

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



**Aortenklappeninsuffizienz – Operations-
indikationen und Möglichkeiten der Aorten-
klappenrekonstruktion**

T. Schachner, M. Grimm, L. Müller

Neue Rubriken:

EPU Corner:

**„Atriale Tachykardie aus dem
nicht-koronaren Aortensinus“**

Clinical Shortcuts:

**„Kardiologische Rehabilitation nach
akutem Koronarsyndrom (ACS)“**



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

Einfaches Lipidmanagement dank ergänzender Wirkungsweise¹



GRÜNE BOX

1 Tablette | 1 × täglich | Mahlzeiten unabhängig

Die Kombipower.

Referenz: 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, Saccharose, Citronensäure-Monohydrat (E 330), Hypromellose (E 464), Croscopolidon (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).**

1205322-(00)-14072015

Inhalt

Brief des Herausgebers	219
K. Huber	
Aortenklappeninsuffizienz – Operationsindikationen und Möglichkeiten der Aortenklappenrekonstruktion	220
T. Schachner, M. Grimm, L. Müller	
RUBRIKEN	
EKG	224
Echo	Softlink A12995 226
OTC-Corner	Softlink A12996 228
EPU-Corner	230
Clinical Shortcuts	232
Fallbericht	
Patientin mit idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertonie (iPAH) – Einschluss in SERAPHIN-Studie	236
N. Skoro-Sajer, I. M. Lang	
Aktuelles	238
Für Sie gelesen	240
Pharma-News	244
Medizintechnik – Produkte – Informationen	252
Impressum	219

Titelbild: Reimplantation einer trikuspiden Aortenklappe in eine Rohrprothese zur Rekonstruktion eines bestehenden Sinus-valsalvae-Aneurysmas und Korrektur einer Anulusdilatation (David-OP). Im Bild links oben sieht man das exzidierte, noch nicht reimplantierte rechte Koronarostium. Aus: Schachner et al., S. 221, Abb. 1.

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



KARDIOLOGIE IM ZENTRUM

SAVE THE DATE !

09. & 10. Oktober 2015
Fortbildungsveranstaltung im
Design Center Linz
Europaplatz 1, 4020 Linz



DIE ERSTE RUNDE WAR SCHON SCHWIERIG GENUG.

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



ATEF000020/Oktober 2013

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	O. Pachinger, A
R. Berger, A	G. Helmreich, A	B. Pieske, A
H. Baumgartner, D	U. Hoppe, A	A. Podczek-Schweighofer, A
W. Benzer, A	F. Hoppichler, A	B. Podesser, 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. Siostrzonek, 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. Stefenelli, 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	T. Neunteufl, A	

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

Brief des Herausgebers

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

In der vorliegenden Ausgabe des *Journals für Kardiologie* haben wir die „Aortenklappeninsuffizienz“ und die „Kardiale Rehabilitation“ (Shortcut) zu den Hauptthemen gemacht.

Insgesamt hat diese Ausgabe zum Ziel, wichtige praktische Informationen für die klinische Routine zu geben, was sich auch in den Rubriken und Fallberichten widerspiegelt.

Ich wünsche Ihnen bei der Lektüre viel Freude und verbleibe

Mit kollegialen 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 & Packaging 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.

Aortenklappeninsuffizienz – Operationsindikationen und Möglichkeiten der Aortenklappenrekonstruktion

T. Schachner, M. Grimm, L. Müller

Kurzfassung: Die Aortenklappenrekonstruktion bei bestehender Aortenklappeninsuffizienz hat sich in spezialisierten Zentren zu einer guten Behandlungsalternative zum Aortenklappenersatz entwickelt. Es können sowohl bikuspidale als auch trikuspidale Aortenklappen rekonstruiert werden. Bei Vorliegen eines Aortenaneurysmas können Techniken der Aortenklappenrekonstruktion mit dem Ersatz von Aorta ascendens oder Sinus valsalvae kombiniert werden. In spezialisierten Zentren können gute Langzeitergebnisse erzielt werden, die vor allem jüngeren Patienten

ein Leben ohne orale Antikoagulation ermöglichen.

Schlüsselwörter: Aortenklappeninsuffizienz, Aortenklappe, Aorta, Aortenklappenrekonstruktion, Aneurysma

Abstract: Aortic Regurgitation – Aortic Valve Repair. Aortic valve repair for aortic regurgitation has evolved at dedicated centres. It is a valuable alternative to aortic valve replace-

ment and offers good long term results. Tricuspid, as well as bicuspid aortic valves, are suitable for repair. These techniques of aortic valve repair can be combined with reconstruction of concomitant aneurysmal disease of the ascending aorta or the sinus valsalvae. In particular, younger patients can benefit from a life without oral anticoagulation. **J Kardiologie 2015 (9–10): 220–2.**

Key words: aortic valve, regurgitation, aortic valve repair, aneurysm, aorta

■ Einleitung

Die Rekonstruktion der insuffizienten Aortenklappe wurde im Lauf des vergangenen Jahrzehntes stetig weiterentwickelt und standardisiert. Insbesondere jüngere Patienten (< 60 Jahre) profitieren vom Vermeiden der oralen Antikoagulation, welche bei mechanischem Aortenklappenersatz notwendig wird [1–4].

■ Indikationen für die operative Behandlung der Aortenklappeninsuffizienz

Nach den neuen Guidelines der European Society of Cardiology und der European Association of Cardiothoracic Surgery von 2012 [4] sind folgende Indikationen zu nennen:

- Hochgradige symptomatische Aortenklappeninsuffizienz (Klasse I)
- Asymptomatische Patienten mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz mit Einschränkung der systolischen Linksventrikelfunktion ($LVEF \leq 50\%$, Klasse I)
- Hochgradige Aortenklappeninsuffizienz bei Patienten, die einer koronaren Bypassoperation, Aorta ascendens-Operation oder anderen Herzklappenoperationen (Klasse I) unterzogen werden
- Asymptomatische Patienten mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz mit normaler systolischer Linksventrikelfunktion ($LVEF > 50\%$), aber linksventrikulärer Dilatation ($LVEDD > 50\text{ mm}$ oder $LVEDD > 25\text{ mm/m}^2\text{ BSA}$ oder $LVEDD > 70\text{ mm}$) (Klasse IIa)

Eine weitere Indikation für einen Aortenklappeneingriff, unabhängig vom Grad der Insuffizienz, kann bei der Operation eines Aneurysmas der Aorta ascendens (insbesondere bei Beteiligung des Sinus valsalvae) entstehen.

■ Techniken der Aortenklappenrekonstruktion

Die systematische Analyse aller beteiligten Teile der Aortenwurzel und Aorta ascendens ist für ein zufriedenstellendes Rekonstruktionsergebnis notwendig. Eine Aortenklappeninsuffizienz entsteht aufgrund eines Prolaps oder einer Restriktion (oder einer endokarditischen Perforation/Destruktion) im Bereich der Klappentaschen oder einer Anulusdilatation, eines Aneurysmas des Sinus valsalvae oder der sinotubulären Junktionszone. Dementsprechend besteht die operative Therapie in der Rekonstruktion der Aorta ascendens mit einer Rohrprothese (suprakoronarer Aortenersatz oder Aortenwurzelersatz) und/oder einer Rekonstruktion der Klappentaschen. Bei einer Dilatation des Aortenannulus ist die Ringstabilisierung durch anuläre Nähte, einen externen Ring oder durch Reimplantation in eine Rohrprothese mit subanulären Nähten (David-OP) nötig. Bezüglich der Rekonstruktion der Klappentaschen gibt es mehrere Techniken: Die Plikatur des freien Klappentaschenrandes zur Reduktion eines Prolaps ist eine gängige Methode. Bei der Resuspension des freien Taschenrandes wird dieser mit einer fortlaufenden Goretexnaht gerafft [5, 6]. Eine weitere, jedoch kompliziertere Technik ist die Perikardpatchrekonstruktion. An erfahrenen Zentren können hiermit komplexere Aortenklappenrekonstruktionen durchgeführt werden [7, 8]. Generell gilt jedoch: Je stärker die Klappentaschen verkalkt sind, desto eher sollten sie ersetzt werden.

■ Ergebnisse nach Aortenklappenrekonstruktion

Price et al. publizierten im Jahr 2013 eine Serie von 475 Patienten (mittleres Alter 53 Jahre), deren Aortenklappe rekonstruiert wurde. Die 10-Jahres-Freiheit von klappenbezogenen Ereignissen (Reoperation, Blutung, Thromboembolie, Endokarditis) lag bei 74 %. Die Freiheit von Aortenklappenreoperation war 93,8 % nach 5 Jahren und 86 % nach 10 Jahren. In dieser Studie fand sich kein Unterschied in der Reoperationsrate zwischen bikuspiden und trikuspiden Aortenklappen, sie war jedoch innerhalb der bikuspiden Aortenklappen ge-

Eingelangt am 18. August 2014; angenommen am 21. August 2014; Pre-Publishing Online am 5. Februar 2015

Aus der Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Schachner, Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: thomas.schachner@i-med.ac.at

ringer, wenn ein klappenerhaltender Aortenwurzelersatz mit Anulusstabilisierung durchgeführt wurde [9].

Die Gruppe um Prof. Schäfers publizierte 640 Patienten (mittleres Alter 56 Jahre) mit Aortenklappenrekonstruktion. Die 10-Jahres-Freiheit von klappenbezogenen Ereignissen (Reoperation, Blutung, Thromboembolie, Endokarditis) war 88 %. In dieser Serie waren diesbezüglich die Ergebnisse für trikuspidale Aortenklappen signifikant besser als für bikuspidale Aortenklappen (93 % vs. 80 %; $p = 0,0017$). In dieser Arbeit wurde eine linearisierte Rate von thromboembolischen Ereignissen von 0,2 % pro Patient pro Jahr errechnet. Weiters wurde eine linearisierte Endokarditisrate von 0,16 % pro Patient pro Jahr errechnet [6].

In einer großen Serie der Cleveland-Klinik wurden 728 Patienten (mittleres Alter 42 Jahre, 30-Tages-Mortalität 0,55 %) mit Rekonstruktion einer bikuspidalen Aortenklappe analysiert. Die Freiheit von Aortenklappenreoperation war 87 % nach 5 Jahren und 78 % nach 10 Jahren. Das Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren lag bei 97 %, 94 % bzw. 88 % [10].

■ Aneurysmen des Sinus valsalvae

Wenn ein Aneurysma des Sinus valsalvae vorliegt, wird die gesamte Aortenwurzel ersetzt. Die Sinuswände werden entweder durch die individuell zugeschnittene Rohrprothese ersetzt (sog. Yacoub-OP), oder die Aortenklappe wird komplett in eine Rohrprothese reimplantiert (sog. David-OP, Abb. 1). Beim Aortenwurzelersatz werden die zirkulär ausgeschnittenen Koronarostien (sog. Buttons) in die Rohrprothese reimplantiert. Gegebenenfalls ist noch die Rekonstruktion der Aortenklappenaschen notwendig. David et al. publizierten aktuell eine Serie mit 374 Patienten (mittleres Alter 47 Jahre, 78 % Männer). In dieser Serie wurden 296 Patienten mittels Reimplantationstechnik (David-OP) und 75 Patienten mittels Remodeling-Technik (Yacoub-OP) behandelt. In 12,1 % lag eine akute Aortendissektion vor, in 9,2 % fand sich eine bikuspidale Aortenklappe. Eine präoperative Aortenklappeninsuffizienz fand sich in 69,1 % (leicht: 19,6 %, mittelgradig: 26,4 %, schwer: 22,9 %). Ein begleitender Eingriff an den Aortenklappenaschen wurde in 36,6 % mittels Plikaturnähten und in 24,2 % mittels Verstärkung des freien Taschenrandes mit Goretexnähten durchgeführt. Die Hospitalmortalität betrug 1,1 %. Zum Zeitpunkt 10 Jahre postoperativ betrug das Überleben 89 %, die Freiheit von mittel- bis höhergradiger Aortenklappeninsuffizienz 93,2 % und die Freiheit von Reoperation an der Aortenklappe 97 % [11].

■ Diskussion

Die Aortenklappenrekonstruktion stellt eine Alternative zum Aortenklappenersatz dar. Dies gilt vor allem für junge Patienten (< 60 Jahre), da bei diesen entweder ein mechanischer Aortenklappenersatz, eine Bentall-Operation (Compositgraft mit mechanischer Klappenprothese) oder eine Ross-Operation durchgeführt wird. Nach mechanischem Aortenklappenersatz ist die lebenslange orale Antikoagulation notwendig, nach Aortenklappenrekonstruktion nicht. So fanden Hammermeister et al. in einer randomisierten Studie für den Zeitraum von 15 Jahren eine Blutungsrate von 51 % nach me-

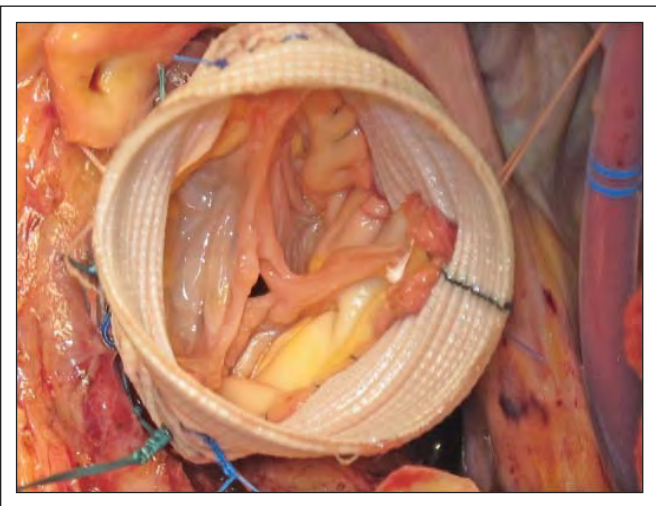


Abbildung 1: Reimplantation einer trikuspidalen Aortenklappe in eine Rohrprothese zur Rekonstruktion eines bestehenden Sinus-valsavae-Aneurysmas und Korrektur einer Anulusdilatation (David-OP). Im Bild links oben sieht man das exzidierte, noch nicht reimplantierte rechte Koronarostium.

chanischem Aortenklappenersatz, aber immerhin auch eine Blutungsrate von 30 % nach biologischem Aortenklappenersatz. Dies ist durch die Behandlung von Vorhofflimmern, aber auch das „spontane“ Auftreten von Blutungen erklärbar [2]. In einer aktuellen Langzeitstudie nach Bentall-Operation fand sich eine Freiheit von Thromboembolie und Blutung von 91,3 % nach 10 Jahren. In dieser Studie an 306 Patienten (mittleres Alter 59 Jahre) fand sich bei einer Hospitalmortalität von 2,9 % (2,1 % in elektiven Fällen) ein 10-Jahres-Überleben (ohne Hospitalmortalität) von 80,9 % [12].

Für ganz junge Patienten stellt die Ross-Operation eine Alternative zum mechanischen Klappenersatz dar. Der Nachteil der Ross-OP ist einerseits, dass sie sehr aufwendig ist. Es wird die patienteneigene Pulmonalarterienwurzel als Autograft in die Aortenwurzelposition implantiert und anstelle der Pulmonaliswurzel kommt (meist) ein Homograft. Somit ist postoperativ nicht nur der Autograft, sondern auch der pulmonale Homograft echokardiographisch zu kontrollieren. Es ist mit einer linearisierten Rate von 0,6 % pro Jahr für Reoperationen am Homograft und 0,6 % pro Jahr für Reoperationen am Autograft zu rechnen. Andreas et al. fanden in ihrer rezenten Analyse an 246 Ross-OP-Patienten (mittleres Alter von 176 Erwachsenen 36 Jahre und von 70 pädiatrischen Patienten 10 Jahre, 30-Tages-Mortalität 1,6 %), dass bei präexistenter Aortenklappeninsuffizienz das Reoperationsrisiko am Autograft deutlich höher ist (1,2 % pro Jahr) als bei Aortenstenose [13]. Somit stellt die Ross-OP für sehr junge Patienten mit Aortenstenose eine gute Behandlungsmöglichkeit dar. Bei jungen Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz stellt die Aortenklappenrekonstruktion eine gute Therapieoption dar.

Nun stellt sich noch die Frage, ob bei älteren Patienten, bei denen bereits ein biologischer Aortenklappenersatz in Frage kommt, eine Aortenklappenrekonstruktion durchgeführt werden sollte. Wir meinen, dass nur bei sicherer und einfacher Durchführung der Aortenklappenrekonstruktion der Vorzug gegeben werden sollte, da sonst (vor allem bei Konversion zum Aortenklappenersatz) die Operation länger und für den älteren Patienten risikoreicher wird. Andererseits ist eine Aor-

tenklappenrekonstruktion prinzipiell gerechtfertigt, da auch bei Patienten ab 65 Jahren nach einem biologischen Aortenklappenersatz in 9 % nach 15 Jahren mit einer schweren Prothesendegeneration zu rechnen ist [3].

Zusammenfassung

Die Aortenklappenrekonstruktion hat sich zu einer guten Behandlungsalternative zum Aortenklappenersatz entwickelt. Es können sowohl bikuspidale als auch trikuspidale Aortenklappen rekonstruiert werden. Bei Vorliegen eines Aortenaneurysmas können Techniken der Aortenklappenrekonstruktion mit dem Ersatz von Aorta ascendens oder Sinus valsalvae kombiniert werden. In spezialisierten Zentren können gute Langzeitergebnisse erzielt werden, die vor allem jüngeren Patienten ein Leben ohne orale Antikoagulation ermöglichen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Kari F, Siepe M, Sievers HH, Beyersdorf F. Repair of the regurgitant bicuspid or tricuspid aortic valve: background, principles, and outcomes. *Circulation* 2013; 128: 854–63.
- Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1152–8.
- Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2413–26.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: S1–44.
- Price J, De Kerchove L, El Khoury G. Aortic valve repair for leaflet prolapse. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011; 23: 149–51.
- Aicher D, Fries R, Rodioncheva S, Schmidt K, Langer F, Schäfers HJ. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37: 127–32.
- Lausberg HF, Aicher D, Langer F, Schäfers HJ. Aortic valve repair with autologous pericardial patch. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 244–9.
- Doss M, Risteski P, Sirat S, Bakhtiar F, Martens S, Moritz A. Aortic root stability in bicuspid aortic valve disease: patch augmentation plus reduction aortoplasty versus modified David type repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 38: 523–7.
- Price J, De Kerchove L, Glineur D, Vanoverschelde JL, Noirhomme P, El Khoury G. Risk of valve-related events after aortic valve repair. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 606–12.
- Svensson LG, Al Kindi AH, Vivacqua A, Pettersson GB, Gillinov AM, et al. Long-term durability of bicuspid aortic valve repair. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 1539–47.
- David TE, Feindel CM, David CM, Manlhiot C. A quarter of a century of experience with aortic valve-sparing operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 872–9.
- Zafar MA, Farkas EA, Javier A, Anderson M, Gilani O, Elefteriades JA. Are thromboembolic and bleeding complications a drawback for composite aortic root replacement? *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 737–43.
- Andreas M, Seebacher G, Reida E, Wiedemann D, Pees C, et al. A single-center experience with the Ross procedure over 20 years. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 182–8.

Fragen zum Text:

- Welche 2 Patienten scheinen prinzipiell gut geeignet für eine Aortenklappenrekonstruktion zu sein?
 - 76-jährige Patientin, hochgradige Aortenklappeninsuffizienz, verkalkte Aortenklappe
 - 60-jährige Patientin, mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz, 6 cm Aorta ascendens-Aneurysma mit Sinusdilatation
 - 40-jähriger Patient, hochgradige Aortenklappeninsuffizienz und mittelgradige Aortenklappenstenose
 - 39-jähriger Patient mit hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz bei bikuspidaler Aortenklappe
- Die Freiheit von Aortenklappenreoperation nach Aortenklappenrekonstruktion liegt bei ca:
 - > 95 %
 - 80–85 %
 - 50 %
 - 40 %
- Die Indikation zur Aortenklappenoperation bei hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz besteht bei welchen zusätzlichen Faktoren? (3 richtige Antworten)

a) Belastungsdyspnoe	b) LVEF < 60 %, LVESD < 50 mm	c) LVEF ≤ 50 %
d) Aorta ascendens-Aneurysma 55 mm	e) LVEF 60 %, LVEDD 60 mm	

Lösung siehe Seite 224

Fachkurzinformation zum Inserat auf der letzten Umschlagseite

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



Science For A Better Life

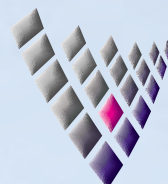
1 x täglich eine in der Schlaganfallprophylaxe



bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern*



Erster oraler direkter Faktor-Xa-Inhibitor



Xarelto[®]
rivaroxaban

* Details siehe FKI Seite 251
LAT.01.2015.1586

EKG-Beispiel: Oberer AV-Knoten-Rhythmus

T. Michalski

Aus der Orthomedplus, Salzburg

Die autonomen Schrittmacher des Herzens bieten mehrere Rückfallebenen. Bei koronarer Herzerkrankung oder nach Klappenersatz kann es zu verschiedenen rhythmologischen Phänomenen kommen.

In diesem Beispiel sieht man einen 59-jährigen Patienten nach Aorten- und Mitralklappenersatz, der einen oberen AV-Knoten-Rhythmus zeigt. Typisch hierfür sind die isoliert negativ erscheinenden P-Wellen im Gegensatz zu vektor- und lagebedingten Negativierungen.

Man unterscheidet oberen, mittleren und unteren AV-Knoten-Rhythmus. Beim oberen AV-Knoten-Rhythmus – wie in unse-

rem Beispiel – liegen die negativen P-Wellen vor dem QRS-Komplex, beim mittleren verschwinden sie im QRS-Komplex und das EKG ist scheinbar ohne P-Welle, ebenso erscheint beim unteren das P nur in der Erregungsrückbildung.

Korrespondenzadresse:

Dr. Thomas Michalski

Orthomedplus – Zentrum für Orthopädie und Medizin

A-5020 Salzburg, Rainerstraße 9

E-Mail: t.michalski@orthomedplus.at

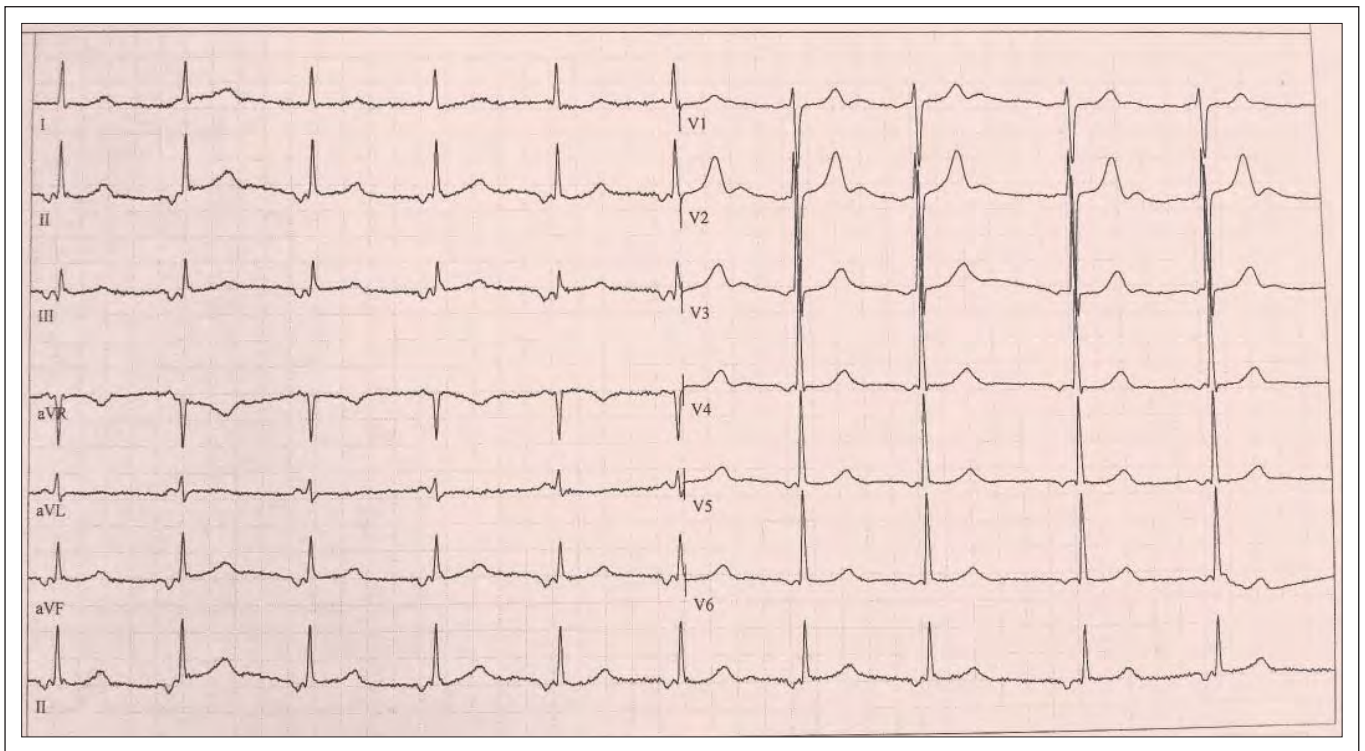


Abbildung 1: Normfrequentes EKG mit negativen P-Wellen in allen Ableitungen, am deutlichsten in den Ableitungen II, III, aVF, keine Erregungsrückbildungsstörungen.

Richtige Antworten von Seite 222: 1b, d; 2b; 3a, c, d

ArmoLIPID[®] PLUS

Cholesterin natürlich im Griff.



ArmoLIPID[®] Plus für Personen:

- ♥ mit erhöhten Blutfettwerten, die noch keine Medikamente brauchen;
- ♥ die Statine nicht vertragen;
- ♥ die eine medikamentöse Therapie ablehnen.

ArmoLIPID[®] PLUS ist ein Nahrungsergänzungsmittel mit Berberin, rotem Hefereis, Policosanol, Folsäure, Coenzym Q10 und Astaxanthin.

Studien zu ArmoLIPID[®] PLUS können unter info@madaus.at angefordert werden.

ArmoLIPID[®] PLUS ist immer im Rahmen einer ausgewogenen Ernährung zu verzehren.

Echokardiographie aktuell: Vorhofseptumaneurysma

W. Weihs

Aus dem Echolabor des LKH Graz Süd-West

■ Anamnese

Ein 56-jähriger Patient mit Zustand nach zerebrovaskulärem Insult im Pons-/Kleinhirnbereich wird mit der Fragestellung „kardiale Emboliequelle?“ zu einer transösophagealen Echokardiographie zugewiesen. Die bildgebenden Verfahren, insbesondere die MRT des Neurokraniums, sprechen für eine embolische Genese. Der Patient weist einerseits kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie eine arterielle Hypertonie und eine Hyperlipidämie, und andererseits eine manifeste Atherosklerose mit nicht-stenosierenden Plaques der extrakraniellen Gefäße auf. Ein paroxysmales Vorhofflimmern kann ebenso nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Es liegt somit streng genommen kein kryptogener Schlaganfall vor.

Im EKG zeigt sich ein Sinusrhythmus 85/min, Linkstyp, insgesamt ein unauffälliger Kurvenverlauf. Im Labor sind Cholesterin mit 265 (50–200) mg/dl, LDL-Chol mit 161 (–130) mg/dl und Triglyzeride mit 390 (50–200) mg/dl erhöht. Sämtliche übrige Laborparameter liegen im Normbereich.

Die medikamentöse Therapie besteht aus Rivaroxaban 20 mg 1-0-0, Esomeprazol 40 mg 1-0-0, Levetiracetam 500 mg 1-0-1, Lisinopril 10 1-0-0 und Atorvastatin 80 mg 0-0-1.

■ Echokardiographie

Der Patient zeigt in der transthorakalen Echokardiographie eine geringfügige Linkshypertrophie mit einer normalen systolischen und leicht gestörten diastolischen Funktion (Relaxationsstörung). Der linke Vorhof wird als normal groß beschrieben, das interatriale Septum ist auffallend hypermobil.

In der transösophagealen Untersuchung stellt sich im Bereich der Fossa ovalis ein mobiles Vorhofseptumaneurysma dar (Abb. 1, Film 1), welches in der dreidimensionalen Technik besonders eindrucksvoll erscheint (Abb. 2, Film 2). Ein begleitendes kleines PFO misst 1×4 mm. Zusätzlich liegen multiple Fenestrierungen vor, die im Farbdoppler als Rechts-Links-Shunt zu erkennen sind (Abb. 3). Dazu muss einerseits die maximale Geschwindigkeit reduziert und andererseits die Bildschleife sehr langsam („Bild für Bild“) eingestellt werden. Die nachfolgende positive Kontraststudie ist beweisend für den Rechts-Links-Shunt (Abb. 4, Film 3). Der linke Vorhof inklusive Herzohr weist keine Thromben auf (Abb. 5). Die Aorta zeigt im Bereich des Aortenbogens mehrere flache atherosklerotische Plaques (Abb. 6).

■ Verlauf

Zum Zeitpunkt der Untersuchung ist der Patient neurologischerseits wieder beschwerdefrei. Es stellt sich die Frage, wel-

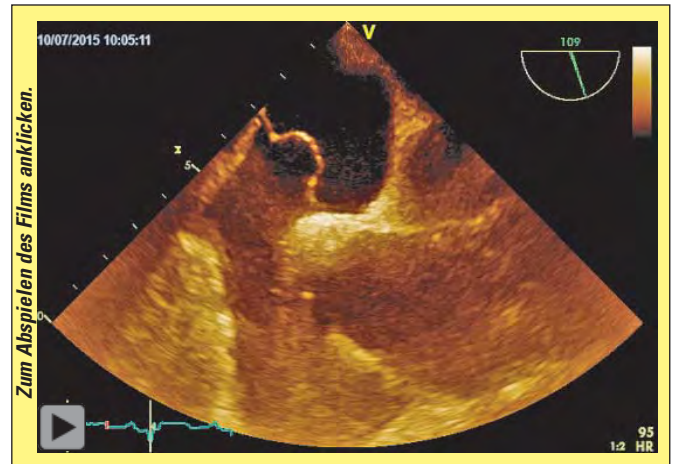


Abbildung 1: Mobiles Vorhofseptumaneurysma mit kleinem PFO

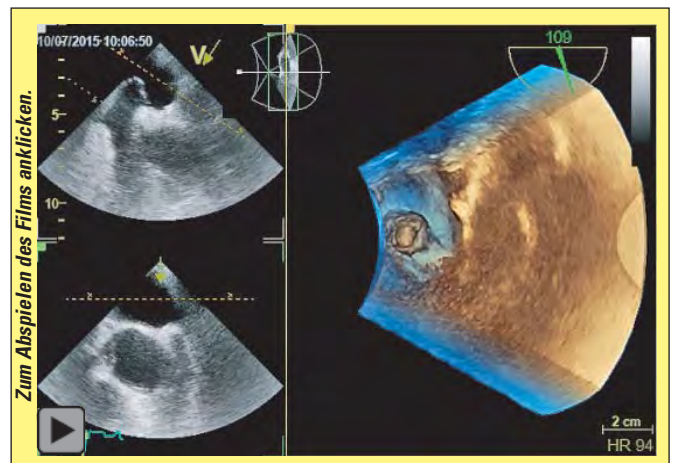


Abbildung 2: 3D-Darstellung des Vorhofseptumaneurysmas (Blick vom linken Vorhof auf die Fossa ovalis)

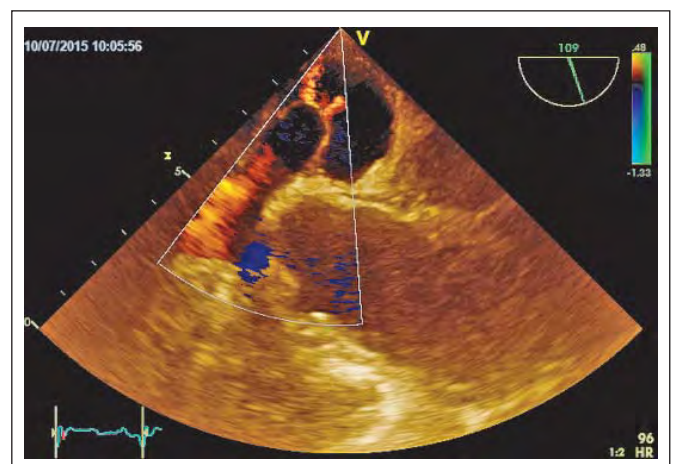


Abbildung 3: Multiple Jets bei fenestriertem Vorhofseptumaneurysma mit Rechts-Links-Shunt

che medikamentöse bzw. eventuell auch interventionelle Therapie als Sekundärprophylaxe erfolgen sollte. Im vorliegenden Fall kommen neben dem Vorhofseptumaneurysma als Emboliequelle auch eine vaskuläre Genese bei nachgewiesener Atherosklerose und Vorliegen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren in Frage. Zusätzlich lässt sich ein paroxysmales Vorhofflimmern nicht mit Sicherheit ausschließen. Aus diesen Gründen wird von einem interventionellen Verschluss des (fenestrierten) Vorhofseptumaneurysmas Abstand genommen, zumal dieser technisch mit Sicherheit schwierig wäre. Es wird ein Loop-Rekorder zur Detektion bzw. zum Ausschluss eines paroxysmalen Vorhofflimmerns implantiert und zwischenzeitlich eine orale Antikoagulation eingeleitet.

Kommentar

Ein Vorhofseptumaneurysma ist eine kongenitale Malformation des Septum primum und durch ein Vorwölben von > 15 mm in den linken und/oder rechten Vorhof definiert, wobei die Mobilität unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Die Häufigkeit wird mit 2,2 % der normalen Population angegeben. Klinische Bedeutung erlangt das Vorhofseptumaneurysma einerseits als potenzielle Emboliequelle und andererseits als Auslöser atrialer Rhythmusstörungen. Es wird daher nicht selten bei der Suche nach einer kardialen Emboliequelle bei kryptogenem Schlaganfall entdeckt. Als Ursachen werden eine Thrombusformation im Aneurysma selbst oder eine paradoxe Embolie diskutiert. In > 60 % ist ein Vorhofseptumaneurysma mit einem PFO vergesellschaftet oder es weist (wie im vorliegenden Fall) multiple Fenestrierungen auf.

Die Diagnose erfolgt am verlässlichsten mittels einer transösophagealen Echokardiographie. In jedem Fall sollten einerseits mögliche Thromben im Aneurysma ausgeschlossen werden. Andererseits muss gezielt nach einem Rechts-Links-Shunt entweder über ein gleichzeitig vorliegendes PFO oder kleine Lücken im Aneurysma gefahndet werden.

Korrespondenzadresse:

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

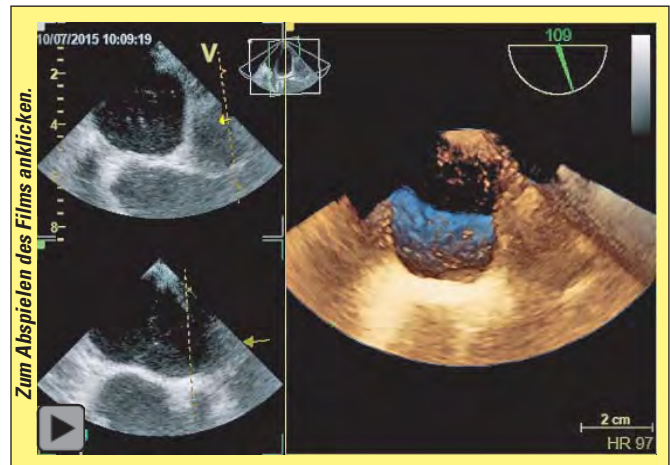


Abbildung 4: Kontraststudie mit 3D-Darstellung des Rechts-Links-Shunts

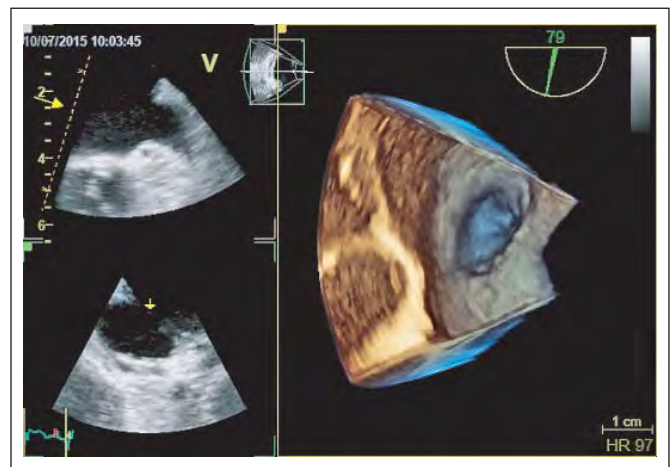


Abbildung 5: Unauffälliges linkes Herzohr (zwei- und dreidimensional)

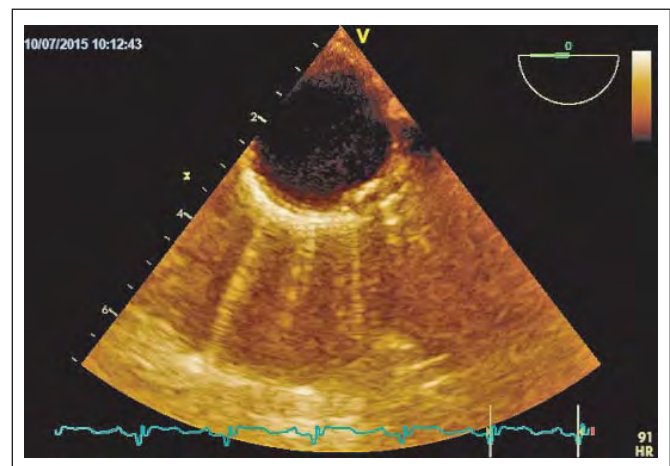


Abbildung 6: Flache atherosklerotische Plaque in der Aorta

OCT-Corner: Plaqueruptur versus Dissektion

C. Gangl¹, G. Delle-Karth²

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin II, und
dem ²Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien

A12996
Softlink

■ Anamnese

Zur Aufnahme gelangt ein 66-jähriger, subjektiv kardial beschwerdefreier Patient zu einer geplanten Kontrollherzkatheter-Untersuchung. Bei dem Patienten besteht eine ausführliche koronare Vorgeschichte, welche sich erstmals im Jahr 2008 im Rahmen eines NSTEMIs manifestierte. In der damals durchgeführten Koronarangiographie zeigte sich eine Dreigefäßerkrankung, wobei die proximale LAD, die mittlere CX sowie die mittlere RCA jeweils mit einem DES versorgt wurden.

Im Juni 2014 wurde im Rahmen einer Episode von instabiler Angina pectoris-Symptomatik neuerlich eine Koronarangiographie durchgeführt. Bei dieser zeigten sich eine Re-Stenose im bestehenden Stent der proximalen LAD sowie die mittlere LAD höchstgradig stenosiert. Weiters kam eine wirksame Abgangsstenose des ersten diagonalen Astes zur Darstellung. Nach Vordilatation der mittleren LAD sowie des diagonalen Astes erfolgte eine Implantation eines ABSORB 3,0/28 mm mit abschließend gutem Stentergebnis. Anschließend erfolgte eine POBA der Re-Stenose des bestehenden Stents in der proximalen LAD. Die übrigen Gefäße zeigten sich stenosefrei bzw. ein gutes Langzeitergebnis der bestehenden DES. Aufgrund der komplexen Konfiguration der Stenose wurde eine Kontrollangiographie in einem Jahr vereinbart.

■ Koronarangiographie

Nach Punktion der rechten A. radialis zeigte sich in der angiographischen Darstellung des linken Herzkranzgefäßes ein gutes Langzeitergebnis des ABSORB-Scaffolds in der mittleren LAD, allerdings kam im Bereich der proximalen A. circumflexa eine deutliche Kontrastmittelaussparung zur Darstellung (Abb. 1).

In der daraufhin durchgeführten OCT-Bildgebung zeigte sich kurz nach Abgang eines marginalen Astes der Gefäßdefekt, welcher sich in seiner longitudinalen Ausprägung über 4 mm erstreckte bzw. sich an ihrer stärksten Ausprägung als „Zweiteilung“ des Lumens präsentierte und beispielsweise an eine Spontandissektion denken ließ (Abb. 2). Bei genauerer Analyse ist auf der linken – der Plaque gegenüberliegenden – Bildhälfte die typische Dreischichtung der Gefäßwand mit Intimahyperplasie erkennen. Verfolgt man diese nun longitudinal „frame-by-frame“ bis zum proximalen Plaqueende (Abb. 3), so lässt sich erkennen, dass sich die Abhebung innerhalb der Plaque-Atherosklerose als Separierung der dicken, fibrinreichen (signalintensiven) Plaquekappe vom lipidhaltigen (stark attenuierenden) Kern und nicht als Dissektion von Intima und Media präsentiert (Abb. 4). Aufgrund der Ausdehnung wurde eine Abdeckung der Lamelle mittels Implantation eines Xience 3,5 × 18 mm DES vorgenommen.

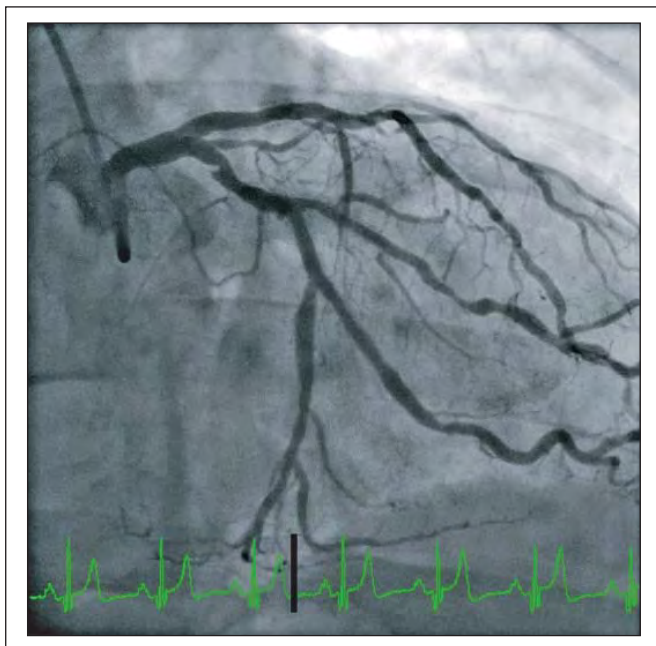


Abbildung 1: Kontrastmittelaussparung in der proximalen CX

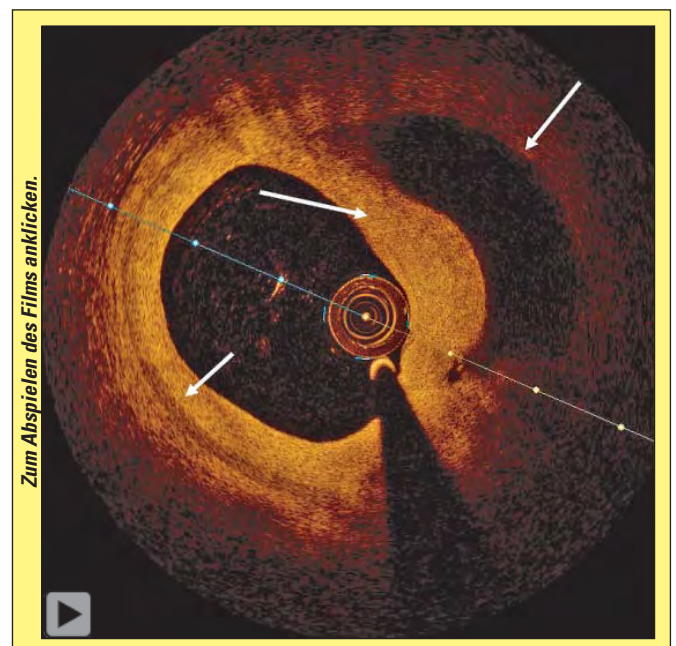


Abbildung 2: OCT-Darstellung der Lamelle

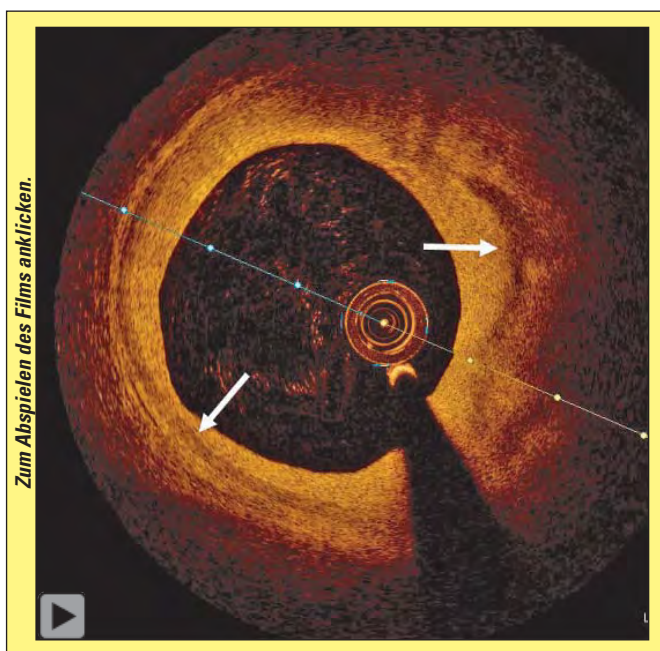


Abbildung 3: OCT-Darstellung des proximalen Plaquebereichs

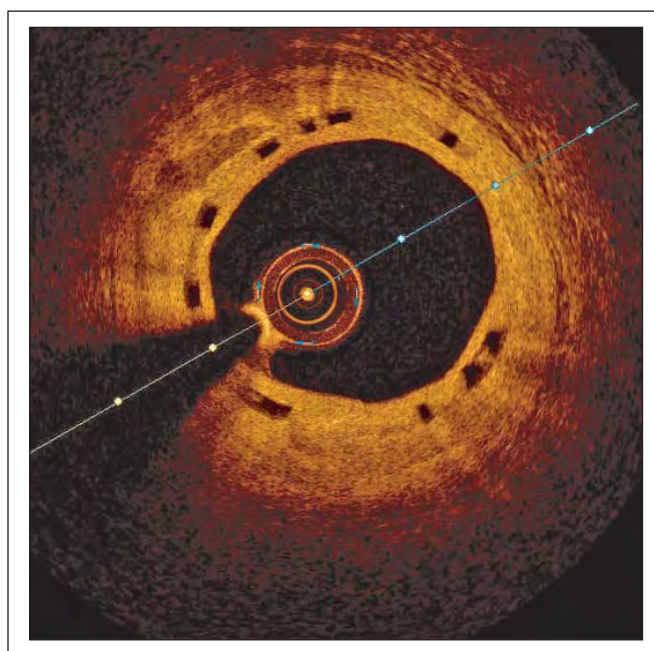


Abbildung 4: OCT-Aufnahme des ein Jahr zuvor implantierten ABSORB-Scaffolds

Abschließend erfolgte eine OCT-Kontrolle des ein Jahr zuvor in die mittlere LAD implantierten ABSORB-Scaffolds. Dabei zeigte dieser über seine komplette Erstreckung eine adäquate Endothelialisierung (Abb. 4).

■ Diskussion

Dieser Fall weist auf die Wichtigkeit der konsekutiven Frameanalyse hin, da einzelne – womöglich eindrucksvolle – Frames eventuell nicht alle Facetten intravaskulärer Phänomene abbilden. Die OCT-Bildgebung kann sich unter anderem bei der Differenzierung zwischen Plaqueruptur (mit Dissektion) und primären Gefäßdissektionen bzw. bei der Wahl der optimalen Behandlungsstrategie als wertvolles Werkzeug erweisen.

Korrespondenzadressen:

Dr. Clemens Gangl

Medizinische Universität Wien/AKH Wien

Universitätsklinik für Innere Medizin II

Abteilung für Kardiologie

A-1090 Wien

Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: clemens.gangl@meduniwien.ac.at

a.o. Univ.-Prof. Dr. Georg Delle-Karth

Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel

4. Medizinische Abteilung mit Kardiologie

A-1130 Wien

Wolkersbergenstraße 1

Fachkurzinformation zum Beitrag auf Seite 248

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 fibrinogen gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Kapselfüllung:** Weinsäure, Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hyprolose. **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.**

EPU-Corner: Atriale Tachykardie aus dem nicht-koronaren Aortensinus

L. Teischinger¹, M. Martinek², H. Pürerfellner²

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung, Universitätsklinikum St. Pölten, und der ²Internen Abteilung, Krankenhaus der Elisabethinen Linz

■ Fallbericht

Die Aufnahme eines 61-jährigen männlichen Patienten erfolgt zur geplanten Ablation bei einer symptomatischen Vorhofftachykardie, eine Ablation in einem auswärtigen Haus war vor fünf Jahren aufgrund der Nähe zum HIS-Bündel erfolglos abgebrochen worden. Abbildung 1 zeigt das 12-Ableitungs-EKG der klinischen Tachykardie.

■ Hintergrund

Eine fokale atriale Tachykardie hat ihren Ursprung meist im Bereich der Crista terminalis, in der Nähe des Trikuspidal-, sowie auch Mitralklappenannulus, im Bereich der Pulmonal-

venen, des Koronarsinustostiums, sowie im Bereich der parahisären Region.

■ Elektrophysiologische Untersuchung

Im Rahmen der Untersuchung präsentiert sich der Patient zunächst in einem stabilen Sinusrhythmus. Es werden über venöse Zugänge rechts und links femoral mehrpolige diagnostische Elektrodenkatheter in Standardpositionen gelegt (HRA, HBE, RVA und CS), dabei zeigt sich im Sinusrhythmus ein Wechsel der Überleitung im AV-Knoten, mit einerseits normalen AH-Zeiten im Wechsel mit langen AH-Zeiten und somit einer schwachen Leitungskapazität des Fast-Pathways in antegrader Richtung bei Z.n. Erstablation (Abb. 2). Unter Kate-

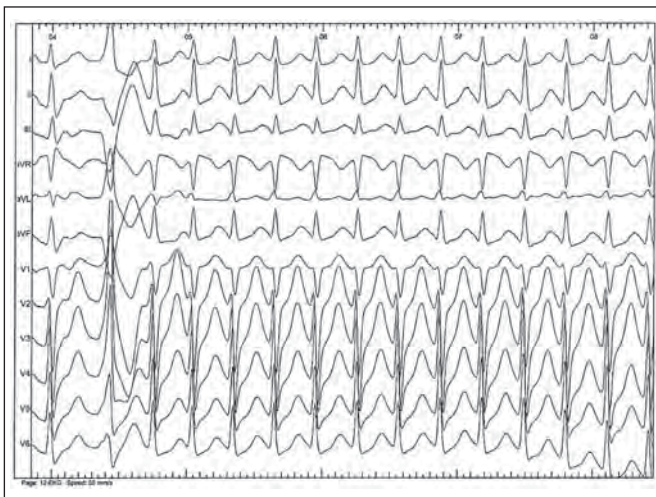


Abbildung 1: 12-Ableitungs-EKG der klinischen Tachykardie.



Abbildung 3: Spontane Termination der klinischen atrialen Tachykardie mit einer CL von 330 ms mit frühester atrialer Aktivierung im proximalen HIS.

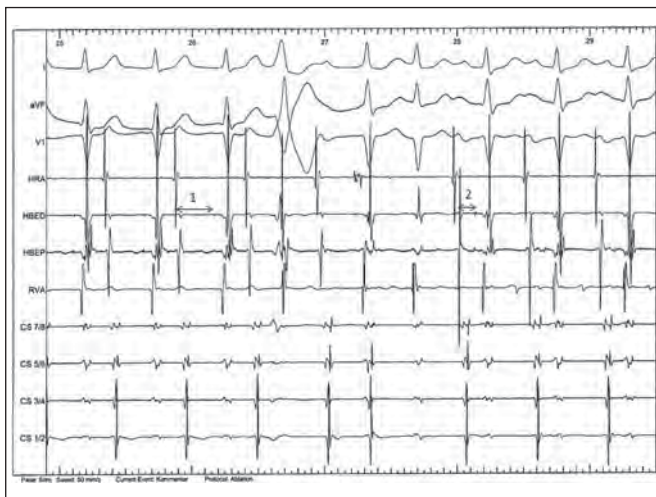


Abbildung 2: Wechsel der Überleitung über Slow- (1) und Fast-Pathway (2) im Sinusrhythmus. HRA: hohes rechtes Atrium; HBED: distales HIS-Bündelelektrogramm; HBEP: proximales HIS-Bündelelektrogramm; RVA: rechtsventrikulärer Apex; CS 7/8: Koronarsinus proximal; CS1/2: Koronarsinus distal

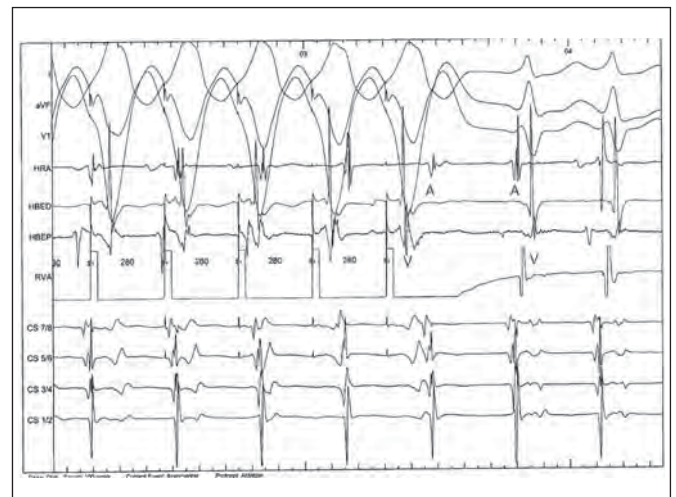


Abbildung 4: Ventrikuläres Entrainment der Tachykardie mit VAAV-Antwort und PPI > 115 ms.



Abbildung 5: Zweite nicht-klinische atriale Tachykardie mit einer CL von 320 ms mit frühester Aktivierung am Koronarsinustrium.

cholinprovakation ist eine erste rhythmische Schmal-komplex-tachykardie mit einer Zykluslänge (CL) von 330 ms induzierbar, welche nach elektrophysiologischen Kriterien einer atrialen Tachykardie entspricht – klinische Tachykardie –, wobei sich die früheste Aktivierung im Bereich des HIS-Bündels findet, mit Aktivierung des Koronarsinus von proximal nach distal (Abb. 3, 4). Gleichzeitig ist eine zweite atriale Tachykardie – nicht klinisch – mit einer CL von ca. 320 msec mit frühester Aktivierung im Koronarsinustrium induzierbar (Abb. 5). Es erfolgt ein ergänzendes Mapping im Aortensinus mittels retrograd arteriellem Zugang, wobei sich im Aktivierungs-Map unter laufender erster Tachykardie eine noch frühere Aktivierung im Bereich des nicht-koronaren Aortensinus im Vergleich zum HIS-Bündel-Katheter (–10 bis –15 ms vor) zeigt (Abb 6). Unter Stromabgabe unter Verwendung eines gekühlten Ablationskatheters erfolgt die Termination der Tachykardie nach 3–4 Sekunden. In einer Kontrollstimulation ist die 2. Tachykardie weiterhin induzierbar. Bei gegebener Leitungsabschwächung des Fast-Pathways und jeweils spontaner Termination der Tachykardie wird auf eine zusätzliche Ablation verzichtet. Im 6-Monats-Follow-up ist der Patient subjektiv beschwerdefrei, keine Palpitationen.

■ Diskussion

Bei Patienten mit einer ektopen atrialen Tachykardie mit der frühesten Aktivierung im Bereich des HIS-Bündels besteht die Möglichkeit, dass die Tachykardie ihren Ursprung im Bereich des nicht-koronaren Aortensinus hat, charakterisiert durch eine proximal nach distale Aktivierung des Koronarsinus und frühester Aktivierung des rechten Atriums im Bereich

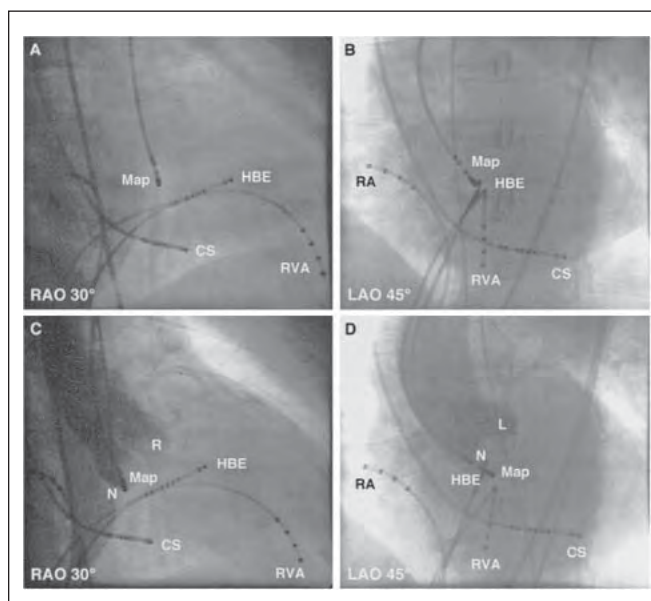


Abbildung 6: Exemplarische Katheterpositionierung. Mapping-Katheter (Map) im Bereich der erfolgreichen Ablationsstelle im Bereich des nicht-koronaren Aortensinus in RAO und LAO dargestellt. Nachdruck aus [2] mit Genehmigung von Elsevier.

CS: Koronarsinus; HBE: HIS-Bündel, RA: rechtes Atrium; RVA: rechtsventrikulärer Apex; N: non-koronarer Aortensinus; R bzw. L: rechter und links koronarer Aortensinus

des HIS-Bündels. Der Fokus der Tachykardie kann entweder im Bereich der nicht-koronaren Tasche bzw. im Bereich zwischen der nicht-koronaren Tasche und dem atrialen Epikardium liegen. Der nicht-koronare Aortensinus liegt anterior superior zur paraseptalen Region des linken und rechten Vorhofes. Die Dicke des atrialen Myokards an diesen Stellen ist nicht mehr als 2–3 mm. Radiofrequenzablation mittels retrograd arteriellem Zugang ist in den meisten Patienten ein sicherer und effektiver Zugang, um die Tachykardie zu eliminieren [1, 2].

Literatur:

1. Kriatselis C, Roser M, Min T, Evangelidis G, Höher M, et al. Ectopic atrial tachycardias with early activation at His site: radiofrequency ablation through a retrograde approach. *Europace* 2008; 10: 698–704.
2. Ouyang F, Ma J, Ho SY, Bänsch D, Schmidt B, et al. Focal atrial tachycardia originating from the non-coronary aortic sinus: electrophysiological characteristics and catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 122–31.

Korrespondenzadresse:

Dr. Lena Teischinger

3. Medizinische Abteilung

Universitätsklinikum St. Pölten

A-3100 St. Pölten, Propst-Führer-Straße 4

E-Mail: lena.teischinger@stpoelten.lknoe.at

Clinical Shortcuts: Kardiologische Rehabilitation nach akutem Koronarsyndrom (ACS)

R. Berent

Aus der HerzReha Bad Ischl

■ Phasen der kardiologischen Rehabilitation

Phase	Dauer	Ort
1	bei unkompliziertem Verlauf wenige Tage	Akutkrankenhaus
2	4 Wochen	stationäre Rehabilitation, bei unkompliziertem Verlauf: ambulant
3	6–12 Monate	ambulante Rehabilitation
4	langfristig	Selbsthilfegruppen („Herzgruppe“)

■ Wann ist der günstigste Zeitpunkt für die Rehabilitation?

European Society of Cardiology	Empfehlungsgrad
Nach einer unkomplizierten Intervention und unkompliziertem Verlauf kann die Modifizierung der Risikofaktoren und die Einleitung der körperlichen Aktivität so bald als möglich begonnen werden.	I A
Nach einem komplizierten Verlauf oder beträchtlicher Herzmuskelschädigung kann die Rehabilitation nach Stabilisierung des Gesundheitszustandes begonnen werden. In Abhängigkeit der klinischen Symptomatik sollte die körperliche Belastung langsam gesteigert werden.	I B

■ Checkliste zur Therapieüberprüfung bei Krankenhausentlassung, Langzeittherapie, Sekundärprävention nach NSTEMI-ACS oder STEMI

		Empfehlungsgrad
Acetylsalicylsäure	Lebenslange Einnahme	I A
P2Y12-Inhibitor	Einnahme für 12 Monate, wenn keine Kontraindikation besteht	I A
Betablocker	Bei reduzierter linksventrikulärer Funktion ($EF \leq 40\%$), gegebenenfalls auch bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion	I A
ACE-Hemmer/ARB	Bei reduzierter linksventrikulärer Funktion, gegebenenfalls auch bei Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion	I A I B
Angiotensinrezeptorblocker	Bei Patienten mit Intoleranz gegenüber ACE-Hemmern	I B
Aldosteronantagonist/Eplerenon	Zusätzlich zu Betablockern und ACE-Hemmern bei reduzierter linksventrikulärer Funktion ($EF \leq 35\%$) und entweder Diabetes mellitus oder klinische Zeichen der Herzinsuffizienz, ohne signifikante Niereninsuffizienz	I A
Statin	Dosisanpassung mit dem Ziel eines LDL-Cholesterins < 70 mg/dl (1,8 mmol/l)	I B
Lebensstil	Beratung hinsichtlich Risikofaktoren, Einbindung in ein kardiales Rehabilitationsprogramm/Programm zur Sekundärprävention	I C I B, I A

■ Kernkomponenten und Erwartungen an die Rehabilitation nach ACS

Allgemeine Komponenten	Empfehlungs-grad	Risikobezogene Ziele	Empfehlungs-grad
Anamnese	I A	Rekompensation	
Klinische Untersuchung	IIa C	Gewichtsverbesserung	I B
Verbesserung des Allgemeinzustands		Herzfrequenz/Herzrhythmus	
Schmerzreduktion		Blutdruck	I B
Wundheilung		Blutfette	I B
Ausdauertraining	I B	Rauchen	I B
Krafttraining	IIb C	Ernährung	I C
Mobilität		Diabeteseinstellung	I B
Patientenschulungen		Psychische Stabilisierung	I B
Verhinderung/Reduktion Pflegebedarf		Senkung der Mortalität	
Re-Integration Beruf		Senkung der Morbidität	
Re-Integration häuslich			
Eigenständigkeit erreichen			

■ Notwendige Maßnahmen zur günstigen Beeinflussung des Lebensstils

„Sieben Regeln für ein langes Leben“ nach einer Empfehlung der American Heart Association und der Deutschen Herzstiftung:

1. „Get active“: Sei sportlich aktiv
2. „Control Cholesterol“: Regelmäßige Kontrolle des Cholesterins
3. „Eat better“: Gesunde Ernährung
4. „Manage Blood Pressure“: Erhöhten Blutdruck medikamentös optimal einstellen
5. „Lose Weight“: Verliere Übergewicht
6. „Reduce Blood Sugar“: Kontrolliere den Blutzucker
7. „Stop Smoking“: Gib das Rauchen auf

Der Effekt der kardiologischen Rehabilitation unter Berücksichtigung der sieben Regeln auf die Progression der Atherosklerose, die Verhinderung eines Herzinfarktes sowie auch eines Schlaganfalls ist wissenschaftlich nachgewiesen. Mortalität als auch Morbidität werden dabei günstig beeinflusst.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 245

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

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

Stand: 02/2015

■ Empfehlungen für körperliche Aktivität nach ACS und nach primärer PCI

Das Risiko der therapeutischen Belastungen muss anhand der Anamnese bzgl. der körperlichen Leistung vor dem Ereignis und einem Belastungstest abgeschätzt werden (Empfehlungsgrad I B).

Symptomlimitierter Belastungstest bei klinisch stabiler Situation, submaximaler Belastungstest in ausgewählten Fällen (Empfehlungsgrad I C) (Abb. 1).

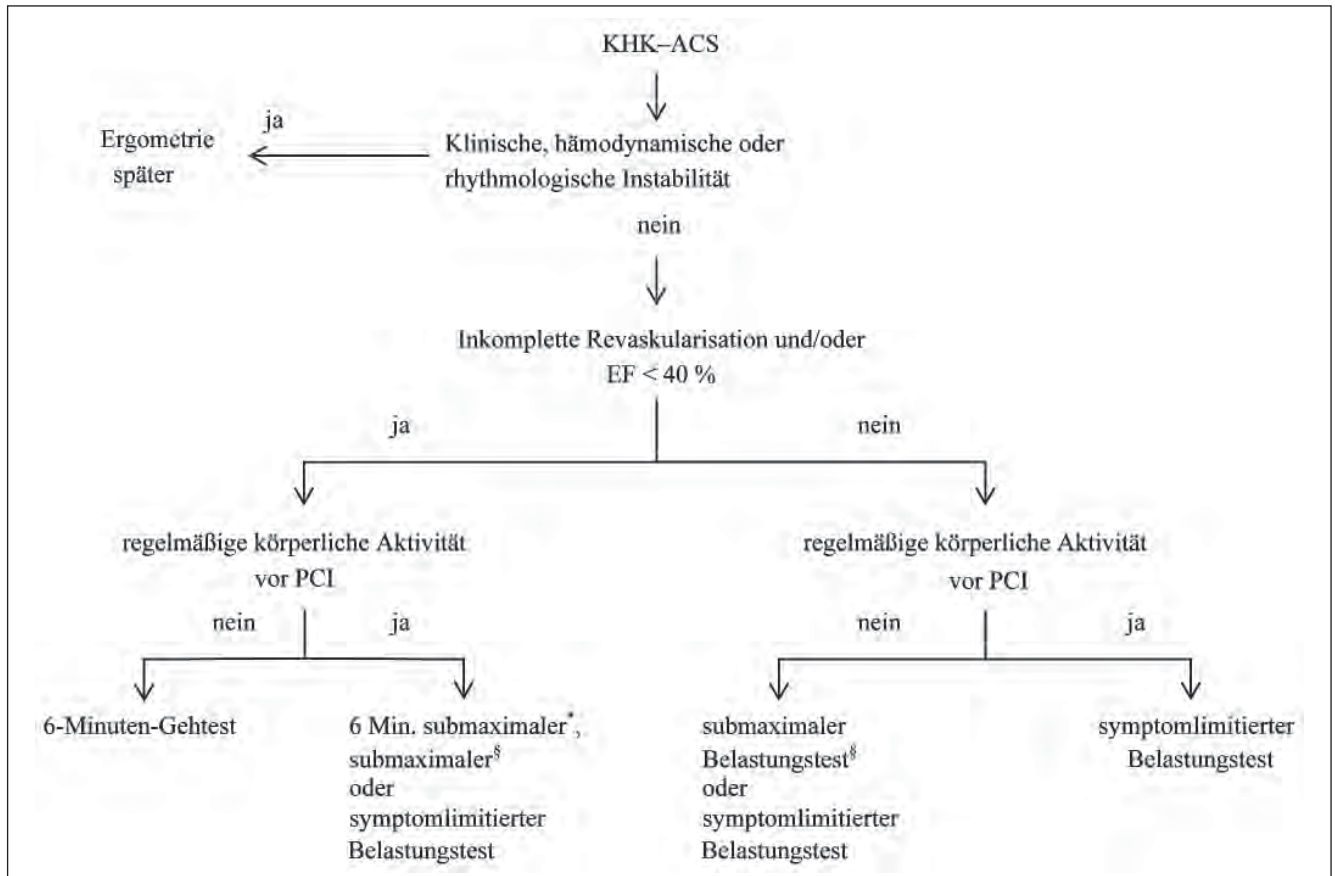


Abbildung 1: Symptomlimitierter Belastungstest

* Submaximale (Steady state-) Belastung über 6 Minuten: Orientierung an Borg-Skala oder maximaler Herzfrequenz = Ruheherzfrequenz + 20–30

§ Submaximaler Belastungstest mit steigender Intensität: maximale Herzfrequenz = 70 % der Herzfrequenzreserve oder 85 % der erwarteten altersentsprechenden maximalen Herzfrequenz.

Der submaximale Belastungstest und der 6-Minuten-Gehtest stellen Alternativen zu einer symptomlimitierten Belastung dar, die aber wenn möglich immer die erste Wahl sein sollte.

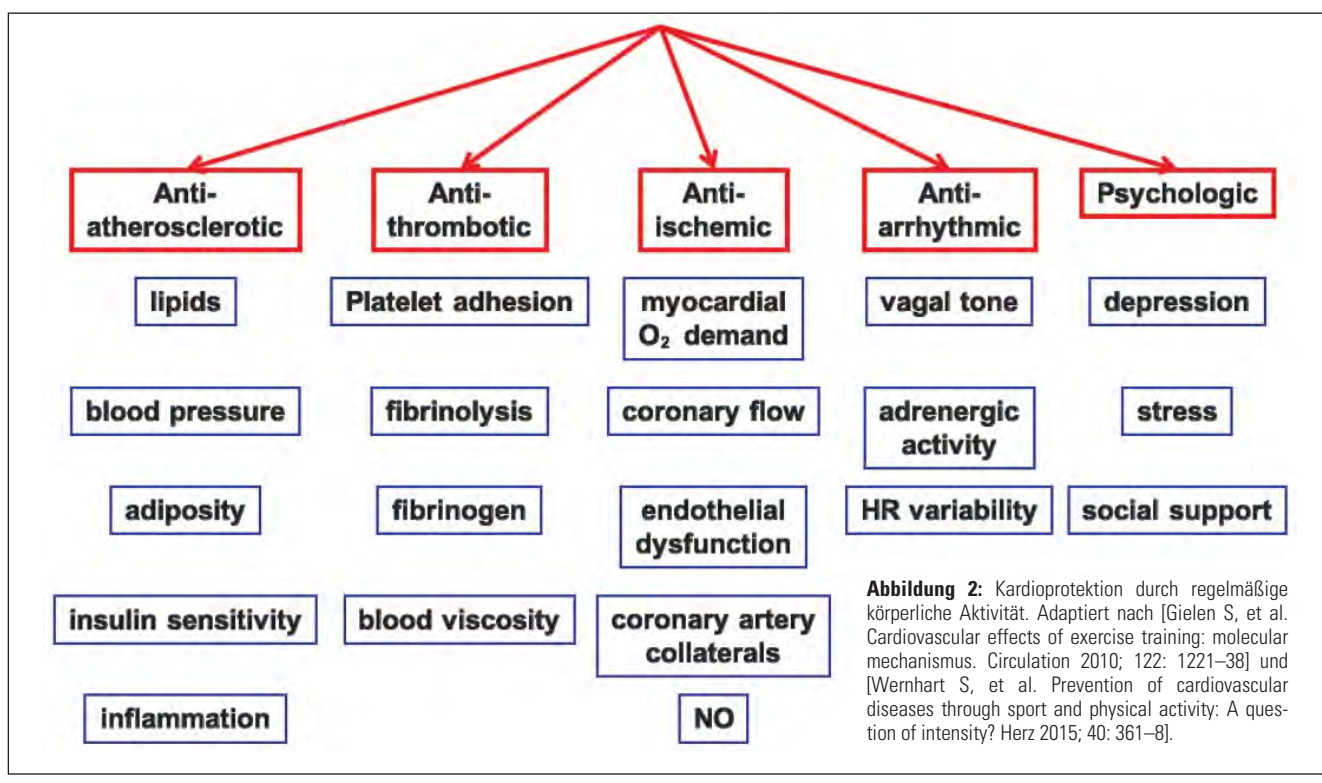
– Aerobes Ausdauertraining

Mindestens 3×/Woche für 30–60 Minuten mit 55–70 % der maximalen Leistungsfähigkeit oder der maximalen Herzfrequenz oder Berechnung der Trainingsherzfrequenz nach der Karvonen-Formel: $\text{Ruhe HF} + (\text{maximal HF} - \text{Ruhe HF}) \times 0,5\text{--}0,7$ (je nach Trainingszustand). (Empfehlungsgrad I B).

– Krafttraining

Zumindest 2×/Woche für 1 Stunde, 2 Sätze mit jeweils 10–15 Wiederholungen. (Empfehlungsgrad IIb C)

■ Kardioprotektion durch regelmäßiges Ausdauertraining (Abb. 2)



■ Morbidität und kardiologische Rehabilitation

Biologische Wirkungen von Training (Tab. 1)

Tabelle 1: Biologische Wirkungen von Training

	Aerobes Training	Kraft-training
Körperzusammensetzung		
%Fett	↓↓	↓
Fettfrei Masse	↔	↑↑
Knochendichte	↑↑	↑↑
Glukosestoffwechsel		
Insulinantwort auf Glukosestimulation	↓↓	↓↓
Basale Insulinspiegel	↓	↓
Insulinsensitivität	↑↑	↑↑
Basaler Stoffwechsel		
	↑	↑↑
Serumlipide		
HDL	↑↔	↑↔
LDL	↓↔	↓↔
Triglyzeride	↓↓	↓↔
Hämodynamik		
Ruheherzfrequenz	↓↓	↔
Schlagvolumen in Ruhe und maximal	↑↑	↔
Blutdruck systolisch	↓↓	↓
Blutdruck diastolisch	↓↓	↓
Leistung		
Kraft	↔↑	↑↑↑
VO ₂ max	↑↑↑	↑↔
Submax. und max. Ausdauerleistung	↑↑↑	↑↑
Submaximales Druck-Frequenz-Produkt	↓↓↓	↓↓

Korrespondenzadresse:

Prim. Priv.-Doz. Dr. Robert Berent
HerzReha Bad Ischl
A-4820 Bad Ischl, Gartenstraße 9
E-Mail: robert.berent@herzreha.at
www.herzreha.at

Fallbericht: Patientin mit idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertonie (iPAH) – Einschluss in SERAPHIN-Studie

N. Skoro-Sajer, I. M. Lang

Aus der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien

■ Einleitung

Wir berichten von einer 64-jährigen Patientin, die im September 2009 mit Belastungsdyspnoe NYHA II–III in unsere Ambulanz kam.

■ Anamnese

Seit zwei Monaten war es zur Entwicklung einer Belastungsdyspnoe im klinischen Stadium NYHA II–III gekommen. Bei der Patientin waren Z. n. Ovarrektomie wegen Teratom, Struma multinodosa, Depressio, Diabetes mellitus Typ II und arterielle Hypertonie bekannt. Sie wurde mit Metformin, Acetylsalicylsäure, Metoprolol, Furosemid und Maprotilin behandelt.

■ Klinischer Untersuchungsbefund

Im Status zeigte sich eine 166 cm große und 83 kg schwere Patientin im normalen Allgemein- und adipösen Ernährungszustand. Die Lunge war sowohl auskultatorisch als auch perkutorisch unauffällig. Die Herztöne waren rhythmisch, der 2. Herzton war betont. Blutdruck: 140/91 mmHg und HF: 81/min.

Abdomen: Bauchdecke weich, keine Druckdolenz, keine Resistenz, Hepar am Rippenbogen, Nierenlogen klopfend. Periphere Pulse bds. palpabel. SO_2 war mit 91 % erniedrigt. Es zeigten sich leichte Beinödeme beidseits.

■ Untersuchungsergebnisse

Ruhe-EKG

Sinusrhythmus, HF = 81/min, Rechtstyp, inkompletter RSB

Lungenfunktion

Kein Hinweis auf eine Restriktion. Zeichen der Überblähung. Grenzwertige Obstruktion. Es bestand eine deutliche arterielle Ruhezypoxämie.

Ventilations-Perfusionsszintigraphie

Kein Hinweis für eine rezente PE und eine CTEPH.

Multislice-CT

Pathologisch vergrößerter Truncus pulmonalis sowie Pulmonalishauptäste ohne Hinweis auf eine PE. Unauffällige Darstellung der pulmonalen Strukturen.

Links- und Rechtsherzkatheter

Der pulmonal-arterielle Druck (PAP) war 92/43/56 mmHg, der Lungengefäßwiderstand (PVR) 1253 dynes·s⁻¹·cm⁻⁵, der mittlere kapilläre Verschlussdruck (mPCWP) 9 mmHg, Herz-

minutenvolumen (CO) 3 l/min, Herzindex (CI) 1,6 l/min·m², die Koronarien waren bland.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

330 m, Borg Dyspnoe-Score: 3

NT-proBNP

1122 pg/ml

■ Diskussion

Bei der Patientin wurde eine idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie (iPAH) festgestellt. Sie wurde in die SERAPHIN-Studie eingeschlossen.

SERAPHIN („Study with an Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome“) war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, ereignisgetriebene Phase-III-Studie, in welcher Macitentan getestet wurde. Im Vergleich zu Bosentan besitzt Macitentan eine deutlich längere Verweilzeit am Endothelinrezeptor und eine bessere Gewebspenetration.

Die Teilnehmer mussten eine der folgenden Formen von PAH aufweisen: idiopathische oder hereditäre PAH, PAH auf Basis einer Bindegewbserkrankung, aufgrund eines operierten Links-Rechts-Shunts, aufgrund einer HIV-Infektion oder aufgrund von Medikamenten- oder Drogenexposition, die durch einen Rechtsherzkatheter (RHK) bestätigt war. Der primäre Endpunkt war definiert als Zeit bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Tod, atriale Septostomie, Lungentransplantation, Beginn der Behand-

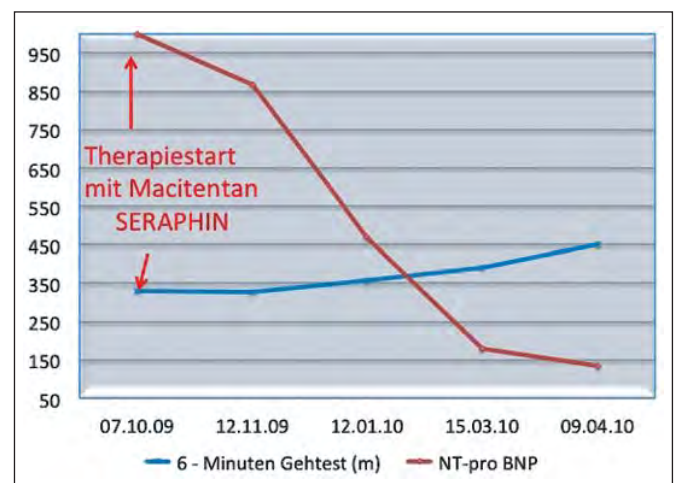


Abbildung 1: 6-Minuten-Gehtest und NT-proBNP

lung mit intravenösen oder subkutanen Prostanoiden oder Verschlechterung der PAH.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in drei Gruppen randomisiert, die Placebo (n = 250) bzw. 3 mg Macitentan (n = 250) oder 10 mg Macitentan (n = 242) *per os*, jeweils 1× tägl., erhielten. 287 Patienten erreichten den primären Endpunkt; 116 in der Placebogruppe, 95 in der Macitentan-3-mg-Gruppe und 76 in der Macitentan-10-mg-Gruppe. Eine Behandlung mit Macitentan 10 mg gegenüber Placebo führte zu einer Verringerung des Risikos für den kombinierten Endpunkt zu Mortalität/Morbidität bis Studienende um 45 % (Hazard-Ratio 0,55; 97,5%-CI: 0,39–0,76; $p < 0,0001$).

Unsere Patientin wurde am 14.10.2009 in die SERAPHIN-Studie eingeschlossen. Während der Studie kam es zur Verbesserung des 6MWT, der WHO-Funktionsklasse und der NT-pro-BNP-Werte (Abb. 1). Die RHK-Kontrolle sechs Monate nach dem Beginn ergab eine robuste Verbesserung der Hämodynamik (PAP 61/23/36 mmHg; CO 6,4 l/min, PVR

336 dynes. s. cm^{-5}). Die Entblindung ergab, dass unsere Patientin in der Macitentan-10-mg-Gruppe war.

Zwischen Jänner 2012 und März 2014 war sie in der SERAPHIN-Open-Label-Studie. Nachdem Macitentan für die Indikation PAH-WHO-Funktionsklasse II–III zugelassen war, wurde die Patientin im März 2014 auf Opsumit® eingestellt. Die letzte Kontrolle am 26.2.2015 ergab einen stabilen Zustand, der 6MWT betrug 410 m, und NT-proBNP war im Normbereich (72,2 pg/ml).

Fachkurzinformation nachstehend.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Nika Skoro-Sajer

Abteilung für Kardiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin II

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: nika.skoro-sajer@meduniwien.ac.at

049/08 2015

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag

Opsumit® 10 mg Filmtabletten. 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 veröffentlichten Fachinformation. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 10 mg Macitentan; ungefähr 37 mg Lactose (als Monohydrat) und ungefähr 0,06 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E322). **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Zellulose (E460i), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Magnesiumstearat (E572), Polysorbat 80 (E433). **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E533b), entölte Phospholipide aus Sojabohnen (E322), Xanthangummi (E415). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Antihypertonika. **ATC-Code:** C02KX04. **Anwendungsgebiet:** Opsumit, als Monotherapie oder in Kombination, ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten mit funktioneller WHO-/NYHA-Klasse II bis III. Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei Patienten mit PAH einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegeweberkrankungen sowie PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Schwangerschaft, Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, Stillzeit, Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (mit oder ohne Zirrhose), vor Behandlungsbeginn bestehende Erhöhung der Leberaminotransferasewerte $> 3 \times$ ONW. **Zulassungsinhaber:** Actelion Registration Ltd, Chiswick Tower 13th Floor, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb in Österreich:** Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Leonard-Bernstein-Strasse 10, 1220 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Stand der Information:** Jänner 2015.

Fachkurzinformationen zum Inserat auf Seite 247

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:** 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

Simvatin 20 mg-Filmtabletten, Simvatin 40 mg-Filmtabletten, Simvatin 80 mg-Filmtabletten. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 20 mg bzw. 40 mg bzw. 80 mg Simvastatin. **Sonstige Bestandteile:** Wasserfreie Lactose (149 mg bzw. 298 mg bzw. 596 mg), mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Maisstärke, Butylhydroxyanisol, Magnesiumstearat, Talkum, Hydroxypropylcellulose, Hypromellose und Titandioxid E 171. **Anwendungsgebiete:** Simvatin wird angewendet bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren. Hypercholesterinämie: Behandlung der primären Hypercholesterinämie oder der gemischten Dyslipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese), oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. Kardiovaskuläre Prävention: Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und anderer kardioprotektiver Therapie. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Aktive Lebererkrankung oder unklare andauernde Erhöhung der Serum-Transaminasen. – Schwangerschaft und Stillzeit. – Gleichzeitige Anwendung von hochwirksamen CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelfinavir), Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin und Nefazodon). – Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer; **ATC-Code:** C10AA01. **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:** 07.2013

Aktuelles: Stellenwert der Triglyzerid-Senkung im Lipidmanagement*

H. Leitner

Obwohl sich durch LDL-Senkung mittels Statinen das kardiovaskuläre Risiko um rund 30–40 % senken lässt, bleibt für viele Patienten auch unter Statintherapie ein relevantes Restrisiko bestehen [1] (Tab. 1). Durch die Behandlung einer atherogenen Dyslipidämie mit Fibraten zusätzlich zu Statintherapie kann dieses kardiovaskuläre Restrisiko gesenkt werden [2–9].

■ Die atherogene Dyslipidämie

Die Senkung von LDL-Cholesterin (LDL-C) in den Zielbereich, der sich am individuellen kardiovaskulären Risiko orientiert, stellt die Basis des Lipidmanagements dar. Dazu stehen Statine, Ezetimib sowie Gallensäurebinder als medikamentöse Optionen zur Verfügung. Nach wie vor stellen Statine die Erstlinien-Therapie zur Senkung der LDL-C-Spiegel dar. Nicht immer gewährleistet eine Monotherapie mit Statinen – selbst wenn die LDL-C-Zielwerte erreicht werden – eine adäquate Kontrolle des gesamten Lipidprofils. Liegt eine atherogene Dyslipidämie vor, so weisen selbst Patienten mit sehr niedrigen LDL-C-Werten ein relevantes kardiovaskuläres Restrisiko auf [10].

Die atherogene Dyslipidämie ist durch erhöhte Triglyzeride, erhöhtes VLDL-C, niedriges HDL-C sowie Präsenz von sdLDL-C-Partikeln charakterisiert. Von dieser Störung des Lipidstoffwechsels sind insbesondere Patienten mit Typ-2-Diabetes und Patienten mit metabolischem Syndrom betroffen. Die ACCORD-Studie hat gezeigt, dass bei mehr als 15 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes eine atherogene Dyslipidämie vorliegt [11].

■ Risikofaktor Hypertriglyzeridämie

Für die Bedeutung der Hypertriglyzeridämie als kardiovaskulärem Risikofaktor sprechen genetische Analysen sowie Interventionsstudien mit Fibraten. So konnte in groß angelegten randomisierten Studien, wie BIP, ACCORD, FIELD, VA-HIT oder HHS, eine direkte Korrelation zwischen der Höhe des Triglyzeridspiegels und dem kardiovaskulären Risiko bzw. der Gesamtmortalität nachgewiesen werden [2]. Genetische Analysen ergaben darüber hinaus eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei erblich bedingter Erhöhung der Triglyzeridspiegel. Für ein erniedrigtes HDL-C konnte dieser Zusammenhang hingegen nicht gezeigt werden [12]. Ein tiefes HDL-C gilt daher eher als Marker für einen proatherogenen Zustand, insbesondere Insulinresistenz, und weniger als kausaler Risikofaktor für atherosklerotische Gefäßerkrankungen.

* Quelle: „Risikostratifizierte Therapieoptionen im Lipidmanagement“. Satelliten-symposium im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) 2015 in Salzburg. Mit freundlicher Unterstützung von BGP Products GmbH, Mylan EDP.

Tabelle 1: Restrisiko unter Statintherapie. Statinstudien zeigen typischerweise eine relative Risikoreduktion im Vergleich zu Placebo. Erstellt nach Daten aus [1].

Statinstudie	Relative Risikoreduktion (%)
JUPITER	–44 % *
CARDS	–37 % *
AF/TexCAPS	–37 % *
ASCOT	–36 % *
WOSCOPS	–31 % *
4S	–30 % *
HPS	–27 % *
CARE	–24 % *
LIPID	–24 % *
PROSPER	–15 % *

* p < 0,05

Triglyzeridreiche Lipoproteine scheinen hingegen einen sehr wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor darzustellen.

■ Triglyzeride als Therapieziel

Für das Lipidmanagement bedeutet das, dass neben der Kontrolle des LDL-C-Spiegels auch den Triglyzeridspiegeln Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Liegt der Triglyzeridspiegel unter einer Statintherapie immer noch > 180–200 mg/dl, dann sollte der Non-HDL-C-Spiegel evaluiert bzw. der ApoB-Spiegel bestimmt und eine Therapie mit Fenofibrat oder Omega-3-Fettsäuren in Betracht gezogen werden [13].

In den Guidelines 2011 zum Management der gemischten Hyperlipidämie empfiehlt die European Society of Cardiology (ESC) insbesondere bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eine medikamentöse Senkung der Triglyzeride mit Fibraten zusätzlich zur Statintherapie [14].

Für kardiovaskuläre Risikopatienten werden folgende Zielwerte empfohlen:

- Triglyzeride < 150 mg/dl
- Non-HDL-C jeweils um 30 mg/dl höher als der empfohlene LDL-C-Zielwert und
- ApoB < 80 mg/dl (Höchst Risikopatienten < 70 mg/dl) [15].

Die wirkungsvollsten medikamentösen Maßnahmen zur Senkung des Triglyzeridspiegels sind Fibrate (falls kombiniert mit einem Statin: ausschließlich Fenofibrat [16]) und Omega-3-Fettsäuren (in ausreichender Dosierung: > 3 g/Tag).

■ Fibrate senken kardiovaskuläres Risiko

Fibrate hemmen die periphere Lipolyse, vermindern die hepatische Triglyzeridproduktion und beeinflussen damit sowohl

die Triglyzeridspiegel als auch das Non-HDL-C sehr effektiv. Mit Fibrattherapie lässt sich eine Senkung der Triglyzeridspiegel um rund 50 % und ein HDL-C-Anstieg um 15–25 % erzielen [16].

In den Subgruppenanalysen der Studien ACCORD und FIELD wurde eine direkte Korrelation der Triglyzeridsenkung mit der erzielten kardiovaskulären Risikoreduktion gezeigt. So konnte durch eine Senkung des Triglyzeridspiegels um 1 mmol (= 88,5 mg/dl) das Risiko halbiert werden [2]. Fibrate sind dabei in der Lage, sowohl das Risiko für makro- als auch für mikrovaskuläre Endpunkte zu senken [3].

Dass niedrige Triglyzeridspiegel selbst für Patienten mit sehr niedrigen LDL-C-Spiegeln signifikante Vorteile bringen können, wurde in der PROVE IT-TIMI 22-Studie gezeigt. Patienten nach akutem Koronarsyndrom mit LDL-C < 70 mg/dl und Triglyzeriden < 150 mg/dl wiesen dabei ein geringeres kardiovaskuläres Risiko auf als Patienten mit LDL-C < 70 mg/dl und höheren Triglyzeridspiegeln [4].

Durch Zugabe eines Fibrats zu einem Statin kann das Lipidprofil im Vergleich zu einer Statin-Monotherapie verbessert werden. Unter Statin plus Fibrat wiesen Patienten höhere HDL-C-, niedrigere Triglyzerid- und niedrigere Non-HDL-C-Werte auf als Patienten unter alleiniger Statintherapie [5].

Eine atherogene Dyslipidämie erhöht das bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ohnehin hohe kardiovaskuläre Risiko zusätzlich [6]. Durch die Kombination Fenofibrat plus Statin konnte das kardiovaskuläre Risiko dieser Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes, hohen Triglyzeridwerten und niedrigem LDL-C gegenüber einer Statin-Monotherapie um rund ein Drittel verringert werden [6, 7]. Patienten mit Typ-2-Diabetes profitieren von einer Fibrattherapie sowohl in Bezug auf das makro- als auch das mikrovaskuläre Risiko. So senkt Fenofibrat das Risiko für die Progression einer Retinopathie um 40 %, das Risiko für die Entwicklung einer Albuminurie um 10 % (ACCORD-Studie) und das Risiko für Amputationen um 37 % (FIELD-Studie) [8].

Die Kombinationstherapie Fenofibrat plus Statin ist gut verträglich. Unerwünschte Ereignisse, insbesondere Myopathien und erhöhte Leberenzyme, treten unter der Kombination nicht häufiger auf als unter Statin-Monotherapie [11] und nur bei einem von 100.000 Patienten, die ein Jahr lang mit einem Statin behandelt werden, ist mit dem Auftreten von Rhabdomyolyse zu rechnen [17].

Literatur:

- Chapman MJ, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 314–45.
- Nordestgaard BG, et al. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 2014; 384: 626–35.
- Jun M, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–84.
- Miller M et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724–30.
- Filippatos TD. A review of time courses and predictors of lipid changes with fenofibrate acid-statin combination. *Cardiovasc Drugs Ther* 2012; 26: 245–55.
- Rosenblit PD. Do persons with diabetes benefit from combination statin and fibrate therapy? *Curr Cardiol Rep* 2012; 14: 112–24.
- Sacks FM, et al. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 692–4.
- Noonan JE, et al. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on diabetic retinopathy and other microvascular end points in patients with diabetes. *Diabetes* 2013; 62: 3968–75.
- Yokoyama M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–8.
- Robinson JG, et al. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and nonhigh-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1468–76.
- ACCORD Study Group, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–74.
- Voight BF, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380: 572–80.
- Watts GF, et al. Demystifying the management of hypertriglyceridaemia. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10: 648–61.
- Reiner Z, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.
- Hegele RA, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 655–66.
- Fachinformation Lipcor 200 mg Kapseln. Stand der Information: Jänner 2015.
- Thompson PD, et al. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681–90.
- Mozaffarian D, et al. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2047–67.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Das Wichtigste in Kürze:

- Auch unter Statintherapie bleibt ein relevantes kardiovaskuläres Restrisiko bestehen [1].
- Bei Triglyzeridspiegeln > 180–200 mg/dl sollten Non-HDL-C und, wenn verfügbar, ApoB bestimmt und zusätzlich eine Therapie mit Fibraten oder Omega-3-Fettsäuren erwogen werden [12].
- Für kardiovaskuläre Risikopatienten werden folgende Zielwerte empfohlen:
 - Triglyzeride < 150 mg/dl
 - Non-HDL-C jeweils um 30 mg/dl höher als der empfohlene LDL-C-Zielwert und
 - ApoB < 80 mg/dl (Höchstisikopatienten < 70 mg/dl) [14].
- Mit Fibraten kann der Triglyzeridspiegel um bis zu 50 % gesenkt und der HDL-C-Spiegel um 10–25 % erhöht werden [15].
- Bei Patienten mit atherogener Dyslipidämie kann das kardiovaskuläre Risiko durch die zusätzliche Gabe von Fibraten zur Statintherapie gesenkt werden [2–8]. Für die Kombination mit einem Statin ist ausschließlich Fenofibrat zugelassen [16].
- Bei immerhin über 15 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes liegt eine atherogene Dyslipidämie vor [10]. Diese Fettstoffwechselstörung findet sich auch häufig bei Patienten mit metabolischem Syndrom.
- Auch mit langkettigen Omega-3-Fettsäuren kann der Triglyzeridspiegel gesenkt werden.
- Langkettige Omega-3-Fettsäuren (EPA, DHA) verringerten die Herz-Kreislauf-Mortalität um 13 % (Dosierung > 3 g/d), die Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen um 17 % und die koronare Mortalität um 37 % im Vergleich zu Kontrollen [18].

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in high cardiovascular risk patients: first results from the ODYSSEY LONG TERM study in 2,341 patients.

Robinson JG et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.

Einleitung

Koronare Herzerkrankungen (KHK) sind die häufigste Todesursache in Europa. Ein wesentlicher Risikofaktor dafür ist ein erhöhtes LDL-Cholesterin. Eine Meta-Analyse der Daten von 170.000 Probanden aus 26 randomisierten Studien hat ergeben, dass die Senkung des LDL-Cholesterins um 38 mg/dl das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse für Risikopatienten um mehr als 20 % senkt [1]. Trotzdem werden die Zielwerte für das LDL-Cholesterin häufig nicht erreicht. So ergab eine andere Meta-Analyse, in die die Daten von 38.000 Patienten eingegangen sind, dass 40 % der kardiovaskulären Hochrisikopatienten auch unter hochdosierter Statintherapie den LDL-Cholesterin-Zielwert von < 70 mg/dl nicht erreichen [2]. Eine Erhöhung der Statin-Dosierungen bringt jedoch wenig zusätzlichen Nutzen im Sinne einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos.

Laut ESC-Guidelines ist bei Patienten mit sehr hohem Risiko, etwa bei bekannter KHK, nach Myokardinfarkt oder Schlaganfall sowie bei Diabetes Typ 1 und 2 ein Zielwert von < 70 mg/dl empfohlen. Patienten mit hohem Risiko, wenn eine starke Erhöhung einzelner Risikofaktoren, wie bei der familiären Hypercholesterinämie (FH) oder bei schwerer Hypertonie, vorliegt bzw. die Ereignisrate in den nächsten 10 Jahren 5–10 % beträgt, sollten einen LDL-Cholesterinwert < 100 mg/dl erreichen [3].

Um Patienten in diese LDL-Zielbereiche zu bekommen und das kardiovaskuläre Risiko zu senken ist häufig eine Kombinationstherapie indiziert. Alirocumab ist ein monoklonaler Antikörper, der das Protein PCSK9 hemmt, welches normalerweise an die LDL-Rezeptoren bindet und zu deren Abbau führt. Die Bindung von Alirocumab an PCSK9 verhindert die Degradation von LDL-Rezeptoren, die nun in verstärktem Maße zur LDL-Clearance zur Verfügung stehen. Derzeit wird Alirocumab in dem umfangreichen ODYSSEY-Studienprogramm weltweit in 14 Phase-III-Studien mit insgesamt 23.500 Patienten getestet. Alirocumab mit dem Handelsnamen Praluent® wurde von der FDA im Juli 2015 zugelassen. Das EMA-Zulassungsverfahren ist nahezu abgeschlossen. Die positive CHMP-Opinion wurde erteilt.

Methode

In der ODYSSEY LONG TERM-Studie werden Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Alirocumab bei 2341 Patienten mit FH oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko un-

tersucht. In der doppelblinden Studie erhielten 1553 Patienten Alirocumab 150 mg oder Placebo subkutan alle zwei Wochen für insgesamt 18 Monate. In beiden Armen wurden die Studienteilnehmer mit Statinen in der maximal verträglichen Dosis behandelt, darunter 44 % mit hochintensiver Statin-Therapie, ein Teil zusätzlich mit weiteren Lipidsenkern.

Resultate

Bezüglich des primären Endpunktes – prozentuelle Veränderung des LDL-Spiegels nach 24 Wochen – hat sich gezeigt, dass die zusätzliche Verabreichung von Alirocumab 150 mg s. c. alle zwei Wochen zu einer Reduktion des LDL-Wertes um 61 % führt, während unter Placebo ein Anstieg des LDL-Cholesterins von 0,8 % zu beobachten war (Alirocumab 48,3 mg/dl vs. 118,9 mg/dl). Nach 78 Wochen zeigte sich darüber hinaus, dass die erreichten niedrigen Werte unter Alirocumab weitgehend erhalten werden konnten (57,9 mg/dl vs. 122,6 mg/dl).

Die Reduktion der LDL-Cholesterinwerte war dabei unabhängig davon, ob bei den Patienten eine familiäre Hypercholesterinämie vorlag oder nicht; Alirocumab bewirkte eine Senkung des LDL-Cholesterins um 56,3 % respektive 62,1 % ($p = 0,6038$). Ebenso wenig waren Unterschiede in der prozentuellen LDL-Cholesterinsenkung in Abhängigkeit vom Ausgangswert zu beobachten.

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Nasenrachenkatarrh (Alirocumab 13,5 %, Placebo 13,1 %), Infektionen der oberen Atemwege (7,4 % vs. 8,6 %) und Reaktionen an der Injektionsstelle (5,9 % vs. 4,2 %). Die Gesamtzahl von neurologischen Ereignissen (rund 4 %), neurokognitiven Störungen (1,2 % vs. 0,5 %) und kardiovaskulären Ereignissen (rund 4 %) waren in beiden Gruppen vergleichbar. Auch bei Studienteilnehmern, die bei zwei konsekutiven Messungen LDL-Cholesterinwerte < 25 mg/dl hatten, lag die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen in diesen Bereichen.

Eine *Post-hoc*-Analyse der Zahl spezifischer kardiovaskulärer Ereignisse, die mit der Höhe des LDL-Cholesterins in Verbindung stehen, nämlich KHK-bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall sowie Klinikeinweisung wegen instabiler Angina, hat in der Alirocumab-Gruppe eine Risikoreduktion um 48 % ergeben (1,7 % vs 3,3 %, $p < 0,02$).

Fazit

In dieser bislang längsten doppelblinden Studie zu dem PCSK9-Inhibitor Alirocumab konnte gezeigt werden, dass die alle zwei Wochen erfolgte s.c. Injektion zu einer um 61 % größeren Senkung des LDL-Cholesterins als Placebo führt

($p < 0,001$). Bereits nach 24 Wochen erreichten 79 % der Studienteilnehmer im Alirocumab-Arm den Zielwert von < 70 mg/dl, wobei die mittlere LDL-Cholesterinsenkung 74,2 mg/dl betrug. Die *Post-hoc*-Analyse der Zahl spezifischer kardiovaskulärer Ereignisse gibt einen ersten Hinweis darauf, dass wahrscheinlich durch die starke Senkung des LDL-Cholesterins durch Alirocumab eine weitere Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse möglich ist.

Literatur:

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
2. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk

for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *JACC* 2014; 64: 485–94.

3. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–818.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 243

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: – Vorhofffibrillationen 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:** – Sinusbradycardie, 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; – Sinusbradycardie (< 55 Schläge/min), allen Formen einer Leitungsverzögerung einschließlich sinuaurikulärer 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:** EBEVE 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.**

Fachkurzinformation zum Beitrag und zum Inserat auf Seite 249

▼ 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 Koronararterienkrankung 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:** Palpitationen, 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, Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG*:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung 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. **NAMEN ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZIEUNTERNEHMERS*:** 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 **REZEPT-PFLICHT/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**

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. H. Baminger

■ Comparisons of Hospitalization Rates Among Younger Atrial Fibrillation Patients Receiving Different Antiarrhythmic Drugs

Allen LaPointe NM, et al. *Circ Cardiovas Qual Outcomes* 2015; 8: 292–300.

Einleitung

Die Symptome und Risiken in Verbindung mit und die verfügbaren Behandlungen von Vorhofflimmern (VHF) variieren stark zwischen den Patienten, weshalb auch die Behandlungsoptionen vom einfachen Symptomanagement bis hin zur komplexen invasiven medizinischen Methode reichen [1]. Oft sind eine oder mehrere Hospitalisierungen zur VHF-Behandlung oder von mit VHF in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignissen notwendig [2]. Studien haben bei VHF-Patienten ein größeres Hospitalisierungsrisiko gezeigt, darüber hinaus wurde in den vergangenen Jahrzehnten ein Anstieg in der Hospitalisierungsrate bei VHF-Patienten beobachtet [2]. Die meisten Patienten in Studien zu VHF waren allerdings älter und hatten Komorbiditäten. Die Verwendung von antiarrhythmischen Medikamenten (AADs) ist ein Zugang beim VHF-Management und in manchen Populationen ist die Gabe von AADs mit einem reduzierten VHF-Risiko und kardiovaskulärer Hospitalisierung im Vergleich zu Placebo verbunden [3, 4]. Es ist jedoch speziell bei jüngeren Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen wenig über den Zusammenhang zwischen verschiedenen AADs und Hospitalisierung bekannt. Das Ziel der vorliegenden Studie war, in der klinischen Praxis die Hospitalisierungsraten bei VHF-Patienten < 65 Jahre ohne koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz nach dem Beginn einer AAD-Therapie mit unterschiedlichen AADs zu vergleichen.

Methoden und Ergebnisse

In die Studie wurden VHF-Patienten ohne koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz einbezogen, welche eine AAD-Verschreibung (Amiodaron, Sotalol, Dronedaron oder Klasse-Ic-Antiarrhythmika [Flecainid und Propafenon]) aufgrund einer erstmals diagnostizierten VHF-Episode erhielten und innerhalb der ersten 14 Tage der Medikation in die Studie einbezogen werden konnten. Der primäre Outcome war die Zeit von der ersten AAD-Verschreibung bis zur Hospitalisierung aufgrund von VHF, die sekundären Outcomes inkludierten die Zeit bis Hospitalisierung aus kardiovaskulären oder allgemeinen Gründen der Hospitalisierung. Bei 8562 VHF-Patienten (Klasse Ic: 2984; Amiodaron: 2905; Sotalol: 2065; Dronedaron: 608) mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren war das Risiko einer VHF-Hospitalisierung bei Dronedaron größer als bei Klasse Ic (HR: 1,59; 95%-CI: 1,13–2,24), bei Amiodaron (HR: 2,63; 95%-CI: 1,77–3,89) und Sotalol (HR: 1,72; 95%-CI: 1,17–2,54), aber niedriger bei Amiodaron gegen Klasse Ic (HR: 0,68; 95%-CI: 0,57–0,80) und Sotalol (HR: 0,63; 95%-CI: 0,53–0,75). Das Risiko kardiovaskulärer Hospitalisierungen war bei Amiodaron niedriger gegenüber Klasse Ic (HR: 0,80; 95%-CI: 0,70–0,92), aber nicht das Risiko der kardiovaskulären Nicht-VHF-Hospitalisierungen (HR: 1,26; 95%-

CI: 1,01–1,57). Es gab keine Unterschiede in der allgemeinen Hospitalisierung zwischen Amiodaron, Klasse Ic und Sotalol.

Diskussion

2013 gab es in den USA ca. 479.000 Krankenhausentlassungen mit der primären Diagnose Vorhofflimmern [5]. Bislang ist bei scheinbar gesünderen VHF-Patienten, wie jenen, die jünger sind und keine strukturellen Herzerkrankungen haben, wenig über die Hospitalisierungsraten im Zusammenhang mit der Verwendung unterschiedlicher AADs bekannt. In der vorliegenden Studie wurden die Risiken von VHF-bedingten, kardiovaskulären und allgemeinen Hospitalisierungen zwischen Patienten, die Amiodaron, Sotalol, Dronedaron oder Klasse-Ic-Antiarrhythmika (Flecainid und Propafenon) zur Behandlung ihrer erstmals auftretenden VHF-Episode erhalten haben, verglichen. Alle Patienten waren < 65 Jahre, ohne koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz zur Baseline. Das angepasste Risiko von VHF und kardiovaskulärer Hospitalisierung war unter Dronedaron am höchsten und unter Amiodaron am niedrigsten. Amiodaron wird häufig als das effektivste AAD zur Reduktion von VHF-Relapse betrachtet, gleichwohl ist die Effektivität in der jüngeren Patientenpopulation weitgehend unbekannt. Es zeigten sich keine Unterschiede in der allgemeinen Hospitalisierung zwischen Amiodaron und Klasse-Ic-Antiarrhythmika oder Sotalol, aber es gab ein verringertes Risiko bei der kardiovaskulären Hospitalisierung bei Amiodaron gegenüber Klasse-Ic-Antiarrhythmika oder Sotalol.

Konklusion

Unter jüngeren Patienten ohne koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz zeigte sich in der klinischen Praxis ein größeres Risiko für VHF-bedingte, kardiovaskuläre und allgemeine Hospitalisierung bei Dronedaron gegenüber Amiodaron, Sotalol und Klasse-Ic-Antiarrhythmika. Die Ergebnisse indizieren, dass sich bei Anwendung von Dronedaron die damit verbundenen Ergebnisse in der klinischen Praxis doch deutlich von den vorangegangenen klinischen Studien unterscheiden. Die Verwendung von Amiodaron war mit einem niedrigeren Risiko von VHF-bedingter und kardiovaskulärer, aber keinem niedrigeren Risiko von allgemeiner Hospitalisierung verbunden.

Literatur:

1. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1142–7.
2. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 313–20.
3. Torp-Pedersen C, Crijns HJ, Gaudin C, et al. Impact of dronedarone on hospitalization burden in patients with atrial fibrillation: results from the ATHENA study. *Europace* 2011; 13: 1118–26.
4. Kim MH, Lin J, Jhaveri M, Koren A. Impact of dronedarone treatment on healthcare resource utilization in patients with atrial fibrillation/flutter. *Adv Ther* 2014; 31: 318–32.
5. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6–e245.

Korrespondenzadresse:

Dr. Helmut Baminger

E-Mail: office@korrekturwerkstatt



in Österreich

SEDACORON®
Amiodaron

Neue Erstattung für Eliquis® (Apixaban) bei VTE

Auch Patienten mit tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien können nun von Apixaban profitieren

Eliquis® (Apixaban) ist nun noch breiter einsetzbar. Apixaban wird seit Mai 2015 auch für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE rückerstattet. Apixaban zeigte in der Therapie von TVT/LE gegenüber der Standardtherapie (Enoxaparin/Warfarin) eine vergleichbare Wirksamkeit bei signifikanter Verringerung des Risikos für schwere Blutung um 69 %. In der Rezidivprophylaxe senkte Apixaban das Risiko für VTE-Rezidive gegenüber Placebo signifikant um > 80 % bei vergleichbarem Risiko für schwere Blutung.

Neben der Prophylaxe von Schlaganfällen bzw. systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sowie der Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüftgelenk- und Kniegelenkersatzoperationen wird Apixaban (Eliquis®) nun zusätzlich in folgenden Indikationen rückerstattet:

- zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT),

- zur Behandlung von Lungenembolien (LE) und
- zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen [1].

Bei TVT bzw. LE soll sofort bei Diagnosestellung bzw. bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für eine venöse Thromboembolie (VTE) mit der therapeutischen Antikoagulation begonnen werden [2]. Die herkömmliche Therapie mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) und einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist effektiv, erfordert aber in den ersten Tagen tägliche subkutane Injektionen und anschließend ein kontinuierliches INR-Monitoring, um die individuelle Einstellung auf den VKA bestmöglich zu gewährleisten.

Der orale Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban bietet hingegen einen raschen Wirkeintritt und eine vorhersagbare Pharmakokinetik, was bereits eine initiale Therapie mit Apixaban in einer Fixdosierung erlaubt. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Apixaban in der Behandlung von TVT und LE sowie in der Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE wurden mit den Zulassungsstudien AMPLIFY und AMPLIFY-EXT belegt [3, 4].

Therapie mit Apixaban: Vergleichbare Wirksamkeit, weniger schwere Blutungen [3]

Die AMPLIFY-Studie verglich Apixaban bei 5395 Patienten mit akuter VTE

mit der (bisherigen) Standardtherapie Enoxaparin/Warfarin über einen Zeitraum von sechs Monaten. Enoxaparin wurde über zumindest fünf Tage s. c. verabreicht, gleichzeitig wurde mit der Warfarin-Therapie (INR 2–3) begonnen. Apixaban wurde in den ersten sieben Tagen mit einer Dosis von 10 mg zweimal täglich verabreicht, gefolgt von 5 mg zweimal täglich über sechs Monate.

Das Ergebnis des direkten Vergleichs: Apixaban bot Patienten über sechs Monate im primären Endpunkt einen ebenso zuverlässigen Schutz vor rezidivierenden VTE bzw. vor VTE-bedingten Todesfällen wie Enoxaparin/Warfarin (2,3 % vs. 2,7 %; HR: 0,84 [CI: 0,60–1,18]; $p < 0,001$). Gleichzeitig reduzierte Apixaban das Risiko für eine schwere Blutung signifikant um 69 % (0,6 % vs. 1,8 %; HR: 0,31 [CI: 0,17–0,55]; $p < 0,001$) (Abb. 1) [3].

Prophylaxe mit Apixaban: Wirksamer als Placebo bei vergleichbarer Rate an Blutungskomplikationen [4]

Den Nutzen von Apixaban im prophylaktischen Setting weist die AMPLIFY-EXT-Studie nach. Dafür wurden 2482 Patienten mit TVT und/oder LE, die bereits eine 6–12-monatige Antikoagulationstherapie hinter sich gebracht hatten und für die die Indikation zur Fortsetzung oder zum Absetzen der Antikoagulation nicht eindeutig gegeben war (clinical equipoise), mit Apixaban 2,5 mg

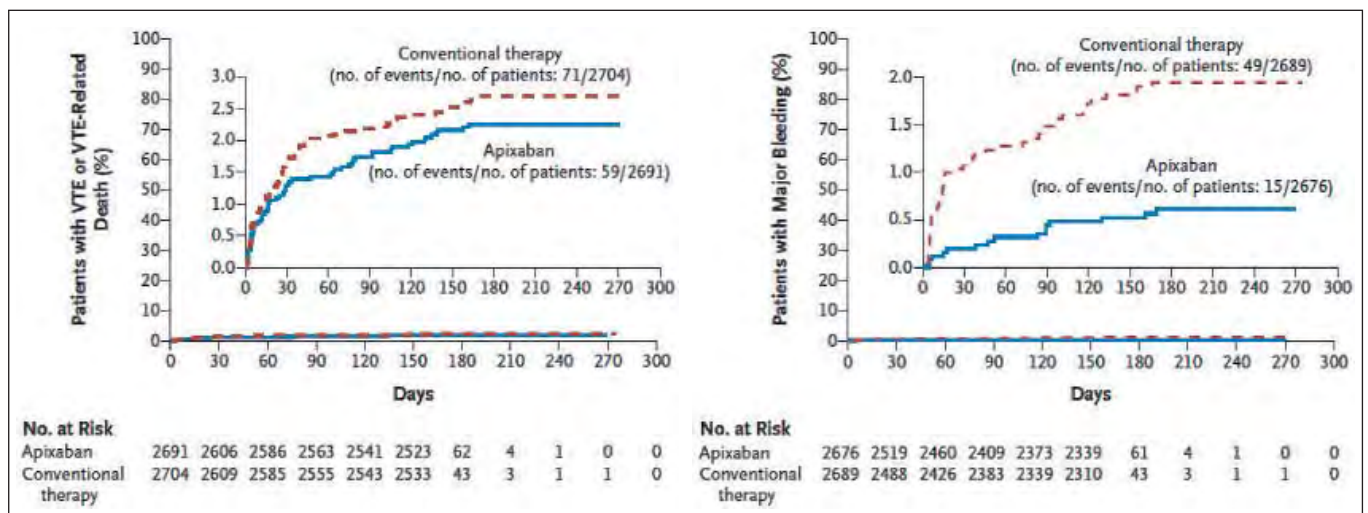


Abbildung 1: Reduktion des Risikos für schwere Blutungen. Nachdruck aus [3]. © 2013 Massachusetts Medical Society. Nachdruck mit Genehmigung der Massachusetts Medical Society.

oder 5 mg (zweimal täglich) oder Placebo über zwölf Monate behandelt. In diesem Zeitraum verringerte Apixaban in der Dosierung von 2,5 mg zweimal täglich das Risiko für den primären Wirksamkeitsendpunkt aus symptomatischen VTE-Rezidiven (nicht-tödliche TVT oder nicht-tödliche LE) oder Tod jeglicher Ursache gegenüber Placebo signifikant um 76 % (2,3 % vs. 9,3 %; HR: 0,24 [CI: 0,15–0,40]; $p < 0,001$). Die Inzidenz einer schweren Blutung war unter Apixaban 2,5 mg zweimal täglich nicht höher als unter Placebo (0,2 % vs. 0,5 %; HR: 0,49 [CI: 0,09–2,64]; p-Wert nicht angegeben). Die Raten an klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen waren niedrig und mit jenen in der Placebogruppe vergleichbar [4].

Eliquis® 2,5 mg zweimal täglich ist für die Prophylaxe rezidivierender TVT und LE bei Erwachsenen nach Abschluss einer sechsmonatigen Behandlung zugelassen, unabhängig davon, mit welchem Antikoagulans vorbehandelt wurde [1].

Literatur:

1. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Fassung.
2. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 065/002.
3. Agnelli G et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 369: 799–808.
4. Agnelli G et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013; 368: 699–708.

Fachkurzinformation siehe Seite 233.

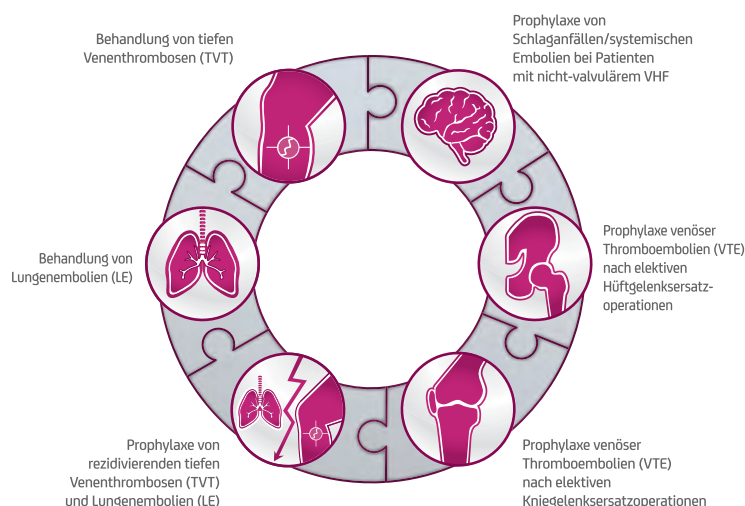
Weitere Informationen:

Bristol-Myers Squibb GesmbH
A-1200 Wien, Handelskai 92
Rivergate, Gate 1, 5.OG

Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien, Floridsdorfer Hauptstr. 1

ELI-065-15/1/16.06.2015
432AT15PR08558-01(07/2015)

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 ELI-016-15/1/17.02.2015 www.eliquis.at

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

Fachkurzinformation siehe Seite 233

Daiichi Sankyo startet multinationale Studie Hokusai-VTE Cancer

Edoxaban zur Behandlung von VTE bei Krebspatienten

Daiichi Sankyo startet mit der Aufnahme von Patienten in die multinationale Studie Hokusai-VTE Cancer. Die Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit des einmal täglich einzunehmenden, oralen, selektiven Faktor-Xa-Inhibitors Lixiana® (Edoxaban) im Vergleich zu Dalteparin zur Behandlung von Patienten mit venöser Thromboembolie (VTE) und gleichzeitiger Krebserkrankung (mit Ausnahme des Basalzell- oder Plattenepithelkarzinoms der Haut), für die eine langfristige Behandlung mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) vorgesehen ist [1]. Kombierter Endpunkt der Studie ist die Prävention von VTE-Rezidiven und schweren Blutung nach akuter tiefer Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE) bei Krebspatienten. Die Rekrutierungsphase hat nun begonnen Insgesamt sollen ca. 1000 Patienten von klinischen Prüfzentren in 13 Ländern eingeschlossen werden [1].

„Venöse Thromboembolien sind weltweit eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei Krebspatienten. Die jährliche Inzidenz kann – je

nach Krebsart, individuellem Risiko und Zeit seit Diagnosestellung – bis zu 20 % betragen [2, 3]. Im Vergleich zu Patienten ohne Krebserkrankung besteht bei Krebspatienten, die eine Chemotherapie erhalten, ein vier- bis siebenfach höheres VTE-Risiko“, so Professor **Dr. Gary Raskob**, Dekan am College of Public Health und Professor für Epidemiologie und Medizin am University of Oklahoma Health Sciences Center in Oklahoma, USA [2–4]. „Durch die Hokusai-VTE Cancer-Studie werden wir weitere Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban im Vergleich zu den derzeitigen Therapiestandards für diese Patienten gewinnen.“

„Die Hokusai-VTE Cancer-Studie ist ein weiterer bedeutender Schritt in unserer klinischen Forschung zu Edoxaban“, erklärt **Dr. Glenn Gormley**, Senior Executive Officer und Global Head of R & D der Daiichi Sankyo Company, Limited und Executive Chairman und President von Daiichi Sankyo, Inc.

„Hokusai-VTE Cancer und die laufende ENSURE-AF-Studie verdeutlichen den Einsatz der Forschung und Entwicklung bei Daiichi Sankyo dafür, die Behandlung bei Patienten mit bestehendem Thromboserisiko zu verbessern.“

Edoxaban ist aktuell in der EU, in der Schweiz sowie in Japan und den USA zugelassen [5–8]. In anderen Ländern laufen aktuell Zulassungsverfahren.

Literatur:

1. ClinicalTrials.gov. Cancer Venous Thromboembolism (VTE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073682> (letzter Zugriff: 4.8.2015).
2. Ay C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377–82.
3. Khorana AA, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 632–4.
4. Mandala M, et al. Management of Venous Thromboembolism (VTE) in Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22: vi85–vi92.
5. Daiichi Sankyo Pressemitteilung – Daiichi Sankyo Launches New Formulation of Lixiana® 60 mg Tablets (edoxaban) in Japan. 8. Dez. 2014. http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006226.html (letzter Zugriff: 4.8.2015).
6. Daiichi Sankyo Pressemitteilung – Savaysa™ (Edoxaban). Now Available in U.S. Pharmacies. 9. Februar 2015. http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006247.html (letzter Zugriff: 4.8.2015).
7. Daiichi Sankyo Pressemitteilung – Daiichi Sankyo's Once-Daily Lixiana® (Edoxaban). Approved for the Prevention of Stroke and Systemic Embolism in Non-Valvular Atrial Fibrillation and for the Treatment and Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Switzerland. 15. April 2015. http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006269.html (letzter Zugriff: 4.8.2015).
8. Daiichi Sankyo Pressemitteilung – Daiichi Sankyo's Once-Daily Lixiana® (Edoxaban). Approved in the EU for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation and for the Treatment and Prevention of Recurrent Venous DVT and PE. 25. Juni 2015. http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006314.html (letzter Zugriff: 4.8.2015).

Weitere Informationen:

Dr. Ernst Braun
Head of Medical Affairs
Daiichi Sankyo Austria GmbH
Europlaza, Gebäude J
A-1120 Wien, Kranichberggasse 2
E-Mail: ernst.braun@daiichi-sankyo.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 218

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

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. Woisetschlager C. Kongressbericht: Atorvastatin als Plaque-Stopper. J Kardiologie 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

Atorvalan®

Atorvastatin

Referenzprodukt: Sortis®

**Laktosefrei
Zuckerfrei**

Teilbar:

20 mg | 40 mg | 80 mg¹

Simvatin®

Simvastatin

Referenzprodukt: Zocord®

Teilbar:

20 mg
40 mg
80 mg²

Indikationsbreite und Langzeiterfahrung

Mit der Zulassung des direkten Thrombininhibitors Pradaxa® wurde in der Geschichte der oralen Antikoagulation ein neues Kapitel aufgeschlagen. Pradaxa® ist seit mehr als sechs Jahren auf dem Markt, in mehr als 100 Ländern weltweit zugelassen und die Erfahrung wächst sowohl im Rahmen klinischer Studien als auch im Behandlungsalltag stetig an.

Pradaxa® ist nach der erfolgten Zulassung bei TVT/LE für ein breites Patientenkollektiv geeignet und aktuell für folgende Indikationen zugelassen [1]:

- Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke; 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
- Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen nach elektivem Hüft- oder Kniegelenkersatz

Pradaxa®, ein direkter Thrombininhibitor, war der erste auf dem Markt befindliche Vertreter einer neuen Generation direkter oraler Antikoagulantien, die den großen medizinischen Bedarf an Arzneimitteln zur Prävention und Behandlung akuter und chronischer thromboembolischer Erkrankungen decken sollen [2, 3]. Im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten, die über verschiedene Gerinnungsfaktoren wirken, führt Pradaxa® zu einer effektiven, vorhersagbaren und zuverlässigen Gerinnungshemmung. Der Wirkstoff weist nur ein geringes Potenzial für Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf und zeigt keine Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln. Pradaxa® erfordert im Regelfall weder ein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring noch Dosisanpassungen [1–3].

Dies macht die Therapie mit Pradaxa® für Arzt und Patienten im klinischen



Alltag zu einer attraktiven Behandlungsoption. Mit Dabigatran 150 mg 2 $\times$ tgl. und Dabigatran 110 mg 2 $\times$ tgl. steht für Patienten mit VHF bzw. Patienten mit TVT/LE ein einheitliches Dosierungsschema zur Verfügung [1], was die Therapie mit Pradaxa® für den Arzt einfach macht.

Langzeitdaten und insbesondere auch Real-World-Erfahrungen sind sehr wertvoll, da dadurch Einblicke in das Nutzen-Risiko-Profil eines Arzneimittels bei verschiedenen Patientenkollektiven im klinischen Alltag gewonnen werden können.

Für Dabigatran liegen als einziges NOAK bereits Langzeitdaten vor. Mit einer am Kongress der American Heart Association (AHA) 2013 in Dallas präsentierten kombinierten Auswertung der RELY® und der RELY-ABLE™ Studien [4] liegen für Dabigatran nun Studiendaten zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF über einen Zeitraum von mehr als sechs Jahren vor, die das positive Nutzen-Risiko-Profil auch in der Langzeitanwendung bestätigen.

Weiters bekräftigen verschiedene Analysen an > 200.000 Patienten aus dem klinischen Alltag die Sicherheit und die Wirksamkeit von Pradaxa auch in der täglichen Praxis eindrucksvoll [5–10].

Auch bei der venösen Thromboembolie gibt es für Dabigatran wertvolle Langzeitdaten. Als einziges der NOAKs gibt es für Dabigatran mit der Remedy-Studie einen Vergleich eines NOAKs mit VKA in der erweiterten Sekundärprophylaxe bei TVT/LE [11]. Diese Studie bestätigt bei vergleichbarer Wirksam-

keit die deutlich erhöhte Sicherheit von Dabigatran vs. Warafin bei Patienten mit TVT/LE über einen Zeitraum von 36 Monaten.

Literatur:

1. Fachinformation Pradaxa®
2. Stangier J, et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 555–63.
3. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 285–95.
4. Ezekowitz M, et al. RE-LY and RELY-ABLE: Long-term Follow-up of Patients With Non-valvular Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran Eteixilate for Up to 6.7 Years. Oral presentation #10684. American Heart Association's Scientific Sessions 2013, Dallas, Texas, USA, 18.11.2013.
5. Southworth MR, et al. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 1272–4.
6. Graham J, et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157–64.
7. Seeger JD, et al. Safety and Effectiveness of Dabigatran Relative to Warfarin in Routine Care. Oral presentation #16227. American Heart Association's Scientific Sessions 2014, Chicago, USA. 18.11.2014 <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/41579> (zuletzt gesehen: 6.8.2015)
8. Villines TC, et al. The Comparative Safety and Effectiveness of the Oral Anticoagulant (OAC) Dabigatran versus Warfarin Utilized in a Large Healthcare System in Non-valvular Atrial Fibrillation (NVAf) Patients. Oral presentation #18353. American Heart Association's Scientific Sessions 2014, Chicago, USA. 17.11.2014. <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/37812> (zuletzt gesehen: 6.8.2015).
9. Larsen TB, et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med* 2014; 127: 650–6.
10. Larsen TB, et al. Myocardial ischemic events in 'real world' patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *Am J Med* 2014; 127: 329–36.
11. Schulman S, et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709–18.

Fachkurzinformation siehe Seite 229.

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>

Vastarel® – mehr Energie für das Herz

Trimetazidin (Vastarel®) ist ein anti-ischämischer Wirkstoff, der verbreitet zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit/stabilen Angina pectoris eingesetzt wird. Durch Hemmung der myokardialen Fettsäureoxidation und Stimulation der Glukoseoxidation trägt es maßgeblich zur Verbesserung des mitochondrialen Stoffwechsels und damit zur vermehrten Energiegewinnung am ischämischen Myokard bei. Im Gegensatz zu den meisten konventionellen Wirkstoffen übt Trimetazidin durch seine besonderen pharmakodynamischen Eigenschaften keinen Einfluss auf Kontraktilität, Blutdruck oder Herzfrequenz aus. Aus diesem Grund und nicht zuletzt auch wegen der fehlenden Wechselwirkungen eignet sich Trimetazidin auch hervorragend als Kombinationspartner zur konventionellen pharmakologischen Therapie der KHK.

Vastarel® – bestätigte klinische Wirksamkeit

Wie in zahlreichen klinischen Studien und Meta-Analysen bestätigt, kontrolliert Trimetazidin die myokardiale Ischämie durch intrazelluläre metabolische Veränderungen.

Zusammenfassend zeigt Trimetazidin signifikante Verbesserungen der folgenden ischämischen Parameter auf:

- Reduktion der Angina-Attacken
- Verlängerung der Belastungszeit
- Reduktion des wöchentlichen Nitratverbrauchs

Ein besonderes Augenmerk ist hier auf die Kombination mit Betablockern zu legen, wodurch, mit nur zwei Wirkstoffen, signifikante Wirkung auf die Reduktion der Angina-Attacken erzielt wird.

Bei Angina-Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder linksventrikuläre Dysfunktion konnten ähnlich gute klinische Ergebnisse gezeigt werden.

Dies bestätigt auch die Präsenz von Trimetazidin in den neuesten Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) als Second-Line-Therapie zur erfolgreichen Behandlung der stabilen Angina pectoris.

Weiterführende Literatur:

- Fachinformation Vastarel® Österreich, Stand 03.2015
- Dezi CA, et al. Trimetazidine in practice: review of the clinical and experimental evidence. Am J Ther 2014 [Epub ahead of print].
- Nesukay E, et al. Treatment of stable angina in Ukraine: CLASSICA study. Ukr J Cardiol 2014; 2: 43–7.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.

Fachkurzinformation siehe Seite 241.

Weitere Informationen:

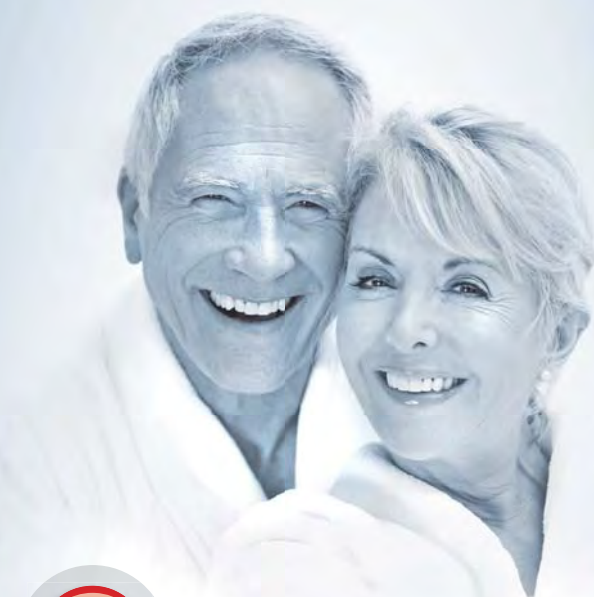
Gerhard Leopold
Sanova Pharma GesmbH
A-1110 Wien, Haidestraße 4
E-Mail: gerhard.leopold@sanova.at

VAS_2015_026

VASTAREL® 35mg

1-0-1¹

Für Ihre Angina pectoris Patienten!



mehr Energie für das Herz²



weniger Angina Attacken³



verbesserte Belastungsfähigkeit⁴

- ✓ Langjährige Erfahrung: 3,5 Millionen Patienten werden aktuell mit Vastarel therapiert
- ✓ Hämodynamisch neutral¹
- ✓ Gute Kombinierbarkeit – keine Wechselwirkungen bekannt¹



Grüne Box
kassenfrei



DOSIERUNG
1-0-1¹

Direkte orale Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe

Den ESC-Leitlinien zufolge sind direkte orale Antikoagulantien (DOAK) aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles den Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern vorzuziehen [1]. Innerhalb der Klasse der DOAKs entscheiden auch Patientenfaktoren wie Niereninsuffizienz bei der Substanzwahl [1].

Das Risiko, unter nicht valvulärem Vorhofflimmern einen Schlaganfall zu erleiden, ist bis zu fünf Mal höher [2] im Vergleich zur herzgesunden Bevölkerung. „Zur Primär- und Sekundärprophylaxe wird daher ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 eine orale Antikoagulation empfohlen [1], sofern keine Kontraindikationen vorliegen“, zitiert **Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger**, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, bei einem Vortrag in Salzburg [3] aus den entsprechenden Leitlinien [1] der europäischen Kardiologengesellschaft ESC. „Ein höheres Lebensalter, Demenz, zerebrale Mikroangiopathie oder Sturzneigung *per se* sind keine Kontraindikationen“, stellt Eichinger klar und erinnert, dass „dennoch zirka 40 % der Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 nach wie vor keine orale Antikoagulation erhalten.“ [4]

DOAK: Günstigeres Nutzen-Risiko-Profil

Den ESC-Leitlinien zufolge seien direkte orale Antikoagulantien (DOAK) aufgrund des günstigeren Nutzen-Risiko-Profiles den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) vorzuziehen [1], so Eichinger: „Laut einer Metaanalyse aller zulassungsrelevanter DOAK-Studien in der Indikation Schlaganfallprophylaxe bei nicht valvulärem Vorhofflimmern können DOAK versus VKA das Risiko für einen Schlaganfall oder eine systemische Embolie um 19 % senken [5]. Zudem ist das relative Risiko für intrakranielle Blutungen unter DOAK um

57 % ($p < 0,01$) [6] geringer als unter VKA.“ Unter dem DOAK Rivaroxaban beispielsweise treten um 33 % weniger intrakranielle Blutungen als unter VKA (Ereignisrate/100 Patientenjahre 0,5 Rivaroxaban vs. 0,7 VKA; RRR –33 %; $p = 0,02$), um 31 % weniger Blutungen in kritische Organe (Ereignisrate/100 Patientenjahre 0,8 versus 1,2; RRR –31 %; $p = 0,007$) und um 50 % weniger tödliche Blutungen (Ereignisrate/100 Patientenjahre 0,2 vs. 0,5; RRR –50 %; $p = 0,003$) auf, wie die Ergebnisse der zulassungsrelevanten ROCKET AF-Studie [7] zeigen.

Rivaroxaban im klinischen Alltag

Doch wie verhalten sich DOAK im klinischen Alltag? „Mittlerweile stehen umfassende Registerdaten zur Verfügung“, weiß Eichinger und berichtet wiederum am Beispiel des DOAK Rivaroxaban: „In der ROCKET AF-Studie [7] wurde unter Rivaroxaban eine Rate schwerer Blutungen von 3,6 pro 100 Patientenjahre beobachtet.“ Zum Vergleich: „In einem großen US-Pharmakovigilanzregister [8] mit Sicherheitsdaten von inzwischen knapp 27.500 Rivaroxaban-Patienten betrug die Ereignisrate für schwere Blutungen 2,86 pro 100 Patientenjahre.“ Für Europa repräsentativ sei das prospektive, nichtinterventionelle Dresdner NOAK- (non-VKA-oral-anticoagulant-) Register [9] mit einer Ereignisrate für schwere Blutungen unter Rivaroxaban von 3,1 pro 100 Patientenjahre. Diese neuen Daten [8, 9], die die Real-Life-Anwendung von Rivaroxaban widerspiegeln, unterstreichen die positiven Ergebnisse der Zulassungsstudie ROCKET AF [7].

Eigenständige Daten bei Niereninsuffizienz

„Aus dem US-Register [8] geht zudem hervor, dass das Blutungsrisiko stark von Kofaktoren wie Hypertonie oder Niereninsuffizienz abhängt“, betont Eichinger. **Univ.-Prof. Dr. Reinhold Kreutz**, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité-Universitätsmedizin, Berlin, ergänzt: „Die Faktoren Hypertonie und Niereninsuffizienz haben in der Tat insbesondere beim älteren Patienten eine große Be-

deutung beim Einsatz der DOAK.“ So gehöre eine adäquate Blutdruckkontrolle des systolischen Blutdruckes mit Werten unter 160 mmHg auch bei den über 80-jährigen Patienten zu den wichtigen Maßnahmen, das Blutungsrisiko unter Antikoagulation zu reduzieren. Weiterhin sei etwa bei jedem zweiten Patienten über 70 Jahre eine Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate unter 60 ml/min zu erwarten [10]. „Die Kriterien für den Einsatz der DOAK bei Niereninsuffizienz sind sehr unterschiedlich, wie wir den jeweiligen Fachinformationen entnehmen können“, verweist Kreutz. Der Einsatz des DOAK Rivaroxaban beispielsweise sei mit einer gezielten Dosisanpassung [11] bei moderater Niereninsuffizienz sehr gut belegt, wie eigenständige Daten aus einer prädefinierten Subgruppenanalyse [12] von ROCKET AF [7] untermauern.

Fazit: Bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz (Filtrationsleistung 49–15 ml/min) sei der Einsatz von Rivaroxaban bei Vorhofflimmern mit einer reduzierten Dosis von 1×15 mg/Tag unabhängig von anderen Faktoren in der Praxis einfach umsetzbar.

Literatur:

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47.
2. Lin HJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. Stroke 1996; 27: 1760–4.
3. Profis für Profis: „Von akuter Intervention bei Schlaganfall bis zur Nachversorgung“. Fortbildungsveranstaltung der Österreichischen Schlaganfall-Gesellschaft, 12./13.6.2015, Salzburg. Mit freundlicher Unterstützung der Firma Bayer Austria.
4. Kakkar AK, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD registry. Plos ONE 2013; 8: e63479.
5. Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2013; 383: 955–62.
6. Chai-Adisaksoha C, et al. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. Blood 2014; 124: 2450–8.

7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
8. Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, 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.
9. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124: 955–62.
10. Schaeffner E, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med* 2012; 157: 471–81.

11. Rivaroxaban-Dosis bei Vorhofflimmern: Kreatinin-clearance (CrCl) > 50 ml/min 20 mg 1× täglich; CrCl 49–30 ml/min: 15 mg 1× täglich; CrCl 29–15 ml/min: 15 mg 1× täglich mit Vorsicht; CrCl < 15 ml/min: Rivaroxaban kontraindiziert.

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

Fachkurzinformation nachstehend.

Weitere Information:



Science For A Better Life

Mag. Carmen Senftl

Bayer Austria Gesellschaft m.b.H.

A-1160 Wien, Herbststraße 6–10

Tel. 01/71146-3652

E-Mail: carmen.senftl@bayer.com

Entgeltliche Einschaltung
LAT.MKT.08.2015.2770

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 223

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

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **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 Nierenfunktions Einschränkung (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-Protease Inhibitoren, 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, Hämoptysse, 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. **Erfahrungen seit der Marktzulassung (Häufigkeit nicht abschätzbar):** Angioödem und allergisches Ödem, Cholestase und Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung), Thrombozytopenie. **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:** 10 mg: Mai 2015; 15 mg/20 mg: Juli 2015. 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.

CT TAVI Planning – schnell und zuverlässig

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste klinisch relevante Klappenerkrankung und weist insbesondere im höheren Lebensalter eine deutlich zunehmende Inzidenz auf. Zirka 5 % aller Menschen > 75 Jahre haben eine Aortenklappenstenose [1]. Die in den meisten Fällen degenerativ bedingten Veränderungen an der Klappe haben eine lange Latenzzeit und bei Auftreten der ersten typischen Symptome eine relativ schlechte Prognose. Das mittlere Überleben beträgt je nach Symptom wie Angina pectoris, Synkope und dekompensierte Linksherzinsuffizienz zwei bis fünf Jahre. Patienten mit einer hochgradigen, akut symptomatischen Aortenklappenstenose sind dem EuroHeart Survey 2003 zu Folge in 33 % der Fälle wegen eines zu hohen perioperativen Risikos inoperabel [2].

Die kathetergestützte minimal-invasive transkathetäre Aortenklappenimplantation (trans-catheter aortic valve implantation, TAVI) wurde entwickelt, um gerade diesen Patienten eine Behandlung zu ermöglichen. Mittlerweile vorliegende randomisierte Studienergebnisse belegen, dass die TAVI einen deutlichen Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie [3] bringt und im Vergleich zu den Ergebnissen eines konventionellen Aortenklappenersatzes (AKE) gleichwertig ist [4].

TAVI-Planning leicht gemacht

Für den Erfolg einer TAVI sind die Patientenselektion, die Auswahl des Klappenmodells, dessen Dimension und der Zugangsweg von essentieller Bedeutung. Für eine exakte Planung des Eingriffs stehen moderne 3D-Bildgebungsverfahren zur Verfügung. Im Vergleich zur 3D-transösophagealen Echokardiographie liefert die Computertomographie dreidimensionale, bewegungsfreie und detailgetreue Darstellungen der gesamten Zielregion, vom Aortenbogen bis zur Leiste. Dadurch sind exakte Messungen aller relevanten Strukturen leicht und effizient durchführbar.

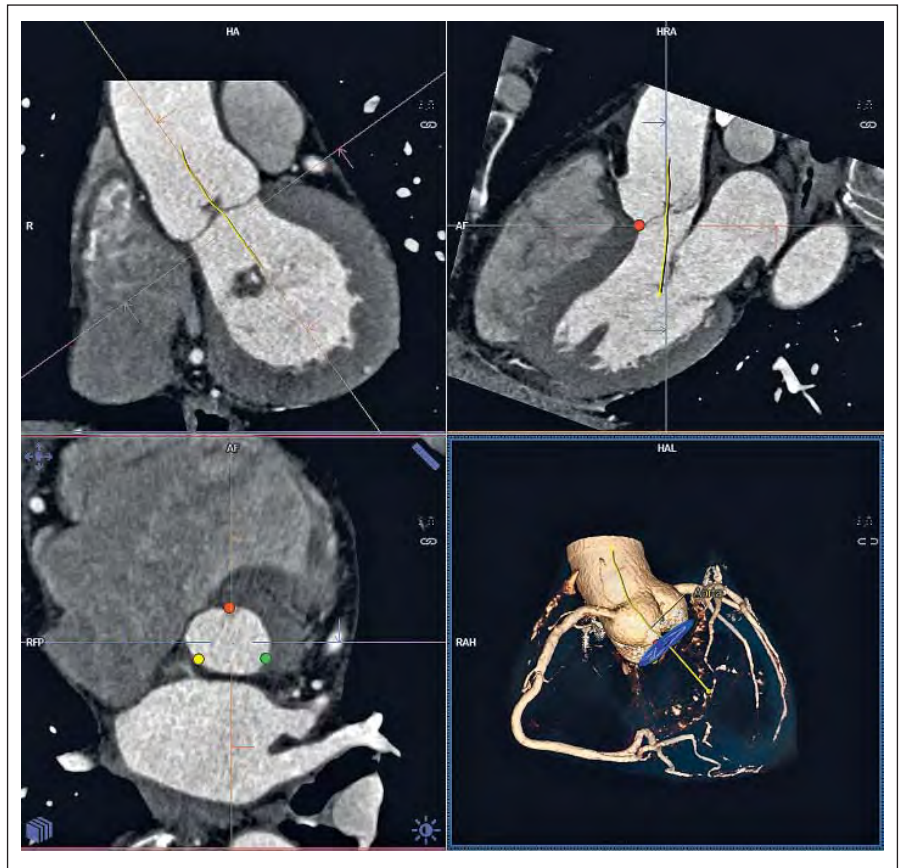


Abbildung 1: syngo.CT Cardiac Function-Valve Pilot

Quantitative Evaluierung der Aortenwurzel

Der zielgerichtete Workflow CT TAVI Planning ermöglicht Ihnen mit dem integrierten syngo.CT Cardiac Function-Valve Pilot (Abb. 1), die Klappenebene automatisch darzustellen und standardisierte und reproduzierbare Messwerte der kleinsten und größten wahren Durchmesser des Aortenanus zu ermitteln. Die Ostien der Koronararterien werden automatisch orthogonal dargestellt, damit deren Abstand zur Klappenebene exakt gemessen werden kann. Die Beurteilung des linksventrikulären Ausflusstraktes und der Sinotubular-Kreuzung sind durch multiplanare Rekonstruktionen leicht durchzuführen.

Evaluierung der Gefäßbeschaffenheit

Für die Wahl des Zugangsweges und damit die Entscheidung über die Implantationsmethode ist die Beschaffenheit der Aorta und der Beckengefäße von essentieller Bedeutung. Eine Single-click-Anwendung markiert den schmalsten

Durchmesser der Iliakalarterien. Visualisierung und virtuelle Entfernung von Kalzifizierungen entlang der gesamten Aortenwand, sowie die Vermessung der Krümmung des Aortenbogens sind einfach durchzuführende Elemente der Software.

Als optimale Ergänzung der prä-prozeduralen Evaluierung sehen wir die Kompatibilität unserer Modalitäten. Sämtliche Angulierungen des Datenvolumens, die die bestmögliche Sicht auf die Aortenwurzel oder auf wichtige Gefäßabschnitte beschreiben, können an die Angiographieanlage im Eingriffsraum – da wo die TAVI stattfindet – transferiert werden, sodass für die optimale Positionierung des C-Bogens während der Prozedur Zeit, Kontrastmittel und Strahlendosis gespart werden können.

Single-Scan-Akquisition

Die Basis für Evaluierungen dieser Art bieten Computertomographie-Herzuntersuchungen mittels der Geräteklas-

sen SOMATOM Definition Flash und SOMATOM Force. Eigens für diese Anforderung generierte Protokolle, Flash Mode bzw. Turbo Flash Mode ermöglichen die Akquisition der gesamten Gefäßregion mit nur einem Scan. Ein 3D-Datenvolumen von der Aortenwurzel bis zu den Beckengefäßen wird in nicht einmal einer Sekunde aufgenommen. Die Kontrastmittelmenge kann dabei auf 40 ml reduziert werden [5]. Eine hervorragende Bildqualität ermöglicht exakte Messungen im bewegungsfrei dargestellten Aortenannulus und die notwendige Beurteilung der Zugangsgefäße in der Beckenregion, sowie den gesamten Verlauf der Aorta.

Mit syngo.CT Cardiac Function-Valve Pilot erledigen Sie Ihre TAVI-Planung präziser und in kürzerer Zeit. Ihre Resultate sind reproduzierbar und verlässlich. Sie liefern dem Herzteam wesentliche Informationen für die richtige Therapieentscheidung und tragen dazu bei, peri- und postoperative Komplikationen gering zu halten.

Literatur:

1. Bonow RO, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2008; 52: e1–e142.
2. Iung B, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Sur-

vey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 2003; 24: 1231–43.

3. Leon MB, et al., Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 2010; 363: 1597–607.

4. Smith CR, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 2011; 364: 2187–98

5. Wuest W, et al. Dual source multidetector CT-angiography before Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) using a high-pitch spiral acquisition mode. Eur Radiol 2012; 1: 51–8.

Weitere Informationen:

Siemens AG Österreich

Thomas Schermann

E-Mail:

thomas.schermann@siemens.com

www.siemens.com/CT-TAVI

Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum nachstehenden Inserat

Circadin 2 mg Retardtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 2 mg Melatonin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 80 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Circadin ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Hilfsstoffe:** Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum und Magnesiumstearat (Ph. Eur.). **Stand:** 07.05.2014. **Zulassungsinhaber:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC Limited, One Forbury Square, The Forbury, Reading, Berkshire RG1 3EB, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb:** Sanova Pharma GesmbH, 1110 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** N05CH01. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**



www.sanova.at

ERFOLGREICH DURCHSCHLAFEN

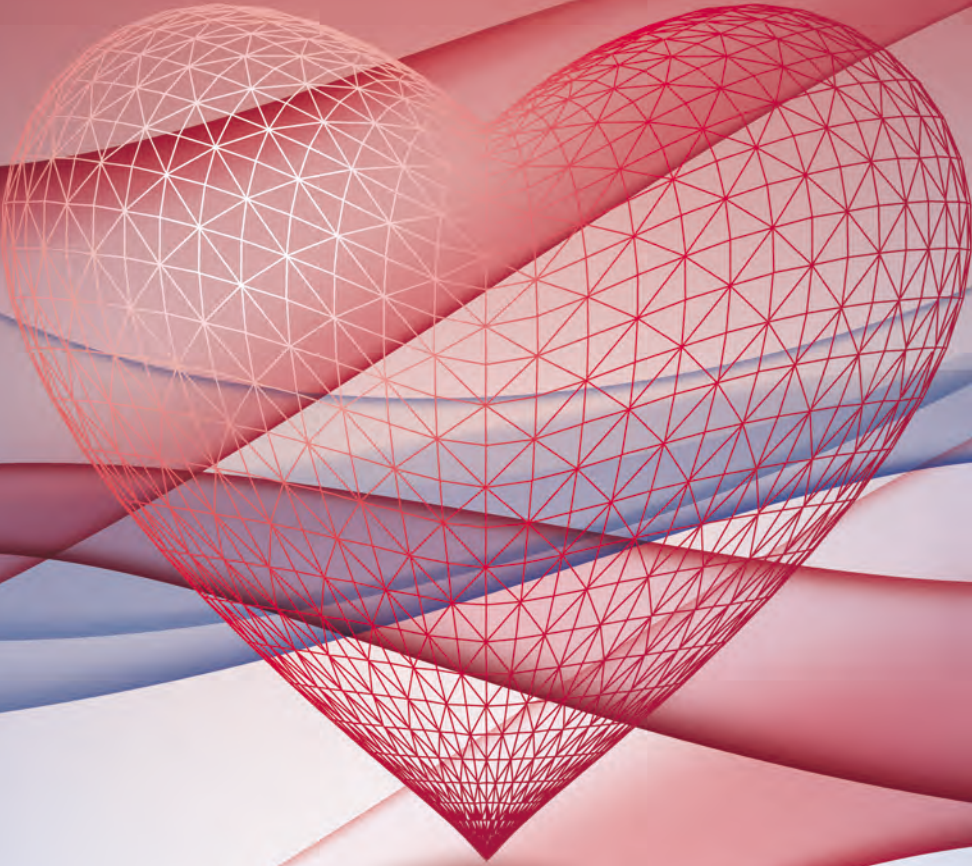


Durchschlafen. Durchstarten. 1, 2, 3

- schnell einschlafen
- erholsam durchschlafen
- erfrischt erwachen

1 European Public Assessment Reports for Circadin (melatonin). EMEA/H/C/695/2007; URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/circadin/circadin.htm>
 2 Wade AG et al (2011). Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Res Opin 27(1):87-98
 3 Wade A et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes, Curr Med Research Opin. 2007; 23 (10):2597-2605.

circadin[®]
Retardiertes Melatonin



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

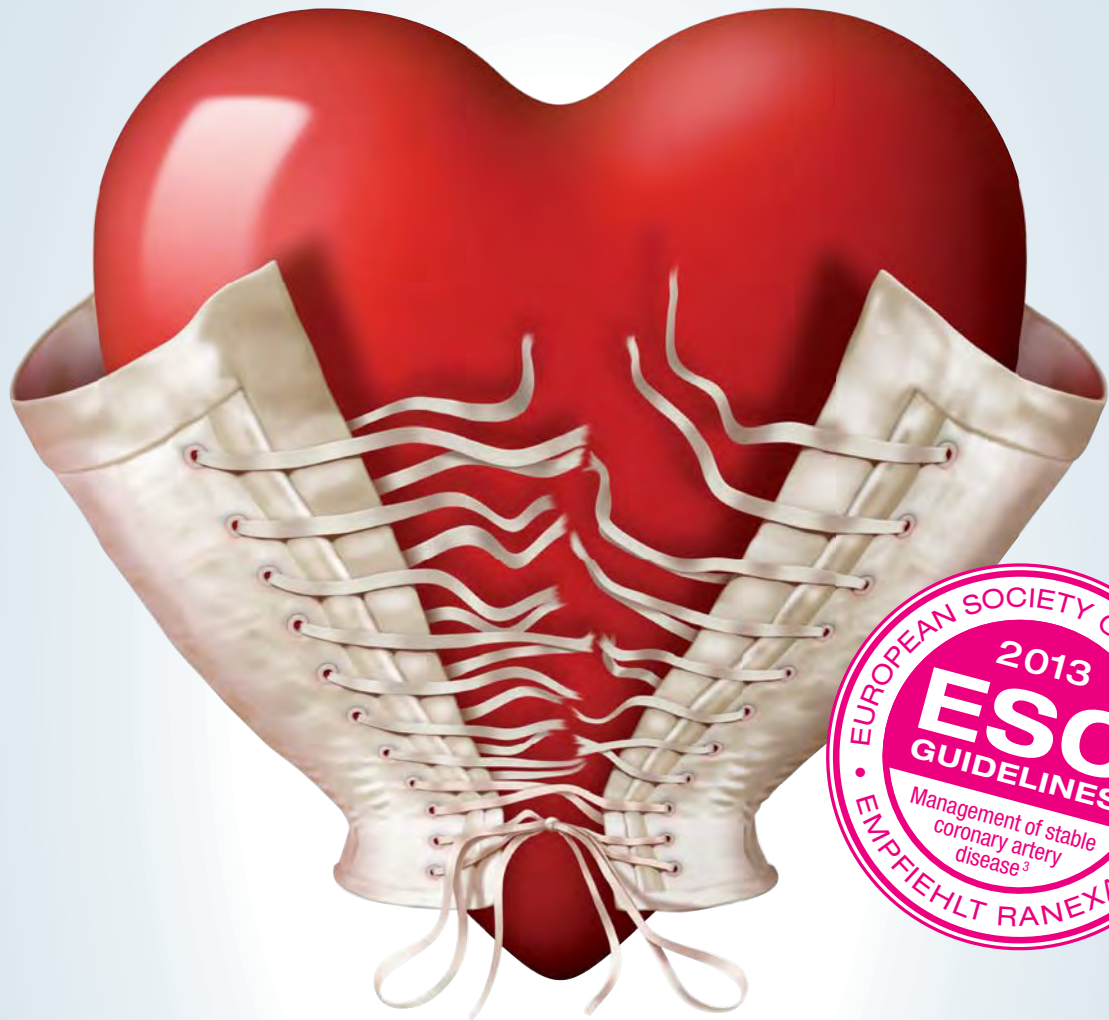


Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

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

