagulantien z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (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: 02/2015 **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.**

Ranaxa 375 mg Retardtabletten, Ranaxa 500 mg Retardtabletten, Ranaxa 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 x 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:** Ranaxa 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 $< 30 \text{ ml/min}$); – 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



ACUTE CARDIOVASCULAR CARE2015

4TH ANNUAL CONGRESS OF THE ACUTE CARDIOVASCULAR CARE ASSOCIATION

INNOVATING TO IMPROVE ACUTE CARDIOVASCULAR CARE

17-19 OCTOBER 2015

Vienna, Austria

Register now

Early registration deadline 24 July

Late registration deadline 18 September

WWW.ESCARDIO.ORG/ACUTE2015

#ACUTE15



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

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:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris: Ivabradin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit bei normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute (bpm). 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. 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 ≥ 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*:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris: Die Anfangsdosis von Ivabradin von 5 mg bid sollte bei Patienten < 75 Jahre nicht überschritten werden (2,5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Nach drei bis vier Wochen Behandlung, wenn der Patient noch immer symptomatisch ist, wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird und wenn die Herzfrequenz in Ruhe > 60 bpm bleibt, kann die Dosis erhöht werden. Die Erhaltungsdosis von 7,5 mg zweimal täglich soll nicht überschritten werden. Zeigt sich innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn keine Verbesserung der Angina pectoris-Symptome, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Die Anfangsdosis von Ivabradin beträgt 5 mg bid bei Patienten < 75 Jahre (2,5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Falls die Ruheherzfrequenz nach 2-wöchiger Therapie dauerhaft > 60 bpm bleibt, kann die Dosis auf 7,5 mg bid erhöht werden (5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Falls die Herzfrequenz nach 2-wöchiger Therapie dauerhaft < 50 bpm in Ruhe sinkt oder der Patient bradykarde Symptome zeigt muss die Dosis auf 2,5 mg bid reduziert werden. Für beide Indikationen: wenn die Herzfrequenz trotz Dosisreduktion dauerhaft unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie weiterhin anhalten muss die Behandlung unterbrochen werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten der sonstigen Bestandteile; Herzfrequenz im Ruhezustand unter 70 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); Kombination mit Verapamil oder Diltiazem (moderate CYP3A4-Inhibitoren mit herzfrequenzsenkenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5)); Schwangerschaft, Stillzeit und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). **Warnhinweise*:** Besondere Warnhinweise: Ivabradin ist nur zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris indiziert, da Ivabradin keinen Nutzen im Hinblick auf eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen aufweist. Es sollten wiederholte Messungen der Herzfrequenz, EKG oder eine ambulante 24-Stunden-Überwachung sowohl vor der Behandlung mit Ivabradin also auch bei einer Dosistitration in Betracht gezogen werden. 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. Bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden ist das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln erhöht. Falls während der Behandlung Vorhofflimmern auftritt, sollte das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer fortgesetzten Behandlung mit Ivabradin sorgfältig überdacht werden. 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 70 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 herzfrequenzsenkenden Calcium-Antagonisten (wie Verapamil, Diltiazem): kontraindiziert; 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; Verapamil und Diltiazem. Abgeraten: QT-verlängernde Arzneimittel, mäßig starke CYP3A4-Hemmer, Grapefruitsaft. Besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich: Kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazid- und Schleifendiuretika), andere mäßig starke CYP3A4-Hemmer, 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, Vorhofflimmern. Gelegentlich: Eosinophilie, Hyperurikämie, Synkope, Diplopie, Sehstörungen, Vertigo, Palpitationen, supraventrikuläre Extrasystolen, Hypotonie, Dyspnoe, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Angioödem, Ausschlag, Muskelkrämpfe, Asthenie, Erschöpfung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Selten: Erythem, Pruritus, Urtikaria, Unwohlsein. Sehr selten: 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 28 und 56 Filmtabletten Procoralan 5 mg, Packungen mit 28 und 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 **Rezeptpflicht/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: Jänner 2015

Auflösungen der Fragen zu den Artikeln:

Richtige Antworten von Seite 118: 1a, c; 2c; 3b; 4c

Richtige Antworten von Seite 128: 1b; 2c, d; 3b; 4: 1c, 2a, 3b, 4d

KARDIOLOGISCHE FORTBILDUNGSSEMINARE

SCHLOSS WILHELMINENBERG



Oskar Kokoschka, Wien vom Wilhelminenberg

VEREIN ZUR FÖRDERUNG DER FORSCHUNG AUF DEM GEBIET DER
ARTERIOSKLEROSE, THROMBOSE UND VASKULÄREN BIOLOGIE (ATVB)

Hyperlipidämie und Lipidsenkung bei Herzkreislauf-Erkrankungen

10. Oktober 2015

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG:

KURT HUBER (WIEN) UND HEINZ DREXEL (FELDKIRCH)



www.cardio-congress.com



in Österreich

SEDACORON®

Amiodaron

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Therapie der Herzinsuffizienz

Wie kann die Betablocker-Therapie-
adhärenz optimiert werden?

*Zusammenfassung
des Expertenmeetings
vom 5. Mai 2014, Wien*

Member of the  ESC-Editor's Club
EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the  DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

Therapie der Herzinsuffizienz

Wie kann die Betablocker-Therapieadhärenz optimiert werden?

Zusammenfassung des Expertenmeetings vom 5. Mai 2014, Wien*

Moderation: OA PD Dr. Deddo Mörtl, UK St. Pölten; Univ.-Doz. Dr. Gerhard Pölzl, Universitätsklinik für Innere Medizin III, MU Innsbruck

Teilnehmer: Prim. Dr. Johann Altenberger, SKA-RZ Großgmain; Ass. Prof. Dr. Helmut Brussee, Universitätsklinik für Innere Medizin, MU Graz; OA Dr. Christian Ebner, Krankenhaus der Elisabethinen Linz; Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Universitätsklinik für Innere Medizin II, MU Wien; Dr. Doris Kerö, FA für Innere Medizin, 1100 Wien; Dr. Thomas Quinton, FA für Innere Medizin, 1030 Wien; Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stefanelli, 1. Medizinische Abteilung SMZ-Ost, Wien; Univ.-Prof. Dr. Michael Wolzt, Universitätsklinik für klinische Pharmakologie, MU Wien

■ Einleitung

Die Effizienz einer Betablocker-Therapie bei Herzinsuffizienz (HI) mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction im Sinne einer Senkung der Gesamtmortalität und Reduktion der Rehospitalisierungsrate wurde u. a. in drei randomisierten Meilensteinstudien CIBIS-II [1], MERIT-HF [2, 3] und COPERNICUS [4, 5] an insgesamt fast 9000 Patienten nachgewiesen. Nichtsdestotrotz ist die Therapieadhärenz gering und die empfohlene Dosierung mit einer Hochtitration bis zum Erreichen der Zieldosis selten umgesetzt. Aus diesem Grund wurde in Österreich 2013 eine Awareness- und Motivationskampagne der Sozialversicherungsanstalten und Gebietskrankenkassen „HERZ GESUND. Gut leben mit Herzschwäche!“ initiiert.

Mit dem Ziel, Strategien zur Optimierung der Therapieadhärenz sowie einen Leitfaden zu erstellen, der vor allem für den niedergelassenen Praktiker eine Hilfestellung bieten soll, wurde am 5. Mai 2014 in Wien ein Expertenmeeting veranstaltet, auf Basis dessen ein derartiges Positionspapier erarbeitet werden sollte. OA PD Dr. Deddo Mörtl erinnerte in seinen einleitenden Worten, dass in Positionspapieren nicht nur Probleme aufgegriffen und erörtert werden, sondern auch praktische umsetzbare Vorschläge, wie die angeführten Mängel behoben werden können, gemacht werden sollten.

Drei Themenschwerpunkte wurden definiert, innerhalb derer die praktische Umsetzbarkeit der empfohlenen Dosistitration der Herzinsuffizienz-Medikation diskutiert wurde:

- Therapieadhärenz: dzt. Situation in Österreich und Optimierungspotenzial
- Mangelnde Therapieadhärenz: Ursachen und Konsequenzen
- Therapieoptimierung: praktisches Vorgehen

Die Zahl der HI-Patienten in Österreich wird auf 200.000 bis 400.000 geschätzt. Nachdem es sich bei der HI um eine Erkrankung der älteren Patienten handelt, und dieses Kollektiv

Tabelle 1: Betablocker Zieldosen. Mod. durch MEDahead nach [7], Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.

Betablocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25 mg (1×/Tag)	10 mg (1×/Tag)
Carvedilol	3,125 mg (2×/Tag)	25–50 mg (2×/Tag)
Metoprololsuccinat (CR/XL)	12,5/25 mg (1×/Tag)	200 mg (1×/Tag)
Nebivolol	1,25 mg (1×/Tag)	10 mg (1×/Tag)

zunimmt, ist auch in Österreich von einem Anstieg der Prävalenz und Inzidenz auszugehen.

■ Warum werden die Zieldosen nicht erreicht?

Die HI weist ein mittleres Erkrankungsalter von 60–65 Jahren auf und zeigt eine Zunahme mit steigendem Lebensalter. In den großen randomisierten Studien lag lediglich in SENIORS [6] das mediane Patientenalter bei 76 Jahren. Dies wirft die Frage auf, ob die in den ESC-Guidelines [7] angeführten Betablocker-Zieldosen (Tab. 1) tatsächlich auch für die älteren Patienten > 70 Jahre zutreffend bzw. realistisch erreichbar sind.

In CIBIS-ELD [8] wurden 883 Patienten in einem medianen Alter von 72,8 Jahren untersucht. Hier war der primäre Endpunkt das Erreichen der Zieldosis von Bisoprolol bzw. Carvedilol innerhalb von sechs Wochen. In dieser Studie wurde nur bei 55 % der Patienten zumindest eine Zieldosis ≥ 50 % und die volle Zieldosis nur bei 31 (Bisoprolol) bzw. 32 % (Carvedilol) erreicht. Zu den Gründen, warum nicht auf die Zieldosis auftitriert werden konnte, zählten Bradykardie, Müdigkeit, Schwindel, pulmonale Ursachen, Anämie und ein höheres Alter [8].

Um zu überprüfen, inwieweit die ESC-Guidelines [7] in der klinischen Praxis tatsächlich umgesetzt werden, wurde zwischen Mai 2011 und April 2013 das prospektive ESC-Heart-Failure-Long-Term-Registry [9] an insgesamt 12.440 Patienten in Europa durchgeführt. Für die Untersuchung der Guideline-Adhärenz wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt: jene, die aufgrund von akuter HI hospitalisiert waren, und Patienten mit stabiler HI, die ambulant versorgt worden

* Nachdruck aus dem Positionspapier „Therapie der Herzinsuffizienz“, März 2015, mit freundlicher Genehmigung von MEDahead, Wien

Tabelle 2: Pharmakologische Therapie, die bei potenziell allen Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz (funktionelle NYHA-Klasse II–IV) indiziert ist. Mod. durch MEDahead nach [7], Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.

Empfehlungen	Klasse ^a	Level ^b
Ein ACE-Inhibitor wird zusätzlich zu einem Betablocker bei allen Patienten mit einer EF ≤ 40 % empfohlen, um das Risiko für eine CHF-bedingte Hospitalisierung und einen vorzeitigen Tod zu senken.	I	A
Ein Betablocker wird zusätzlich zu einem ACE-Hemmer (oder ARB, falls eine Unverträglichkeit gegen einen ACE-Hemmer vorliegt) bei allen Patienten mit einer EF ≤ 40 % empfohlen, um das Risiko für eine CHF-bedingte Hospitalisierung und einen vorzeitigen Tod zu senken.	I	A
Ein MRA wird bei allen Patienten mit persistierenden Symptomen (NYHA-Klasse II–IV) und einer EF ≤ 35 % trotz Therapie mit einem ACE-Hemmer (oder ARB, falls eine Unverträglichkeit gegen einen ACE-Hemmer vorliegt) und einem Betablocker empfohlen, um das Risiko für eine CHF-bedingte Hospitalisierung und einen vorzeitigen Tod zu senken.	I	A

ACE: Angiotensin converting enzyme; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; MRA: Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist; EF: Ejektionsfraktion; CHF: chronic heart failure (chronische Herzinsuffizienz); NYHA: New York Heart Association ^a Empfehlungsgrad; ^b Evidenzlevel

sind. Von den Patienten, die aufgrund einer HI hospitalisiert worden sind, standen bereits 54,8 % unter Betablocker-Therapie, bei Entlassung war diese Rate auf 72 % angestiegen. Den Patienten mit chronischer HI wurden guidelinekonform ACE-Inhibitoren/ARB (92,2 %), Betablocker (92,7 %) bzw. MRA (67 %) verschrieben. Dabei wurde bei 3,2 %, 2,3 % bzw. 5,4 % der Patienten eine Unterbehandlung ohne Angabe von Gründen als Ursache für eine Non-Adhärenz identifiziert. Bei ca. 30 % wurde die Zieldosis erreicht, in beinahe 2/3 der Fälle wurden jedoch Gründe für das Nichterreichen der in den Guidelines vorgegebenen Dosis dokumentiert. Eine Analyse für Betablocker ergab, dass nur bei 17,5 % die adäquate Zieldosis erreicht wurde – negativ formuliert bedeutet dies, dass ein alarmierender Prozentsatz von > 80 % die Zieldosis nicht erreicht hatte.

Als Gründe wurden v. a. symptomatische Hypotonie (16,9 %), eine klinische Verschlechterung (3,5 %) und Bradyarrhythmien (11 %) angegeben. Bei 1/3 der Patienten wurde allerdings argumentiert, dass das Hochtitrieren noch nicht beendet sei, und bei einem weiteren Drittel wurde kein spezifischer Grund angegeben, sodass bei einer relativ großen Subgruppe noch Potenzial für das Erreichen der Zieldosis vorhanden war.

In den aktuellen ESC-Guidelines [7] werden derzeit fünf Substanzklassen für die Therapie der HI empfohlen. Als Standardtherapie werden zunächst ein ACE-Hemmer und ein Betablocker empfohlen. Im Fall einer Unverträglichkeit wird die Gabe eines ARB (Angiotensin-Rezeptorblocker) sowie bei Erfordernis die Verabreichung von Diuretika empfohlen [1]. Bei Patienten, die trotz Einnahme dieser Substanzen noch eine Ejektionsfraktion (EF) ≤ 35 % aufweisen und in die NYHA-Klassen II–IV fallen, sollte die zusätzliche Gabe eines Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten (MRA) eingeleitet werden. Bei Zeichen einer Flüssigkeitsretention wird die Gabe eines Diuretikums empfohlen (Tab. 2).

Die kombinierte Gabe eines Betablockers mit einem ACE-Hemmer weist komplementäre Wirkmechanismen auf: Während ACE-Hemmer nur moderate Effekte auf das kardiale Remodeling aufweisen, führen Betablocker zu einer substanziellen Verbesserung der EF, was langfristig in einer verbesserten Pumpfunktion des linken Ventrikels resultiert. Es besteht Konsensus dahingehend, dass die beiden Substanzen so früh wie möglich nach Diagnose einer HF-REF initiiert werden sollten [7].

Der problematische Aspekt im Patientenmanagement liegt darin begründet, dass in der Anfangsphase die negativ inotrope Wirkung der Betablocker für die Patienten spürbar ist und häufig den Grund dafür darstellt, dass die Auftitration der Dosis nicht wie vorgesehen durchgeführt wird.

Basierend auf der vorliegenden Evidenz wird in den ESC-Guidelines 2012 [7] die Therapieinitiation mit einem Betablocker mit einer eindeutigen Empfehlung (Klasse I, Level A) zusätzlich zu einem ACE-Hemmer ab einer Ejektionsfraktion ≤ 40 % zwecks Reduktion der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungsrate und der Mortalität angeführt.

■ Herzinsuffizienz-Register: Guideline-Adhärenz und Dosissteigerung sind ausschlaggebend

Anhand der zwischen 2006 und 2010 im österreichischen Herzinsuffizienz-Register (HIR) dokumentierten Patientendaten konnte nun auch für österreichische Patienten belegt werden, dass die medikamentöse Therapie ein beträchtliches Optimierungspotenzial hat. Zusätzlich zeigen die Daten von fast 1014 Patienten, die im HIR erfasst und nach einem Jahr nachkontrolliert wurden, dass eine Optimierung der Guideline-Adhärenz inklusive Dosissteigerung der Herzinsuffizienz-Medikation mit einer geringeren Mortalität einhergeht [10].

Initial standen insgesamt 87,8 % unter einer Betablocker-, 90,5 % unter einer ACE-Hemmer- oder ARB- und 42,7 % unter einer MRA-Therapie. Davon hatten 46 % zumindest ≥ 50 % der Betablocker-Zieldosis erhalten.

Während bei Aufnahme in das Register nur knapp 15 % der Patienten eine Betablocker-Therapie in empfohlener Zieldosis hatten, betrug dieser Prozentsatz nach einem Jahr bereits 35 % (70 % der Patienten hatten zumindest ≥ 50 % der Zieldosis). Analog dazu hatten bei der Nachkontrolle mehr Patienten einen ACE-Hemmer oder ARB in Zieldosis als bei Einschluss [10] (Abb. 1).

Guideline-Adhärenz und Dosissteigerung sind mit verbessertem Langzeitüberleben assoziiert
Zur Evaluierung der Guideline-Adhärenz wurde der GAI (Guideline Adherence Indicator) herangezogen. Dieser berechnet sich aus der Anzahl der eingenommenen Herzinsuffizienz-Medikamente dividiert durch die Anzahl der indizier-

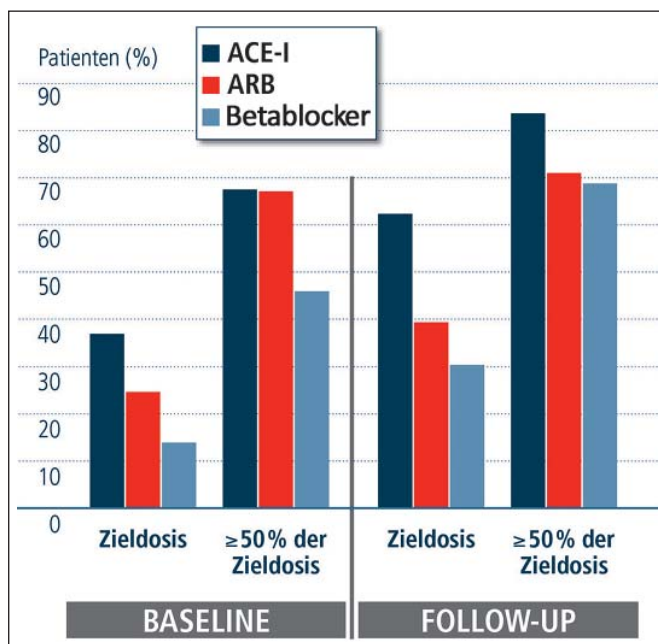


Abbildung 1: HI-Medikation in Zioldosis oder mindestens 50 % der Zioldosis bei Einschluss und nach 1 Jahr. Mod. durch MEDahead nach [10], Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.

ACE-I: ACE-Inhibitoren; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker

ten; berücksichtigt wurden ACE-Hemmer, ARBs und MRAs und auch eventuell vorhandene Kontraindikationen. Ähnlich wurde der GAI50+ berechnet, wobei hier nur Medikation mit mindestens 50 % der empfohlenen Zioldosis gewertet wurde, um die Bedeutung der Dosissteigerung zu erfassen. Bereits bei der Basisuntersuchung wiesen ca. 65 % der Patienten einen hohen GAI (80–100 %) auf, dieser Wert verbesserte sich innerhalb eines Jahres um knapp 10 %. Der GAI50+ wurde im selben Zeitraum von 35 % auf knapp 60 % erhöht ($p < 0,01$) (Abb. 2). Eine essenzielle Beobachtung dieser Studie war, dass die über GAI50+ erfasste Dosissteigerung mit einem verbesserten Langzeitüberleben der Patienten assoziiert war, und dies war unabhängig von anderen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der HI und Komorbiditäten.

Zudem konnte eine eindeutige Korrelation zwischen Guideline-Adhärenz und der Leistungsfähigkeit festgestellt werden: Je besser die Guideline-Adhärenz, umso besser die Leistungsfähigkeit im Sinne einer Verbesserung des NYHA-Stadiums.

- Die Daten aus dem HI-Register untermauern das Problem, dass die medikamentöse Therapie der HI-Patienten in Österreich suboptimal ist.
- Ein guidelinekonformes Vorgehen in der Therapie (Dosissteigerung!) ist von hoher Bedeutung, da damit eine Überlebensverlängerung erzielt werden kann.
- Die Ergebnisse bestätigen, dass eine Optimierung der Dosierungen sehr wohl realisierbar und mit einer Prognoseverbesserung assoziiert ist.

Therapieadhärenz in Österreich – Daten liefern Beweise aus der Praxis

Basierend auf der Idee, dass aus der Zahl der eingelösten Rezepte innerhalb eines Jahres auf die Adhärenz geschlossen werden kann, wurden von den Sozialversicherungsträgern in Österreich zur Verfügung gestellte Daten aus den Jahren 2006–2010 ausgewertet [11]. Dabei handelte es sich im Speziellen um Patienten, die mit der Diagnose HI aus dem Spital entlassen worden sind und somit ein Hochrisikokollektiv hinsichtlich einer erneuten Hospitalisierung und einem verkürzten Überleben repräsentieren. Von den 36.829 ausgewerteten Patienten (mediane Nachbeobachtungsdauer: 615 Tage) verstarben 22 %, 20 % wurden rehospitalisiert, 58 % der Patienten blieben ereignisfrei.

Bei Spitalsentlassung bekamen 76,4 % der Patienten eine ACE-Hemmer- bzw. ARB-, 67,7 % eine Betablocker-, 47,2 % eine MRA-, 87,8 % eine Diuretika- und 26,9 % eine Digitalistherapie verschrieben.

Als adhärenz wurden jene Patienten klassifiziert, bei denen 80 % des Jahres eine Einnahme verzeichnet werden konnte. Die höchste Adhärenzrate zeigte sich für Diuretika: 53 % der Patienten waren hier adhärenz. Bei den anderen, „eigentlichen“ Herzinsuffizienz-Medikamenten, die die Krankheit selbst und die Prognose verbessern, war die Adhärenzrate durchwegs < 50 %:

- Die Adhärenzrate unter ACE-Antagonisten bzw. ARB lag bei 49,3 %, unter Betablockern bei 40,4 %, unter MRA bei 16,1 % und unter Digitalisglykosiden nur bei 4,3 % (Abb. 3).
- Aus der Untersuchung geht hervor, dass die leitlinienkonforme Medikation unterrepräsentiert ist.

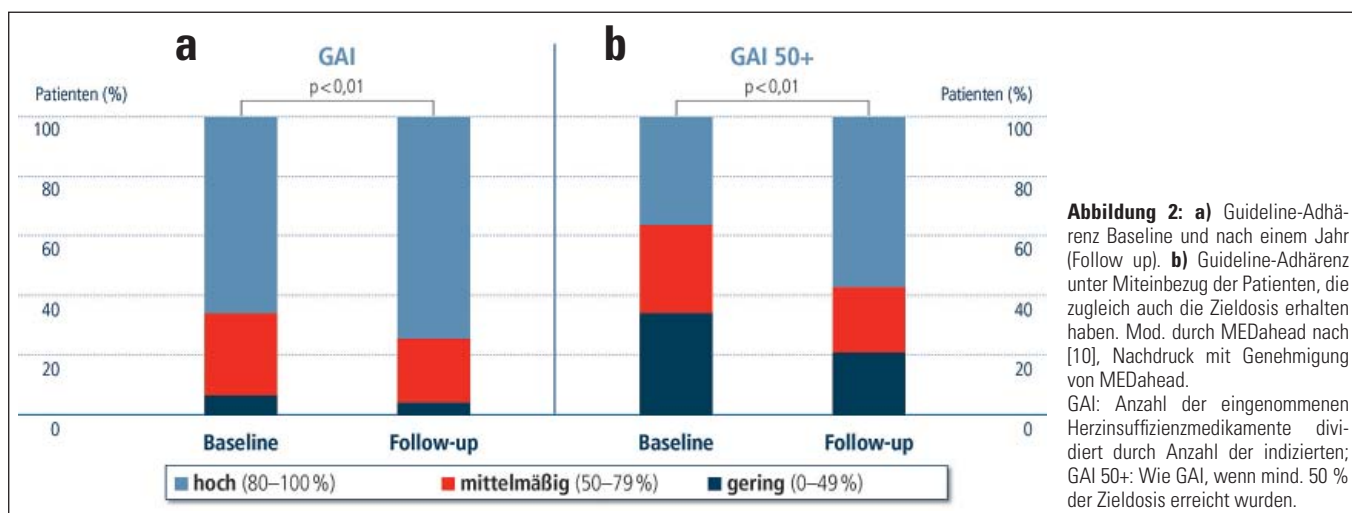


Abbildung 2: a) Guideline-Adhärenz Baseline und nach einem Jahr (Follow up). b) Guideline-Adhärenz unter Miteinbezug der Patienten, die zugleich auch die Zioldosis erhalten haben. Mod. durch MEDahead nach [10], Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.

GAI: Anzahl der eingenommenen Herzinsuffizienzmedikamente dividiert durch Anzahl der indizierten; GAI 50+: Wie GAI, wenn mind. 50 % der Zioldosis erreicht wurden.

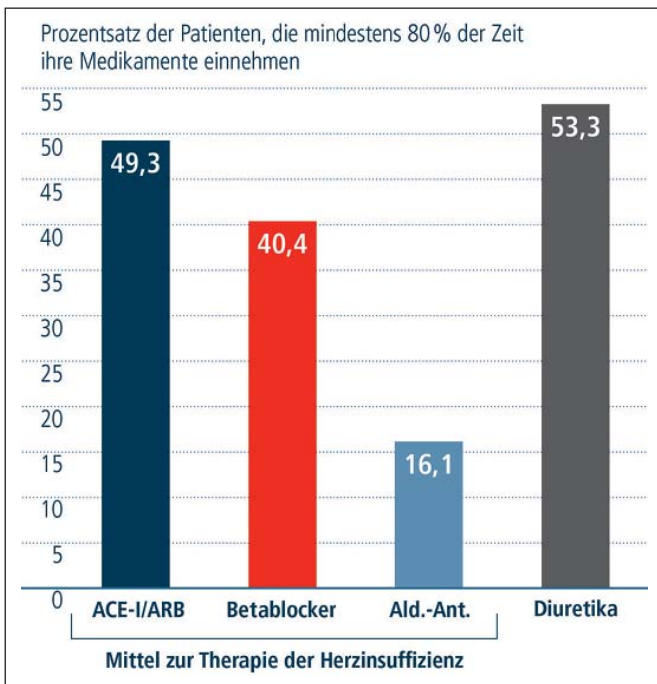


Abbildung 3: Therapietreue der Patienten nach Medikamentengruppe [11]. Mod. durch MEDahead nach Hauptverband der Sozialversicherungsträger – GgK Salzburg, Kardionet. Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.
ACE-I: ACE-Inhibitoren; ARB: Angiotensin-Rezeptorblocker; Ald.-Ant.: Aldosteron-antagonisten

- Für die Steigerung der Therapieadhärenz ist die regelmäßige ärztliche Kontrolle zwecks Symptomsteuerung, Titration und ärztlicher Zuwendung erforderlich.
- Leitlinienkonforme medikamentöse Therapie und intensivere ärztliche Versorgung im niedergelassenen Bereich korrelieren mit einem verbessertem Überleben.

■ Empfehlungen für die Praxis [1, 12]

Wer sollte einen Betablocker erhalten, und wann sollte die Therapieinitiierung erfolgen?

Indikationen:

- Für eine Betablocker-Therapie kommen potenziell alle Patienten mit stabiler milder und moderater HI in Frage; Patienten mit schwerer HI sollten an einen Spezialisten überwiesen werden.
- Erstlinientherapie (in Kombination mit ACE-Hemmern) bei Patienten mit stabiler HI der NYHA-Klassen II–III; Therapiestart so bald wie möglich im Verlauf der Erkrankung.

KI: Asthma:

Relative KI:

- AV-Block oder Herzfrequenz < 60/min
- persistierende Stauungszeichen, ausgeprägte periphere Ödeme
- erhöhter Jugularvenendruck
- höhergradiger AV-Block
- kürzlich erfolgte (< 4 Wochen) Exazerbation der HI, z. B. Hospitalisierung mit Verschlechterung der HI
- Aszites
- Asthma

Relevante KI:

- schwere HI (NYHA-Klasse IV)
- aktuelle Exazerbation der HI
- relevante Hypotonie (systolischer RR < 90 mmHg)

Zu beachtende Medikamenteninteraktionen:

- Verapamil, Diltiazem sollten abgesetzt werden¹
- Digoxin, Amiodaron

Die Betablocker sollten in der Dosierung wie in Tabelle 1 aufgelistet zur Anwendung kommen.

Wie sollte die Verabreichung erfolgen?

- Start mit einer niedrigen Dosis
- Dosisverdoppelung nach ≥ 2 Wochen
- Anstreben der Zieldosis und falls nicht realisierbar – Erzielen der höchsten tolerablen Dosis
- Reminder: Die Gabe eines Betablockers ist besser als die Nichtverabreichung eines Betablockers
- Kontrolle von Herzfrequenz, Blutdruck, klinischem Status (Symptome, Zeichen – insbesondere von Stauungszeichen, Körpergewicht)
- Kontrolle der Blutwerte 1–2 Wochen nach Initiierung und 1–2 Wochen nach der finalen Dosistitration
- Wann sollte die Auftitration/die Therapie gestoppt werden? (siehe Problemlösung)

Empfehlungen für den Patienten

- Dem Patienten sollten vor Therapiebeginn einer Betablocker-Therapie die zu erwartenden Benefits umfassend erklärt werden.
- Die Therapie wird verabreicht, um die Symptome zu verbessern, einer Verschlechterung der HI mit der Folge einer Hospitalisierung entgegenzuwirken, und um den frühzeitigen Tod zu verhindern.
- Es ist möglich, dass die symptomatische Verbesserung nur langsam vonstattgeht.
- Eine vorübergehende symptomatische Verschlechterung kann während der Initiierungs-/Auftitrationsphase auftreten; langfristig führen Betablocker jedoch zu einer Verbesserung des Wohlbefindens.
- Der Patient sollte angewiesen werden, über eine Verschlechterung zu berichten (siehe Problemlösung), und darüber aufgeklärt werden, dass eine vorübergehende Verschlechterung (Müdigkeit, Kurzatmigkeit) üblicherweise durch Anpassung anderer Medikamente einfach gemanagt werden kann; die Patienten sollten darauf aufmerksam gemacht werden, die Betablocker-Therapie nicht ohne Konsultation ihres Arztes zu stoppen.
- Um eine Verschlechterung früh zu bemerken und zu behandeln, sollten die Patienten dazu ermutigt werden, sich täglich abzuwiegen (nach dem Aufwachen, vor dem Anziehen, nach dem Toilettengang, vor dem Essen) und ihre Diuretika-Dosis im Falle einer Gewichtszunahme von > 1,5–2,0 kg (> 2 Tage) auf Empfehlung des behandelnden Arztes entsprechend zu erhöhen bzw. anzupassen (z. B. Erhöhung der Diuretika-Dosis, Konsultation des Arztes).

Problemlösung

Verschlechterung der Symptome (z. B. Zunahme von Dyspnoe, Müdigkeit/Erschöpfung, Ödemen, Gewicht) während Auftitration der Betablocker-Dosis

- Bei Zunahme von Stauungssymptomen Erhöhung der Diuretika-Dosis und/oder Halbierung der Betablocker-

¹ Kalziumkanalblocker (außer Amlodipin und Felodipin) sollten bei HF-REF generell nicht verabreicht werden.

Praktische Empfehlungen*

Key Points

1. Aufklärung und Motivation des Patienten sind für den Therapieerfolg notwendig
2. Betablocker sind bei allen Patienten mit einer LV EF < 40 % indiziert
3. Die Dosis ist wichtig!

Betal blocker: Start- und Zieldosen [7]

Betal blocker	Startdosis	Zieldosis
Bisoprolol	1,25 mg (1×/Tag)	10 mg (1×/Tag)
Carvedilol	3,125 mg (2×/Tag)	25–50 mg (2×/Tag)
Metoprololsuccinat (CR/XL)	12,5/25 mg (1×/Tag)	200 mg (1×/Tag)
Nebivolol	1,25 mg (1×/Tag)	10 mg (1×/Tag)

Titrationsalgorithmus bei Betablockertherapie

1. **Titration**
Beginn sobald wie möglich; stetige Steigerung der Dosis (z.B. Verdopplung der Dosierung alle zwei Wochen → Start- und Zieldosis siehe Box oben) bis zur
a) Erreichung der Zieldosis oder
b) Herzfrequenz von 60 Schlägen/min. oder
c) systolischer RR von 90 mmHg
2. **Führen eines Tagebuches** mit Messung und Dokumentation von Herzfrequenz, Blutdruck und Gewicht
3. **Vorsicht** bei höhergradigem AV-Block, Asthma bronchiale (weitere Info siehe Fachkurzinformation)
4. **Problemlösung erforderlich:** symptomatische Bradykardie, Herzfrequenz < 50, Schwindel, Verschlechterung der HI

Patientenempfehlungen [12]

1. **Erörterung des zu erwartenden Benefits**
2. **Therapieziele:** Die Therapie wird verabreicht, um eine Symptomverbesserung zu erzielen, einer HF-bedingten Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung vorzubeugen und um das Überleben zu verlängern.
3. **Wirkungseintritt:** Es ist möglich, dass die symptomatische Verbesserung nach Therapiestart langsam voranschreitet und 3–6 Monate oder länger dauert.
4. **Verlauf:** Eine vorübergehende symptomatische Verschlechterung kann während der Initiierungs- oder Auftrationsphase auftreten; langfristig führen Betablocker zu einer Verbesserung des Wohlbefindens.
5. **Patientenmanagement:**
 - a) Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, über eine Verschlechterung zu berichten und darüber informiert werden, dass eine Verschlechterung (Müdigkeit, Kurzatmigkeit) mittels Anpassung anderer Medikationen in der Regel leicht managbar ist; die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Betablockertherapie nicht ohne Konsultation ihres Arztes zu beenden.
 - b) Um eine Verschlechterung früh zu bemerken und zu behandeln, sollten die Patienten ermutigt werden, sich täglich abzuwiegen (nach dem Aufwachen, vor dem Ankleiden, nach dem Stuhlgang, vor dem Essen) und im Fall einer Gewichtszunahme (>2 Tage), sollte die Diuretika-Dosis dauerhaft per 1,5 bis 2,0 kg erhöht werden.

* Erstellt von MEDahead nach [7, 12]. Nachdruck mit Genehmigung von MEDahead.

Dosis (falls die Steigerung der Diuretika-Dosis nicht funktioniert).

- Bei starker Müdigkeit (und/oder Bradykardie, siehe unten) Halbierung der Betablocker-Dosis (selten erforderlich).
- Begutachtung des Patienten nach 1–2 Wochen; falls keine Besserung eingetreten ist, Einholen einer Expertenmeinung.
- Bei ernsthafter Verschlechterung Halbierung der Betablocker-Dosis oder Therapiestopp (selten erforderlich); Einholen einer Expertenmeinung.

Niedrige Herzfrequenz

- Bei einer HF < 50/min und Verschlechterung der Symptome: Halbierung der Betablocker-Dosis oder im Falle einer ernsthaften Verschlechterung, Stopp der Betablocker-Therapie (selten erforderlich).
- Überprüfung der Erfordernis nach anderen HF-reduzierenden Medikamenten; z. B. Digoxin, Amiodaron, Diltiazem, Verapamil¹
- Durchführung eines EKG zum Ausschluss eines höhergradigen AV-Blocks.
- Einholen einer Expertenmeinung.

Asymptomatische Hypotonie

- Erfordert üblicherweise keine Änderung der Therapie.

Symptomatische Hypotonie

- Bei Schwindel, leichter Benommenheit und/oder Verwirrtheit und niedrigem Blutdruck erneute Überprüfung des Bedarfs an Nitraten, Kalziumkanalblockern¹ und anderen blutdrucksenkenden Medikamenten, die nicht zur HI-Therapie gehören.
- Wenn keine Stauungszeichen vorliegen, sollte eine Reduktion der Diuretika-Dosis oder des ACE-Inhibitors in Erwägung gezogen werden.
- Wenn diese Maßnahmen nicht zur Lösung des Problems führen, sollte eine Expertenmeinung eingeholt werden.

Literatur:

1. [No authors listed]. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
2. [No authors listed]. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
3. Hjalmarson A, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with

heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group. JAMA* 2000; 283: 1295–302.

4. Packer M, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–8.

5. Packer M, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194–9.

¹ Vgl. S. 5

6. Flather MD, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005; 26: 215–25.

7. McMurray J, et al. 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.

8. Düngen HD, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients

with heart failure: the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Fail 2011; 13: 670–80.

9. Maggioni AP, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2013; 15: 1173–84.

10. Pözl G, et al. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2014; 175: 83–9.

11. Vortrag von Prof. Wolz beim AdBoard am 5.5.2014, data on file.

12. McMurray J, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angio-

tensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. Eur J Heart Fail 2005; 7: 710–21.

Weitere Informationen:

Mag. (FH) Leonie Kaiser

Merck Gesellschaft mbH

A-1147 Wien, Zimbaggasse 5

Tel. 01/576 00 272, Fax: 01/576 00 271

E-Mail: leonie.kaiser@merckgroup.com

CO-15/03-GM-09-D

Kommentare der Experten

„Die Zielparameter müssen sehr wohl angestrebt werden. Für die Erarbeitung eines Algorithmus benötigt man einen harten Zielparameter und klare Vorgaben, wie lang man ‚blind‘ hinauftitrieren kann.“

– Prim. Dr. Johann Altenberger, SKA-RZ Großmairn

„Es kann immer nur die klinisch höchste tolerierte Dosis angestrebt werden.“

– Ass.-Prof. Dr. Helmut Brussee, Univ.-Klinik für Innere Medizin, MU Graz

„Eines habe ich aber schon gemerkt: In der Ambulanz ist der Outcome jener Patienten am besten, die die Dosissteigerung nicht hinterfragen!“

– OA Dr. Christian Ebner, KH der Elisabethinen Linz

„Man benötigt einen strikten Algorithmus und das Argument einer individuell schlechteren Verträglichkeit bei einer höheren Dosierung sollte eine absolute Ausnahme für einen Stopp darstellen.“

– Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, MU Wien

„Es genügt nicht, dass Mängel in der Betreuung von HI-Patienten beschrieben werden, vielmehr soll das Ziel dieses AdBoards sein, Stop-and-go-Kriterien für die Titration festzulegen.“

– OA PD Dr. Deddo Mörtl, Univ.-Klinikum St. Pölten

„Ich glaube, man muss davon wegkommen, zu glauben, dass die Therapie der HI monopolisiert ist auf wenige Zentren. Sie wird nur

dann funktionieren, wenn die Durchführung auf breiter Basis über alle Niedergelassenen und alle Krankenhausärzte hinweg erzielt werden kann.“

– Univ.-Doz. Dr. Gerhard Pözl, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, MU Innsbruck

„Ein häufiges Problem in der niedergelassenen Praxis stellt die fehlende Leistungsfähigkeit bei sonst guten Ruhe-Kreislaufwerten aufgrund einer chronotropen Inkompetenz unter Belastung bei manchen dieser Patienten dar – nicht jeder ist gleich dekompensiert, bradycard oder hypoton. Dies verschlechtert die Compliance/Adherence erheblich. Als Diagnostikum ist hier eine Ergometrie notwendig, und als Problemlösung genügt normalerweise eine Dosisreduktion. Patienten sollten ja auch eine medizinische Trainingstherapie erhalten, die sonst nicht auf vernünftige Weise möglich ist. Als Quintessenz gilt auch für mich: Betablocker, so viel wie möglich.“

– Dr. Thomas Quinton, Facharzt für Innere Medizin, Wien

„Trotz des dokumentierten Morbiditäts- und Mortalitätsbenefits von ACE-Hemmern (AT1-Blockern) und Betablockern in der Behandlung der systolischen Herzinsuffizienz werden diese Substanzen v. a. bei älteren Patienten noch immer unterdosiert bzw. die langsame Hochtitration nicht konsequent umgesetzt. Dadurch wird der volle Nutzen dieser effektiven Behandlung nicht erzielt.“

– Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stefanelli, 1. Medizinische Abteilung, SMZ-Ost, Wien

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

Bezeichnung des Arzneimittels: Concor Cor 1,25 mg Filmtabletten Concor Cor 2,5 mg Filmtabletten Concor Cor 3,75 mg Filmtabletten Concor Cor 5 mg Filmtabletten Concor Cor 7,5 mg Filmtabletten Concor Cor 10 mg Filmtabletten **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1,25/2,5/3,75/5/7,5/10 mg Bisoprolol Fumarat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der stabilen chronischen Herzinsuffizienz bei eingeschränkter systolischer Linksventrikelfunktion zusätzlich zu ACE-Hemmern und Diuretika und optional zu Herzglykosiden. **Gegenanzeigen:** Bisoprolol darf nicht angewendet werden bei chronisch herzsuffizienten Patienten mit: – akuter Herzinsuffizienz oder während einer Dekompensation der Herzinsuffizienz, die eine i.v.-Therapie mit inotropen Substanzen erfordert. – kardiogenem Schock – AV-Block II. oder III. Grades – Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) – sinuatrialem Block – symptomatischer Bradykardie – symptomatischer Hypotonie – schwerem Asthma bronchiale oder schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung – schwere Formen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder schwere Formen des Raynaud-Syndrom – unbehandeltem Phäochromocytom (siehe Abschnitt 4.4.) – metabolischer Azidose – Überempfindlichkeit gegenüber Bisoprolol oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektive Betarezeptorenblocker, ATC Code: C07AB07 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Concor Cor 1,25 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, vorverkleisterte Maisstärke, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Dimeticon, Talkum, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 2,5 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 3,75 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 5 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 7,5 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. Concor Cor 10 mg: **Tablettenkern:** Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Crospovidon, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat. **Tablettenüberzug:** Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid gelb (E 172), Dimeticon, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Hypromellose. **Inhaber der Zulassung:** Merck Gesellschaft mbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig **Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** März 2015

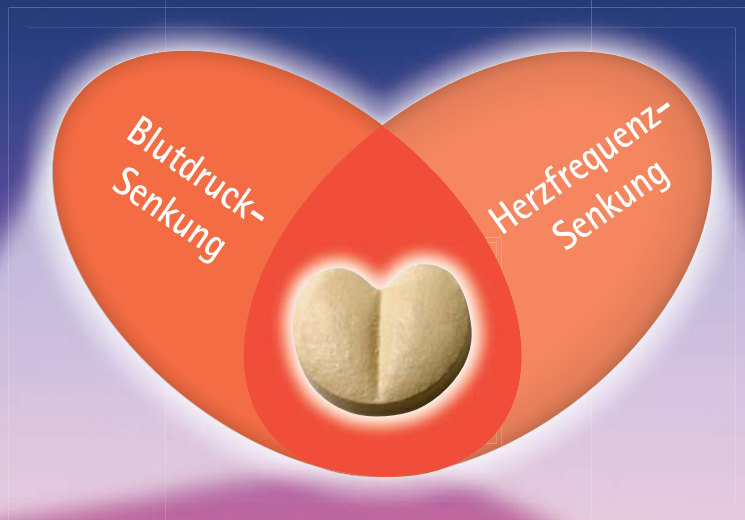
IMPRESSUM: Herausgeber/Chefredaktion: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Erstversorgung, Wilhelminenspital der Stadt Wien, A-1171 Wien, Montleartstraße 37. **Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:** Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10. **Druck:** Ueberreuter Print GmbH, A-2100 Korneuburg, Industriestraße 1.

Concor®
Bisoprolol

Concor® COR
Bisoprolol

Concor® plus
Bisoprolol-HCTZ

Das Herz im Fokus



Concor® – Kardioprotektion durch effektive Blutdruck- und Herzfrequenzsenkung*