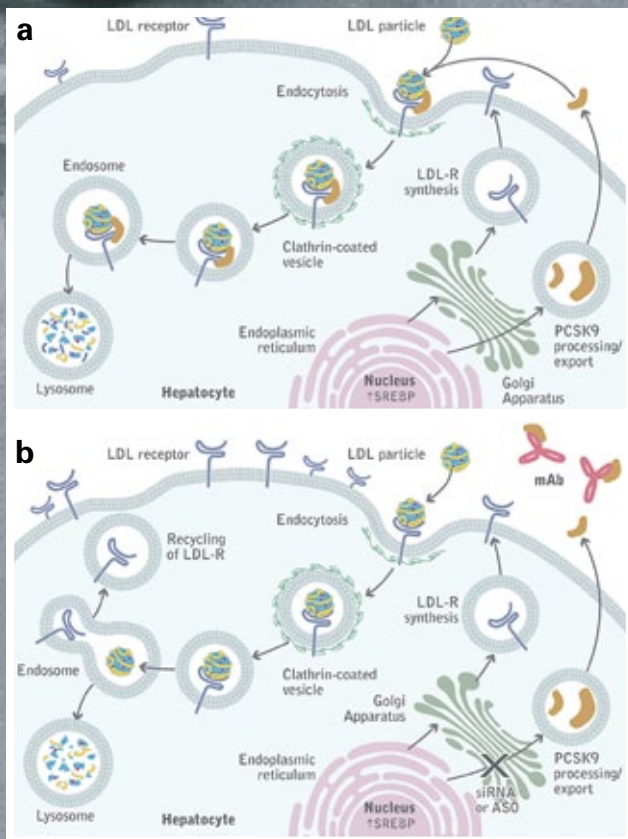


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



THEMENHEFT „HYPERLIPIDÄMIE UND LIPIDSENKUNG“

Die neuen ESC-Guidelines zur Prävention: Wie soll eine Hyperlipidämie behandelt werden?

C. H. Sälly, R. R. Sälly, H. Drexel

Praktische Umsetzung der Richtlinien zur LDL-C-Senkung 2017

K. Huber, H. Drexel, H. Alber, J. Auer, et al. für das Österreichische Expertenteam zur praktischen LDL-C-Senkung

PCSK9-Hemmung als neues Prinzip der Lipidsenkung

H. Drexel, C. Malin, C. H. Sälly

RUBRIKEN

Empfehlungen der ÖKG

Clinical Shortcuts

Bilder der Herzchirurgie

EKG

Kongressbericht

Aktuelles

Pharma-News

Medizintechnik



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

Adam liebt CandAm®

Das Neu-Original



Stärken



Substanzen kombiniert
Candesartan + Amlodipin



- fach verordnen



Inhalt

Editorial	85
K. Huber	
Die neuen ESC-Guidelines zur Prävention: Wie soll eine Hyperlipidämie behandelt werden?	88
C. H. Säly, R. R. Säly, H. Drexel	
Praktische Umsetzung der Richtlinien zur LDL-C-Senkung 2017	94
K. Huber, H. Drexel, H. Alber, J. Auer, P. Fasching, C. Francesconi, S. Globits, R. Hödl, F. Hoppichler, W. Lang, B. Metzler, A. Podczek-Schweighofer, F. X. Roithinger, T. Schädler, G. H. Scherthaner, P. Siostrzonek, F. Weidinger, R. Zweiker für das Österreichische Expertenteam zur praktischen LDL-C-Senkung	
PCSK9-Hemmung als neues Prinzip der Lipidsenkung	102
H. Drexel, C. Malin, C. H. Säly	
RUBRIKEN	
Empfehlungen der ÖKG	
MRI und SM: Praktisches Vorgehen bei MR-Untersuchungen von Schrittmacherpatienten	106
M. Nürnberg	
Clinical Shortcuts	
Sondenlose Herzschrittmacher („Leadless Pacemaker“) – eine Revolution in der Schrittmachertherapie?	110
A. Kypka	
Bilder der Herzchirurgie	
Spontane Koronardissektion bei jungen Patienten – ein gemeinsamer Fall für interventionelle Kardiologie und Herzinsuffizienzchirurgie	114
M. Schreinlechner, C. Tepeköylü, G. Pölzl, M. Grimm, D. Höfer, J. Holfeld	
EKG	117
Kongressbericht	
Hyperlipidämie und Lipidsenkung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen	119
P. M. Haller	
Entresto® (Sacubitril/Valsartan): Eckpfeiler der Herzinsuffizienztherapie	123
S. Fisch	
Stabile KHK: Genaue Diagnostik und optimale Medikation erforderlich	125
S. Fisch	
Aktuelles	127
Pharma-News	130
Medizintechnik	141
Impressum	86

Titelbild: (a): PCSK9-mediierter Abbau des LDL-Rezeptors: Ein Komplex aus LDL-C, LDL-R und PCSK9 wird im Hepatozyten in Clathrin-ummantelte Bläschen eingebaut und anschließend lysosomal eliminiert; (b): PCSK9-Hemmung: An PCSK9 gebundene monoklonale Antikörper verhindern die Bindung von PCSK9 an den LDL-R. Der LDL-R bindet die LDL-Partikel und wird internalisiert, woraufhin die LDL-Partikel im Lysosom abgebaut werden, während der LDL-R in die Plasmamembran rezykliert wird. Aus K. Huber, H. Drexel et al, S. 95, Abb.1.

Hintergrundbild: DDD-R-Schrittmacher im Thoraxröntgen. Aus: Tepeköylü C., Schachner T., Holfeld J., J Kardiologie 2016; 23 (1–2): 38–9. Abb. 2, S. 38.

LISA Mag es einfach! Sie auch?

LISinopril und AMlodipin
vereint in einer Tablette

Vorteile von LISAM®

einfache 1x1 Dosierung

1/2 Rezeptgebühr
für Ihre Patienten*

Mit **nur 1 Klick** zwei
Wirkstoffe verordnet

Preisvorteil
von bis zu **-51%****



In den Stärken:

10 mg/5 mg

20 mg/5 mg

20 mg/10 mg

***Nähere Angaben siehe Fachinformation

Fachkurzinformation siehe Seite 134

+pharma
Ihr Plus ist unser Auftrag!

Editorial

K. Huber

Präliminäre Ergebnisse kleinerer, nicht für klinische Endpunkte statistisch gepowerter Studien mit den beiden kommerziell verfügbaren PCSK9-Inhibitoren Alirocumab (Praluent®) und Evolocumab (Repatha®) haben eine rasche und konstante Senkung von LDL-Cholesterin (LDL-C) um 50–60 % vom Ausgangswert gezeigt. Ebenso wurde eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse postuliert. Evolocumab konnte in der GLAGOV-Studie auch eine signifikante Reduktion des Volumens koronarer Plaques zeigen.

Mit großer Erwartungshaltung wurden daher die Daten der ersten großen, prospektiven, randomisierten „Outcome“-Studie eines PCSK9-Hemmers „on top“ einer optimalen lipidsenkenden Therapie im Vergleich zu Placebo erwartet, die zur Effektivität und Sicherheit der Substanz eine verbindliche Aussage geben konnte: Diese erste abgeschlossene Studie (FOURIER) wurde mit Evolocumab als PCSK9-Hemmer durchgeführt und rezent am *American College of Cardiology* (ACC, Washington, DC, USA) im März 2017 vorgestellt und zeitgleich publiziert.

Die wesentlichen Endpunkte der Studie sind in dieser Ausgabe des JOURNALES FÜR KARDIOLOGIE zusammengefasst [Huber et al. Praktische Umsetzung der Richtlinien zur LDL-C-Senkung 2017; 94–100].

Der generell hoch-positiven ersten Reaktion von Publikum, Experten und Medien auf diese Daten möchte ich aber nach weiteren Überlegungen und eingehenden Expertengesprächen einige Gedanken mit Bedacht entgegensetzen, die auch die Umsetzung der Ergebnisse in die klinische Praxis betreffen.

Auf der Seite der Positiva sind dabei folgende Punkte:

- FOURIER lieferte höchste klinische Evidenz, dass die Zugabe des PCSK9-Hemmers Evolocumab zu einer optimierten und vom Patienten tolerierten lipidsenkenden Therapie (bei Nicht-Erreichen der vorgegebenen Zielwerte) bei Hoch- und Höchst-Risiko-Patienten mit etablierten atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen sinnvoll ist und unterstreicht damit auch die derzeit gültigen internationalen Empfehlungen für den Einsatz von PCSK9-Hemmern.
- FOURIER untermauerte das Konzept „The lower, the better“ (bezogen auf den LDL-C-Spiegel).
- FOURIER konnte zeigen, dass auch sehr niedrige LDL-C-Werte über einen Zeitraum von im Median 2,2 Jahren sicher sind.

Noch offene Fragen und Kommentare ergeben sich aus folgenden Überlegungen:

Wie sind die „Outcome“-Daten aus FOURIER (Reduktion nicht-fataler Endpunkte, aber fehlende Senkung der kardiovaskulären Mortalität) unter den heutigen pharmakologischen und interventionellen Therapieoptionen zu betrachten? Es ist heutzutage zunehmend schwieriger, „harte“ klinische Endpunkte signifikant zu beeinflussen, vor allem über einen relativ

kurzen Zeitraum von nur etwas mehr als 2 Jahren. Es besteht außerdem ein Handlungsbedarf, nicht nur bei der Senkung des kardiovaskulären Risikos durch LDL-C-Beeinflussung, sondern bei der Vermeidung oder Reduktion aller anderen bekannten Risikofaktoren für atherosklerotische Erkrankungen. Neben einer optimalen LDL-C-Senkung muss daher großer Wert auf eine multifaktorielle optimale Beeinflussung anderer Begleitfaktoren (Hypertonie, Diabetes, Übergewicht, Bewegungsarmut) geachtet werden.

Die Patienten in der FOURIER-Studie waren im Mittel 62 Jahre alt. Es liegen keine ausreichenden Daten für alte Patienten (> 80 Jahre vor). Die relative Risikoreduktion könnte bei dieser älteren Patientengruppe aufgrund des höheren Ischämierisikos aber stärker ausgeprägt sein.

Ungefähr 1/3 der Patienten erhielt nur eine eher moderat dosierte Therapie mit Statinen. Hätte ein größerer Prozentsatz an optimal mit Statinen behandelten Patienten das Ergebnis abgeschwächt? Die Durchführung von *Post-hoc*-Analysen zur Erkennung jener Patientengruppen, die besonders gut auf Evolocumab reagieren, ist noch ausständig.

Die relative kurze Dauer der Studie (im Median 2,2 Jahre) hat vielleicht ein besseres Ergebnis hinsichtlich der Einzelkomponenten des „key secondary endpoint“ verhindert. Aber auch die durch eine Langzeittherapie beeinflussbaren potentiellen Nebenwirkungen (neurokognitive Effekte, Diabetes- oder Kataraktentstehung) könnten möglicherweise bei einer verlängerten Beobachtungsdauer ein anderes Ergebnis zeigen. Eine Prolongation der Studie wäre aus diesem Grund sehr wichtig und ist auch für eine bestimmte Zahl an Patienten angedacht.

Die erreichte relative Reduktion an nicht-fatalen ischämischen Endpunkten betrug zwar 20 % oder mehr (25 % in der Landmark-Analyse ab dem ersten Jahr), die absolute Risikoreduktion ist aber eher gering (2 %) und es wird die Frage gestellt werden, ob dieses Ergebnis den hohen Preis der Substanz für die Reduktion nicht-fataler Ereignisse rechtfertigt. Es ist daher erforderlich, durch Subgruppenanalysen *post hoc* herauszufinden, welche Patientengruppen besonders von einer PCSK9-Therapie profitieren.

Zehn bis 15 % der Patienten sind Low-Responder auf Evolocumab. Die Gründe sind multipel, aber nicht gänzlich geklärt. Es ist sehr vorteilhaft, dass es sich dabei nicht um eine immunologische Reaktion gegen den voll-humanen Antikörper Evolocumab handelt. Es ist daher empfehlenswert, 3 Wochen nach Therapiebeginn die Wirkung von Evolocumab auf LDL-C-Spiegel zu überprüfen und die Therapie nur bei Respondern weiterzuführen.

Die meisten der noch offenen Fragen werden möglicherweise durch die „open access prolongation“-Folgestudie der FOURIER-Studie beantwortet werden, die eine Behandlungsdauer von insgesamt 4 Jahren untersuchen wird.

Die FOURIER-Daten sind zum jetzigen Zeitpunkt einzigartig und sollten dazu beitragen, die in Österreich geübte Verschreibungspraxis von Hürden zu befreien, z. B., dass die Erstverschreibung nur durch Endokrinologen durchgeführt werden darf (einzigartig und belächelt im Rest Europas) und nicht etwa von anderen Experten mit einem entsprechenden Patiententum. Die Präventions-Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) fordern ein LDL-C-Ziel von < 70 mg/dl, die gültige Verschreibungsordnung gibt sich aber mit einem Zielwert von < 100 mg/dl zufrieden – damit werden die Leitlinien

weder den internationalen Leitlinien noch dem Prinzip (LDL-C) „The lower, the better“ gerecht und es verhindert eine optimale Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

*3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at*

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

J. Auer, Braunau

G. Delle-Karth, Wien

T. Michalski, Salzburg

W. Weihs, Graz

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2016/2017:

Ch. Adlbrecht, Wien

H. Alber, Innsbruck

H. Gabriel, Wien

H. J. Gallowitsch, Klagenfurt

F. Glaser, Krems

St. Harb, Graz

J. Holfeld, Innsbruck

W. Kaltenbrunner, Wien

K. Krychtiuk, Wien

E. Kunschitz, Wien

I. Lang, Wien

H. Mächler, Graz

E. Mahla, Graz

B. Metzler, Innsbruck

T. Michalski, Salzburg

V. Mühlberger, Innsbruck

K.-D. Mulac, Wr. Neustadt

A. Niessner, Wien

M. Nürnberg, Wien

M. Pavone-Gyöngyösi, Wien

H. Pürerfellner, Linz

F. Rauscha, Wien

R. Rosenhek, Wien

T. Schachner, Innsbruck

J. Siller-Matula, Wien

W. Speidl, Wien

M. Stühlinger, Innsbruck

Th. Sturmberger, Linz

W. Weihs, Graz

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2016/2017:

J. Auer, A

R. Berger, A

H. Baumgartner, D

W. Benzer, A

Ch. Bode, D

E. Braunwald, USA

O. Dapunt, A

H. Darius, D

G. Delle-Karth, Wien

H. Drexler, A

B. Eber, A

H. Frank, A

W.-M. Franz, A

M. Grabenwöger, A

G. Grimm, A

M. Grimm, A

D. Gulba, D

G. Helmreich, A

U. Hoppe, A

F. Hoppichler, A

R. Koppensteiner, A

A. N. Laggner, A

G. Laufer, A

P. Lechleitner, A

Th. F. Lüscher, CH

D. Magometschnigg, A

G. Maurer, A

H. Mayr, A

B. Meier, CH

E. Minar, A

H.-J. Nesser, A

T. Neunteufl, A

O. Pachinger, A

A. Podczek-Schweighofer, A

B. Podesser, A

F. X. Roithinger, A

H. Schühlen, D

P. W. Serruys, NL

P. Siostrzonek, A

J. Sipötz, A

C. Steinwender, A

Th. Stefanelli, A

F. W. Verheugt, NL

F. Weidinger, A

J. Wojta, A

G. Zenker, 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

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,
H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei
und Verlag Ges.m.b.H.,
A-8962 Gröbming,
Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 6x im Jahr

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

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beiträ-
ges zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-
haltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwer-
tung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechts-
gesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen
schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies
gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Be-
arbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmun-
gen und die Einspeicherung und Verarbeitung
in elektronischen Systemen. Auch die Rechte
der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fern-
sehsendungen, in Mänettonverfahren oder auf
ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

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

Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine Ge-
währ übernommen werden. Derartige Angaben
müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall
anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtig-
keit überprüft werden.

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

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form ver-
wendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und
männliche Personen gemeint.

LASSEN SIE ERHÖHTES
LDL-C HINTER SICH

MIT REPATHA®
STARK WIRKSAM
– VON ANFANG AN¹

DIÄT & BEWEGUNG

STATIN THERAPIE

NEU
REPATHA®
OUTCOMES
STUDY²

Für Ihre Hochrisikopatienten

- Bis zu **75%** zus. LDL-C-Senkung vs. Placebo¹,
bis zu **94%** der Patienten: LDL-C < 70 mg/dl¹
- Verträglichkeit auf Placebo-Niveau¹,²*
- Einfach eine 140 mg Dosis³ s. c. alle 2 Wochen**

AMGEN®

Cardiovascular

1. Robinson JG, et al. JAMA. 2014; 311:1870-882
2. Sabatine MS et al. N Engl J Med 2017 March 17; doi: 10.1056/NEJMoa1615664
3. Veröffentlichte Repatha® Fachinformation
* ausgenommen lokale Injektionsreaktionen (Repatha® 2,1% vs. Placebo 1,6%)
** Anfangsdosis bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie 420 mg QM
LDL-C = LDL-Cholesterin (LDL: Low Density Lipoprotein)

 **Repatha**®
(evolocumab)

Die neuen ESC-Guidelines zur Prävention: Wie soll eine Hyperlipidämie behandelt werden?

C. H. Sály ^{1,2,3*}, R. R. Sály ^{2*}, H. Drexel ^{2,3,4}

Kurzfassung: Die neuen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und für das Management von Dyslipidämien geben evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung von Hyperlipidämien. Im Zentrum der Lipidtherapie steht das LDL-Cholesterin (LDL-C). LDL-C ist kausal für die Entstehung der Atherosklerose verantwortlich, eine Reduktion des LDL-C reduziert das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Intensität der LDL-C-senkenden Therapie richtet sich nach dem kardiovaskulären Risiko. Bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko liegt der Zielwert für das LDL-C bei < 70 mg/dl; liegt das unbehandelte LDL-C zwischen 70 und 135 mg/dl, so sollte bei diesen Patienten zumindest eine LDL-C-Reduktion um 50 % angestrebt werden. Primäre Option zur LDL-C-Senkung sind die Statine. Wenn potente Statine nicht ausreichen, ist der nächste Schritt die zusätzliche Gabe von Ezetimib. Kann auch mit der Kombination von hochpotenten Statinen mit Ezetimib das LDL-C nicht in den Zielbereich gebracht werden, so sollte bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko die Gabe eines PCSK9-Hemmers erwogen werden. Bei Triglyceriden > 200 mg/dl kann die zusätzliche Gabe von Fenofibrat zu einer Statintherapie erwogen wer-

den. Spezifische medikamentöse Maßnahmen zur HDL-Cholesterin-Steigerung haben in Studien enttäuschende Ergebnisse gezeigt und werden nicht empfohlen. Eine Nüchternblutabnahme ist bei direkter Messung des LDL-C nicht notwendig; wenn das LDL-C aber mit der Friedewald-Formel berechnet wird, oder wenn die Triglyceride bestimmt werden, so ist eine Nüchternbestimmung erforderlich.

Schlüsselwörter: Hyperlipidämie, Dyslipidämie, Leitlinie, Kardiovaskuläres Risiko, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Statine, Ezetimib, PCSK9-Hemmer

Abstract: The New ESC Guidelines on Prevention: How to Treat Hyperlipidemia? The European Society of Cardiology (ESC) Clinical Practice Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice and on the management of dyslipidemias give evidence based recommendations for the treatment of hyperlipidemia. LDL cholesterol (LDL-C) is at the center of modern lipid management. LDL-C is causally responsible for the development of atherosclerosis, and reducing LDL-C reduces cardiovascular risk. The intensity of LDL-C lowering therapy de-

pends on the level of cardiovascular risk. For patients at very high cardiovascular risk, the LDL-C goal is < 70 mg/dl; when untreated LDL-C is between 70 and 135 mg/dl, an at least 50% reduction in LDL-C should be achieved. Statins are the primary option to reduce LDL-C. If the LDL-C goal cannot be achieved despite potent statins, the next step is adding ezetimibe. In patients at high risk of cardiovascular events who do not reach their LDL-C goal despite treatment with potent statins plus ezetimibe, additional treatment with PCSK9 inhibitors should be considered. When triglycerides are > 200 mg/dl, fenofibrate on top of statin therapy may be considered. Specific pharmaceutical interventions to increase HDL cholesterol have yielded disappointing results in clinical trials and are not recommended. Fasting blood samples are not needed for direct measurement of LDL-C; however, they are necessary when LDL-C is calculated using the Friedewald formula, or when triglycerides are measured. **J Kardiol 2017; 24 (5-6): 88-92.**

Key words: hyperlipidemia, dyslipidemia, guideline, cardiovascular risk, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors

■ Einleitung

Die *European Society of Cardiology* (ESC) hat 2016 neue Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen herausgegeben [1]. Darin und in den ebenfalls im Jahr 2016 erschienenen Leitlinien der ESC für das Management von Dyslipidämien [2] werden, auf Basis des aktuell verfügbaren Wissens, konkrete Empfehlungen für das Lipidmanagement gegeben. In diesem Artikel möchten wir die für die klinische Praxis besonders wichtigen Punkte der neuen europäischen Leitlinien zusammenfassen.

■ Im Zentrum der Lipidtherapie steht das LDL-Cholesterin

Im Zentrum der aktuellen Empfehlungen zum Lipidmanagement steht das LDL-Cholesterin. LDL-Cholesterin ist kausal für die Entstehung von Atherosklerose verantwortlich [3]. Passend dazu zeigten zahlreiche Studien eine Reduktion des kar-

diovaskulären Risikos durch eine Reduktion des LDL-Cholesterins mit Statinen: Pro mmol/L (das sind etwa 40 mg/dl) Reduktion des LDL-Cholesterins durch Statine wird das kardiovaskuläre Risiko über eine Zeitspanne von etwa 5 Jahren um etwa 20 % reduziert [4-6]. Diese Reduktion des kardiovaskulären Risikos pro gegebener Senkung des LDL-Cholesterins ist weitgehend unabhängig von Patientencharakteristika. Sie gilt gleichermaßen für Frauen wie für Männer, für ältere wie für jüngere Menschen, für Patienten mit Diabetes und für Menschen ohne Diabetes.

Die IMPROVE-IT-Studie [7] zeigte, dass auch eine LDL-Cholesterinreduktion mit dem Cholesterin-Resorptionshemmer Ezetimib das kardiovaskuläre Ereignisrisiko reduzieren kann – und zwar in gleichem Ausmaß, wie das bei der gleichen LDL-Cholesterinsenkung durch Statine zu erwarten gewesen wäre.

Die FOURIER-Studie [8], die kürzlich auf der Jahrestagung des *American College of Cardiology* präsentiert wurde, konnte darüber hinaus eine signifikante 15%ige kardiovaskuläre Ereignisreduktion über eine Zeitspanne von 2 Jahren durch den PCSK9-Hemmer Evolocumab zeigen. Dieser senkte das LDL-C von initial im Median 92 auf 30 mg/dl. Das Ausmaß der Risikoreduktion durch Evolocumab entsprach dem Ausmaß der Risikoreduktion, das über denselben Zeitraum mit Statinen erzielt werden kann [8]. Die Studie zeigte darüber hinaus, dass auch Patienten mit bereits niedrigen LDL-Cholesterinwerten um 70 mg/dl ebenso von einer weiteren Sen-

Eingelangt und angenommen am 20. März 2017

Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin I, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch; dem ²Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch; der ³Privaten Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen, FL; und dem ⁴Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA

*C. H. Sály und R. R. Sály haben in gleichem Umfang zu dieser Publikation beigetragen

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Christoph H. Sály, FESC, Innere Medizin I, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47; E-Mail: vivit@lkhf.at

kung des LDL-Cholesterins profitierten wie jene mit höheren LDL-Cholesterinwerten.

■ Die Intensität der Therapie richtet sich nach dem kardiovaskulären Risiko

Das Ausmaß der Reduktion des relativen kardiovaskulären Risikos pro gegebener Senkung des LDL-Cholesterins ist im Wesentlichen konstant zwischen verschiedenen Patientenpopulationen [4–6]. Ein und dieselbe relative Risikoreduktion übersetzt sich natürlich bei höherem absolutem Risiko in eine höhere absolute Risikoreduktion. Es profitieren Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko also am meisten von einer konsequenten Senkung des LDL-Cholesterins. Die Zielwerte für die LDL-Cholesterinbehandlung unterscheiden sich deshalb in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko.

Die Leitlinien der ESC unterscheiden 4 Risikokategorien: sehr hohes, hohes, moderates und niedriges kardiovaskuläres Risiko.

Von einem **sehr hohen kardiovaskulären Risiko** wird ausgegangen, wenn eine der folgenden Eigenschaften vorliegt:

- a) Eine dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung: Das bedeutet entweder eine klinisch evidente kardiovaskuläre Erkrankung wie ein Zustand nach Myokardinfarkt, nach akutem Koronarsyndrom, nach koronarer Revaskularisierung oder nach Revaskularisierung anderer Gefäße, ein Zustand nach Schlaganfall oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Auch dokumentiert ist eine kardiovaskuläre Erkrankung, wenn sie eindeutig in der Bildgebung nachgewiesen werden kann. Das ist etwa der Fall, wenn sich eine Plaque in der Karotis-Sonographie oder bei der Koronarangiographie zeigt, auch dann, wenn diese nicht hämodynamisch relevant ist. Eine bloße Intima-media-Verbreiterung ohne Plaque qualifiziert nicht für die Diagnose einer dokumentierten kardiovaskulären Erkrankung.
- b) Neben den Patienten mit dokumentierten kardiovaskulären Erkrankungen werden Patienten mit Diabetes der Kategorie des sehr hohen Risikos zugeordnet, wenn bereits ein Endorganschaden, wie etwa eine Proteinurie, vorliegt oder wenn ein weiterer Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse vorhanden ist, etwa ein Nikotinabusus, eine arterielle Hypertonie oder eine Dyslipidämie. Die meisten Patienten mit Typ-2-Diabetes werden deshalb in diese Kategorie des sehr hohen kardiovaskulären Risikos fallen.
- c) Ebenso dieser Kategorie zugeordnet werden Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) und
- d) Patienten, deren 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei $\geq 10 \%$ liegt. Dieses 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse wird entsprechend den Empfehlungen der ESC mit den SCORE-Charts ermittelt, welche das kardiovaskuläre Risiko in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Gesamtcholesterin und systolischem Blutdruck abschätzen. Diese Risikoabschätzung wird bei allen Patienten empfohlen, die nicht Charakteristika haben, welche sie der Gruppe der Risikokategorie des sehr hohen oder hohen Risikos zuordnet.

Von einem **hohen kardiovaskulären Risiko** wird bei Patienten mit stark erhöhten einzelnen Risikofaktoren, etwa bei Pa-

tienten mit familiärer Hypercholesterinämie, die noch keine kardiovaskulären Erkrankungen entwickelt haben, oder bei Patienten mit Blutdruckwerten $\geq 180/110 \text{ mmHg}$, ausgegangen. Die meisten Patienten mit Diabetes, die nicht in die Kategorie des sehr hohen kardiovaskulären Risikos fallen, werden der Kategorie des hohen kardiovaskulären Risikos zugeordnet sein, nur manche jungen Patienten mit Typ-1-Diabetes haben ein niedrigeres Risiko. Ferner werden der Gruppe mit hohem Risiko Patienten mit moderater Niereninsuffizienz ($GFR 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73m}^2$) zugeordnet und jene, deren 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse zwischen ≥ 5 und $\leq 10 \%$ liegt.

Der Kategorie des **moderaten Risikos** zugeordnet werden Menschen mit einem 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse ≥ 1 und $< 5 \%$. Liegt das 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse entsprechend den SCORE-Charts $< 1 \%$, wird von einem niedrigen Risiko gesprochen.

Der Zielwert für das LDL-Cholesterin bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ist $< 70 \text{ mg/dl}$, oder, wenn der Ausgangswert des LDL-Cholesterins zwischen 70 und 135 mg/dl liegt, eine zumindest 50%ige Reduktion des LDL-Cholesterins. Diese Empfehlung ist neu und verschärft die bestehenden Empfehlungen. Wenn etwa ein Patient mit einem LDL-Cholesterin von 100 mg/dl einen Myokardinfarkt erleidet, liegt sein neuer Zielwert für das LDL-Cholesterin nicht $< 70 \text{ mg/dl}$, sondern $< 50 \text{ mg/dl}$.

Bei hohem kardiovaskulärem Risiko liegt der Zielwert für das LDL-Cholesterin $< 100 \text{ mg/dl}$ bzw. muss eine Reduktion des LDL-Cholesterins um zumindest 50 % angestrebt werden, wenn der Ausgangswert für das LDL-Cholesterin zwischen 100 und 200 mg/dl liegt.

Bei Patienten mit **niedrigem oder moderatem Risiko** sollte ein LDL-Cholesterin Zielwert $< 115 \text{ mg/dl}$ erwogen werden.

■ Wie soll das LDL-Cholesterin gesenkt werden?

Erste Wahl zur Reduktion des LDL-Cholesterins sind Statine. Sie sind effizient und in aller Regel exzellent verträglich: Eine Fülle von Daten aus klinischen Studien belegt die Sicherheit der Statintherapie [9]. Deshalb empfehlen die Leitlinien der ESC, ein Statin bis zur höchsten empfohlenen Dosierung zu verordnen, um das LDL-Cholesterinziel zu erreichen. Sollte eine tatsächliche Statinintoleranz vorliegen, ist die Gabe von Ezetimib eine mögliche Alternative. Wie erwähnt, ist die Statintherapie jedoch in aller Regel sehr gut verträglich, die Statinunverträglichkeit ist eine Ausnahme; fälschliche Diagnosen einer Statinintoleranz sind weit häufiger als eine tatsächliche Statinintoleranz.

Wenn unter Monotherapie mit einem Statin das Behandlungsziel nicht erreicht wird, ist die Kombination eines Statins mit Ezetimib der nächste Schritt. Reicht auch diese Kombination nicht aus, sollte die Gabe von PCSK9-Hemmern in Betracht gezogen werden.

■ Vorgehen bei Hypertriglyzeridämie

Die Leitlinien der ESC empfehlen, bei einem Triglyzeridwert > 200 mg/dl eine medikamentöse Behandlung bei Hochrisikopatienten zu erwägen. Medikamente erster Wahl sind auch hier die Statine. Diese sind zwar nicht allzu potent in der Senkung der Triglyzeride, senken aber das kardiovaskuläre Risiko effizient. Fibrate sind wirksamer in der Reduktion der Triglyzeride als Statine, die Evidenz für eine kardiovaskuläre Risikoreduktion durch Fibrate „on top“ zu einer Statintherapie ist allerdings sehr limitiert. Nur Subgruppenanalysen aus klinischen Studien konnten einen Benefit einer Fibrattherapie zusätzlich zu einer Statintherapie bei jenen Patienten zeigen, die gleichzeitig hohe Triglyzeride und niedriges HDL-Cholesterin hatten [10]. Die Leitlinien der ESC halten fest, dass die zusätzliche Gabe von Fenofibrat bei Triglyzeriden > 200 mg/dl unter Statintherapie erwogen werden kann.

Wegen des Risikos für Myopathien sollte Gemfibrozil nicht mit Statinen zusammen gegeben werden. Sind die Triglyzeride nicht adäquat durch Statine und Fibrate kontrolliert, ist die Gabe von Omega-3-Fettsäuren eine weitere Option zur Triglyzeridsenkung.

Eine medikamentöse Steigerung des HDL-Cholesterins wird nicht empfohlen. Studien mit den HDL-Cholesterin-steigern den CETP-Inhibitoren [11–13] waren enttäuschend und auch die zusätzliche Gabe der ebenfalls HDL-Cholesterin-steigern den Nikotinsäure zu einer Statintherapie [14, 15] konnte keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse zeigen.

■ Lebensstilmaßnahmen zur Verbesserung des Lipidprofils

Basis jeder therapeutischen Beeinflussung der Lipidparameter, also auch der medikamentösen Lipidtherapie, sind Lebensstilmaßnahmen. Zur Reduktion des LDL-Cholesterins wird vor allem eine Reduktion der Transfette und der gesättigten Fette in der Nahrung empfohlen, eine wesentlich schwächere Empfehlung besteht für die Reduktion des Cholesteringehalts in der Nahrung. Zur Reduktion der Triglyzeride werden in erster Linie eine Gewichtskontrolle und eine Reduktion des Alkoholkonsums empfohlen. Weitere empfohlene triglyzeridsenkende Maßnahmen sind eine Steigerung der körperlichen Aktivität, eine Reduktion von Kohlenhydraten in der Nahrung, im Besonderen von Mono- und Disacchariden, und die Supplementation mit Omega-3-ungesättigten Fettsäuren. Die Senkung der Triglyzeride durch die empfohlenen Lebensstilmaßnahmen ist in der Regel wesentlich stärker ausgeprägt als die Senkung des LDL-Cholesterins.

■ Besondere Situationen

Familiäre Hypercholesterinämie

Die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie ist keineswegs eine seltene Erkrankung, es wird von einer Prävalenz von 1:200–1:500 ausgegangen [16]. Unbehandelt haben diese Patienten ein sehr hohes Risiko, früh an kardiovaskulären Ereignissen zu erkranken. Die ESC hält fest, dass eine familiäre Hypercholesterinämie bei Patienten mit einer prämaturnen koronaren Herzerkrankung (vor dem 55. Lebensjahr bei Män-

nern und vor dem 60. Lebensjahr bei Frauen), bei Menschen mit Verwandten, die prämaturn eine kardiovaskuläre Erkrankung entwickelt haben, bei Patienten, die selbst oder deren Angehörige Sehnencheidenxanthome haben und bei Menschen mit LDL-Cholesterin > 190 mg/dl vermutet werden muss. Bei Kindern ist bereits ein LDL-Cholesterin > 150 mg/dl ein Hinweis auf eine familiäre Hypercholesterinämie.

Die Diagnose wird unter Anwendung der *Dutch Lipid Clinic Network Criteria* bestätigt. Diesen Kriterien entsprechend werden Punkte für die eigene klinische Vorgeschichte, für die Familienanamnese, für das Vorliegen von Sehnencheidenxanthomen oder eines Arcus cornealis (der Arcus cornealis wird bei alten Menschen häufig beobachtet, vor dem 45. Lebensjahr ist er keineswegs normal, sondern Hinweis auf eine schwere Hypercholesterinämie), die LDL-Cholesterinwerte und eventuell auch eine DNA-Analyse vergeben. Je nach der Zahl der erreichten Punkte wird zwischen definitiver, wahrscheinlicher und möglicher familiärer Hypercholesterinämie unterschieden.

Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie sollten zuerst mit intensiver Statintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Ezetimib, behandelt werden. Der Zielwert für das LDL-Cholesterin liegt < 100 mg/dl für alle Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und < 70 mg/dl, wenn bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt. Ein PCSK9-Hemmer als zusätzliche Intervention sollte erwogen werden, wenn diese Zielwerte nicht erreicht werden.

Frauen

Die relative kardiovaskuläre Risikoreduktion durch eine Senkung des LDL-Cholesterins ist bei Frauen gleich wie bei Männern. Auch bei Frauen sind Statine die Therapie der ersten Wahl im Lipidmanagement. Statine sind während einer Schwangerschaft kontraindiziert, es sollte also nicht mit einer Statintherapie begonnen werden, wenn eine Schwangerschaft geplant ist.

Ältere Menschen

Die relative Risikoreduktion durch Statine ist bei älteren Menschen gleich wie bei jüngeren Menschen. Aufgrund des höheren absoluten Risikos ist der absolute Nutzen der LDL-Cholesterinsenkung im höheren Alter sogar größer. Deshalb unterscheiden sich grundsätzlich die Therapieempfehlungen bei alten Menschen grundsätzlich nicht von den allgemeinen Empfehlungen, auch nicht jene für die Primärprävention. Allerdings wird empfohlen, bei alten Menschen mit zahlreichen Komorbiditäten und möglicherweise geänderter Pharmakokinetik die lipidsenkende Therapie in einer niedrigeren Dosierung zu beginnen und vorsichtiger in der Dosis zu steigern, als bei jüngeren Menschen.

Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Eine potente Statintherapie bringt bereits sehr rasch nach Therapiebeginn einen kardiovaskulären Vorteil. Es wird deshalb empfohlen, bei allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine hochpotente Statintherapie unabhängig vom LDL-Cholesterinwert früh nach der stationären Einweisung zu beginnen. Vier bis sechs Wochen nach einem akuten Koronarsyndrom sollten die Lipide erneut evaluiert werden. Wenn die

Zielwerte nicht erreicht sind, wenn das LDL-Cholesterin also nicht < 70 mg/dl liegt, oder bei einem LDL-Cholesterin zwischen 70 und 135 mg/dl nicht zumindest eine 50%ige Reduktion des LDL-Cholesterins erzielt wurde, ist eine Intensivierung der Therapie durch die zusätzliche Gabe von Ezetimib notwendig.

Chronische Nierenerkrankung

Bei Patienten im Stadium III der chronischen Nierenerkrankung ist von einem zumindest hohen, im Stadium IV–V von einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko auszugehen. Die Patienten sollten deshalb bereits in der Primärprävention ein Statin erhalten. Bei Patienten, die bereits eine Dialysetherapie erhalten, werden allerdings Statine nur dann empfohlen, wenn eine kardiovaskuläre Erkrankung besteht.

■ Praktische Überlegungen vor Beginn einer Lipidtherapie

Das LDL-Cholesterin ist die zentrale Größe in der Steuerung der Lipidtherapie. Triglyzeride und HDL-Cholesterin geben zusätzliche Information über das kardiovaskuläre Risiko und sollten deshalb ebenfalls bestimmt werden. Das Lipoprotein(a) wird nicht routinemäßig bestimmt, es sollte aber bei ausgewählten Hochrisikopatienten angefordert werden, etwa bei Patienten mit prämaturner kardiovaskulärer Erkrankung, bei Patienten mit einer Familienanamnese prämaturner kardiovaskulärer Erkrankung, bei Patienten mit rezidivierenden kardiovaskulären Erkrankungen trotz optimaler Lipidsenkung und bei Patienten mit $\geq 5\%$ igem 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse nach den SCORE-Charts.

Für die direkte Messung des LDL-Cholesterins sind keine Nüchternblutabnahmen notwendig. Sehr wohl sind die Nüchternwerte jedoch für die Bestimmung der Triglyzeride erforderlich. Wenn das LDL-Cholesterin nach der Friedewald-Formel (Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin minus Triglyzeride/5) gerechnet wird, dann muss die Bestimmung natürlich ebenso nüchtern abgenommen werden, da in diese Berechnung die Nüchterntriglyzeride Eingang finden.

Vor Beginn einer lipidsenkenden Behandlung sollten die Lipidwerte zumindest 2× in einem Intervall von 1–12 Wochen gemessen werden, außer bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, bei denen gleich mit der Behandlung begonnen werden soll. Kontrollen der Lipide sollten 8 ± 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und nach jeder Behandlungsmodifikation erfolgen. Ist das Behandlungsziel einmal erreicht, werden jährliche Kontrollen der Lipide empfohlen.

Die GPT sollte vor Behandlungsbeginn und einmalig 8–12 Wochen nach Beginn mit der Behandlung oder nach einer Dosissteigerung durchgeführt werden. Eine weitere routinemäßige Kontrolle der Leberwerte wird nicht empfohlen. Bei einer GPT unter dem Dreifachen des oberen Referenzbereiches soll die Behandlung weitergeführt und die Leberwerte im Abstand von 4–6 Wochen geprüft werden. Steigen die Leberwerte über das Dreifache der oberen Norm des Referenzbereiches, so sollte die lipidsenkende Therapie gestoppt oder zumindest in der Dosis reduziert werden und eine Kontrolle der Leberenzyme in 4–6 Wochen erfolgen. Ein vorsichtiger Wiederbeginn

mit der Therapie kann erwogen werden, wenn die GPT sich wieder normalisiert hat. Bleibt die GPT hoch, so soll nach anderen Ursachen für eine Leberwerterhöhung gesucht werden.

Eine Messung der CPK sollte vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden, eine weitere routinemäßige Kontrolle ist nicht notwendig, die CPK sollte nur dann bestimmt werden, wenn ein Patient eine Myalgie entwickelt. Liegt die CPK vor Therapiebeginn über dem Vierfachen des oberen Referenzbereiches, so sollte nicht mit der Behandlung begonnen werden, sondern zuerst eine Kontrolle der CPK erfolgen.

■ Fragen zum Text

- 1) **Welcher Lipidparameter ist der primäre Angriffspunkt zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos?**
 - a) Gesamtcholesterin
 - b) LDL-Cholesterin
 - c) HDL-Cholesterin
 - d) die LDL-Cholesterin-/HDL-Cholesterin-Ratio
- 2) **Welches ist das LDL-Cholesterin-Ziel für einen Patienten, der mit einem unbehandelten LDL-Cholesterin von 100 mg/dl einen Myokardinfarkt erlitten hat?**
 - a) < 100 mg/dl
 - b) < 70 mg/dl
 - c) < 50 mg/dl
 - e) Die aktuellen ESC-Leitlinien verzichten auf die Angabe numerischer Zielwerte
- 3) **Wenn das LDL-Cholesterin eines Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko trotz einer hochpotenten Statintherapie noch nicht im Zielbereich ist, so ist der nächste Schritt:**
 - a) die Gabe eines PCSK9-Hemmers
 - b) die Gabe von Ezetimib
 - c) die Gabe von Fenofibrat
 - e) der Wechsel auf ein anderes hochpotentes Statin
- 4) **Welche Aussage zur familiären Hypercholesterinämie (FH) ist richtig?**
 - a) Die FH ist eine Rarität, man braucht im klinischen Alltag nicht an sie zu denken.
 - b) An eine FH muss man bei Erwachsenen erst ab einem LDL-Cholesterin von > 250 mg/dl denken.
 - c) Bei jungen Erwachsenen ist eine medikamentöse Therapie der FH nicht notwendig.
 - d) Durch eine rechtzeitige konsequente LDL-Cholesterin-senkende Therapie kann die Prognose einer FH entscheidend verbessert werden; deshalb ist es sehr wichtig, FH-Patienten zu erkennen.

Lösungen siehe Seite 122

■ Interessenkonflikt

C. H. Säly: Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Genericon, Merck, MSD, Orphan, Pfizer, Sanofi

R. Säly: keine

H. Drexel: Amgen, Astra Zeneca, MSD, Merck, Pfizer, Sanofi

Literatur:

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
- Tabas I, Garcia-Cardena G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Biol* 2015; 209: 13–22.
- Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–25.
- 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.
- Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–405.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017 [Epub ahead of print].
- Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–74.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–22.
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–99.
- Eyvazian VA, Frishman WH. Evacetrapib: Another CETP Inhibitor for Dyslipidemia With No Clinical Benefit. *Cardiol Rev* 2017; 25: 43–52.
- Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New Engl J Med* 2011; 365: 2255–67.
- Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, et al. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *New Engl J Med* 2014; 371: 203–12.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–90.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Lactose Monohydrat; Maisstärke; Carmellose-Calcium; Macrogol 8000; Hydroxypropylcellulose; Magnesiumstearat. Kapselhülle von CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Eisenoxid, gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Titandioxid (E171); Gelatine. Schwarze Drucktinte bei CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Schellack (E904); Eisenoxid, schwarz (E172); Propylenglycol; konzentrierte Ammoniaklösung; Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Obstruktion der Gallengänge und schwere Leberinsuffizienz. Schock (einschließlich kardiogenem Schock). schwere Hypotonie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Die gleichzeitige Anwendung von CandAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. **ATC-Code:** C09DB07. CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** +pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. 2017_04_CandAm_I_JK_01

Korrigenda

Bedauerlicherweise ist in Tabelle 3 der Publikation *Bergler-Klein J, NOAK zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, ein Vergleich. J Kardiologie 2016; 23: 270–80* ein Fehler unterlaufen, den wir hiermit korrigieren wollen:

Die ODDS-RATE für Schlaganfall/systemische Embolie unter Rivaroxaban beträgt **0,79** und zeigt damit eine 21%ige relative Risikoreduktion dieses wichtigen klinischen Endpunktes gegenüber Warfarin.

Auszug aus Tabelle 3: Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban (ARISTOTLE [11]), Dabigatran (RE-LY [13]), Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48 [12]) und Rivaroxaban (ROCKET AF [17])

Schlaganfall oder systemische Embolie	Ischämischer Schlaganfall	Schwere Blutungen	GI-Blutungen	Intrakranielle Blutungen	Myokardinfarkte	Kardiovaskuläre Mortalität	Mortalität
Effekte versus Warfarin							
Rivaroxaban 20 mg 1x täglich	HR = 0,79 p < 0,001	vergleichbar	vergleichbar	↑ HR: n.a. p < 0,001	↓ HR = 0,67 p = 0,02	vergleichbar	vergleichbar
n. a.: nicht angegeben							

DIE ERSTE RUNDE WAR SCHON SCHWIERIG GENUG.
**ICH WÜRD EINE ZWEITE
RUNDE GERNE VERMEIDEN.**

 **Efient**[®]
prasugrel



Fachkurzinformation siehe Seite 133

EFT-L-0416, April 2016

Engagiert in der Forschung.
Im Einsatz für den Patienten.



Praktische Umsetzung der Richtlinien zur LDL-C-Senkung 2017

K. Huber¹, H. Drexel², H. Alber³, J. Auer⁴, P. Fasching⁵, C. Francesconi⁶, S. Globits⁷, R. Hödl⁸, F. Hoppichler⁹, W. Lang¹⁰, B. Metzler¹¹, A. Podczek-Schweighofer¹², F. X. Roithinger¹³, T. Schädler⁷, G. H. Scherthaner¹⁴, P. Siostrzonek¹⁵, F. Weidinger¹⁶, R. Zweiker¹⁷ für das Österreichische Expertenteam zur praktischen LDL-C-Senkung

Kurzfassung: Das Prinzip „The lower, the better“ für die Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko wurde durch Daten der PCSK9-Inhibitoren neuerlich bestätigt. Auch die aktuellen Leitlinien zur Behandlung der Hypercholesterinämie bekräftigen LDL-C < 70 mg/dl als Minimalziel. Die klinische Routine der Lipidtherapie in Österreich liegt leider weit von den geforderten Zielwerten entfernt. PCSK9-Inhibition kann überall dort sehr hilfreich sein, wo lipidsenkende Maßnahmen nicht ausreichen. Die vorliegende Publikation soll zu einem verbesserten Wissen über neue Erkenntnis-

se und durch praktische Tipps zu einer optimalen Lipidsenkung beitragen.

Schlüsselwörter: LDL-Cholesterin, LDL-C, PCSK9-Inhibition, Leitlinie, Alirocumab, Evolocumab

Abstract: A practical approach for the implementation of LDL-C lowering Guidelines 2017. „The lower, the better“ principle for the reduction of LDL cholesterol (LDL-C) in patients with very high risk has gained confirmation by the data of PCSK9-inhibitors. Also current guidelines re-

commend < 70 mg/dl as minimum target. Unfortunately, clinical routine in lipid lowering in Austria is far from recommended treatment goals. PCSK9-inhibition can be helpful in all instances where usual lipid lowering strategies are insufficient. The current publication aims to increase recent knowledge and to offer practical tips in order to contribute to optimal lipid lowering. **J Kardiologie 2017; 24 (5-6): 94–100.**

Key words: LDL cholesterol, LDL-C, PCSK9 inhibitors, guideline, Alirocumab, Evolocumab

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in Europa die Todesursache Nummer Eins. Ursache der koronaren Herzerkrankung (KHK) ist die Atherosklerose, die im Wesentlichen durch die Ablagerung von LDL-Cholesterin (LDL-C) in den Gefäßen charakterisiert ist. Die Atherosklerose ist auch eine der häufigen Ursachen zerebraler, ischämischer Infarkte. Es ist wissenschaftlich unumstritten, dass die Senkung des LDL-C in der Sekundärprävention kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankungen von essenzieller Bedeutung ist [1, 2]. Dabei gilt es, die LDL-Konzentration abhängig vom Risiko in den jeweiligen Zielbereich abzusenken, insbesondere bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko < 70 mg/dl. Das ist ein Minimalziel, das unbedingt erreicht werden soll. Die derzeitige Studienlage zeigt, dass Patienten von einer Senkung auf noch niedrigere LDL-C-Werte bis auf < 40 mg/dl profitieren. Allerdings soll an dieser Stelle festgehalten werden, dass eine optimale Sekundärprävention nur unter Berücksichtigung

und Vermeidung und/oder Behandlung aller vorhandenen Risikofaktoren (Nikotinkonsum, Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Bewegungsarmut, Depression) zielführend ist und eine LDL-C-Senkung alleine dem Ausmaß des Gesamtpblems nicht gerecht wird.

Im Jahr 2011 publizierte eine Gruppe österreichischer Experten ein Konsensus-Statement [3] zur praktischen Umsetzung des 2010 erstmals veröffentlichten Österreichischen Lipid-Konsensus [4]. 2016 erschienen die aktualisierten Versionen sowohl der Leitlinien der Europäischen Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) [5], als auch des Österreichischen Lipidkonsensus [6]. Im vorliegenden Beitrag sollen Neuerungen in der Beurteilung und Behandlung der Hypercholesterinämie diskutiert, aber auch Versäumnisse, die seit der letzten Publikation weiterbestehen, aufgezeigt und mögliche Lösungsansätze präsentiert werden.

■ Substanzen zur LDL-C-Senkung

Etwa zwei Drittel des zirkulierenden Cholesterins werden in der Leber synthetisiert, während das verbleibende Drittel über den Darm aufgenommen wird. **Statine**, die die Biosynthese von Cholesterin in der Leber hemmen, sind daher effektive Therapeutika zur Senkung des LDL-C, wobei zwischen den verfügbaren Substanzen deutliche Unterschiede in der Effektivität der LDL-C-Senkung bestehen (Tab. 1). So führt eine Senkung des LDL-C um 39 mg/dl zu einer Reduktion des Myokardinfarkt-Risikos um rund 20% und der Gesamtmortalität um 12 % [7].

Ein weiterer Ansatz zur Senkung des LDL-C ist die Hemmung der Cholesterin-Resorption im Darm mittels **Ezetimib**. Die IMPROVE-IT-Studie hat diesbezüglich gezeigt, dass Ezetimib zusätzlich zu einem Statin das LDL-C und damit auch das kardiovaskuläre Risiko weiter reduziert [8]. Darüber hinaus hat die Studie eindrucksvoll bewiesen, dass der kardiovaskuläre Nutzen der Therapie umso größer ist, je weiter das LDL-C gesenkt wird. So konnte nach einem Jahr Behandlung mit

Eingelangt und angenommen am 18. April 2017

Aus der ¹3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, und Sigmund Freud Privatuniversität, Medizinische Fakultät, Wien; der ²Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie/Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch; der ³Abt. f. Innere Med. u. Kardiologie, Klinikum Klagenfurt und dem Karl Landsteiner Institut für interdisziplinäre Forschung am RZM, Münster in Tirol; der ⁴Abteilung Innere Medizin 1 mit Kardiologie, Interne Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, A.ö. KH St. Josef, Braunau; der ⁵5. Medizinischen Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der Stadt Wien; dem ⁶Rehabilitationszentrum Alland der PVA; dem ⁷Herz-Kreislauf-Zentrum Groß Gerungs; dem ⁸SKA Rehabilitationszentrum St. Radegund für Herz-Kreislaufkrankheiten; der ⁹Internen Abteilung A. ö. Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Salzburg; der ¹⁰Neurologische Abteilung und Stroke Unit + AG/RM, KH der Barmherzigen Brüder Wien; dem ¹¹Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Innsbruck; der ¹²5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, SMZ Süd Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; der ¹³II. Internen Abteilung mit Kardiologie und Dialyse, Landesklinikum Wiener Neustadt; der ¹⁴Klin. Abt. für Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Wien; der ¹⁵Interne II: Kardiologie, KH der Barmherzigen Schwestern Linz; der ¹⁶2. Med. Abt. mit Kardiologie, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien; und der ¹⁷Klin. Abt. für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

der Kombination von Simvastatin und Ezetimib das LDL-C von einem mittleren Ausgangswert von 93,8 mg/dl auf durchschnittlich 53,2 mg/dl gesenkt werden, während unter Simvastatin-Monotherapie nur ein LDL-C-Wert von 69,9 mg/dl erreicht wurde ($p < 0,001$). Dementsprechend war auch eine absolute Reduktion des Risikos für den zusammengesetzten Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall um 1,8% ($p = 0,003$) unter langjähriger Behandlung mit Simvastatin plus Ezetimib zu beobachten (ein signifikanter Unterschied war nach 7 Jahren evident).

Seit Kurzem verfügbar zur Behandlung der Hypercholesterinämie sind die **PCSK9-Inhibitoren**. Dabei handelt es sich um monoklonale voll-humane Antikörper, die an die zirkulierende Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) binden. Das in den Hepatozyten produzierte und sezernierte PCSK9 bindet normalerweise an den Komplex aus LDL-C und LDL-Rezeptor (LDL-R) und bewirkt den Abbau des Rezeptors gemeinsam mit seinem Liganden. Ein Rezeptor-Recycling wird so verhindert, wodurch auf der Leberzell-Oberfläche weniger LDL-Rezeptoren zur Verfügung stehen und weniger LDL-C in die Zellen zum Abbau aufgenommen werden kann. Die Folge sind erhöhte LDL-C-Spiegel im Blut, was mit einer Erhöhung kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht. Im Gegensatz dazu führt die Hemmung von PCSK9 zu einer vermehrten LDL-R-Expression, einer dadurch bedingten gesteigerten hepatischen Aufnahme von LDL-C, verbunden mit geringeren LDL-C-Spiegeln und einer Abnahme kardiovaskulärer Ereignisse (Abb. 1a und 1b)

■ LDL-C < 70 mg/dl bei Patienten mit sehr hohem Risiko ist ein Minimalziel

Sowohl in den ESC/EAS- als auch den Österreichischen Leitlinien wird ein risikoadaptiertes Vorgehen mit entsprechenden LDL-C-Zielwerten empfohlen. So liegt der Zielwert für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko bei < 70 mg/dl bzw. ist eine Reduktion um mindestens 50 % anzustreben, wenn der Ausgangswert ohne lipidsenkende Therapie zwischen 70 und 135 mg/dl liegt (Tab. 2). Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist der Zielwert < 100 mg/dl

Tabelle 1: Zu erwartende LDL-C-Reduktion unter Statintherapie

Statin	LDL-C-Senkung (%)
Rosuvastatin	
5 mg	39
10 mg	44
20 mg	50
40 mg	55
Atorvastatin	
10 mg	36
20 mg	41
40 mg	46
80 mg	50
Simvastatin	
10 mg	27
20 mg	33
40 mg	39
(80 mg)	(45)*

*Aufgrund des erhöhten Nebenwirkungs- und Interaktionspotenzials wird Simvastatin 80 mg nicht empfohlen.

bzw. sollte die LDL-C-Senkung mindestens 50 % betragen, wenn der unbehandelte Ausgangswert zwischen 100 und 200 mg/dl liegt. Bei mäßigem oder geringem Risiko empfehlen die ESC/EAS-Guidelines [5] ein LDL-C < 115 mg/dl. Hier unterscheidet sich der Österreichische Lipidkonsensus [6] geringfügig und empfiehlt, bei Patienten mit mäßigem Risiko LDL-C-Werte < 130 mg/dl und bei geringem Risiko < 160 mg/dl anzustreben.

Die Definition von sehr hohem, hohem, mäßigem oder geringem kardiovaskulärem Risiko ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

Das Prinzip „The lower, the better“, derzeit zumindest bis zu LDL-C-Werten von < 40 mg/dl, leitet sich aus den Ergebnissen verschiedener Studien ab und entspricht den Normwerten von Neugeborenen oder von extrem gesund ernährten Bevölkerungskollektiven. So zeigte etwa die TNT-Studie, dass unter Atorvastatin 80 mg im Vergleich zu Atorvastatin 10 mg die erreichten LDL-C-Werte signifikant geringer waren (77 mg/dl vs. 101 mg/dl) und dass damit eine weitere Re-

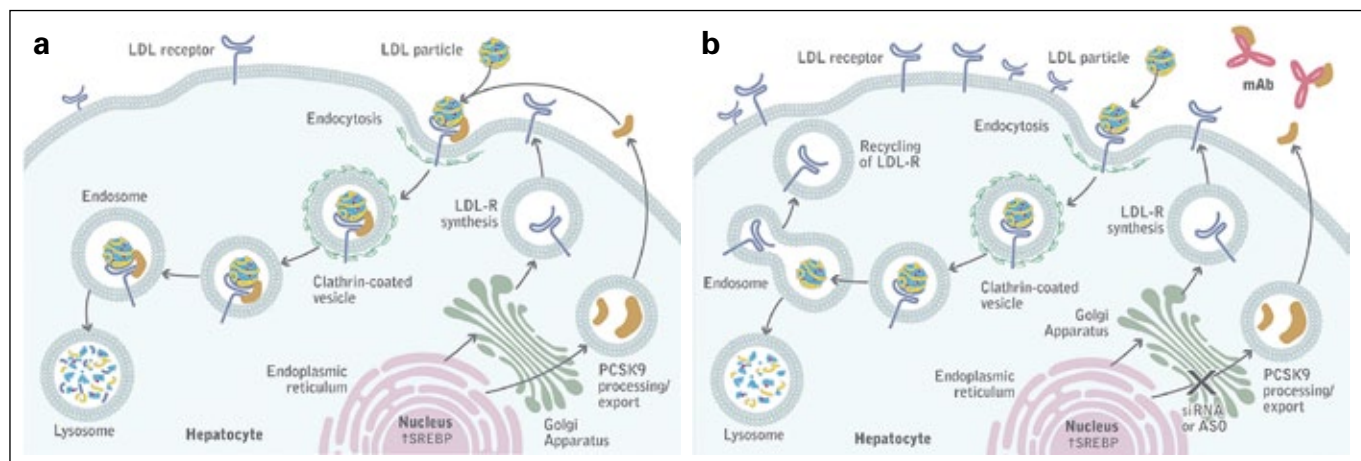


Abbildung 1: (a): PCSK9-medierter Abbau des LDL-Rezeptors: Ein Komplex aus LDL-C, LDL-R und PCSK9 wird im Hepatozyten in Clathrin-ummantelte Bläschen eingebaut und anschließend lysosomal eliminiert; (b): PCSK9-Hemmung: An PCSK9 gebundene monoklonale Antikörper verhindern die Bindung von PCSK9 an den LDL-R. Der LDL-R bindet die LDL-Partikel und wird internalisiert, woraufhin die LDL-Partikel im Lysosom abgebaut werden, während der LDL-R in die Plasmamembran rezykliert wird. Aus [9] mit freundlicher Genehmigung © 2012, The American Society for Biochemistry and Molecular Biology.

Tabelle 2: Zielwerte der ESC/EAS zur Behandlung der Hypercholesterinämie [5, 6]

Das LDL-Ziel für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko SCORE [†] (10-Jahres-Risiko ≥ 10 %)		Klasse	Evidenzlevel
< 70 mg/dl oder eine Reduktion um min. 50 %, falls der LDL-C-Ausgangswert* zwischen 70 und 135 mg/dl liegt	– Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung ○ Myokardinfarkt (MI) ○ Akutes Koronarsyndrom (ACS) ○ Koronare Revaskularisation (PCI) ○ Bypass (CABG) ○ Andere arterielle Revaskularisationsverfahren ○ Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA) ○ Periphere arterielle Verschlusskrankung (PAVK) ○ Signifikante Plaques (durch Bildgebung dokumentiert**) – Diabetes mit weiterem Risikofaktor (z. B. Rauchen, Hypertonie oder Dyslipidämie) oder Endorganschaden (Proteinurie) – Schwere chronische Nierenerkrankung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) – SCORE ≥ 10 %	I	B
Das LDL-Ziel für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko*** SCORE [†] (10-Jahres-Risiko ≥ 5 %); Framingham ^{††} (10-Jahres-Risiko > 20 %)			
< 100 mg/dl oder eine Reduktion um min. 50 %, falls der LDL-C-Ausgangswert* zwischen 100 und 200 mg/dl liegt	– Deutlich erhöhte einzelne Risikofaktoren (z. B. familiäre Hypercholesterinämie) – Mittelgradige chronische Nierenerkrankung (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) – SCORE ≥ 5 % bis < 10 %	I	B

* unbehandelter LDL-C-Ausgangswert; ** z. B. Koronarangiographie, Karotis-Sonographie; *** Alle anderen Diabetiker (bei jungem Typ 1: auch moderates/niedriges Risiko möglich).
[†]SCORE basiert auf den Daten von 12 europäischen Kohortenstudien mit insgesamt > 205.000 Teilnehmern und gibt Aufschluss über das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko, gerechnet auf 10 Jahre bzw. bis zum 60. Lebensjahr [Conroy RM et al., Eur Heart J 2003; 24: 987–1003].
^{††}Die Framingham-Tabellen basieren auf Daten der Framingham Heart Study mit rund 5000 Teilnehmern und liefern eine Abschätzung des absoluten KHK-Risikos über einen Zeitraum von 10 Jahren (bezogen auf die Endpunkte tödlicher/nicht-tödlicher Myokardinfarkt sowie plötzlicher Herztod [Wilson PW et al., Circulation 1998; 97: 1837–47]).

duktion des kardiovaskulären Risikos von 22 % einhergehend ($p < 0,001$) [10]. In der PROVE-IT-Studie wurde die intensivierte Therapie (Atorvastatin 80 mg) mit einer Standardtherapie (Pravastatin 10 mg) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) verglichen [11]. Unter intensivierter Statintherapie wurde dabei ein mittleres LDL-C von 62 mg/dl er-

reicht, während im Standardtherapiearm der LDL-C-Wert bei 95 mg/dl lag. Dies spiegelte sich auch in einer Reduktion der Rate an Tod oder schweren kardiovaskulären Ereignissen bei den mit intensiver Statintherapie behandelten Patienten um 16 % wider ($p = 0,005$). Erreichten die Studienteilnehmer LDL-C-Werte < 40 mg/dl bzw. zwischen 40 und 60 mg/dl,

Tabelle 3: Optionen zur Abschätzung des vaskulären Risikos. Aus [6]; open access, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Risiko-Kategorie	RF*	SCORE** (10-Jahres-Risiko)	Framingham*** (10-Jahres-Risiko)	Vaskuläre und/oder metabolische Mortalität
Sehr hoch		≥ 10 %		– Manifeste koronare Herzkrankheit – Ischämischer Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) + Nachweis von Atherosklerose – Periphere arterielle Verschlusskrankheit – Typ-2-Diabetes – Typ-1-Diabetes mit Endorganschädigung (z. B. Albuminurie) – Moderate bis schwere Nephropathie – Progrediente oder rezidivierende KHK trotz LDL-C < 100 mg/dl
Hoch	> 2	≥ 5 %	> 20 %	– Ischämischer Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA), nicht durch Atherosklerose bedingt – Familiäre Hypercholesterinämie – Typ-1-Diabetes + Alter > 40 Jahre ohne Zielorganerkrankung – Merklich erhöhte einzelne Risikofaktoren (z. B. familiäre Hypertonie, schwere Hypertonie)
Mäßig	2	1–5 %	10–20 %	
Gering	0–1	< 1 %	(meist < 10 %)	

* RF = Risikofaktoren/-marker; ** SCORE basiert auf den Daten von 12 europäischen Kohortenstudien mit insgesamt mehr als 205.000 Teilnehmern und gibt Aufschluss über das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko, gerechnet auf 10 Jahre bzw. bis zum 60. Lebensjahr [Conroy RM et al., Eur Heart J 2003; 24: 987–1003]; *** Die Framingham-Tabellen basieren auf Daten der Framingham Heart Study mit rund 5000 Teilnehmern und liefern eine Abschätzung des absoluten KHK-Risikos über einen Zeitraum von 10 Jahren (bezogen auf die Endpunkte tödlicher/nichttödlicher Myokardinfarkt sowie plötzlicher Herztod [Wilson PW et al., Circulation 1998; 97: 1837–47]).

Tabelle 4: Gründe für mangelnde Adhärenz zu einer LDL-C-senkenden Therapie

Seitens des Arztes/der Ärztin	Seitens der Patienten/Patientinnen
– Mangelndes Bewusstsein für die Bedeutung der Grenzwerte – Mangelndes Wissen über die Grenzwerte – Akzeptanz von Werten knapp über dem Zielbereich – Unzureichende Verschreibung auch in Risikogruppen – Mangelhaftes Entlassungsmanagement betreffend Statine auch aus Spezialstationen – Zu geringer Einsatz von Statinen bei Risikopatienten ohne ausgewiesene arterielle Verschlusskrankheit – Angst vor Nebenwirkungen (Muskelsymptomatik) – Gabe von niedrig dosierten Statinen und fehlende Titration – Therapiestopp nach ca. 1 Jahr – Seltene Verschreibung von Hochdosis-Statinen – Irreführende Laborbefunde (fehlende Angabe der Grenzwerte für spezielle Risikogruppen) – Absetzen der Therapie bei Erreichen der Zielwerte – Absetzen oder Reduktion der Therapie bei sehr niedrigen Werten (Nichtberücksichtigung von „The lower, the better“).	– Mangelndes Wissen um die Wichtigkeit der LDL-C-Senkung – Mangelndes Wissen um den individuellen Grenzwert – Angst vor Nebenwirkungen (Muskelsymptomatik [22]) – selbständiger Therapiestopp – Mangelndes Vertrauen aufgrund tendenziöser Publikationen („Cholesterinlüge“) – Vergesslichkeit, Abendeinnahme ist besonders gefährdet – Zu viele Tabletten, Patient (oder auch Hausarzt) sortiert nach Wichtigkeit – Ernährungsumstellung wird überschätzt

so lag die kardiovaskuläre Ereignisrate noch einmal deutlich darunter [12].

■ LDL-C Senkung und Plaque-Regression

Dass eine intensive LDL-Senkung < 70 mg/dl auch zu einem Rückgang des Plaque-Volumens führen kann, zeigen verschiedene IVUS- (Intravaskulärer Ultraschall-) kontrollierte Studien an Koronarplaques [13–16]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine intensive LDL-C-Senkung mit Statinen über lange Zeit den Lipidgehalt von Plaques reduziert, es zu einer vermehrten Fibrosierung und teilweise auch Kalzifizierung der Plaques kommt, wodurch eine Stabilisierung der Plaques erreicht wird [17]. Man kann damit vermutlich auch einen Rückgang kardiovaskulärer Folgeereignisse erklären.

Dass PCSK9-Inhibitoren, zusätzlich zu einer optimalen lipid-senkenden Therapie (Statine ± Ezetimib), neben der stärkeren LDL-C-Senkung eine Reduktion des Plaquevolumens bewirken können, zeigen die Resultate der GLAGOV-Studie [18]. Die Therapie mit dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab „on top“ einer optimalen Standardtherapie war mit einer mittleren LDL-C-Senkung von 60 % und einem Rückgang des Plaque-Volumens von ca. 1 % im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie assoziiert [19]. Auch Patienten, die bereits einen sehr guten LDL-C-Ausgangswert hatten, zeigten vergleichbare Ergebnisse, was das Prinzip „The lower, the better“ unterstreicht. Die klinische Relevanz einer relativ geringen Plaque-Regression kann durch eine Fibrosierung und teilweise Verkalkung einer ursprünglich sehr lipidreichen Plaque erklärt werden, wodurch eine Plaque-Ruptur weniger wahrscheinlich ist.

■ Realität der LDL-C-Zielwerterreichung

Trotz nachgewiesener Vorteile einer konsequenten LDL-C-Senkung werden die empfohlenen Zielwerte oftmals nicht erreicht. So hat die DYSIS-Studie, in der die Daten von weltweit knapp 60.000 Patienten analysiert wurden, gezeigt, dass im Durchschnitt nur 28,1 % den jeweiligen LDL-C-Zielwert erreichen, wobei nur 21,7 % der Patienten mit sehr hohem Risiko in den LDL-C-Bereich von < 70 mg/dl und 38 % der

Hochrisikopatienten in den LDL-Bereich von < 100 mg/dl gelangten [20]. In Österreich wurden 881 Patienten in DYSIS eingeschlossen. Von ihnen erreichten nur 15,9 % die empfohlenen LDL-C-Werte (sehr hohes Risiko 12,9 %; hohes Risiko 20,7 %). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der ACT-II-Studie, nach der in Österreich nur 13 % der Patienten mit sehr hohem Risiko in den LDL-C-Zielbereich < 70 mg/dl gelangen, wobei große regionale Unterschiede mit einem West-Ost-Gefälle bestehen [21].

Die Gründe für das häufige Nicht-Erreichen der LDL-C-Zielwerte sind vielfältig (vgl. Tab. 4) und national unterschiedlich, wobei oftmals organisatorische Probleme im Wege stehen (Verschreibungs-Vorgaben durch Versicherungsträger, fehlende Möglichkeit in der Niederlassung, Lipidkontrollen mehrfach in kürzeren Abständen durchzuführen), aber auch Wissensdefizite über Zielwerte und Risikogruppen bei Ärztinnen und Ärzten und nicht zuletzt die unsäglichen Kampagnen über die „Cholesterinlüge“ und das ungerechtfertigte Hochspielen von Statin-assoziierten Langzeitfolgen (z. B. Demenzentwicklung), die jeder Sachlichkeit entbehren und Patienten häufig verunsichern. Ein aktuelles Positionspapier im *European Heart Journal* ist mit der Erhebung der Statin-Adhärenz befasst [23].

Nur durch eine rasche und intensive LDL-C-Senkung können beispielsweise nach akuten Koronarsyndromen erneute Ereignisse, die in den ersten wenigen Monaten nach Infarkt gehäuft auftreten, vermieden werden [24].

■ Wie kann die Situation verbessert werden?

Aus den angeführten Adhärenzproblemen ergeben sich Maßnahmen zur Verbesserung der Situation. Einen wesentlichen Beitrag könnte die Vereinfachung und bundesweite Vereinheitlichung der Verschreibungs- und chefärztlichen Bewilligungs-Praxis sein. Verbessertes Entlassungsmanagement und Kommunikation der Wichtigkeit des Erreichens der individuellen LDL-C-Zielwerte sollen das Bewusstsein sowohl seitens der Ärzteschaft als auch der Patienten wecken. Ärztliche Fortbildung und Patientenaufklärung sind dabei wichtige Be-

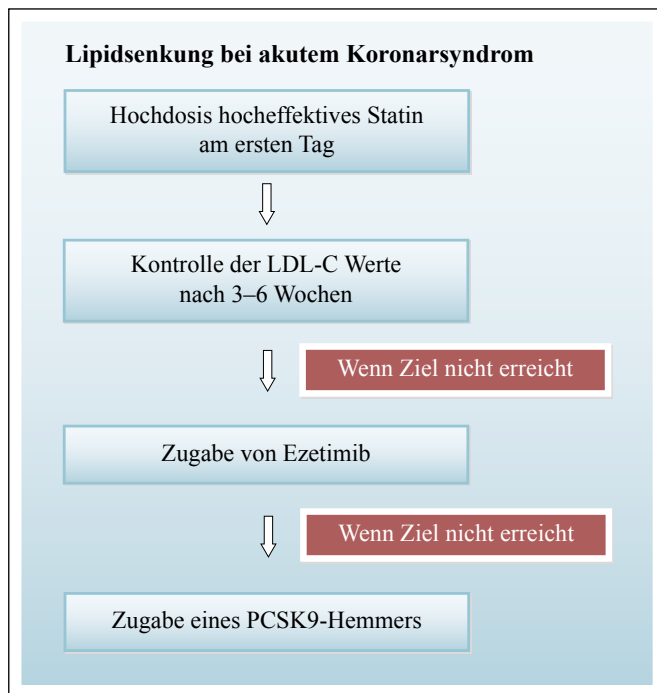


Abbildung 2: Lipidsenkung bei akutem Koronarsyndrom. © Die Autoren

standteile. Darüber hinaus könnten eine bundesweite Standardisierung der Laborbefunde und die klare Angabe der LDL-C-Zielwerte für die jeweiligen kardiovaskulären Risikogruppen Klarheit schaffen.

Gerade für Patienten mit sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist das rasche Erreichen des LDL-C-Zielwerts von < 70 mg/dl wesentlich für eine rasche Ereignisreduktion. Vor allem Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, aber auch bei akuten peripheren oder zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen, müssen sofort mit hochdosierten, hochpotenten Statinen versorgt werden, um eine rasche Plaque-Stabilisierung zu erreichen. Sollte das LDL-C-Ziel innerhalb von 3–6 Wochen nicht erreicht werden, so ist laut internationalen Leitlinien zusätzlich Ezetimib indiziert. Ist nach weiteren 3–6 Wochen der geforderte Zielwert (< 70 mg/dl) nicht erreicht, soll zusätzlich ein PCSK9-Inhibitor gegeben werden. Im Gegensatz dazu sagen die Erstattungsregeln in Österreich, dass PCSK9-Inhibitoren nur dann verschrieben werden können, wenn der LDL-C-Wert nach 3 Monaten > 100 mg/dl liegt – ein klarer Widerspruch zu den internationalen Empfehlungen, denen sich aber die Österreichische Kardiologische Gesellschaft verpflichtet fühlt (Abb. 2). Andere lipidsenkende Maßnahmen haben in diesem Kontext eine nur untergeordnete Bedeutung.

■ Konkrete Beispiele zur Optimierung der Lipidsenkung

Folgende Maßnahmen sind Vorschläge, wie Lipidsenkungsstrategien optimiert werden können:

- Definieren Sie das kardiovaskuläre Risiko Ihrer Patienten (Tab. 3).
- Halten Sie sich an die angegebenen Zielwerte (Tab. 2).
- Starten Sie nach akuten kardiovaskulären Ereignissen (sehr hohes Risiko) mit hochpotenten Statinen (i. e. Atorvastatin oder Rosuvastatin) in der Höchstdosis am ersten Tag ohne Kontrolle der Lipidwerte (weil LDL-C-Werte im akuten

Krankheitsbild sehr häufig falsch zu niedrig sind und weil ohnedies das Prinzip „The lower, the better“ gelten sollte).

- Kontrollieren Sie die LDL-C-Werte erstmals nach 3–6 Wochen bei Patienten mit sehr hohem Risiko, sonst nach 6–8 Wochen.
- Kombinieren Sie Statine und Ezetimib eventuell von Anfang an, um das LDL-C-Ziel sicherer und rascher zu erreichen (Abb. 2).
- Dokumentieren Sie die verabreichten lipidsenkenden Medikamente und deren Dosierung.
- Reduzieren Sie nach Erreichen bzw. nach Unterschreiten der Zielwerte nicht die Dosis der/des Medikamente(s), es sei denn, Nebenwirkungen zwingen Sie dazu.
- Setzen Sie die lipidsenkenden Therapie nach Zielwerterreichung keinesfalls ab.

■ Was von den neuen lipidsenkenden Substanzen zu erwarten ist

Mit den beiden PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab stehen 2 hochpotente Substanzen zur Senkung des LDL-C zur Verfügung. Meta-Analysen mit Daten der ODYSSEY LONG TERM-Studie (mit Alirocumab) bzw. der OSLER-Analyse (mit Evolocumab) haben früh gezeigt, dass PCSK9-Inhibitoren in der Lage sind, kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren [25, 26]. Allerdings basierten diese Ergebnisse nicht auf adäquat statistisch gepowerten Patientenzahlen. Aus diesem Grunde wurden für beide Substanzen kardiovaskuläre Endpunktstudien konzipiert, um die Wirkung hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte, aber auch die Sicherheit der Substanzen zu evaluieren (ODYSSEY OUTCOMES [27], FOURIER [28]).

Die FOURIER-Studie [29] wurde am amerikanischen ACC-Kongress im März 2017 in Washington, USA, vorgestellt: FOURIER hat bei mehr als 27.000 Patienten unter optimierter Statintherapie gezeigt, dass Evolocumab ($n = 13.784$ Patienten) nach 2,2 Jahren „on-top“ der lipidsenkenden Maßnahmen zu einer 20%igen relativen Risikoreduktion des „key secondary endpoints“ (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) führt. In absoluten Zahlen bedeutet das eine 2%ige Risikoreduktion und eine NNT („number needed to treat“) von 74 über 2 Jahre. Allerdings sind davon nur die nicht-fatalen Endpunkte, vermutlich aufgrund der limitierten Studiendauer, betroffen (nicht-tödlicher Myokardinfarkt und nicht-tödlicher Schlaganfall), während für den kardiovaskulären Tod noch kein Trend in diese Richtung gezeigt werden konnte. Dies ist möglicherweise in der relativ kurzen Dauer der Studie begründet (im Median 2,2 Jahre). Der mediane LDL-C-Ausgangswert (92 mg/dl) konnte um 59 % gesenkt werden (median 30 mg/dl) und bei 42 % der Patienten wurde ein Wert von ≤ 25 mg/dl erreicht. Die Studie bestätigt damit das Prinzip „The lower, the better“. Die erreichten LDL-C-Werte blieben über den gesamten Studienzeitraum konstant. In diesem Zeitraum konnten auch keine signifikanten Unterschiede bei Nebenwirkungen gegenüber Placebo gezeigt werden und es konnte auch kein Anstieg von neutralisierenden Antikörpern gegenüber Evolocumab gemessen werden. Mit dieser Erkenntnis sollte es in Zukunft leichter möglich sein, kardiovaskuläre Höchst-Risikopatienten einer adäquaten, „guideline“-empfohlenen lipidsenkenden Therapie zuzuführen.

Am ACC 2017 wurden auch andere Studien zum Thema PCSK9-Hemmer vorgestellt: In SPIRE-1 und SPIRE-2 [30] führte ein Anstieg von zirkulierenden Antikörpern gegen den PCSK9-Hemmer Bococizumab, einen „humanisierten“-Antikörper gegen PCSK9, nach initial starker LDL-C-Senkung zu einer signifikanten Abschwächung der LDL-C-reduzierenden Wirkung. Antikörper entwickelten sich bei jedem zweiten Patienten. Die Studien mit Bococizumab wurden daher frühzeitig abgebrochen, die Substanz wird nicht weiter verfolgt.

Vielsprechende erste Daten wurden auch für den „RNAi PCSK9“-Inhibitor Inclisiran (ORION-1-Studie) in einer Phase-2-Studie gezeigt [31]. Vorteil dieser Substanz ist eine nur 2× jährliche Verabreichung. Die LDL-C-Senkung ist in ihrer Ausprägung mit den derzeit verfügbaren PCSK9-Inhibitoren vergleichbar. Ausreichende Effektivitäts- und Sicherheitsdaten liegen erwartungsgemäß aber nicht vor.

Ferner wurden die Interims-Baseline-Daten für ODYSSEY OUTCOMES präsentiert. Mehr als 18.000 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Sie untersucht die Wirkung von Alirocumab auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, die innerhalb eines Jahres nach akutem Koronarsyndrom in die Studie eingeschlossen wurden und damit ein Hochrisiko-Kollektiv darstellen. Die Ergebnisse werden Ende 2017/Anfang 2018 erwartet.

■ Zusammenfassung

Erhöhtes LDL-C ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose und kardiovaskulären Ereignissen. Insbesondere bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine rasche LDL-C-Senkung auf Zielwerte innerhalb von 1–3 Monaten essenziell für eine Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen in dieser „vulnerablen“ Phase für Plaques und Patienten. Es gilt das Prinzip „The lower, the better“, wobei internationale Guidelines Statine, Ezetimib und bei fehlenden Erfolg bei der Zielwerterreichung letztlich den Einsatz von PCSK9-Hemmern fordern.

Die Verstärkung des Bewusstseins für die Wichtigkeit der Zielwerterreichung unter Einsatz aller verfügbaren Therapieoptionen sollte dazu beitragen, die LDL-C-assoziierte Morbidität und Mortalität zu senken. Eine Änderung der Österreich-spezifischen Erstattungsrichtlinien für den Einsatz von PCSK9-Hemmern bei Hochrisiko-Patienten verbunden mit einer Lockerung der Verschreibungspraxis wäre ein weiterer wichtiger Schritt auf diesem Wege.

■ Acknowledgements

Kurt Huber und Heinz Drexel haben zu dieser Publikation zu gleichen Anteilen als Erstautoren beigetragen. Dieser Experten-Bericht wurde durch einen „non-restricted grant“ von Sanofi unterstützt.

■ Interessenkonflikt

H. Alber: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Sanofi und MSD; J. Auer: Sprecherhonorar und Advisor für Amgen und Sanofi; W. Lang: eingeladen bei Advisory Boards für

Amgen und Sanofi; G. H. Schernthaner: PI für FOURIER, Adboards Sanofi sowie Amgen; H. Drexel, R. Fasching, C. Francesconi, S. Globits, R. Hödl, F. Hoppichler, K. Huber, B. Metzler, A. Podczek-Schweighofer, F. X. Roithinger, T. Schädler, P. Siostrzonek, F. Weidinger, R. Zweiker: keiner

Literatur:

- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, et al; European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG): European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–14.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
- Huber K, Saely CH, Drexel H, Francesconi M, Gaul G, et al. für das Österreichische Expertenteam zur praktischen LDL-Senkung: Praktische Umsetzung der Richtlinien zur LDL-Senkung. *J Kardiologie* 2011; 18: 96–9.
- Toplak H, et al. Österreichischer Lipidkonsensus 2010. MedMedia Verlag, www.oedg.org/pdf/Lipidkonsensus_2010.pdf (zuletzt gesehen: 18.4.2017)
- Catapano AL, et al.: 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
- Toplak H, Prager R, Wascher T, Föger B, Patsch J, et al. Austrian Lipid Consensus on the management of metabolic lipid disorders to prevent vascular complications: A joint position statement issued by eight medical societies. 2016 update. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl 2): S216–28.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, et al, Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, et al.; IMPROVE-IT Investigators: Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.
- Lambert B, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53: 2515–24.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators: Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators: Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1411–6.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, et al.; PRECISE-IVUS Investigators: Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495–507.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, et al.; REVERSAL Investigators: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
- Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, Tardif JC, et al.; ASTEROID Investigators: Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation* 2008; 117: 2458–66.
- Puri R, Nissen SE, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Antiatherosclerotic effects of long-term maximally intensive statin therapy after acute coronary syndrome: insights from Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2465–72.
- Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, et al. Tuzcu EM, Nissen SE: Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1273–82.
- Puri R, Nissen SE, Somaratne R, Cho L, Kastelein JJ, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J* 2016; 176: 83–92.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 2373–84.
- Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, Kastelein J, Drexel H, et al. Contemporary data on low-density lipoprotein cholesterol target value attainment and distance to target in a cohort of 57,885 statin-treated patients by country and region across the world. *Data Brief* 2016; 9: 616–20.
- Pichler M, Lautsch D, Adler C, Bögl K, Drexel H, et al. Are there differences in LDL-C target value attainment in Austrian federal states? Yes! *Wien Med Wochenschr* 2013; 163: 528–35.
- Auer J, Sinzinger H, Franklin B, Berent R. Muscle- and skeletal-related side-effects of statins: tip of the iceberg? *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 88–110.
- Vonbank A, Agewall S, Kjeldsen SE, Lewis BS, Torp-Pedersen C, et al. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy 2017. *Eur Heart J* 2017 [Epub ahead of print].
- Tentzeris I, Rohla M, Jarai R, Farhan S, Freynhofer MK, et al. Influence of high-dose highly efficient statins on short-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting for acute coronary

syndromes. Am J Cardiol 2014; 113: 1099–104.

25. Lipinski MJ, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. Eur Heart J 2016; 37: 536–45.

26. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, et al. Effects of Pro-

protein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2015; 163: 40–51.

27. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. Am Heart J 2014; 168: 682–9.

28. Sabatine MS, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. Am Heart J 2016; 173: 94–101.

29. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; [Epub ahead of print].

30. Ridker PM, Revkin J, Amarencu P, Brunell R, Curto M, et al.; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators: Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. N Engl J Med 2017 [Epub ahead of print].

31. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med 2017; 376: 1430–40.

■ Erstattungsregeln für PCSK9-Hemmer, Monatspackung à Fertigpens

- Primäre Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach akutem kardiovaskulärem Ereignis (diagnostisch gesicherte KHK/Ischämischer Insult)
- Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko (ESC-SCORE ≥ 10)
- Professionelle Ernährungsberatung, Blutdruckkontrolle, HbA1c $< 7,5\%$, angestrebte Tabakrauchabstinenz
- **LDL-C < 100 mg/dl nicht erreicht**
 - trotz 3-monatiger maximal verträglicher Therapie mit Atorvastatin oder Rosuvastatin in Kombination mit Ezetimib
 - ODER bei Statinunverträglichkeit[†], Therapieversuche mit mehreren Statinen (jedenfalls auch Atorvastatin und Rosuvastatin) und Ezetimib

Diagnose und Erstverordnung durch ein spezialisiertes Zentrum von FA f. Innere Medizin mit Additivfach Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen (siehe: www.erstattungskodex.at → „PCSK9-Hemmer Zentren“).

Regelmäßige Kontrollen nur durch entsprechende Fachabteilungen, Zentren oder mit Fettstoffwechselstörungen erfahrene Fachärzte.

Laborkontrolle 2–3 Monate nach Therapiebeginn mit Alirocumab: LDL-C um mind. 40 % gesenkt bzw. < 70 mg/dl.

[†]Statinunverträglichkeit gilt als belegt, wenn Therapieversuche mit mehreren Statinen (jedenfalls auch Atorvastatin und Rosuvastatin) zu Myalgien mit Anstieg der CK $\geq 5 \times$ ULN führten oder eine schwere Hepatopathie aufgetreten ist.

■ Textbausteine für die Begründung zur Statintherapie im Arztbrief/Patientenblatt

Infoblatt für Patienten

Aufgrund meiner Vorerkrankungen und den bestehenden Risikofaktoren

ist mein LDL-Cholesterin-Zielwert kleiner als: mg/dl

Dieser Zielwert soll möglichst bald (nach Herzinfarkt innerhalb von 6 Wochen) erreicht werden und auch weiter erhalten bleiben.

Arztbrief

Nach akutem Koronarsyndrom, unabhängig von der Art der Behandlung, muss ein LDL-Zielwert von mindestens < 70 mg/dl möglichst rasch erreicht werden. Aus diesem Grund ist die Gabe eines potenten und hochdosierten Statins (z. B. Atorvastatin 80 mg) unbedingt erforderlich. Bei Nicht-Erreichung des LDL-C-Zielwertes nach 3–6 Wochen ist das Statin mit Ezetimib zu kombinieren. Falls mit allen verfügbaren Therapiemöglichkeiten der LDL-C-Zielwert nach weiteren 3–6 Wochen nicht erreicht werden kann, sollen PCSK9-Hemmer zusätzlich initiiert werden.

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern²

SIGNIFIKANTE REDUKTION

von
**Schlaganfällen/
systemischen
Embolien**
vs. einem VKA*¹

SIGNIFIKANTE REDUKTION

von
**schweren
Blutungen**
vs. einem
VKA*^{1†}

ELIQUIS[®]
Apixaban

NUR ELIQUIS[®] VERBINDET BEIDES

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



Bristol-Myers Squibb



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

* Warfarin

† Primärer Wirksamkeitseffekt in ARISTOTLE war Schlaganfall oder systemische Embolie; Das Auftreten einer schweren Blutung war der primäre Sicherheitseffekt, und die Gesamtmortalität war ein wichtiger sekundärer Endpunkt der Studie. Diese Endpunkte wurden entsprechend einer vorab festgelegten hierarchischen Test-Strategie getestet, um den Typ-I-Fehler in der Studie möglichst niedrig zu halten. Auch die Gesamtmortalität war in der Apixaban-Gruppe signifikant geringer als in der Warfarin-Gruppe (3,52%/Jahr vs. 3,94%/Jahr; HR 0,89; p=0,047).

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. ELIQUIS[®] (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version.
Fachkurzinformation siehe S. 131

PCSK9-Hemmung als neues Prinzip der Lipidsenkung

H. Drexel, C. Malin, C. H. Sály

Kurzfassung: PCSK9 ist ein Enzym, welches den LDL-Rezeptor abbaut und dadurch die zelluläre Aufnahme von LDL verringert. Als Folge steigt LDL-Cholesterin im Plasma an. Durch Hemmung von PCSK9 kann daher der LDL-Cholesterinspiegel gesenkt werden. Dies wurde erstmals durch genetische Studien belegt.

Die Hemmung von PCSK9 kann durch monoklonale humane Antikörper erfolgen, LDL-Cholesterin sinkt um ca. 50–60 %. Die erste Outcome-Studie, FOURIER, zeigte eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte. Der PCSK9-Hemmer Repatha® wurde bei Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Herzkrankheit zusätzlich zu einer oralen lipidsenkenden Therapie subkutan verabreicht. Die Therapie war hervorragend verträglich. Auch sehr niedrige LDL-Cholesterinspiegel (z. B. 20 mg/dl) führten zu keinen unerwünsch-

ten Reaktionen. In der EBBINGHOUSE-Studie wurde bestätigt, dass keine unerwünschten neurokognitiven Probleme auch bei sehr niedrigem LDL-Cholesterin auftraten.

Schlüsselwörter: LDL, LDL-Rezeptor, PCSK9, Endpunktstudien

Abstract: PCSK9-Inhibitor as new Principle in Reducing the Lipid-Levels. PCSK9 is an enzyme that promotes the catabolism of LDL receptors. Due to a reduced number of LDL receptors, cellular LDL uptake is reduced and LDL cholesterol levels increase in plasma. Therefore, via inhibition of PCSK9, LDL cholesterol levels and cardiovascular events can be decreased. This has been suggested by Mendelian randomization studies.

Inhibition of PCSK9 can be accomplished by monoclonal human antibodies, which reduce LDL cholesterol by 50–60%. The first Outcome-Study published, FOURIER, significantly reduced cardiovascular endpoints. The PCSK9 inhibitor Repatha® was given subcutaneously to patients with atherosclerotic cardiovascular disease in addition to oral lipid lowering treatment and compared to oral lipid lowering treatment plus placebo. Safety was excellent. Even very low LDL cholesterol levels (e.g. 20 mg/dl) did not increase adverse reactions. This was confirmed in the EBBINGHOUSE study where no increase of neurocognitive problems was observed, even with very low LDL cholesterol levels. **J Kardiol 2017; (5–6): 102–4.**

Key words: LDL, LDL receptor, PCSK9, Outcome studies

■ Die natürliche Rolle von PCSK9 im Lipidstoffwechsel

PCSK ist eine Abkürzung für Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin und bezeichnet eine Summe von Enzymen. Tabelle 1 fasst die Enzyme PCSK 1–9 zusammen. Wie man sieht, haben diese Enzyme die verschiedensten Aufgaben im Organismus. PCSK1 ist interessant in der Stoffwechselmedizin, da es in der Umwandlung von Proinsulin in Insulin involviert ist.

PCSK9 ist involviert in der zellulären Aufnahme von Low density Lipoproteinen (LDL). Abbildung 1 fasst den physiologischen Stoffwechselweg zusammen. Man kann sich den Prozess so vorstellen, dass die LDL-Teilchen, welche Kugelform haben, also eine Art Bällchen sind, an der Zelloberfläche vom sogenannten LDL-Rezeptor eingefangen werden. Diesen Rezeptor kann man sich als Körbchen vorstellen, welches das Bällchen LDL einfängt. Wenn jetzt kein PCSK9-Enzym vorhanden wäre, würde das LDL mit dem Rezeptor in die Zelle aufgenommen, dort vom Rezeptor abgespalten, das LDL würde abgebaut werden und der LDL-Rezeptor würde im Sinn eines Recyclings wieder an die Zelloberfläche gelangen, um dort wieder das nächste LDL-Teilchen (das nächste Bällchen) einzufangen.

Die Rolle von PCSK9 ist nun, LDL und LDL-Rezeptor zusammen zu kleben. Damit muss der LDL-Rezeptor zusammen mit LDL in der Zelle abgebaut werden und kann nicht mehr für das Recycling zur Verfügung stehen. Das Enzym PCSK9 bewirkt also, dass LDL-Rezeptoren verloren gehen und dadurch nicht mehr für die zelluläre Aufnahme von LDL zur Verfügung stehen.

Eingelangt am 20. April 2017, angenommen am 21. April 2017.
Aus dem VIVIT-Institut, Feldkirch

Korrespondenzadresse: o. Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel, VIVIT-Institut, A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47; E-Mail: vivit@lkhf.at

■ Viel oder wenig PCSK9: Genetische Varianten

Die Auswirkungen der PCSK9-Interaktion mit LDL und dem LDL-Rezeptorkomplex ließ sich durch genetische Varianten erforschen. Es gibt Menschen mit erhöhter PCSK9-Funktion („gain of function“) und Menschen mit erniedrigter PCSK9-Funktion („loss of function“).

Es konnte nun gezeigt werden, dass die „Gain of function“-Mutationen zu erhöhter PCSK9-Expression führen. Dadurch wird der LDL-Rezeptorkomplex vermehrt abgebaut und es stehen weniger LDL-Rezeptoren zur Aufnahme von LDL zur Verfügung. Diese Situation führt zu Hypercholesterinämie, weil LDL-Partikel aus dem Plasma nicht mehr durch den Rezeptor in genügender Weise entfernt werden können. Die Folge dieser Hypercholesterinämie – die natürlich aufgrund der genetischen Ursache ein Leben lang besteht – ist eine verfrühte Atherosklerose.

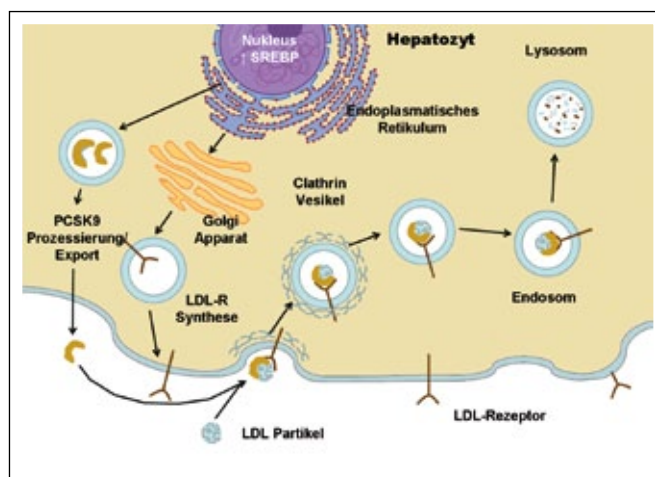


Abbildung 1: Zelluläre Aufnahme von LDL-Lipoproteinen (LDL): physiologischer Stoffwechselweg. Erstellt nach [1]. © C. Malin.

Umgekehrt ist bei einer „Loss of function“-Mutation wenig Interaktion von PCSK9 mit dem LDL-Rezeptor gegeben, folglich werden LDL-Rezeptoren vor dem Abbau verschont und der LDL-Rezeptor kann gut an die Zelloberfläche rezyklieren. Damit können viele LDL-Partikel aus dem Plasma entfernt werden. Die Folge ist ein niedriger LDL-Cholesterinspiegel und damit ein niedriger Gesamtcholesterinspiegel. Da die genetische Variante lebenslang besteht, konnte hier schön gezeigt werden, dass dies einen Schutz vor Atherosklerose darstellt. Die Sequenz der Ereignisse ist in Tabelle 2 zusammengefasst.

Aufgrund dieser Schlüsselfunktion in der Atheroskleroseentstehung wurde fieberhaft nach Substanzen gesucht, welche PCSK9 hemmen. Der derzeit beste Ansatz sind monoklonale, vollhumane Antikörper (Abb. 2). In Österreich werden die Substanzen Alirocumab (Praluent®) und Evolocumab (Repatha®) angeboten. Die beiden Substanzen sind zugelassen und werden unter bestimmten Bedingungen erstattet (siehe Factbox). Eine dritte Substanz, Bococizumab, ist von einem anderen Hersteller wegen Nebenwirkungen nicht weiter entwickelt worden.

■ Klinische Studien

Sowohl Praluent® als auch Repatha® sind in großen Forschungsprogrammen untersucht worden und enorm effektiv [2, 3]. Sie senken das LDL-Cholesterin um 50–60 %. Eine erfreuliche weitere Wirkung besteht darin, dass sie auch den Atheroskleroserisikofaktor Lp(a) um etwa 25 % senken. Ein weiterer messbarer Effekt ist eine Senkung des Apoproteins B, des Hauptproteins von LDL, um ca. 49 %. Die Substanzen werden hervorragend vertragen. Wesentliche Nebenwirkungen dieser subkutan verabreichten Antikörper sind Injektionsreaktionen (etwa im 1-%-Bereich). Alle anderen Nebenwirkungen sind auf Placebo-Niveau.

Die entscheidende Frage ist nun natürlich, ob durch PCSK9-Hemmung klinische Endpunkte wie Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod verhindert werden können. Dafür gibt es aus 2 relativ kurzen Studien Hinweise. Hier wurden kardiovaskuläre Endpunkte um etwa 50 % gesenkt. Dies wurde aber nicht überinterpretiert, weil die Studien nicht als Outcome-Studien konzipiert waren.

Im März 2017 wurden die FOURIER-Studie [4] und die SPIRE-Studien [5, 6] bei der Jahrestagung des ACC in Washington, DC erstmals vorgestellt. Die FOURIER-Studie untersucht 27.564 Patienten mit klinisch evidenter kardiovaskulärer Erkrankung (KHK, PAVK, nicht-hämorrhagischer Schlaganfall). Diese erhielten zusätzlich zur Statintherapie Evolocumab (zwischen 140 mg wöchentlich – 420 mg monatlich) zur weiteren LDL-Senkung. Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse wurde bei Patienten mit etablierter koronarer, zerebrovaskulärer oder peripherer vaskulärer Erkrankung signifikant gesenkt. Sehr deutlich war die Senkung der Inzidenz

Tabelle 1: Klassifizierung verschiedener Proprotein Konvertase-Enzyme: Biochemische und medizinische Bedeutung. © H. Drexel

	Biochemische Bedeutung	Medizinische Bedeutung
PCSK1	Type-I-Proinsulin Processing	Regulation der Insulin-Biosynthese
PCSK2	Processing einer Vielzahl an Prohormonen	Tumorentwicklung und Myokardinfarkt
PCSK3	Processing zellulärer Precursor Proteine	Tumorstadium und Infektion durch Pathogene
PCSK4	Processing von Hormonen und anderen Proteinvorläufern	Reproduktion und Transkription
PCSK5	Posttranslationales endoproteolytisches Processing	Schwangerschaftsetablierung und Gewebeentwicklung
PCSK6	Spaltung des Proteins Nodal	Tumorstadium und Regulierung durch Links-rechts-Achse
PCSK7	Processing von Proalbumin	Regulierung der Transkription
PCSK8	Processing von Transkriptionsfaktoren	Regulierung der Transkription
PCSK9	LDL-Rezeptor-Abbau	Regulierung der Plasma-Cholesterin-Homöostase

von Myokardinfarkt und ischämischem Schlaganfall. Daten zur Sicherheit von Evolocumab zeigen keine Zunahme an Myopathien, Katarakten, Diabetesinzidenz oder neurokognitiven Ereignissen. Etwas enttäuschend war jedoch die fehlende Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und damit der Gesamtmortalität. Die Studie wurde früher beendet als erwartet (Ereignis-bezogenes Design).

Der kombinierte primäre Endpunkt beinhaltete relative weiche Endpunkte wie z. B. koronare Revaskularisierung und Hospitalisierung für instabile Angina pectoris, nicht allein nur Daten zur Mortalität. Deshalb können aufgrund des Studiendesigns keine definitiven Mortalitätsangaben gemacht werden.

Tabelle 2: Auswirkungen von Mutationen im PCSK9-Gen auf die Atheroskleroseentstehung: Sequenz der Ereignisse. © H. Drexel

„Gain of function“-Mutation von PCSK9	„Loss of function“-Mutation von PCSK9
Niedrige LDL-Rezeptorzahl	Hohe LDL-Rezeptorzahl
Hohes LDL-Cholesterin	Niedriges LDL-Cholesterin
Frühe Atherosklerose	Schutz vor Atherosklerose

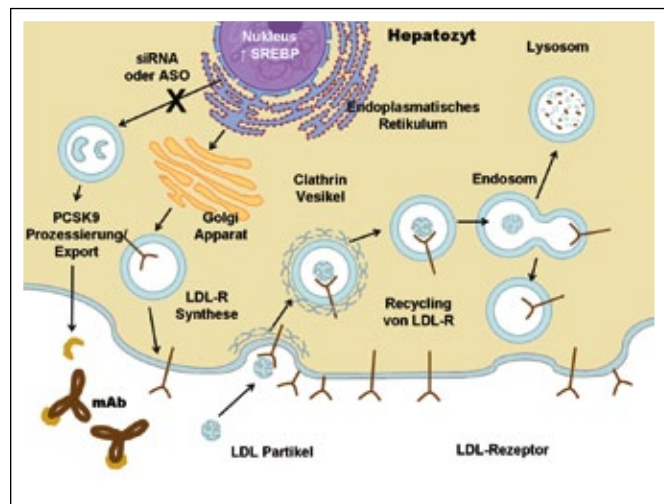


Abbildung 2: Wirkung monoklonaler Antikörper auf das Recycling der LDL-Rezeptoren. Erstellt nach [1]. © C. Malin.

bzw. fehlt die statistische Aussagekraft. Demgegenüber zeigte diese Studie jedoch, dass eine Senkung des LDL-Cholesterins auf sehr niedrige Werte sicher ist (frühere Outcome-Studien haben dies nicht berücksichtigt). Dieses Ergebnis wurde ebenfalls durch die EBBINGHAUS-Studie bestätigt, welche sich insbesondere mit neurokognitiven Ereignissen bei Patienten mit sehr niedrigem LDL-Cholesterinspiegel befasst hatte – es konnten keine neurokognitiven Probleme beobachtet werden [7].

In den SPIRE-Studien über Bococizumab [5, 6] konnten die Ergebnisse aus der FOURIER-Studie prinzipiell bestätigt werden. Allerdings wurden diese Studien frühzeitig beendet, da die Entwicklung des Wirkstoffs durch den Sponsor nicht weitergeführt wurde. Im Vergleich zu Alirocumab und Evolocumab konnte Bococizumab nicht dieselbe dauerhafte Senkung des LDL-Cholesterins gewährleisten. Das dürfte daran liegen, dass letztere Substanz kein vollhumanisierter Antikörper ist.

Die ODYSSEY-OUTCOME-Studie wird etwa ein Jahr länger dauern. Sie schließt ausschließlich Patienten mit akutem Koronarsyndrom ein, also eine sehr homogene Hochrisiko-Population, und testet ebenfalls die Hypothese, ob durch die starke LDL-Cholesterinsenkung harte klinische Endpunkte stark reduziert werden können.

■ Praktische Erfahrungen

Eigene Erfahrungen mit solchen Outcome-Studien zeigen, dass sich das Lipidprofil zahlreicher Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach Rehabilitation oder durch andere intensive Betreuung so weit verbessert, dass die Einschlusskriterien in PCSK9-Studien nicht mehr erfüllt sind. Weiters stehen manche Patienten subkutanen Injektionen vorerst skeptisch gegenüber. Dies ist aber leicht überwindbar. Auch Bedenken des jeweiligen Hausarztes haben wie bei allen Studien Einfluss auf die Entscheidung des Patienten zur Studienteilnahme. Dies zeigt deutlich die Bedeutung einer umfassenden Aufklärung/Information der Patienten/Hausärzte bei Studien innovativer Therapieansätze.

Die wesentlichen Indikationen für PCSK9-Hemmer sind derzeit einzeln oder kombiniert:

1. Patienten in der Sekundärprävention, die ihren Zielwert nicht erreichen,
2. Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie,

Tabelle 3: Ein Ansatz zur Erhöhung der Statinadhärenz. Erstellt nach Daten aus [8]. © H. Drexel

Problem	Antwort/Lösung
Widerwillen gegen Therapiebeginn	Aufklärung über MI und Schlaganfall
Früher Therapieabbruch	Wiederholte Aufklärung
Muskelschmerzen	Kausalität eruieren (Genaue Lokalisierung, ...)
Erneuter Statinversuch	Gleiches Problem
Dosisanpassung oder Kombination mit Ezetimib	Falls nicht erfolgreich oder bei hohem Risiko
Therapie mit PCSK9-Inhibitor	

3. Patienten mit Statintoleranz: Dazu verweisen wir auf ein aktuelles Positionspaper der *ESC Working Group for Cardiovascular Pharmacotherapy*. Hier ist ein umfassender Ansatz zur Steigerung der Statinadhärenz in der Statintherapie vorgestellt (Tab. 3, [8]). Für die vernünftige Erstattung der PCSK9-Hemmer wird es entscheidend sein, dass die Statintoleranz genau definiert ist und das Potential der Steigerung der Adhärenz ausgeschöpft wird.

■ Factbox: Erstattungskriterien für Alirocumab und Evolocumab

Praluent®

Dosen: 75 mg und 150 mg

Repatha®

Dosis: 140 mg

- Primäre Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach akutem kardiovaskulären Ereignis (KHK, PAVK, ischämischer Insult)
- Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko
- Professionelle Ernährungsberatung, Blutdruckkontrolle, HbA1c < 7,5 %, angestrebte Raucherabstinenz
- LDL-C < 100 mg/dl nicht erreicht trotz 3-monatiger maximal verträglicher Statintherapie mit Ezetimib
- Statinunverträglichkeit
- Diagnose und Erstverordnung durch ein spezialisiertes Zentrum von Fachärzten für Innere Medizin mit Additivfach Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen.
- Regelmäßige Kontrollen nur durch entsprechende Fachabteilungen, Zentren oder mit Fettstoffwechselstörungen erfahrene Ärzte.
- Laborkontrolle 2–3 Monate nach Therapiebeginn mit Praluent®: LDL-C um mind. 40 % gesenkt bzw. LDL < 70 mg/dl.

Die Preise werden mit dem Hauptverband der Sozialversicherungsträger dauernd neu verhandelt.

■ Interessenkonflikt

H. Drexel, C. Malin: keiner

C. H. Säly: Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Genericon, Merck, MSD, Orphan, Pfizer, Sanofi

Literatur:

1. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Review. Atherosclerosis* 2013; 228: 18–28.
2. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, et al., ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, et al, Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017 [Epub ahead of print].
5. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, Duggan W, Glynn RJ, et al., for the SPIRE Investigators. Lipid-Reduction Variability and Anti-drug-Antibody Formation with Bococizumab. *N Engl J Med* 2017; 376: 1517–26.
6. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, et al., for the SPIRE Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1527–39.
7. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Schneider J, et al. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy: A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol* 2017; 40: 59–65.
8. Vonbank A, Agewall S, Kjeldsen SE, Lewis BS, Torp-Pedersen C, et al. Comprehensive efforts to increase adherence to statin therapy. *Eur Heart J* 2017; in press.

Neue Freiheit.



Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.¹

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



Fachkurzinformation siehe Seite 116



Empfehlungen der ÖKG: MRI und SM: Praktisches Vorgehen bei MR-Untersuchungen von Schrittmacherpatienten

M. Nürnberg

Für die AG Rhythmologie der ÖKG

Über viele Jahre hinweg war eine Magnetresonanztomographie (MR-) Untersuchung für Herzschrittmacherpatienten kontraindiziert. Im Jahr 2008 wurde das erste MR-taugliche Herzschrittmachersystem (Enrhythm, Medtronic) zugelassen, zwischenzeitlich bieten alle verbreiteten Firmen Schrittmacher und Sonden als MR-taugliche Systeme an. Nach den aktuellen ESC-Richtlinien 2013 besteht eine Klasse-IIa-Empfehlung für MR-taugliche und eine Klasse-IIb-Empfehlung für nicht-MR-taugliche Schrittmachersysteme für die sichere Durchführung von MR-Untersuchungen [1]. Im August 2015 erschien darüber hinaus ein Positionspapier der AG Herz- und Gefäßdiagnostik der Deutschen Röntgengesellschaft [2], das detailliert auf die aktuellen Empfehlungen eingeht. Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wurden bis dato nicht publiziert.

■ MR-Tauglichkeit / MR-Sicherheit

MR-Tauglichkeit („MR conditional“) heißt jedoch nicht MR-Sicherheit, sondern bedeutet, dass eine MR-Untersuchung nur unter gewissen Bedingungen und mit einem geringen Restrisiko durchgeführt werden kann [3]. Dies sollte dem Patienten auch mitgeteilt und im MR-Revers dokumentiert werden.

Aktuell ändert sich die MR-Tauglichkeit – vor allem bei den Schrittmachersonden – laufend. Rückwirkend werden von allen Anbietern Sonden, aber auch Generatoren, die in den vergangenen Jahren implantiert wurden, als MR-tauglich zertifiziert. Auch die Untersuchung mit 3-Tesla-Geräten ist bei einigen SM-Systemen schon freigegeben. Daher muss hinsichtlich genauer Empfehlungen bezüglich der spezifischen Systeme auf die jeweils aktuelle Homepage der einzelnen Anbieter:

- Biotronik: www.promricheck.com
- St. Jude: www.mri.merlin.net
- Boston Scientific: www.bostonscientific.com/imageready
- Medtronic: www.medtronic.com/mrc
- LivaNova: www.livanova.com

bzw. auf die allgemeine Homepage für alle implantierten Implantate:

- www.MRIsafety.com
- verwiesen werden.

■ Geeignete Einrichtungen

MR-Untersuchungen bei Herzschrittmacher- (SM-) Patienten dürfen nur in Einrichtungen durchgeführt werden, in denen Programmiergeräte und alle Notfalleinrichtungen inkl. Defibrillator vorhanden sind und von einem Kardiologen/Internisten mit Erfahrungen in der Herzschrittmacher-Pro-

grammierung bedient werden können. Dies ist in der Regel lediglich in einem Krankenhaus mit einer entsprechenden Spezialabteilung oder in einer Klinik der Fall. Sollte ein niedergelassenes Institut diese Untersuchung anbieten wollen, müssen dieselben Voraussetzungen (Kardiologe/Internist, Programmiergerät der entsprechenden Firma und alle Notfalleinrichtungen inkl. Defibrillator vor Ort) erfüllt sein.

Sorin/LivaNova (Kora MRI) bietet einen automatischen MRI-Modus (programmierbar für max. 48 Stunden) an, sodass in diesem Fall das Programmiergerät und der Internist während der Untersuchung nicht präsent sein müssten (relevant für niedergelassene Institute). Defibrillator und Notfalleinrichtungen vor Ort sind jedoch bedingt durch den asynchronen Stimulationsmodus im Magnetfeld unabdingbar.

Seit März 2017 gibt es auch Biotronik-Schrittmacher (Evity und Enitra) mit MRI-AutoDetect-Funktion. Die Aktivierung des automatischen MRI-Erkennungsmodus erfolgt in der Schrittmacherambulanz mit einem Zeitfenster von bis zu 14 Tagen vor der tatsächlichen MRI-Untersuchung. Während der Untersuchung erkennt das Implantat die Magnetfeld-Umgebung und schaltet automatisch in den (asynchronen) MRI-Modus. Nach Abschluss der MRI-Untersuchung wechselt das Implantat automatisch wieder in den vorherigen Modus mit seiner vollen Funktionalität zurück.

■ Kardiologische Voraussetzung für eine MR-Untersuchung bei sog. „MR-conditional“-Herzschrittmachersystemen

- Implantation vor > 6 Wochen
- Keine anderen stillgelegten Sonden, keine epikardialen Sonden
- Generator thorakal implantiert
- Regelrechte Messwerte bei der SM-Kontrolle (Reizschwelle, Impedanz, ausreichende Batteriekapazität)

■ Röntgenologische Voraussetzung für eine MR-Untersuchung

- MRT mit 1,5 Tesla (Ausnahme Zertifizierung des Aggregats für 3,0 Tesla)
- Geschlossenes horizontales System, nur Rückenlage
- Spezifische Absorptionsrate (SAR): 2 (4) W/kg
- Kopf-SAR: 3,2 W/kg
- Gradient-slew-Rate: ≤ 200 T/m/s pro Achse

■ MR-Untersuchung

Die ausgefüllte Checkliste mit Dokumentation der Um- und Rückprogrammierung (siehe Anhang) wird als „Laufzettel“ dem Patienten mitgegeben.

Nachdem durch das Umprogrammieren in den asynchronen MR-Modus (zumeist D00 oder V00/A00) die Wahrnehmung des Herzschrittmachers ausgeschaltet wird, sind ein Defibrillator und eine Notfallausrüstung im Haus sowie ein Monitoring (Pulsoximetrie ± EKG) während der Untersuchung notwendig.

Die Anwesenheit eines Kardiologen/SM-Internisten während der Untersuchung ist bei MR-tauglichen Systemen nicht notwendig – im Gegensatz zu nicht-MR-tauglichen Systemen, für die Kardiologe/Internist sowie das Programmiergerät während der Durchführung des MRT vor Ort sein müssen.

Bei nicht-MR-tauglichen Systemen muss in Absprache mit dem Zuweiser, dem Kardiologen und dem Röntgenologen die alternativlose MR-Untersuchung festgestellt werden und der Patient bezüglich des Risikos entsprechend aufgeklärt und dies im MR-Revers dokumentiert werden.

Die Umprogrammierung erfolgt bei SM-abhängigen Patienten in den D00/V00-Modus mit maximalem Output und erhöhter Frequenz (in der Regel 80/min), bei nicht-SM-abhängigen Patienten ist die Programmierung in den 0D0/0V0-Modus möglich.

Prinzipiell sind Schrittmachersysteme (Generator + Sensoren als Paket) getestet und von den Firmen freigegeben. Bei

Mischsystemen von MR-tauglichen Generatoren und MR-tauglichen Elektroden anderer Hersteller besteht eine Grauzone, weil von den Firmen keine Garantie abgegeben und damit in Problemfällen keine Haftung übernommen wird. Es liegt daher in diesen Fällen bei fehlenden publizierten Daten (außer der eigenen Erfahrung) im Ermessen und der Verantwortung des Kardiologen, die MR-Untersuchung freizugeben.

Nach der MR-Untersuchung muss eine SM-Kontrolle mit Rückprogrammierung durchgeführt werden. Sollte ein zeitlich begrenzter automatischer MR-Modus vorhanden sein, ist eine Kontrolle nach der Untersuchung nicht notwendig – dies insbesondere bei Systemen mit telemedizinischer Nachsorge. Bei nicht-MR-tauglichen Schrittmachern ist auch eine Kontrolle nach 3 Monaten angezeigt (ausgenommen telemedizinische Nachsorge).

Literatur:

1. Brignole M, et al: 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and resynchronisation therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34: 2281–329.
2. Sommer T, et al. German Roentgen Society Statement on MR Imaging of Patients with Cardiac Pacemakers. Rofo 2015; 187: 777–87.
3. Nordbeck P, et al. Magnetic resonance imaging safety in pacemaker and implantable cardioverter defibrillator patients: how far are we come? Eur Heart J 2015; 36: 1505–11.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Michael Nürnberg

3. Med. Abt. mit Kardiologie, Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: michael.nuernberg@wienkav.at

■ Anhang: Aktuelle empfohlene Checkliste der AG Rhythmologie der ÖKG siehe nächste Seite

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 87

▼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. Fachkurzinformation

Repatha® 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Jede Patrone enthält 420 mg Evolocumab in 3,5 ml Lösung (120 mg/ml). Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie** Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Februar 2017. **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Schrittmacherdatenblatt für MRT-Untersuchungen



Klebeetikette

Schrittmacherbezeichnung / Type:.....

Schrittmachergenerator ist MR tauglich: 1,5 T ☐ ja ☐ nein

3 T ☐ ja ☐ nein

Schrittmacherelektrode/n ist /sind MR- tauglich ☐ ja ☐ nein

Sind stillgelegte Elektroden vorhanden? ☐ ja ☐ nein

Untersuchung im Thoraxbereich ist möglich: ☐ ja ☐ nein

Kardiologisches Standby im MR ist notwendig: ☐ ja ☐ nein

Für MR-Untersuchung umprogrammiert am:.....

Uhrzeit:

SM- Modus D00 V00/A00

☐ 0D0 ☐ 0V0/0A0

Rückprogrammierung notwendig: ☐ ja ☐ nein

Rückprogrammierung/ SM-Kontrolle am:.....

Uhrzeit:

Name Kardiologe:
(leserlich)

Unterschrift:
(evt. Stampiglie)

Toujeo®

Die nächste Generation von Insulin glargin



Geringeres Hypoglykämie-Risiko vs. Lantus® bei Typ-2-Diabetespatienten von Anfang an^{1,2,3}



Stabileres Wirkprofil vs. Lantus® über 24 Stunden hinaus an Typ-1-Diabetespatienten gezeigt^{4,5}



RCT-Langzeitdaten zur CV-Sicherheit von Insulin glargin 100 E/ml bei Typ-2-Diabetespatienten^{5,6}



DIE NEUE GENERATION
INSULIN GLARGIN

VON DEN MACHERN
VON LANTUS®


Toujeo®
Insulin glargin 300 E/ml

1 EDITION 1: Riddle MC et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:835-42; 2 EDITION 2: Yki-Järvinen H et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:1142-9; 3 Ritzi R et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17:859-67; 4 Bergenstal RM et al. Diabetes Technol Ther 2015;17:A16-A17; 5 Toujeo® Fachinformation Stand der Information September 2016; 6 The ORIGIN Trial Investigators. N Engl J Med 2012;367:319-28; Studie durchgeführt mit Lantus® bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko und gestörter Nüchternblutglukose (IFG) oder verminderter Glukosetoleranz (IGT) (12% der Patienten) oder einem Typ-2-Diabetes, der mit ≤ 1 OAD behandelt wurde (88% der Patienten); Toujeo® ist nicht zur Behandlung bei Prädiabetes zugelassen;

Clinical Shortcuts: Sondenlose Herzschrittmacher („Leadless Pacemaker“) – eine Revolution in der Schrittmachertherapie?

A. Kypka

Aus der Abteilung für Innere Medizin 1/Kardiologie, Medcampus III, Kepler Universitätsklinikum Linz

Durch die Einführung der sondenlosen Stimulationssysteme („Leadless Pacemaker“) sollen die v. a. sondenbezogenen Komplikationen, welche bei traditionellen Systemen mit intravenösen Sonden, die mit einem Impulsgeber (Generator) verbunden sind, auftreten, eliminiert werden.



Abbildung 1: Größenvergleich konventionelles Schrittmacher-System versus Micra®*

■ Hintergrund/Verfügbare Systeme

Derzeit sind zwei sondenlose VVIR-Schrittmacher („Leadless Pacemaker“) kommerziell erhältlich, die beide über einen steuerbaren Katheter im Apex bzw. im Septum des rechten Ventrikels verankert werden können.

- Nanostim™ System (von der Firma Nanostim entwickelt – Ende 2013 von St. Jude Medical übernommen)
- Micra® Transcatheter Pacing System von Medtronic



Abbildung 2: Links: Micra® TPS, Medtronic INC;*
rechts: Nanostim™ LCP, St. Jude#

■ Vergleich des Nanostim™ Leadless Cardiac Pacemaker (LCP) und des Micra® Transkatheter Pacing Systems (TPS)

	LCP	TPS
Länge (mm)	41,4	25,9
Volumen (cm ³)	1	0,8
Gewicht (g)	2	2
Fixierungsmechanismus	Screw-in helix	Nitinol Tines
Stimulationsart	VVIR	VVIR
Sensor	Temperatur	Accelerometer
Batterielaufzeit (Jahren)	9,8 (2,5 V @ 0,4 ms) 14,7 (1,5 V @ 0,24 ms)	4,7 (2,5 V @ 0,4 ms) 10 (1,5 V @ 0,24 ms)

■ Indikation/Patientenpopulation

Für Patienten mit einer Klasse-I- und -II-Indikation für einen Einkammer-Schrittmacher (VVI):

- Symptomatischer paroxysmaler oder permanenter höhergradiger AV-Block mit permanentem Vorhofflimmern.
- Symptomatischer paroxysmaler oder permanenter höhergradiger AV-Block ohne Vorhofflimmern, als Alternative zu einer Zweikammerstimulation, wenn die Platzierung der atrialen Sonde als schwierig bzw. risikobehaftet oder einfach nur nicht notwendig für eine effektive Therapie erscheint.
- Symptomatisches Brady-Tachy-Syndrom oder Sinusknoten-Dysfunktion (Sinusbradykardie/Sinuspausen), als Alternative zur atrialen oder Zweikammer-Stimulation, wenn die Platzierung der atrialen Sonde als schwierig bzw. risikobehaftet oder einfach nur nicht notwendig für eine effektive Therapie erscheint.

■ Implantationskatheter (Micra® Delivery System)

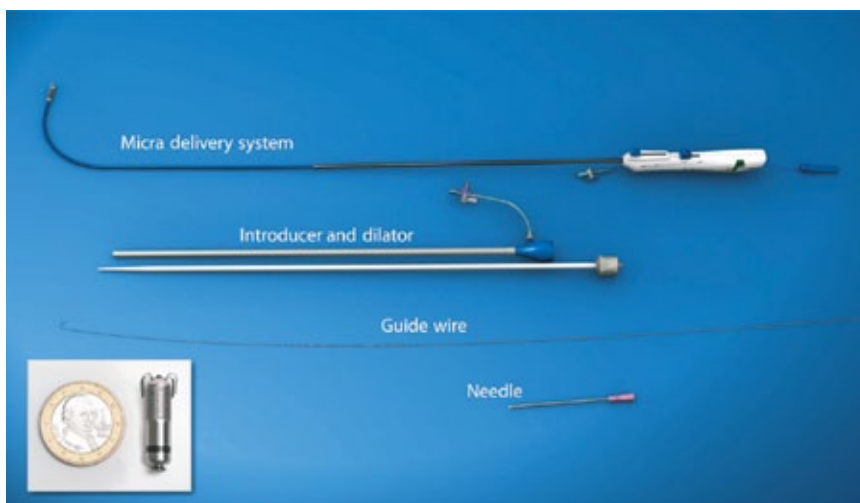


Abbildung 3: Das System besteht aus einer 23-French-Schleuse und einem „Delivery“-Absetz-System mit dem vormontierten Micra®-Schrittmacher.*

■ Implantationstechnik: Die 3 Schritte der Micra®-Freisetzung

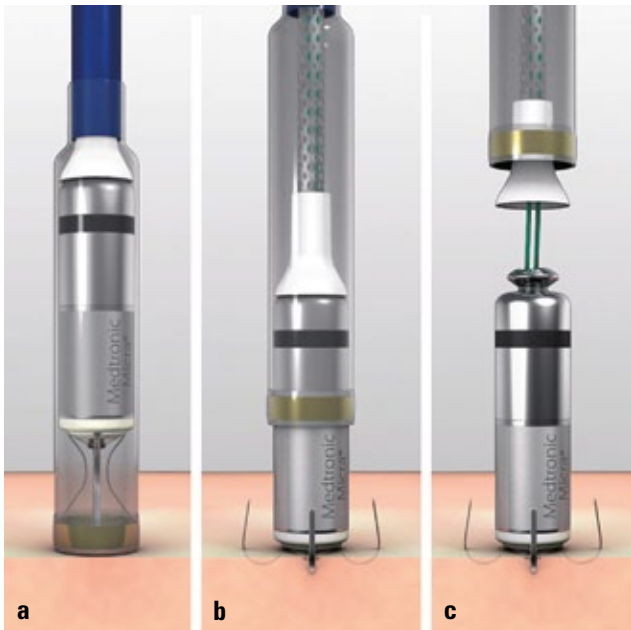


Abbildung 4: (a): Das System wird ans Endokard gedrückt und durch einen Retraktionsmechanismus zurückgezogen. (b): Dabei wird zuerst die Spitze des Micra® mit den Verankerungshaken freigesetzt, die sich im Trabekelwerk festsetzen bzw. eingraben. (c): Der Zylinder des Delivery-Systems wird weiter zurückgezogen und dadurch der Micra® vollständig freigesetzt, hängt jedoch mittels einer Gore-Endlosschleife, die am hinteren Ende des Micra® durch eine Öse läuft, am Delivery-System. Über Zug an der Schleife wird unter Durchleuchtung die Verformung der Verankerungshaken (Tines) beobachtet. Eine Streckung dieser Tines ist der Beweis einer stabilen Verankerung.*

■ Abmessungen Nanostim™



Abbildung 5: Abmessungen des Nanostim™#

■ Implantationskatheter (Nanostim™ Delivery System)



Abbildung 6: (a): 18-F-Introducer; (b): Delivery-Katheter#

■ Erste Studien im Vergleich

	Leadless II-LCP (n = 526)	Micra [®] -TPS (n = 725)
Implantationserfolg	95,8 %	99,2 %
Thresholds @ Implant (V@ms)	0,82 @ 0,4	0,63 @ 0,24
Thresholds @ 6 Month (V@ms)	0,53 @ 0,4	0,54 @ 0,24
Perikardseffusion	1,5 %	1,6 %
Leistenkomplikationen	1,2 %	0,7 %
Gerätesislokation	1,1 %	0 %

■ Klinische Perspektiven/Bewertung

Die Bauart sondenloser Schrittmacher hilft, zahlreiche Probleme der konventionellen Schrittmachertherapie zu vermeiden. Das Fehlen einer Sonde verhindert neben der Unmöglichkeit eines Sondenbruchs Probleme in den zuführenden Venen und im Bereich der Trikuspidalklappe, die nicht mehr dauerhaft beansprucht wird. Das Fehlen einer Generatortasche bietet neben kosmetischen Vorteilen den Wegfall lokaler perioperativer Komplikationen oder chronischer mechanischer Irritationen. Ungelöst ist die Problematik eines Device-Wechsels, da noch nicht absehbar ist, wie gut sich chronisch implantierte Geräte interventionell entfernen lassen werden. Derzeit wird bereits an Extraktionstools gearbeitet, um dieses Problem in absehbarer Zeit zu lösen. Dies wird jedoch erst in 5–10 Jahren schlagend werden, da dann die ersten Geräte aufgrund von Batterieermüdung getauscht werden müssen.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Alexander Kypta

Abteilung für Innere Medizin I/Kardiologie

Medcampus III, Kepler Universitätsklinikum

A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9

E-Mail: alexander.kypta@kepleruniklinikum.at

* Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Medtronic Inc.

Nanostim and St. Jude Medical are trademarks of St. Jude Medical, LLC or its related companies. Reproduced with permission of St. Jude Medical, © 2017. All rights reserved.



Vertrauen durch Erfahrung*



www.xarelto.at

**Sämtliche praxisrelevanten
Informationen für Sie nur
wenige Klicks entfernt!**



Details sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen

* Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10):883–91; Camm J., Amarencio P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466; Coleman CI et al., Real-Life Evidence of stroke prevention in patients with atrial fibrillation – The RELIEF study. Int J Cardiol 203 (2016) 882–884; Hecker J. et al., Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation - Results from the Dresden NOAC Registry <http://dx.doi.org/10.1160/TH15-10-0840> Thrombosis and Haemostasis 115.5/2016; Ageno et al. Safety and effectiveness of oral Rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep vein thrombosis (XALIA): an international prospective non-interventional study. Lancet Haematology, 2016;3(1):e12–e21; Tamayo, S. et al. Characterizing Major Bleeding in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Pharmacovigilance Study of 27 467 Patients Taking Rivaroxaban. Clin Cardiol. (2015 Jan 14). doi: 10.1002/clc.22373

1. Berechnungen basieren auf IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales Dec. 2016 und IMS Health DPMO Datenbank Stand März 2017.

Fachkurzinformation siehe Seite 140



Bilder der Herzchirurgie:

Spontane Koronardissektion bei jungen Patienten – ein gemeinsamer Fall für interventionelle Kardiologie und Herzinsuffizienzchirurgie

M. Schreinlechner¹, C. Tepeköylü², G. Pölzl¹, M. Grimm², D. Höfer², J. Holfeld²

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, und der ²Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

■ Kasuistik

Eine 31-jährige Patientin wird an einem peripheren Krankenhaus mit seit dem Vortag bestehenden unspezifischen Oberbauchschmerzen, Übelkeit und massivem Erbrechen vorgestellt. Die Patientin gibt dabei keine pektanginösen Beschwerden, Dyspnoe oder synkopale Ereignisse an. Auch die Medikamentenanamnese ist negativ. Ein am Folgetag durchgeführtes EKG zeigt überraschend einen ausgedehnten ST-Hebungsinfarkt (STEMI) der Vorderwand. Deshalb wird die Patientin zur invasiven Diagnostik an die kardiologische Abteilung der Universitätsklinik Innsbruck transferiert.

■ Weiterer Verlauf

Zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigt sich die Patientin subjektiv beschwerdefrei. Anamnestisch findet sich bei der Patientin einzig eine positive Familienanamnese für kardiale Ereignisse (Vater mit 51 Jahren STEMI), sonst keinerlei vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen oder Risikofaktoren. Im Blutbild ist eine moderate Erhöhung des Homocysteinspiegels (23,5 µmol/l) auffällig. Die übrigen relevanten Lipidstoffwechsel-Parameter sind jedoch im Normbereich.

In der unmittelbar nach der Aufnahme durchgeführten Koronarangiographie zeigt sich eine subtotale thrombotische Stenose der proximalen LAD (Abb. 1a). Die übrigen Gefäße präsentieren sich vollkommen unauffällig ohne Hinweise für atherosklerotische Veränderungen. Die Stenose wird in derselben Sitzung mittels Thrombusaspiration und Implantation eines Drug eluting-Stents versorgt (Abb. 1b). Aufgrund der Vorgeschichte und der Morphologie der Läsion wird eine spontane Koronardissektion als ursächlich für den Myokardinfarkt angesehen. In der Folge zeigt sich die linksventrikuläre Funktion echokardiographisch hochgradig eingeschränkt (LVEF 20–25 %). Zudem finden sich ausgedehnte apikale und septale Hypo- und Akinesien. Darüber hinaus sind initial keine höhergradigen Klappenvitien fassbar.

Bei rückläufigen Herzenzymen und weiterhin völliger Beschwerdefreiheit wird die Patientin nach 3 Tagen mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung sowie einer leitliniengerechten neurohumoralen Therapie in das Heimatkrankenhaus rücküberstellt.

Ein halbes Jahr später wird die Patientin erneut an der kardiologischen Abteilung vorgestellt. Sie berichtet über zuneh-

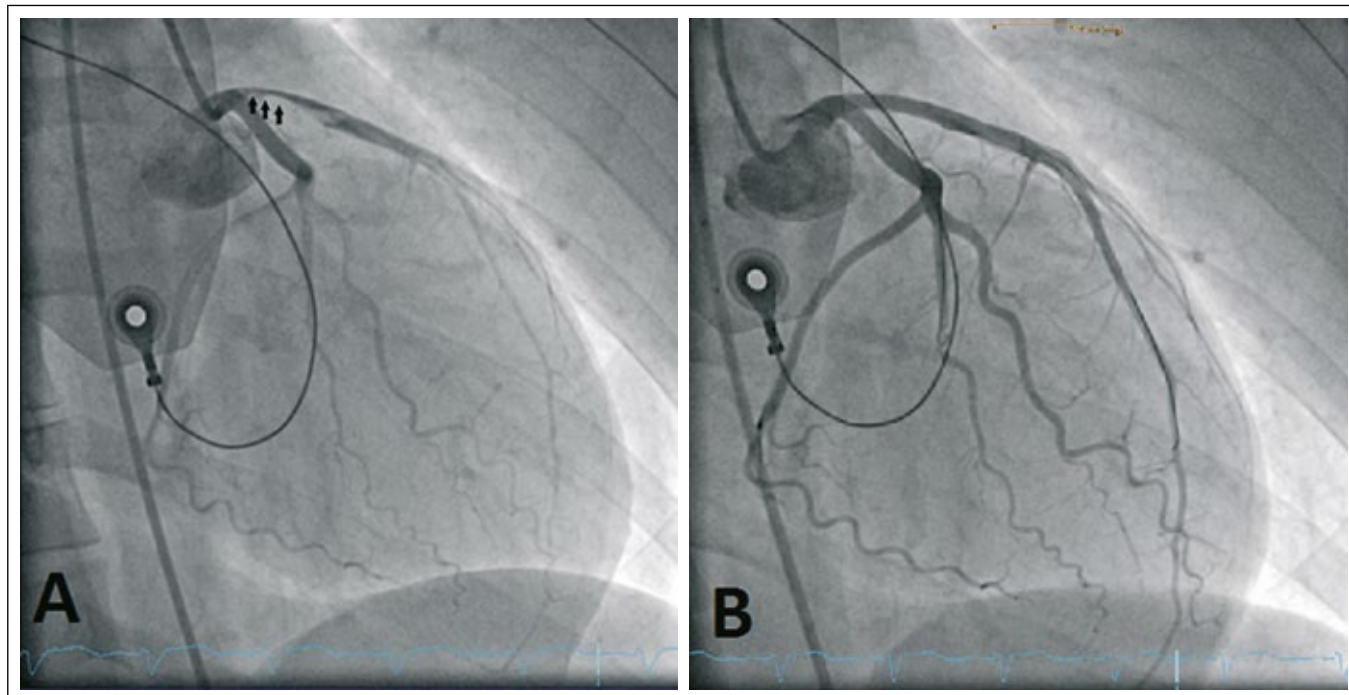


Abbildung 1: Koronarangiographie. Bild (a) zeigt eine thrombotische Läsion (Pfeile) der proximalen LAD mit dem Verdacht einer zugrunde liegenden spontanen Koronardissektion. In Bild (b) ist ersichtlich, dass nach erfolgreicher Thrombusaspiration und Stentimplantation die Flusslimitation zur Gänze behoben ist.

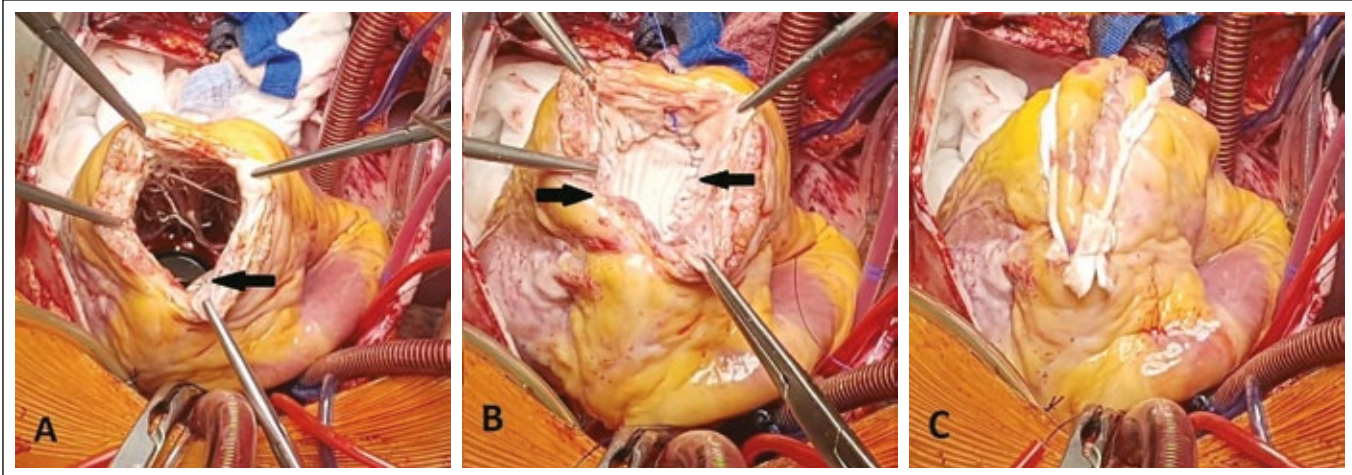


Abbildung 2: DOR-Operation. (a) zeigt die Eröffnung der aneurysmatisch veränderten linksventrikulären Vorderwand. Sichtbar ist auch die mechanische Mitralklappe, welche unmittelbar davor implantiert wurde (Pfeil). In (b) ist der eingenähte Patch (Pfeile) sichtbar, der zur Volumensreduktion des linken Ventrikels maßgeblich ist. (c) zeigt den Verschluss des linken Ventrikels, bei dem der Aneurysmasack über der Reduktionsplastik wieder verschlossen wird.

mende Belastungsdyspnoe (NYHA III) und einen deutlichen Leistungsabfall in den vergangenen Wochen. In der Echokardiographie zeigt sich nun neben der weiterhin hochgradig eingeschränkten LV-Funktion ein ausgedehntes Vorderwandaneurysma. Neu ist zudem eine hochgradige funktionelle Mitralklappeninsuffizienz. In Zusammenschau der Befunde wird interdisziplinär im Heart-Team die Entscheidung zu einem operativen Ersatz der Mitralklappe sowie zur Ventrikelreduktionsplastik (DOR-Operation) getroffen.

Der operative Eingriff gestaltet sich komplikationslos. Für den Mitralklappenersatz wird eine mechanische Mitralklappenprothese verwendet. Bei der DOR-Operation [1] wird die physiologische Geometrie und Größe des linken Ventrikels wiederhergestellt (Abb. 2). Nach Eröffnen des Aneurysmas wird ein elliptoider Patch an der Grenze vom gesunden zum narbigen Myokard innerhalb des linken Ventrikels eingenäht und die Reste des Aneurysmasacks darüber vernäht. Das Ziel der Operation ist es einerseits, durch die Reduktion des linksventrikulären Volumens die Wandspannung und dadurch den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu reduzieren und im Weiteren die kontraktile Performance des Ventrikels zu verbessern. Andererseits soll durch die Wiederherstellung der physiologischen Geometrie die Ventrikelfunktion und damit das Schlagvolumen erhöht werden. Gleichzeitig wird die Dyskinesie des Ventrikelaneurysmas in eine Akinesie verwandelt und dadurch ein unmittelbar positiver Effekt auf die Auswurfleistung erzielt.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich unauffällig. Die Patientin fühlte sich subjektiv wenige Tage danach bereits deutlich leistungsfähiger als zuvor. Die Mitralklappe ist nun dicht und die LV-EF hat sich wenige Tage nach der Operation auf 36 % verbessert. Durch die Umkehr des LV-Remodellings ist von einer weiteren Verbesserung im Langzeitverlauf auszugehen.

■ Diskussion

Die nicht-atherosklerosebedingte, spontane Koronararterien-dissektion („non atherosclerotic spontaneous coronary artery dissection“, NA-SCAD) ist eine seltene Ursache eines Myo-

kardinfarkts. Sie wird als nicht-traumatische, nicht-atherosklerosebedingte und nicht-iatrogen induzierte Separation der arteriellen Wandschichten charakterisiert und betrifft in der großen Mehrzahl der Fälle Frauen jüngeren Alters.

Ein Einriss („tear“) in der Intima oder eine Blutung im Bereich der Vasa Vasorum führt durch das Eindringen von Blut und der Separation der Wandschichten zur Entstehung eines falschen Lumens. Dadurch kann es zur Kompression des wahren Lumens sowie konsekutiv zur Restriktion des koronararteriellen Flusses und zur myokardialen Ischämie bzw. zum Myokardinfarkt kommen. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist weitgehend ungeklärt [2].

Die tatsächliche Inzidenz der NA-SCAD ist ob der hohen Dunkelziffer aufgrund der schwierigen Diagnosestellung nicht bekannt. Es wird vermutet, dass etwa 0,1–0,4 % aller akuten Koronarsyndrome (ACS) auf diese Entität zurückzuführen sind. Bei Frauen < 50 Jahren wird die NA-SCAD allerdings für etwa 25 % aller ACS verantwortlich gemacht. Bei Männern trifft das nur in etwa 10 % der Fälle zu [3, 4].

Als Auslösefaktoren für die NA-SCAD kommen Fibromuskuläre Dyplasie (FMD), postpartaler Status, Multiparität (≥ 4 Geburten), Bindegewbserkrankungen, autoimmun- und systeminflammatorische Erkrankungen und eine hormonelle Therapie in Frage. Auch durch eine temporäre Erhöhung der kardiovaskulären Belastung, wie etwa durch intensives, isometrisches Training, prolongierte Valsalva-Manöver oder durch emotionalen Stress, kann eine NA-SCAD verursacht werden. In Einzelfällen wird auch über einen Zusammenhang mit Kokain- oder Amphetaminabusus berichtet, was zu einer transienten Erhöhung der koronaren Wandspannung führen kann. In etwa 20 % der Fälle kann jedoch keine klare prädisponierende Ursache gefunden werden [5]. Dies trifft auch auf den vorliegenden Fall zu. Es kann diskutiert werden, ob das massive Erbrechen als Symptomatik des STEMI oder aber als auslösendes Valsalva-Manöver für die Koronar-dissektion gesehen werden kann.

Patienten mit einer NA-SCAD werden nicht immer mit typischer ACS-Symptomatik vorstellig. Oft präsentieren sie auch

Synkopen, Dyspnoe oder Übelkeit. Häufig, aber nicht immer, zeigt sich zudem eine ST-Hebung (STEMI). Oftmals wird diese Pathologie aufgrund der fehlenden traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren nicht oder nur verspätet richtig zugeordnet. Daher erscheint es wesentlich, insbesondere bei jüngeren Frauen mit Angina-pectoris-Symptomatik, EKG-Veränderungen und Troponin-Auslenkung differentialdiagnostisch an NA-SCAD zu denken [6].

Eine weitere Limitation stellt die oftmals schwer fassbare Darstellung der Dissektion in der Koronarangiographie dar. Ein sehr häufig auftretendes Missverständnis ist die Tatsache, dass das falsche Lumen in der Angiographie nicht immer klar ersichtlich und abgrenzbar ist. Tatsächlich ist eine solche Darstellung in nur etwa einem Drittel der Fälle möglich [5]. In der Mehrzahl der Fälle ist ein kontrastmittelangereichertes falsches Lumen oder ein intimaler Flap nicht ersichtlich. Verdächtig für das Vorliegen von NA-SCAD sind vornehmlich distale, längerstreckige Stenosen eines Koronargefäßes ohne atherosklerotische Veränderungen an anderen Gefäßen. Das am häufigsten betroffene Gefäß hierbei ist der Ramus interventricularis anterior (LAD). Die Diagnosestellung kann durch die Hilfe von intrakoronarer Bildgebung (IVUS, OCT) weiter abgesichert werden. Alternativ kann bei diagnostischer Unsicherheit auch eine Kontrollangiographie in einem Zeitabstand von etwa 6 Wochen erfolgen, um die spontane angiographische Genese des dissezierten Segments zu evaluieren [2].

Aufgrund der limitierten klinischen Erfahrung mit dieser Erkrankungsentität gibt es jedoch keine klaren Leitlinien, was das therapeutische Management betrifft. Bei Läsionen ohne Flusslimitierung ist in den meisten Fällen ein konservatives Vorgehen angebracht, da die Ergebnisse für die interventionelle Revaskularisation bei NA-SCAD durchwachsen sind [7]. In den meisten Fallberichten und Studien wird ein Management mit einer Langzeit-Aspirintherapie, mit Betablockern, einem Jahr Clopidogrel und Statinen bei Dyslipidämie angewandt.

Aufgrund der oftmals verzögerten Diagnosestellung ist ein ausgedehnter Myokardschaden wie im vorliegenden Fall häufig nicht mehr zu verhindern. Dann bedarf es, wie auch hier beschrieben, des gesamten Armentariums der Herzinsuffizienzchirurgie, um den Patienten eine gute Lebensqualität und/oder Palliation bis hin zu einer Herztransplantation zu ermöglichen.

Bei einer nicht zu vernachlässigenden Anzahl an Patienten kann es jedoch zu einer Befundprogression der NA-SCAD kommen, sodass ein engmaschiges Follow-up unumgänglich ist [8].

Auch was die Prognose nach NA-SCAD anbelangt, gibt es derzeit noch wenige Langzeitdaten. Es wird berichtet, dass eine erneute Dissektion oder schwerwiegende koronare Events bei bis zu 20 % der Patienten im Langzeitverlauf zu beobachten sind [5].

Da bei einem großen Teil der NA-SCAD-Patienten eine FMD zugrunde liegt, welche neben den Koronargefäßen auch andere Gefäße (Nierenarterien, Karotiden, Abdominalgefäße) betreffen kann, wird zudem ein Screening mittels Ganzkörper-CT-Angiographie oder MR-Angiographie empfohlen [9].

Literatur:

1. Dor V, Saab M, Coste P, Kornaszewska M, Montiglio F. Left Ventricular Aneurysm: A New Surgical Approach. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37: 11–19.
2. Al-Hussaini A, Adlam D. Spontaneous coronary artery dissection. *Heart* 2017; [E-pub ahead of print].
3. Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G, Chavanon O, Bouvaist H, Hacini R et al. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2009; 35: 250–4.
4. Saw J, Aymong E, Mancini GBJ, Sedlak T, Starovoytov A, Ricci D. Nonatherosclerotic Coronary Artery Disease in Young Women. *Can J Cardiol* 2014; 30: 814–9.
5. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 645–55.
6. Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, Simari RD, Lerman A, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2012; 126: 579–88.
7. Tweet MS, Eleid MF, Best PJM, Lennon RJ, Lerman A, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 777–86.
8. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a conservative therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 1062–70.
9. Tweet MS, Gulati R, Hayes SN. What Clinicians Should Know About Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 1125–30.

Korrespondenzadresse:

PD DR. Johannes Holfeld
Universitätsklinik für Herzchirurgie
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: johannes.holfeld@i-med.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 105

Bezeichnung des Arzneimittels: Ranexa 375 mg Retardtabletten, Ranexa 500 mg Retardtabletten, Ranexa 750 mg Retardtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin. Liste der sonstigen Bestandteile: Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten: Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), mikrokristalline Zellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid. Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 375 mg-Tablette: Macrogol, Polysorbat 80, Blau Nr. 2/Indigotin-Aluminium-Farblack (E132). Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 500 mg-Tablette: Macrogol, Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette: Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brillantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** 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: 12/2016

EKG-Beispiel: Iatrogene Überdigitalisierung

S. Schwarz

Aus der Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz, Med Campus III

■ Fallbericht

Eine beschwerdefreie 75-jährige Patientin wurde initial zur weiterführenden Anämieabklärung bei positivem Hämoccult-Test an die Notfallaufnahme unseres Hauses zugewiesen. In der neuerlich durchgeführten Blutbildbestimmung bestätigte sich bei einem Hämoglobin von 13,0 g/dl das Vorliegen einer Anämie nicht, bei permanentem Vorhofflimmern und oraler Antikoagulation mit Marcoumar lag der INR-Wert mit 2,0 knapp unter dem therapeutischen Bereich. Aufgrund von auffälligen EKG-Veränderungen im Sinne von ausgeprägten muldenförmigen ST-Strecken-Senkungen in den Ableitungen I, II, III, aVF und V₃₋₆ (Abb. 1) wurde die kardial asymptomatische Patientin an unsere Ambulanz weitergeleitet. Die Medikamentenanamnese ergab eine 2× tägl. verordnete Einnahme von Digimerck® 0,07 mg, in der anschließend durchgeführten Bestimmung des Digitoxin-Spiegels (therapeutischer Bereich 13–25 ng/ml) bestätigte sich mit 52,54 ng/ml die primäre Verdachtsdiagnose einer iatrogenen Überdigitalisierung. Digimerck® wurde pausiert, das EKG in Kopie mitgegeben und EKG-Kontrollen beim betreuenden Hausarzt mit Wiederbeginn von Digimerck® 0,07 mg 1× tägl. nach Rückbildung der ST-Strecken-Veränderungen empfohlen. Die Reversibilität sowohl der ST-Strecken-Veränderungen als auch der

Bradykardieneigung wurde in einem telefonischen Follow-up bestätigt.

■ Diskussion

Die vorliegenden EKG-Veränderungen sind hochsuspekt für das Vorliegen eines Digitalis-Effekts, der aber nicht nur bei einer Überdosierung, sondern auch in therapeutischer Dosierung auftreten kann. Vom Digitalis-Effekt im EKG, der neben der typischen muldenförmigen ST-Strecken-Senkung durch eine Verkürzung der QT-Zeit charakterisiert ist, ist die Digitalis-Intoxikation zu unterscheiden, die sich durch systemische Nebenwirkungen, Reizleitungsstörungen und Arrhythmien manifestiert.

Häufige systemische Nebenwirkungen sind gastrointestinaler (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Beschwerden, Durchfall) oder unspezifischer Natur (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlaflosigkeit), gelegentlich sind Veränderungen des Farbsehens, Muskelschwäche, Gynäkomastie und psychische Veränderungen beschrieben. Sehr häufig betreffen Nebenwirkungen das Herz selbst und können durch erhöhte Automatizität und Überleitungsstörungen lebensbedrohliche Rhythmusstörungen zur Folge haben. Für

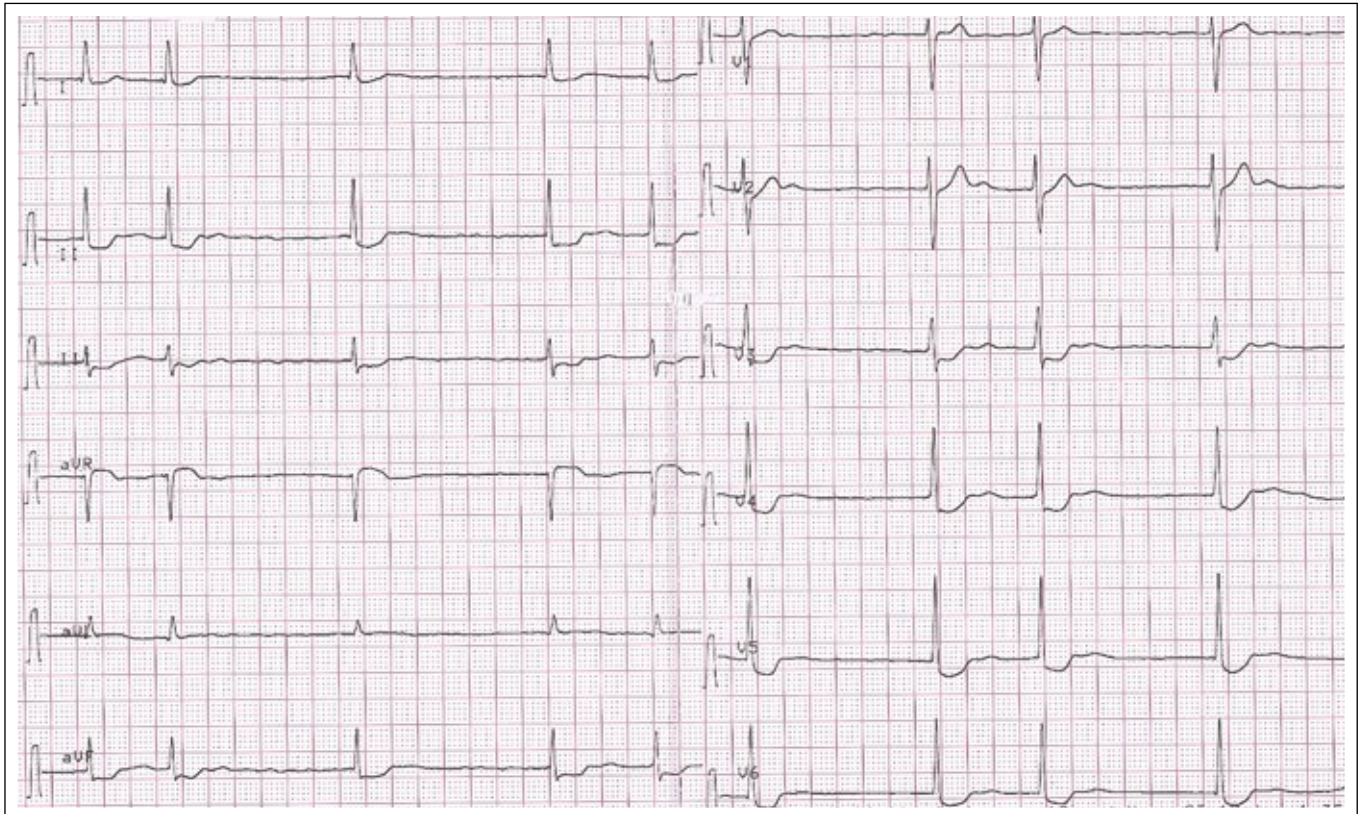


Abbildung 1: Bradykardes Vorhofflimmern, f = 53/min, Indifferenztyp, Digitalis-Effekt mit muldenförmigen ST-Strecken-Senkungen in den Ableitungen I, II, III, aVF und V₃₋₆.

solche Fälle ist ein spezifisches Antidot (Digitalis-Antidot BM®) verfügbar.

Prinzipiell ist in Abhängigkeit von Alter und Körpergewicht eine 1× tägl. Gabe von Digimerck® empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis liegt zwischen 0,05 und 0,1 mg. Es stehen Dosierungen von 0,07 mg und 0,1 mg zur Verfügung, wobei letztere eine Teilungsrille besitzt und somit auch mit 0,05 mg dosiert werden kann. Die häufig beobachtete Praxis einer intermittierenden Einnahmepause, beispielsweise am Wochenende, ist der bekannterweise geringen therapeutischen Breite geschuldet und kann für spezielle Patientengruppen, für die ein erhöhtes Intoxikations-Risiko bekannt ist (Betagte, Frauen), sinnvoll sein [1, 2]. Alternativ hierzu wäre auch die aus eigener Beobachtung jedoch kaum praktizierte tägliche Dosierung mit 0,05 mg eine geeignete Option. Aufgrund der überwiegenden Metabolisierung ist Digitoxin® das Digitalis-

Präparat der Wahl bei eingeschränkter Nierenfunktion, eine diesbezügliche Dosisanpassung muss laut Fachinformation erst ab einer GFR < 10 ml/min bedacht werden.

Literatur:

1. Bohmer T, Røseth A. Prolonged digitoxin half-life in very elderly patients. *Age Ageing* 1998; 27: 222–4.
2. Aarnoudse AL, Dieleman JP, Stricker BH. Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. *Drug Saf* 2007; 30: 431–6.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Stefan Schwarz

Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

Kepler Universitätsklinikum Linz, Med Campus III

(Vorstand: Prim. Priv. Doz. Dr. Clemens Steinwender)

A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9

E-Mail: stefan.schwarz@kepleruniklinikum.at

Erratum: AV-Block II Beispiel

Im letzten EKG-Beispiel (J Kardiol 3-4/2017, Seite 54) hat sich ein Fehler eingeschlichen: Die Bewertung des Beispiels als Mobitz AV-Block II mit wechselnder Koppelung ist hier nicht zutreffend, da sich eine progressive Leitungsverzögerung um 0,04 s bei den PQ-Intervallen zeigt. Außerdem ist die letzte PQ-Zeit vor dem Ausfall länger (0,36 s) als nach dem Ausfall (0,28). Somit ergibt sich natürlich korrekterweise eine Wenckebachperiodik im AV-Block II.

Die Wenckebachperiodik als Problematik des AV-Knotens ist prognostisch günstiger als die des Mobitz, was die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation betrifft. Dagegen liegen die Mobitz-Blockierungen infrahissär und gehen häufiger in einen AV-Block III über. Die Überleitungszeiten sind dabei, außer bei der Blockierung, identisch.

EKG-Beispiel: AV-Block II Typ Wenckebach

T. Michalski

Aus dem Orthomedplus-Zentrum Salzburg

Bei diesem 64-jährigen Patienten besteht ein AV-Block II Typ Wenckebach (Abb. 1). Es zeigt sich eine progressive Leitungsverzögerung um 0,04 s bei den PQ-Intervallen. Außerdem ist die letzte PQ-Zeit vor dem Ausfall länger (0,36 s) als nach dem Ausfall (0,24 s). Wegen der Hypertonie wurde ursprünglich Metoprolol verordnet. Da der Patient nun Synkopen und diese Blockierung aufwies, wurde der Betablocker verständlicherweise abgesetzt. Die AV-Blockierung blieb trotzdem bestehen. In der Literatur werden medikamenteninduzierte höhergradige AV-Blockierungen in der Hälfte des Kollektivs als reversibel beschrieben [1]. Betablocker gefolgt von Digitalis bilden die häufigste ursächliche Substanzgruppe. Die Wenckebachperiodik als Problematik des AV-Knotens ist prognostisch günstiger als die des Mobitz, was die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation betrifft. Dagegen liegen die Mobitz-Blockierungen infrahissär und gehen häufiger in einen AV-Block III über.

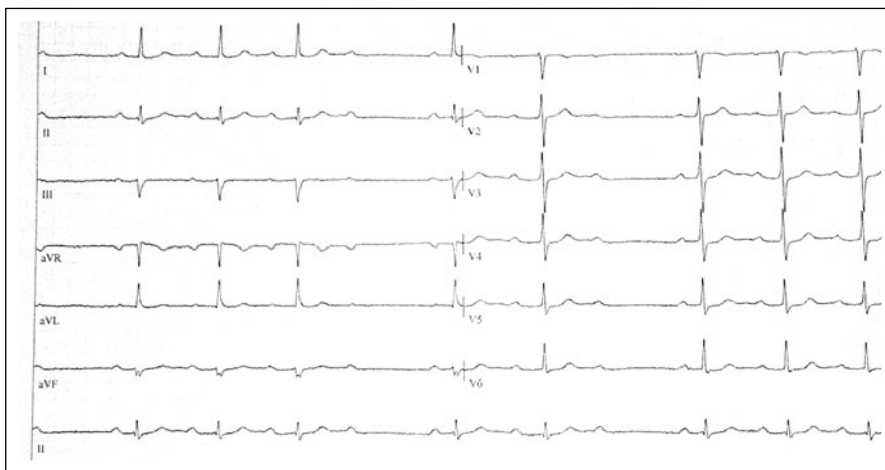


Abbildung 1: Intermittierende AV-Blockierungen 2. Grades, Typ Wenckebach

Literatur:

1. Osmonov D, et al. Management of patients with drug-induced atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35: 804–10.

Korrespondenzadresse:

Dr. Thomas Michalski

Orthomedplus Zentrum für Orthopädie und Medizin

A-5020 Salzburg, Rainerstraße 9

E-Mail: t.michalski@orthomedplus.at

Kongressbericht: Hyperlipidämie und Lipidsenkung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen*

P. M. Haller

Aus der 3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivstation, Wilhelminenspital, Wien

Die Lipidsenkung ist wesentlicher Bestandteil in der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Ihre wesentlichen Aspekte, die aktuelle Datenlage sowie neue und alternative Therapiemöglichkeiten wurden im Rahmen der Kardiologischen Fortbildungsseminare am Schloss Wilhelminenberg, Wien (Organisation: **Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber** und **Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel**) am 8. Oktober 2016 von nationalen und internationalen Experten diskutiert.

■ Familiäre Hypercholesterinämie (FH) in Österreich

Die FH ist eine in Österreich weit unterdiagnostizierte Erkrankung, die ein immenses kardiovaskuläres Risiko mit sich bringt. **Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber**, Salzburg, zufolge sind ca. 32.000 Personen in Österreich betroffen, die Zahl der Diagnostizierten beläuft sich jedoch auf < 3000. Im Rahmen einer Mutation des Low-Density-Lipoprotein-(LDL-) Rezeptors, dem häufigsten Auslöser einer FH, haben Patienten ein 5-fach höheres Risiko für Myokardinfarkte. In der Praxis können die Kriterien des Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (Tab. 1) dazu dienen, Patienten mit einer potenziellen heterozygoten FH einer genetischen Analyse zuzuführen und eine adäquate Therapie einzuleiten. Homozygote Fälle werden aufgrund des sehr frühen Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen schon sehr bald im Kindesalter entdeckt. Wird ein Patient erfolgreich identifiziert, so ist eine umfangreiche Aufklärung und, nach Zustimmung des Patienten, eine Testung der Angehörigen ersten Grades erforderlich (Kaskadenscreening). In Österreich wird aktuell an einem nationalen FH-Register unter der Leitung von **Univ.-Prof. Dr. Hans Dieplinger** und **Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber** gearbeitet, um betroffene Personen besser zu diagnostizieren und zu therapieren.

■ „Invest in your arteries“

Das beste Mittel bleibt natürlich die erfolgreiche Prävention einer Hyperlipidämie. **Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching**, Wien, bekräftigt den ernährungstherapeutischen Ansatz, nicht mehr als 30 % des täglichen Kalorienbedarfs in Form von Fett zu sich zu nehmen. Unter dem Titel „Invest in your arteries“ forderte **Univ.-Prof. Dr. John Deanfield**, London, eine personalisierte Strategie zur Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen und stellte den „JBS3 Lifetime Risk Calculator“ (www.jbs3risk.com) vor. Mit ihm erhält man ein frei zugängliches Werkzeug zur Beurteilung der individuellen Wahrscheinlich-

keit für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen in Bezug auf die zu erwartende Lebensspanne und unter Berücksichtigung von Risikofaktoren und Laborparametern. Prof. Deanfield bekräftigte auch, dass eine mögliche Therapie von bestehenden Risikofaktoren so früh wie möglich beginnen sollte, idealerweise noch vor dem Entstehen von arteriosklerotischen Plaques. Diese sind in den Koronargefäßen bereits bei vielen Personen in sehr jungen Lebensabschnitten (20–39 Jahre) durch invasive Bildgebungen nachweisbar (z. B. intravaskulärer Ultraschall). In diesem Stadium sind Personen allerdings in der Regel noch symptomlos. Sind mehrere Risikofaktoren vorhanden, potenziert sich das Risiko. Erhöhte systolische Blutdruckwerte und LDL-C-Werte sind als unabhängige und synergistisch wirkende Risikofaktoren anerkannt. Erwähnenswert ist außerdem eine positive Korrelation zwischen dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Entstehen einer Demenz im Alter.

■ Hemmung der Cholesterinsynthese

Statine sind nach wie vor die erste Wahl zur Senkung des LDL-C. In zahlreichen Studien wurden eine Reduktion kar-

Tabelle 1: Dutch-Lipid-Clinic-Network- (DLCN-)Kriterien zur Diagnose einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie bei Erwachsenen; *Männer < 55, Frauen < 60 Jahre. Übersetzung aus [Nordestgaard BG, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Eur Heart J 2016; 34: 3478–90]. ©The Authors; open access, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>

Verwandter ersten Grades mit juveniler KHK*	1
Verwandter ersten Grades mit LDL-C Werten > 95. Perzentile (korrigiert für Alter und Geschlecht im jeweiligen Land)	1
Verwandter ersten Grades mit Xanthoma oder Arcus senilis	2
Kinder < 18 Jahren mit LDL-C-Werten > 95. Perzentile (korrigiert für Alter und Geschlecht im jeweiligen Land)	2
Patient mit juveniler KHK*	2
Patient mit juveniler zerebraler oder peripherer Verschlusskrankheit	1
Xanthoma	6
Arcus senilis < 45 Jahren	4
Cholesterinwerte: > 325 mg/dL = 8 Punkte; 251–325 mg/dL = 5 Punkte; 191–250 mg/dL = 3 Punkte; 155–190 mg/dL = 1 Punkt	
Mutation im LDL-Rezeptor, APOB-, oder PCSK-9-Gen	8
Definitive FH bei > 8 Punkten, wahrscheinliche FH bei 6–8 Punkten	
Mögliche FH bei 3–5 Punkten, FH unwahrscheinlich < 3 Punkten	
Bei > 5 Punkten ist eine genetische Analyse empfohlen und bei Finden einer Mutation ebenso die Testung der Verwandten ersten Grades	

*Quelle: Hyperlipidämie und Lipidsenkung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 8. Oktober 2016, Schloss Wilhelminenberg, Wien

Tabelle 2: Modulierbare Faktoren der Therapieadhärenz.
© A. Vonbank. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung.

Krankheitsbezogene Adhärenz	Identifikation und Behandlung von beeinflussenden Komorbiditäten (z. B. Depression)
Therapiebezogene Adhärenz	Auswahl adäquater Darreichungsform, Verpackung, Reduktion täglicher Einnahmezeitpunkte, Verbesserung des Nebenwirkungsprofils
Patientenbezogene Adhärenz	Patientenschulung, Beratung, Erinnerungen (z. B. Alarme, Kalender, Briefe, Prospekte, Anrufe)
Sozioökonomische Faktoren	Soziale Unterstützung (Verwandte, Selbsthilfegruppen), Senkung des Preises bzw. der Zuzahlung für Medikamente

kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Senkung des LDL-C gezeigt. Dennoch profitieren viele Patienten nicht von der protektiven Statinwirkung, da die Adhärenz (siehe auch Tab. 2) zu einer Statintherapie äußerst niedrig ist, wie **Dr. Alexander Vonbank**, Feldkirch, präsentierte (25 % in der Primärprävention sowie 36 % in der Sekundärprävention). Mitunter ein Grund für fehlende Therapieadhärenz sind Nebenwirkungen: Am häufigsten treten Myalgien und Myopathien (vornehmlich in den Oberarmen und Oberschenkeln) sowie erhöhte Leberfunktionsparameter (6/1000 Patienten) auf. Letztere lassen sich aber keiner organischen Lebererkrankung zuordnen. Schwere Nebenwirkungen wie eine Rhabdomyolyse (0,05 %) sind äußerst selten. **Dr. Alexander Vonbank**, Feldkirch, bekräftigte, dass Statine generell gut vertragen werden und die Statinnebenwirkungen im täglichen Alltag meistens überdiagnostiziert sind. Selbst in den verblindeten, randomisierten klinischen Studien traten innerhalb der Placebo-Gruppen, die gar kein Statin bekommen hatten, bei bis zu 27 % der Teilnehmer Muskelbeschwerden auf. Das unter Statinen erhöhte Risiko zur Entwicklung eines Diabetes mellitus dürfte nur auf Patienten zutreffen, die selbst ein erhöhtes Risiko zur Diabetes-Entstehung aufweisen. Bei diesen Patienten steigt zwar durch Statingabe die Inzidenz einer Diabetes-Erkrankung minimal an (vermutlich durch eine frühere Erkennung/ein früheres Auftreten des Diabetes), der klinische Vorteil durch die Statintherapie hinsichtlich der Verminderung von kardiovaskulären Ereignissen bleibt aber erhalten (pro neu aufgetretenem Diabetes-Fall werden 5,4 schwere kardiovaskuläre Ereignisse verhindert). Wie zahlreiche Vortragende bekräftigten, ist eine von Beginn an hoch dosierte Statintherapie in der Sekundärprophylaxe nach akuten kardiovaskulären Ereignissen essentiell (kein Hochtitrieren). In einer rezenten Meta-Analyse, erschienen im Top-Fachjournal *The Lancet*, ist deutlich erkennbar, dass eine LDL-C-Senkung durch Statine sowohl in der Sekundär- als auch Primärprävention kardiovaskuläre Ereignisse verhindert. Dieser Effekt ist linear, das heißt für jede weitere Senkung wird auch die Anzahl der Ereignisse gesenkt. Als Beispiel: senkt man das LDL-C um 77 mg/dL mithilfe eines hoch effektiven Statins für 5 Jahre bei 10.000 Patienten, verhindert man bei 1000 Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse in der Sekundärprophylaxe oder 500 Ereignisse in der Primärprophylaxe. Ein eventueller Schaden durch eine zu forcierte Senkung des LDL-C konnte bis jetzt in keiner einzigen Studie nachgewiesen werden, es gilt das Prinzip „the lower the better“.

Da bis zu 30 % des im Blut erfassbaren LDL-C durch Absorption aus dem Darm generiert wird, kann eine Hemmung der Lipidabsorption mittels Ezetimib zu einer zusätzlichen LDL-C-Senkung beitragen. **Dr. Andreas Leiherer**, Feldkirch, fasste die wesentlichen Aspekte dieser Therapieoption zusammen.

■ Neue Therapiemöglichkeiten – PCSK9-Hemmung

Seit Juli 2016 steht in Österreich eine vollkommen neue Medikamentengruppe zur Senkung des LDL-C in der gelben Box zur Verfügung. Diese Präparate beruhen auf der subkutanen Applikation eines monoklonalen Antikörpers, welcher die Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK-9) hemmt. Dieses Protein ist für den Abbau des LDL-C-Rezeptors in der Leber verantwortlich. Wird es gehemmt, werden mehr Rezeptoren an den Zellmembranen der Leberzelle exprimiert und kann folglich mehr LDL-C aus dem Blut in die Zelle verschoben werden, wie **Univ.-Doz. Dr. Christoph Säly**, Feldkirch, ausführlich erklärte. **Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel**, Feldkirch, und **Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber**, Wien, stellten die Datenlage zu den beiden derzeit verfügbaren Präparaten, Evolocumab (Repatha®) und Alirocumab (Praluent®), ausführlich vor.

Alirocumab wurde im Rahmen der ODYSSEY-Studien bereits bei > 23.500 Patienten getestet und konnte im Vergleich stets LDL-C- und Lipoprotein(a)-Werte senken, wodurch signifikant mehr Patienten den vorgegebenen Zielwert erreichten. Dabei unterschied sich das Nebenwirkungsprofil kaum zur Placebo-Gruppe (Alirocumab: 1,7 % GPT-Erhöhung, 2,5 % lokale Hautreaktionen; Placebo-Gruppe: 1,2 % Glukosestoffwechselstörung). In einer *Posthoc*-Meta-Analyse der vorhandenen Daten zeigte sich auch eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse unter PCSK9-Hemmung. Endgültigen Aufschluss über den Einfluss von Alirocumab auf klinische Endpunkte wird die aktuell noch laufende „ODYSSEY Outcomes“-Studie liefern, die 18.000 Patienten rekrutierte.

In den OSLER-I- und -II-Studien zeigte Evolocumab einen additiven Effekt auf die Senkung des LDL-C im Vergleich zur „Standard-of-Care“-Therapie. In einer zusammenfassenden Analyse dieser Studien mit 4465 Patienten fand sich für den kombinierten Endpunkt bestehend aus Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris oder akuter Herzinsuffizienz, koronare Revaskularisation, Schlaganfall und TIA eine Reduktion des relativen Risikos um 53 %. Die prospektive, randomisierte und doppelt-verblindete FOURIER-Studie testet Evolocumab als Zusatz zu einer bestehenden lipidsenkenden Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib und untersucht gezielt klinische Endpunkte. Die rezent beendete GLAGOV-Studie (diese wurde am AHA 2016 [12.–16. November 2016 New Orleans, USA] erstmals vorgestellt) scheint ferner auf eine signifikante Senkung des Plaquevolumens unter PCSK9-Inhibition mit Evolocumab hinzuweisen.

■ Was ist in der pharmakologischen Pipeline?

Univ.-Prof. Dr. Slatko Fras, Ljubljana, präsentierte eine Übersicht über mögliche zukünftige lipidsenkende Therapie-

Tabelle 3: Auszug aus den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Therapie einer Hypercholesterinämie. Erstellt nach Daten aus [Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37: 2999–3058].

Patienten mit sehr hohem Risiko* sollten ein Ziel-LDL-C von < 70 mg/dl erreichen oder mind. um 50 % halbieren, wenn der Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl liegt.	I	B
Patienten mit hohem Risiko* sollten ein Ziel-LDL-C von < 100 mg/dl erreichen oder mind. 50 % halbieren, wenn der Ausgangswert zwischen 100 und 200 mg/dl liegt.	I	B
Patienten mit niedrigem oder moderaten Risiko sollen ein Ziel-LDL-C von < 115 mg/dl erreichen.	IIa	C
Statine sollten bis zur höchst möglichen tolerierten bzw. empfohlenen Dosis titriert werden, um das LDL-C-Ziel zu erreichen.	I	A
Bei Statin-Intoleranz soll Ezetimib oder ein Gallen-Säure-Sequester (auch in Kombination) verwendet werden.	IIa	C
Wird das LDL-C-Ziel nicht erreicht, soll eine Kombination mit Cholesterin-Aufnahmehemmern erfolgen.	IIa	B
Wird das LDL-C-Ziel nicht erreicht, soll eine Kombination mit Gallen-Säure-Sequester erfolgen.	IIb	C
Bei Patienten mit sehr hohem Risiko und persistierenden hohen LDL-C-Werten trotz adäquater Therapie unter maximal tolerierter Dosis und in Kombination mit Ezetimib, bzw. bei Patienten mit Statin-Intoleranz, kann ein PCSK-9-Hemmer verwendet werden.	IIb	C

I, IIa, IIb: Klasse der Empfehlung; A, B, C: Level der Evidenz; *: errechnet mit den Risikostratifikations-Tafeln der ESC-Leitlinien

tika. Ein vollkommen neues Therapiekonzept stellen die sogenannten „anti-sense“-Oligonukleotide dar. Sie binden Teile der „messenger-RNA“ und verhindern so die Expression/Produktion des kodierten Proteins. Auf diesem Prinzip beruht beispielsweise Mipomersen, welches dosisabhängig die Bildung von Apo-B-100 und damit den Aufbau von LDL-C reduziert. Ein weiterer möglicher Angriffspunkt ist das „microsomal triglyceride transfer protein“. Dieses ist zur Bildung der unterschiedlichen Cholesterinpartikel in der Leber und im Darm essentiell. Eine Hemmung dieses Proteins mit „Lomitapide“ resultiert in einer reduzierten Produktion von „very low density lipoprotein“, LDL-C und Lipoprotein(a) (Lp[a]). Eine Hemmung von PCSK-9 kann außerdem durch Anti-PCSK-9-„Impfungen“ erzielt werden. Dieses Prinzip wird aktuell in vorklinischen Untersuchungen getestet und erzielte bei einem sehr geringen Nebenwirkungsprofil äußerst gute Ergebnisse (Triglyzeride –30 %, LDL-C bis zu –50 %), welche nach dreimaliger Immunisierung außerdem bis zu einem Jahr anhielten.

■ Alternative Methoden zur Lipidsenkung

Neben den oben erwähnten Therapieoptionen, die man teilweise auch als Nahrungsergänzungsmittel erhält (siehe unten), präsentierte **Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching**, Wien, auch alternative Methoden, das LDL-C zu senken. Unter ihnen finden sich beispielsweise Phytosterine, Omega-3-Fettsäuren, Roter Reis oder Berberin. Phytosterine reduzieren die Aufnahme des LDL-C im Darm und reduzieren bei großer individueller Variabilität das LDL-C um bis zu 10 %. Prospektive Studien brachten allerdings keine Evidenz. Omega-3-Fettsäuren müssen in sehr hohen Mengen zugeführt werden und senken ausschließlich die Triglyzeride. Die Zufuhr als Arzneimittel ist teuer und auch in prospektiven Studien findet sich kein Vorteil von einer zusätzlichen Zufuhr. Roter Reis enthält Monacolin K, welches durch Fermentation von Reis mit der Hefe *Monascus purpureus* entsteht. Monacolin K ist ident zum Statin Lovastatin und in Österreich als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich. Berberin erhöht die Synthese von LDL-C-Rezeptoren und senkt die Produktion von Triglyzeriden. Das Kombinationspräparat ArmoLIPID PLUS (beinhaltet unter anderem Roten Reis und Berberin) wurden in randomisierten und kontrollierten Studien bereits getestet. Sowohl als Einzel-

therapie (–13 % LDL-C verglichen mit einer Diät), als Zusatz zu einer bestehenden Therapie und auch im Vergleich zu Ezetimib konnte eine signifikante Reduktion des LDL-C als auch der Triglyzeridwerte erzielt werden. Klinische Endpunkte wurden bis jetzt allerdings nicht prospektiv untersucht.

■ Lp(a) als Biomarker für hohes kardiovaskuläres Risiko

Bestehend aus Apolipoprotein(a) und Apolipoprotein B-100 besitzt Lp(a) große Ähnlichkeit zum LDL-C. Zahlreiche Studien zeigen, dass die Serumkonzentration von Lp(a) unabhängig von anderen Lipidbestandteilen mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen sowie dem plötzlichen Herztod korreliert, wie **Prof. em. Dr. Dr. h. c. Walter F. Riesen**, Dissenhofen, präsentierte. Hohe Serumspiegel sind somit als Risikofaktor anerkannt. Dieses Risiko kann trotz einer etablierten und erfolgreichen Statintherapie, wenn also der Zielwert erreicht ist, bestehen. Die unterschiedliche Größe der Partikel zwischen unterschiedlichen Individuen erschwerte eine exakte Bestimmung, allerdings wurde dieses technische Problem mittlerweile gelöst. Niacin (als Lipidsenker nicht mehr empfohlen) und PCSK-9-Hemmer können Lp(a)-Spiegel jeweils um ca. 25 % und 30 % senken. In Zukunft könnte aber auch eine spezifische Therapie, beruhend auf „anti-sense“-Oligonukleotiden (siehe oben), zur Verfügung stehen (Senkung um ca. 80 %). Eine Messung ist in folgenden Situationen sinnvoll: Personen mit 1.) intermediärem oder hohem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten, 2.) juvenile koronare Herzkrankheit, 3.) familiärer Hypercholesterinämie, 4.) Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Krankheiten und/oder erhöhtem Lp(a), 5.) wiederkehrenden, kardiovaskulären Ereignissen trotz Statintherapie, sowie 6.) $\geq 3\%$ 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Krankheit gemäß ESC-Leitlinien.

■ Aktuelle Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)

Österreich wurde im Rahmen der rezenten Leitlinienänderung in jene Liste an Ländern aufgenommen, welche eine stark reduzierte kardiovaskuläre Mortalitätsrate im Vergleich zu einem historischen Kollektiv und im Vergleich zu anderen west-

lichen Staaten aufweisen. **Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel** präsentierte die aktuellen Leitlinien mit praktischen Beispielen. Ein kurzer Auszug ist in Tabelle 3 ersichtlich.

Insgesamt zeichnete sich die Veranstaltung durch die hohe Qualität der Vorträge und die offenen Diskussionen aus, die sichtlich sehr gut vom Publikum angenommen wurden. Die Behandlung sämtlicher bekannter Risikofaktoren bleibt die erfolgreichste Strategie, um kardiovaskuläre Ereignisse zu vermeiden. Haben diese bereits stattgefunden, ist eine hochdosierte Lipidsenkung essentiell, um weitere Ereignisse zu verhindern. Durch die neu entwickelten Pharmaka gelingt die

Lipidsenkung vor allem auch bei Hochrisikopatienten, um in Zukunft adäquate Lipidwerte zu erreichen.

Literatur: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Dr. Paul M. Haller

Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research

3. Med. Abteilung mit Kardiologie, Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: paul.haller@cardio.lbg.ac.at

Lösungen der Fragen von Seite 91:

1b, 2c, 3b, 4d

Fachkurzinformation zum Text und Inserat auf Seite 137

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

▼ 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.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F – 75008 Paris, Frankreich. **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich. **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX14. **Stand der Information:** November 2016.

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



WORKSHOP

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

DER AG HERZINSUFFIZIENZ DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



Diagnostik in der Herzinsuffizienz

OA Dr. Andreas Winter
(Barmherzige Schwestern Linz)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger
(AKH Wien)

anhand aktueller Fallbeispiele

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl
(Universitätsklinikum St. Pölten)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann
(AKH Wien)

9.00–13.00 Uhr

Sa 21. Oktober 2017
C3 Convention Center in Wien



ANMELDUNG: medCongress, Gabriele Rech, 2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1
Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99, www.medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos. Anmeldung per Mail an office@medcongress.at **unbedingt erforderlich.**
Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.

Kongressbericht: Entresto® (Sacubitril/Valsartan): Eckpfeiler der Herzinsuffizienztherapie*

S. Fisch

Die PARADIGM-HF-Studie wurde nach einer Dauer von 27 Monaten abgebrochen, weil die getestete Substanz hochsignifikant besser wirksam war als die bislang beste verfügbare Therapie der Herzinsuffizienz [1]. Die Ergebnisse von PARADIGM-HF führten zur Zulassung von Entresto® (Sacubitril/Valsartan) als erstem Vertreter der neuen Substanzklasse der Angiotensinrezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI) zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion.

■ 2016 ESC-Guidelines: Klasse-I-Empfehlung

Seit einem Jahr wird Entresto® in dieser Indikation in der klinischen Praxis eingesetzt. Anlässlich des 19. Innsbrucker Kardiologiekongresses (2.–4. März 2017) berichteten namhafte Expertinnen und Experten über ihre Praxiserfahrungen mit der innovativen Substanz, die bereits in den 2016 aktualisierten Heart-Failure-Guidelines der European Society of Cardiology empfohlen worden war [2] (Abb.1).

Prim. PD Dr. Matthias Frick, Leiter der Abteilung für Innere Medizin I am Akademischen Lehrkrankenhaus Feldkirch, berichtete über einen 57-jährigen Patienten, der sich im November 2015 an der Abteilung mit einem respiratorischen Infekt mit produktivem Husten, zunehmender Schwäche und Belastungsdyspnoe vorgestellt hatte. „Bis auf eine arterielle Hypertonie, die mit 20 mg Olmesartan tägl. behandelt wurde, wies der Patient keine Vorerkrankungen auf“, berichtete PD Dr. Frick in seinem Vortrag.

Im Herzecho zeigte sich eine deutlich reduzierte Pumpfunktion. Der NTproBNP-Wert lag bei 5809 pg/ml, darüber hinaus waren die Laborwerte unauffällig. Im MRT zeigten sich deutliche Zeichen einer Myokarditis mit

hochgradig eingeschränkter Ventrikelfunktion sowie septales und anterolaterales/inferolaterales IgE-Zeichen mit pathologischer Ödemratio. Ebenso wurden beidseitig Pleuraergüsse detektiert, ein Perikarderguss lag nicht vor. „Die Koronarangiographie ergab eine diffuse Koronarsklerose ohne Stenose“, so PD Dr. Frick weiter. Eine endomyokardiale Herzmuskel-Biopsie (EMB) zeigte allerdings keine Entzündungszellen als Hinweis auf eine Myokarditis.

„Als der Patient aus dem Krankenhaus entlassen wurde, war das Herzecho unverändert, der NTproBNP-Wert hatte sich von einem Wert von 5809 pg/ml auf 2689 pg/ml verringert“, fasste PD Dr. Frick zusammen. Seine Medikation umfasste Olmesartan 40 mg (1-0-0), Bisoprolol 5 mg (1-0-1/2), Torasemid 10 mg (1-1-0) sowie Spironolacton 50 mg (1-0-0). Die Entlassungsdiagnose lautete klinisch kompensierte NYHA-II-Herzinsuffizienz bei einem Blutdruck von 120/80 mmHg.

■ „Idealer Kandidat“ für Entresto®

Im Februar 2016 kam der Patient zur Kontrolluntersuchung. Mittlerweile nahm er die Maximaldosis Betablocker. „Die Herzinsuffizienz und der Blutdruck waren unverändert, das NTproBNP lag bei 2262 pg/ml, die Ejektionsfraktion im Echo bei 30 %. Die ESC-Guidelines für die Diagnose und die Behandlung der akuten und der chronischen Herzinsuffizienz zeigen klar auf, dass der Patient der ‚klassische‘ Patient für eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan ist“, stellte PD Dr. Frick klar. „Dort heißt es für die HFrEF: Symptoms and Signs sowie eine LVEF < 35 %“ [2]#. Dazu kommt

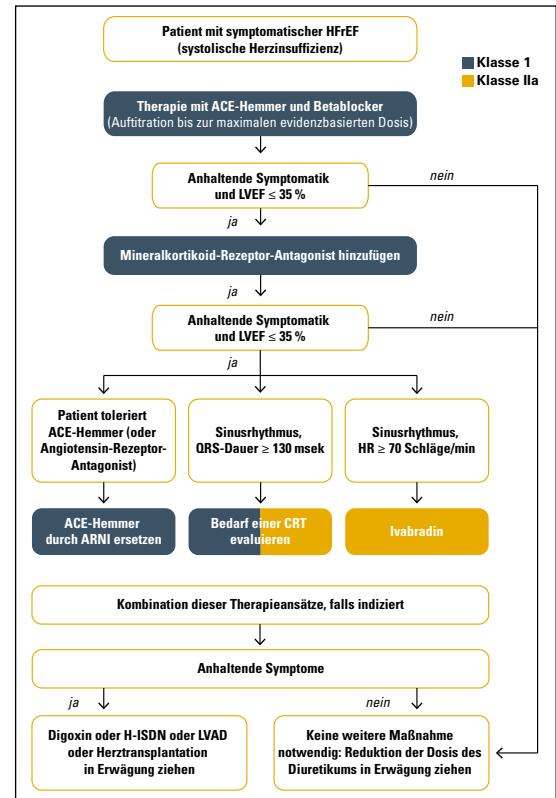


Abbildung 1: Therapeutischer Algorithmus. Mod. nach [2] © Novartis

ein BNP- bzw. NTproBNP-Wert von > 150 pg/ml oder > 100 pg/ml bei HI-bedingter Hospitalisierung.

Die Therapie mit Entresto® wurde bewilligt und von 49/51 mg auf 97/103 mg auftitriert. „Bei der Kontrolluntersuchung im November 2016 zeigte sich der Patient von kardialer Seite beschwerdefrei“, resümierte PD Dr. Frick. „Das EKG war unauffällig, der Blutdruck lag bei 115/70 mmHg und der NTproBNP-Wert bei 329 pg/dl.“

Conclusio

Zusammenfassend hielt PD Dr. Frick fest: „Entresto® ist ein wichtiger Eckpfeiler in der Behandlung der HFrEF geworden.“ Als idealen Kandidaten für eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan beschrieb PD Dr. Frick den stabilen, symptomatischen Patienten mit HFrEF, bereits optimierter neurohumoraler Therapie und einem Blutdruck von > 100 mmHg.

* Quelle: Novartis-Lunchsymposium im Rahmen des 19. Tiroler Kardiologiekongresses, 2.–4. März 2017, Innsbruck

#Das Einschlusskriterium Auswurfraction wurde in einer Prüfplanänderung auf < 35 % gesetzt.

■ Entresto® zur Behandlung des multimorbiden Patienten

Den Stellenwert von Sacubitril/Valsartan für den multimorbiden Patienten mit Herzinsuffizienz beleuchtete Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Ulrike Horn, Leiterin der Abteilung für Innere Medizin am Landeskrankenhaus Villach. Sie stellte einen 66-jährigen Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie bei Vorliegen einer KHK II vor. „Der Patient war wegen Vorhofflimmern antikoaguliert und trägt ein ICD/CRT“, stellte Prof. Dr. Horn den Patienten vor. Weiters wies der Patient eine Niereninsuffizienz im Stadium 3a auf, litt unter insulinpflichtigem Diabetes mellitus Typ 2 sowie einem Schlafapnoesyndrom mit Übergang in Cheyne-Stokes-Atmung, an arterieller Hypertonie, einer Fettstoffwechselstörung, dem Restless-Legs-Syndrom, einer Hyperthyreose und einer Depression.

Der Patient hatte sich im Juli 2016 mit kardiorenalem Syndrom in der Ambulanz vorgestellt, er wies eine dekompensierte NYHA-IV-Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von 20 % auf. Die glomeruläre Filtrationsrate betrug 27,5 ml/min, der Patient wog rund 100 kg mit Vorliegen eines Aszites. Der NTproBNP-Wert lag bei 1747 pg/ml.

„Wir haben als erstes die Medikation umgestellt“, berichtete Prof. Dr. Horn. „Nach einer Auswaschphase von Ramipril wurde der Patient auf Entresto® eingestellt.“ Innerhalb von 5 Monaten konnte die Dosis auf 97/103 mg auftitriert werden. „Bei einer Kontrolle Ende Jänner 2017 waren keine wesentlichen Ödeme und kein Aszites mehr vorhanden“, fasste Prof. Dr. Horn zusammen: „Der Patient wog 93 kg, die Herzinsuffizienz war stabil auf NYHA II, die Niere

hatte sich wieder stabilisiert, der Blutdruck lag bei 115/70 mmHg und die Ejektionsfraktion bei 40 %.“

■ Wirksam auch bei HFrEF und Diabetes

Verschiedene Subgruppenanalysen von PARADIGM-HF konnten die Wirksamkeit von Entresto® in der Therapie der HFrEF auch bei Vorliegen anderer systemischer Erkrankungen wie etwa Prädiabetes und Typ-2-Diabetes zeigen [3]. So wurden 8399 Patientinnen und Patienten aus PARADIGM-HF auf das gleichzeitige Vorhandensein von Herzinsuffizienz und Diabetes bzw. Prädiabetes untersucht. Drei Gruppen wurden definiert:

- Patienten ohne DM II,
- Patienten, deren Diabetes neu diagnostiziert worden war,
- Patienten, die schon länger auch an Typ-2-Diabetes erkrankt waren.

Es zeigte sich, wenig überraschend, dass jene Patienten, die beide Erkrankungen aufwiesen, einen schlechteren Outcome hatten als jene, die „nur“ an Herzinsuffizienz erkrankt waren. Im Er-

gebnis der Subgruppenanalyse zeigte sich allerdings eine signifikante Überlegenheit von Sacubitril/Valsartan gegenüber Enalapril. „Dieser Vorteil war unabhängig vom glykämischen Status der Patienten“, resümierte Prof. Dr. Horn. „Das Gleiche gilt auch für das gleichzeitige Vorhandensein einer Niereninsuffizienz.“ Rund 20 % betrug die Reduktion des kombinierten Endpunkts von PARADIGM in allen 3 Gruppen (kardiovaskulärer Tod und stationäre Aufnahme aufgrund Herzinsuffizienz). Gleiches gilt für den Endpunkt „Tod aufgrund aller Ursachen“.

■ Conclusio

„Entresto verbessert den kardiovaskulären Outcome unserer Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz“, fasste Prof. Dr. Horn zusammen. Dies gilt unabhängig von der Nierenfunktion, dem Vorliegen von Typ-2-Diabetes und/oder Hypertonie. Auch die Begleittherapie hat keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Sacubitril/Valsartan. „Für mich“, hielt Prof. Dr. Horn abschließend fest, „ist der multimorbide Patient der ‚klassische‘ Entresto®-Patient.“

■ PARADIGM-Studie

In die PARADIGM-Studie, die 2014 im *New England Journal of Medicine* publiziert wurde, wurden 8442 Patientinnen und Patienten, die an Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II–IV, mit eingeschränkter Pumpfunktion, erkrankt waren, eingeschlossen. Sie wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder 2× tägl. 10 mg Enalapril oder 2× tägl. 200 mg LCZ696 (Entresto®), eine Kombination aus Valsartan und Sacubitril. Der kombinierte primäre Endpunkt umfasste Tod aus kardiovaskulärer Ursache und stationäre Aufnahme wegen Herzinsuffizienz. Der kombinierte Endpunkt war in der Entresto®-Gruppe relativ um 20 % vermindert. Auch die Rate an Todesfällen aus kardiovaskulärer Ursache konnte im Entresto®-Arm um 20 % verringert werden. Die Gesamtmortalität sank in dieser Gruppe um 16 %, die Hospitalisierungen aufgrund Herzinsuffizienz nahmen um 21 % ab. Sämtliche Ergebnisse waren gegenüber der Vergleichssubstanz Enalapril signifikant.

Literatur:

1. McMurray JJV, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
2. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure

Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.

3. Kristensen SL, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016 Jan; 9 (1).

Fachkurzinformation siehe Seite 144.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Mit freundlicher Unterstützung von
Novartis Pharma GmbH.

Kongressbericht:

Stabile KHK: Genaue Diagnostik und optimale Medikation erforderlich*

S. Fisch

Mit einer Fallvignette, die den Stellenwert von Ranolazin in der Erhaltungstherapie der KHK eindrucksvoll unterstrich, leitete **Univ.-Prof. Dr. Irene Lang**, stv. Leiterin der Universitätsklinik für Innere Medizin an der MedUni Wien, ein Lunchsymposium im Rahmen des 19. Kardiologiekongresses Innsbruck, der von 2.–4. März 2017 stattfand, ein.

„Die 68-jährige Patientin stellte sich mit einem BMI von 50 und folgenden Begleiterkrankungen bei uns vor“, berichtete sie: „Typ-2-Diabetes, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Hypothyreoidismus.“ Anfang des Jahres 2016 musste ein Lungenödem behandelt werden, das invasive Beatmung sowie eine intravenöse Diurese erforderlich machte. Nach erfolgreicher Beatmungsentwöhnung konnte die Patientin auf eine Normalstation verlegt werden. „Während ihres Spitalsaufenthalts kam es zu spontanem Kammerflimmern, das eine kardiopulmonale Reanimation notwendig machte“, so Prof. Dr. Lang. Im weiteren Verlauf war der Krankheitsverlauf stabil, die Patientin wurde konservativ therapiert. Im März 2016 traten multiple, nicht-anhaltende, ventrikuläre Tachykardien auf. „Der Patientin wurde daher ein Einzelkammer-ICD implantiert.“ Nach dem Eingriff wurde sie asymptomatisch und in guter Verfassung entlassen.

„Im Juli 2016 stellte sich die Patientin mit Dyspnoe und Angina pectoris erneut vor“, führte Prof. Dr. Lang den Fallbericht weiter. Daraufhin wurde ihre Medikation optimiert. Sie erhielt folgende Substanzen:

- Bisoprolol 5 mg 1-0-1
- Nicorandil 20 mg 1-0-1
- Nitrolingual Spray
- Amlodipin 5 mg 1-0-0

* Quelle: Lunch-Symposium Menarini: „Management der stabilen KHK: Der Patient im Fokus“, Vorsitz: J. Aichinger, Linz; B. Metzler, Innsbruck im Rahmen des 19. Tiroler Kardiologiekongresses, 2.–4. März 2017, Innsbruck

Im weiteren Verlauf klagte die Patientin über heftige Angina-pectoris-Anfälle, die sie nahezu täglich quälten, häufige Nitratgaben notwendig machten sowie ihre Lebensqualität erheblich einschränken würden. Die Patientin wurde von Amlodipin auf Ranolazin umgestellt. In einer Videoeinspielung berichtete die Patientin, dass sie seit der Umstellung nur noch 2x/Woche ihren Nitrospray brauche und sich ihre Lebensqualität erheblich verbessert habe.

■ Todesursache Nummer 1

„Die Koronare Herzerkrankung ist die Todesursache Nummer 1 in Europa [1]“. Mit diesem Statement eröffnete **Prim. PD Dr. Georg Delle-Karth**, Leiter der 4. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie am Krankenhaus Hietzing, seinen Vortrag. In der Gruppe der 60–80-Jährigen sind rund 30 % der Männer und rund 10–15 % der Frauen an KHK erkrankt [2].

Zu den typischen Beschwerden bei KHK zählt die Angina pectoris, die in 2 Formen auftreten kann:

- typische Angina pectoris mit den Charakteristika:
 - substernaler Brustschmerz mit charakteristischer Qualität und Dauer,
 - hervorgerufen durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress
 - Besserung innerhalb von Minuten durch Ruhe oder Nitrate,
- atypische Angina pectoris, die nur 2 der oben beschriebenen Charakteristika beinhaltet.

Weltweit sind rund 112 Millionen Menschen von dieser Symptomatik betroffen [3]. Mehr als die Hälfte der Betroffenen berichtet von schweren Einschränkungen der Lebensqualität aufgrund ihrer Herzerkrankung [4].

Als Ziele für eine optimale Therapie der KHK nannte Prof. Dr. Delle-Karth „die Verhinderung von Myokardinfarkten, die

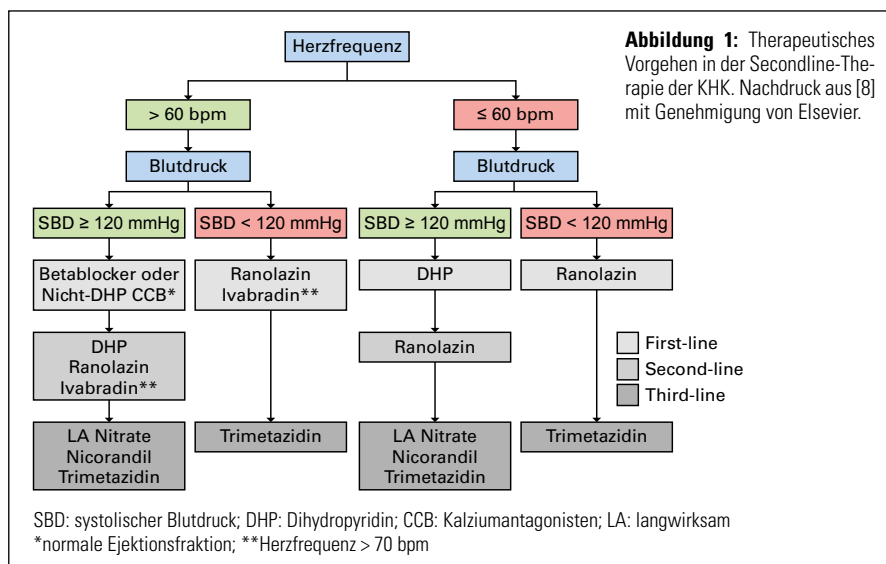
Reduktion der Ischämie, die Verbesserung der AP-Symptomatik sowie allgemein die Besserung der Lebensqualität.“

In der Diagnostik sowie der Prognose der KHK spielen vor allem Art und Anzahl der Koronarläsionen eine wesentliche Rolle. So zeigte etwa eine im *New England Journal of Medicine* 2011 publizierte Arbeit, dass Events vor allem dann auftreten, wenn „Culprit Lesions“ vorhanden sind, wohingegen „Non-Culprit Lesions“ seltener zum akuten Koronarsyndrom führen [5]. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die COURAGE-Studie [6], in der es lediglich in 3 % aller Fälle mit Läsionen < 50 %, aber in 21 % aller Fälle mit Läsionen > 50 % zu kardiovaskulären Ereignissen kam.

Die zentrale Frage der Studie lautete: Ist bei Patientinnen und Patienten mit stabiler KHK eine Kombination aus optimaler Medikation plus interventioneller Therapie einer alleinigen Medikation überlegen? In die Studie wurden 2287 Patienten mit stabiler KHK eingeschlossen, der primäre Endpunkt war kombinierter Tod und Myokardinfarkt. Die medikamentöse Therapie erfolgte mit Aspirin und/oder Clopidogrel, Metoprolol, Amlodipin und Isosorbid-Mononitrat (allein oder in Kombination), Lisinopril oder Losartan, Simvastatin und/oder Ezetimib sowie Niacin und Fibraten. Das Ergebnis zeigte, dass Intervention plus Medikation der alleinigen medikamentösen Therapie der KHK überlegen ist. „Stenting“, so resümierte Prof. Dr. Delle-Karth, „verlängert nicht nur das Leben der Patienten, sondern verbessert auch die Lebensqualität.“ [7].

Ein aktueller Therapeductus von Prof. Antonio Manolis [8] reiht die bestehenden Secondline-Optionen der stabilen KHK vor allem basierend auf vorhandenen Komorbiditäten sowie der Hämodynamik der Patienten (Abb. 1).

Aufgrund des fehlenden Einflusses auf die Hämodynamik, seiner soliden



Datenlage in einer Reihe von unterschiedlichen Patiententypologien (z. B. Patienten, die maximale Basistherapie erhalten, Diabetiker, Patienten mit mikrovaskulärer Störung) und auch seines guten Sicherheitsprofils wird Ranolazin in diesem Schema vor allen anderen Second-Line-Substanzen empfohlen. Das in Österreich häufig verwendete, in vielen europäischen Ländern nicht eingeführte Nicorandil führt bei rund 20 % der Patienten zu Nitratkopfschmerz, der häufig zum Therapieabbruch führt. Auch schmerzhafte Schleimhautulzerationen werden beschrieben. Im Rahmen einer Neubewertung durch die EMA 2015 wurde die Prognoseverbesserung für diese Substanz gestrichen. Bei Trimetazidin vermisst man größere gut kontrollierte prospektive Studien, die vorhandenen Daten setzen sich primär aus retrospektiven Untersuchungen und Meta-Analysen zusammen.

■ Welche Untersuchung bei welchem Patienten?

Welche Patienten welchen Untersuchungsmethoden unterzogen werden sollten, dieser Frage ging **Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker** von der Univ.-Klinik für Innere Medizin, Graz, Abteilung für Kardiologie, in seinem Vortrag nach. „Das Ziel der Abklärung von KHK-Patienten stellt die Identifikation jener Patienten dar, die von einer invasiven Abklärung und/oder Revaskularisation

symptomatisch und/oder prognostisch profitieren, um damit die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern“. Den ersten Schritt zu einer solchen Risikostratifizierung stellt die Einschätzung der Schwere der zugrunde liegenden Atherosklerose dar. Dazu wurden mehrere Scores entwickelt. Vier von ihnen wurden – im Hinblick auf ihre Aussagekraft – in einer 2011 publizierten Studie miteinander verglichen [9].

Im Ergebnis zeigte sich, dass der Framingham-Score und SCORE in der Vorhersage einer KHK gleichwertig sind, während PROCAM und Diamond Forrester schlechter abschnitten. Die Studienautoren kommen zum Schluss, dass der Framingham-Score der sicherste Score zur Risikostratifizierung ist.

Weiters ist für die prognostische Abklärung eine möglichst umfassende Darstellung der Atherosklerose mit Gesamt-Plaquelastung und eine Einschätzung über die Gefährlichkeit der Plaques indiziert.

Zur Abklärung kommen sowohl invasive als auch nicht-invasive Verfahren zum Einsatz. Zu den nicht-invasiven Verfahren zählen Stress-Tests wie Ergometrie (mit der allerdings nur 50 % der KHK-Patienten detektiert werden), Echokardiographie und SPECT. „Immer häufiger kommen auch CT-Untersuchungen zum Einsatz“, so Prof. Dr.

Zweiker. PET und MRI sind weitere Möglichkeiten der Abklärung einer suspekten KHK.

Invasive Verfahren zur Diagnostik sind:

- Koronarangiographie,
- fraktionelle Flussreserve (FFR),
- intravaskulärer Ultraschall (IVUS),
- optische Kohärenztomographie (OCT),
- Near infrared Spectroscopy,
- Near infrared Fluorescence [10].

Eine Cardiac-CT-Untersuchung dient vor allem dem Ausschluss einer KHK. „Ist das CT negativ, so kann mit 95–99%iger Wahrscheinlichkeit eine KHK für die nächsten 5 Jahre ausgeschlossen werden“, hielt Prof. Dr. Zweiker fest. „Die Zukunft stellt allerdings die kombinierte CT-FFR sowie das virtuelle Stenting dar. Bei Hochrisikopatienten mit stabiler KHK sind die invasive Untersuchungsmethode der Koronarangiographie ergänzt um FFR, IVUS oder OCT zwingend erforderlich.“

Literatur:

1. Nichols M, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. Eur Heart J 2013; 34: 3028–34.
2. Mozaffarian D, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2016; 133: e38–360.
3. Vos T, et al. Years lived with disability (YLDs) for 110 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2163–96.
4. Husted SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. Lancet 2015; 386: 691–701.
5. Stone GW, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011; 364: 226–35.
6. Mancini GB, et al. Angiographic disease progression and residual risk of cardiovascular events while on optimal medical therapy: observations from the COURAGE Trial. Circ Cardiovasc Interv 2011; 4: 545–52.
7. Weintraub WS, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2008; 359: 677–87.
8. Manolis AJ, et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. Int J Cardiol 2016; 220: 445–53.
9. Versteilen MO, et al. Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. J Nucl Cardiol 2011; 18: 904–11.
10. Dweck MR, et al. Imaging of coronary atherosclerosis – evolution towards new treatment strategies. Nat Rev Cardiol 2016; 13: 533–48.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Aktuelles:

Welche Aspekte sind in der Entscheidungsfindung einer effizienten Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit von besonderer praktischer Bedeutung?

G.-H. Schernthaner

Das gleichzeitige Vorliegen eines kardiovaskulären Krankheitsbildes und eines Typ-2-Diabetes mit oft vollständig ausgeprägter Komplexität eines metabolischen Syndroms mit assoziierter Gefäß-Risikosituation stellt sowohl für den Therapeuten als auch für den Betroffenen eine große Herausforderung dar. Multimorbidität bedeutet zwangsläufig Anwendung verschiedener Pharmakotherapien, welche zum einen eine höchstmögliche Therapieadhärenz ermöglichen sollten, zum anderen eine maximale Effizienz mit vorhersagbarer Wirkung, bewiesener Langzeitsicherheit (im Sinne kardiovaskulärer Langzeitstudie und Auftreten maligner Erkrankungen) und guter Verträglichkeit in der chronischen Gabe zeigen. Die gültigen Therapieempfehlungen [1, 2] diverser diabetologischer Fachgesellschaften stellen Grundkriterien für die Festlegung einer individuellen Pharmakotherapie fest; wichtig in diesem Kontext ist die Bestätigung der postulierten Ergebnisse randomisierter klinischer Studien aus dem Alltag. Im Hinblick auf die Insulintherapie als einzige Therapieoption bei einem Insulinmangel-Diabetes ermöglicht die BOT (Basalinsulinunterstützte Orale Therapie) mit Insulin glargin den einfachsten Einstieg in die Insulinbehandlung. Die Ergebnisse der rezenten Untersuchungen mit Insulin glargin U300 (Toujeo®) bestätigen diesbezügliche Therapieempfehlungen.

Die Therapieplanung kardial vorbelasteter Typ-2-Diabetiker sowie die Betrachtung des Hypoglykämie-Risikos im Rahmen einer BOT wurden in diesem Journal bereits ausführlich diskutiert [3]. Trotzdem soll auch an dieser Stelle der Zusammenhang der Unterzuckerung und der schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen mit hohem Ri-

siko für den plötzlichen Herztod hervorgehoben werden [4]. Eine wesentliche Erkenntnis der ORIGIN-Studie (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) [5], welche an 12.537 Patienten (mittleres Alter 63,5 Jahre, Diabetesdauer 5 Jahre, 60 % hatten einen kardiovaskulären Endpunkt beim Studienbeginn) die kardiovaskuläre und karzinombezogene Langzeitsicherheit (Beobachtungsdauer 6,2 Jahre) für Insulin glargin U100 (Lantus®) und U300 (Toujeo®) bewiesen hat, liegt gerade in genauer Betrachtung der Hypoglykämien:

Trotz höherer Prävalenz aller erfassten Hypoglykämien unter Insulin glargin versus Vergleichsgruppe (Standard of Care: orale Antidiabetika) (Abb. 1) ergab die Analyse schwerer Hypoglykämien allerdings eine stärkere Assoziation der oralen Antidiabetika mit allen 4 Komponenten des kombinierten Endpunktes Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Tod, CV-Tod oder nicht fataler Hirnschlag sowie tödliche Herzrhythmusstörung (Abb. 1) [6]. Dies wird vor allem den verwendeten Sulfonylharnstoffen mit höherem Hypoglykämierisi-

ko in der Standard of Care-Gruppe geschuldet sein.

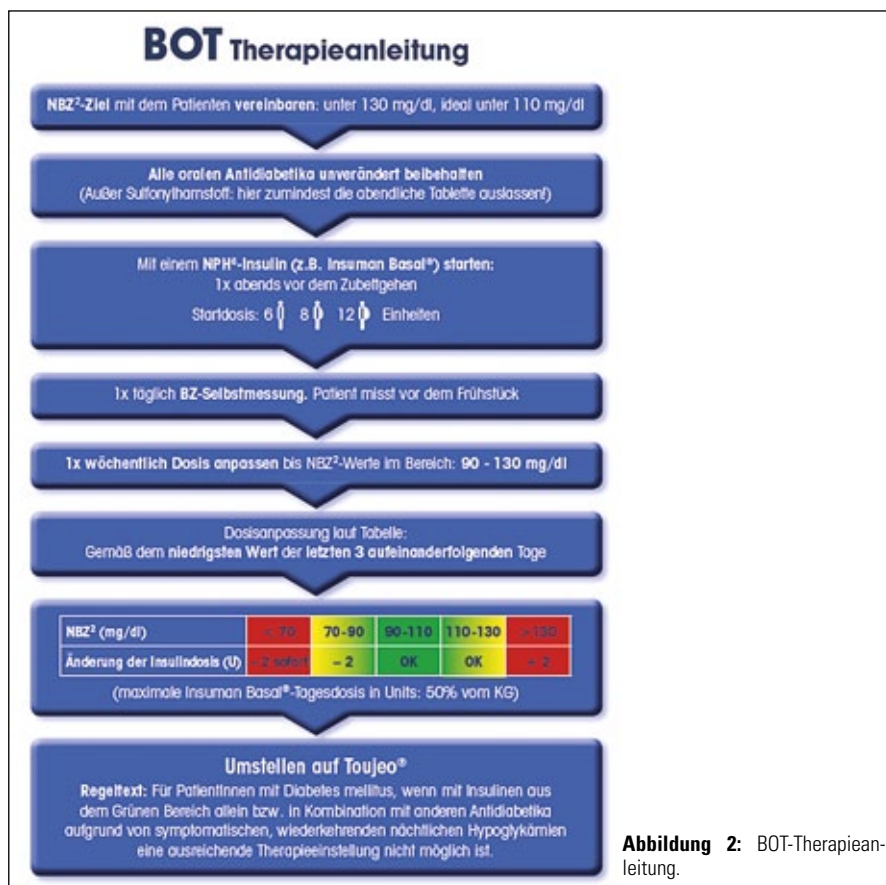
■ BOT: eine praxisgerechte Insulinstrategie

Dieser besondere Sicherheitsaspekt verbunden mit der Therapieeinfachheit (1× spritzen, 1× messen) einer BOT bietet sich besonders für den kardiovaskulären Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Therapie der Wahl an. Eine 1× tägl. verabreichte Insulininjektion, welche die hepatische Glukoseproduktion erfolgreich über den gesamten Tagesverlauf kontrollieren kann, ist dabei das Grundprinzip einer BOT, welche mit der Entwicklung von Insulin glargin vor 17 Jahren etabliert wurde.

Der damit gelegte Meilenstein der Insulintherapie liegt primär darin, dass im Gegensatz zum davor breit eingesetzten NPH-Insulin das Treat-to-Target als Ideal einer Insulinsubstitution erfüllt werden konnte [7]. Die Möglichkeit der HbA1c-Wert-Erreichung anhand der schrittweisen Insulindosisanpassung seitens des Patienten war ein wesentlicher Schritt in der Richtung der perso-

Ereignis	Standardtherapie HR (95% CI)	Glargin HR (95% CI)	Standardtherapie vs. Glargin HR (95% CI)	P value
CV Tod, nicht-fatal MI oder Schlaganfall	2.39 (1.55–3.70)	1.38 (1.03–1.85)	1.70 (1.01–2.87)	0.047
Mortalität	3.13 (2.20–4.46)	1.34 (1.00–1.79)	2.31 (1.47–3.64)	<0.001
CV-Tod	2.89 (1.80–4.65)	1.37 (0.94–2.00)	2.09 (1.15–3.82)	0.016
Tod durch Arrhythmien	3.66 (1.99–6.76)	1.24 (0.71–2.16)	2.94 (1.29–6.70)	0.010

Abbildung 1: ORIGIN-Studie: Beziehung zwischen Hypoglykämie und CV-Ereignissen. Mod. nach [6]. Obwohl schwere Hypoglykämien häufiger bei den mit Glargin behandelten Patienten beobachtet wurden, war das Auftreten schwerer Hypoglykämien bei Patienten, welche die Standardtherapie erhielten, mit signifikant höherem Risiko für CV-Ereignisse assoziiert.



nalisierten, von den Patienten eigenständig gestalteten Insulintherapie und wurde durch Ergebnisse der ATLANTUS-Studie eindrucksvoll demonstriert: Typ-2-Patienten konnten mit Selbsttitration sogar bessere Zuckereinstellung erreichen als jene unter ärztlicher Anweisung [8].

Der einfache Algorithmus zur Einleitung einer BOT ist in Abbildung 2 dargestellt.

■ Insulin glargin U300 (Toujeo®): relevante klinische Vorteile mit bewährtem Molekül

Insulin glargin 300 E/ml ist ein 1x tägl. Basalinsulin der nächsten Generation. Es ist vereinfacht gesagt eine „dichtere“ Formulierung von Insulin glargin, dessen Nutzen-Risiko-Profil gut bekannt ist [5]. Sein kompaktes subkutan Depot führt zu stabileren und verlängerten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen (PK/PD) Profilen [9, 10].

Klinische Vorteile verglichen mit dem bisherigem Goldstandard Lantus® (Insulin glargin U100) wurden im Rahmen des klinischen Studienprogramms EDI-

TION mit insgesamt 2496 Typ-2-Diabetikern deutlich demonstriert und umfassten:

- eine langsamere, länger anhaltende Wirkung über > 24 Stunden [11],
- weniger Blutzuckerschwankungen im Tagesprofil [10],
- flexibles Zeitfenster für die Injektion von ± 3 Stunden [11].

Zentraler Punkt ist der eindeutige Nachweis reduzierter Hypoglykämien (relative Risikoreduktion versus Lantus® von 31 % der nächtlichen Hypoglykämien und 14 % aller beobachteten Unterzuckerungen) [12].

■ DELIVER 1 & 2 – Studien unter Alltagsbedingungen

Während randomisierte klinische Studien für das höchste Maß an Evidenz sorgen, können vergleichende Daten aus Real-World-Beobachtungsstudien für Kostenträger und andere Organisationen relevant sein, da sie so Ergebnisse klinischer Studien im klinischen Alltag interpretieren lassen.

Zu Toujeo® wurden 2 derartige Studien präsentiert:

Die DELIVER-1-Studie [13] zeigt eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung im HbA1c (0,64 %-Punkte; $p < 0,0001$) mit einer Kostenersparnis von 116,41 USD/Patient/Jahr bei 881 Patienten, auf Basis elektronischer Aufzeichnungen medizinischer Daten bis zu 6 Monate nach der Umstellung von einem anderen Basalinsulin auf Toujeo®.

Die Beobachtungsstudie DELIVER-2 [14] analysierte die elektronischen medizinischen Daten von 1894 Patienten der US-amerikanischen Datenbank Predictive Health Intelligence Environment (PHIE) in 2 gematchten Kohorten. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes, die ein Basalinsulin nutzen und für die Daten über 12 Monate vor (Baseline) und 6 Monate nach (Follow-up) der Umstellung auf Insulin glargin 300 E/ml oder ein anderes Basalinsulin-Analogon (Insulin glargin 100 E/ml, Insulin detemir und Insulin degludec) vorlagen. Die vergleichende Studie erhob HbA1c-Veränderungen, Auftreten von Hypoglykämien (identifiziert mit ICD-9-CM/ICD-10-CM und/oder Plasmaglukosespiegel ≤ 70 mg/dl [$\leq 3,9$ mmol/l]) sowie hypoglykämische Ereignisse verbunden mit Hospitalisierung oder Aufsuchen einer Notfallambulanz.

Ergebnisse nach 6 Monaten

- Vergleichbare Verbesserung der Diabetes-einstellung in beiden Kohorten (HbA1c-Reduktion unter Toujeo® um 0,47 %-Punkte und im Vergleichskollektiv um 0,41 %-Punkte; jeweils $p < 0,01$).
- Ein signifikant geringeres Hypoglykämie-Risiko unter Toujeo® bezüglich:
 - hypoglykämischer Ereignisse (relative Risikoreduktion [RRR] = 33 %; Ereignisrate pro 100 Patientenmonaten: 5,32 vs. 7,98 Monate, $p < 0,01$) im Vergleich zu jenen, die auf andere Basalinsuline umgestellt wurden (Unterschied: -2,67 Ereignisse pro 100 Patientenmonate; $p < 0,01$)
 - Hypoglykämien, die mit einer Hospitalisierung oder Nutzung einer Notfallambulanz verbunden waren (relative Risikoreduktion [RRR] = 48 %; Ereignisrate pro 100 Patientenmonate 1,97 vs. 3,82; $p < 0,01$).

■ Fazit für die Praxis

1. Hypoglykämien sind ein großes Hindernis für die (oft notwendige) Insulintherapie im Management des Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.
2. BOT mit Insulin glargin ist eine hypoglykämiearme Insulinstrategie, welche durch einfachste Anwendbarkeit (1× tägl. spritzen und 1× tägl. Nüchternblutzucker bestimmen) für multimorbide Patienten mit kardiovaskulären Risikoprofil bzw. einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung besonders gut geeignet ist.
3. Toujeo® (Insulin glargin U300, 300 E/ml) zeigt eine in Real-World-Beobachtungsstudien mit großer Patientenzahl signifikant niedrigere beobachtete Rate an hypoglykämischen Ereignissen (verbunden mit Hospitalisierung) oder dem Aufsuchen einer Notfallambulanz im Vergleich zu anderen modernen Basalinsulinen.

Literatur:

1. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58: 429–42.
2. Clodi M, et al. Austrian Lipid Consensus 2016. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl. 2): 37–228.
3. Scherthaner GH. Insulintherapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronarer Herzkrankheit – Praktische Überlegungen. *J Kardiologie* 2015; 22: 298–300.
4. Stahn A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with

type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China Study 3). *Diabetes Care* 2014; 37: 5 16–20.

5. ORIGIN Trial Investigators, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.
6. ORIGIN Trial Investigators, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 3137–44.
7. Riddle MC, et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080–6.
8. Davies M, et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two

treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005; 28: 1282–8.

9. Steinstraesser A, et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes, Obes Metab* 2014; 16: 873–8.
10. Becker RHA, et al. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015; 38: 637–43.
11. Toujeo® Fachinformation. Stand: April 2015.
12. Ritzel R, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 859–67.
13. Ye F, et al. Real-World Assessment of Patient Characteristics and Clinical Outcomes of Early Users of the New Insulin Glargine 300U/mL. Posterpräsentation 943-P, 76. Jahrestagung der American Diabetes Association, New Orleans, Louisiana, USA, 11. 6. 2016.
14. Zhou FL, et al. Lower Risk of Hypoglycemia after Switch to Insulin Glargine 300 U/MI (Gla-300) Vs Other Basal Insulins in Patients with Type 2 Diabetes (T2D) on Basal Insulin in Real-World Clinical Settings (DELIVER 2 study). Posterpräsentation LB SUN 81, Jahrestagung der Endocrine Society 2017 (ENDO 2017), Orlando, Florida, USA, 1.–4.4.2017

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Gerit-Holger
Scherthaner
Universitätsklinik für Innere Medizin II
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
gerit.scherthaner@meduniwien.ac.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 109

Toujeo 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 10,91 mg). Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten (*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt) • Liste der sonstigen Bestandteile: Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D 65926 Frankfurt am Main, Deutschland **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10A E04 **Stand der Information:** September 2016.

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

Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D 65926 Frankfurt am Main, Deutschland **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC Code: A10A E04. **Stand der Information:** Januar 2017.

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

Apixaban (Eliquis®): Europäische Daten aus dem Therapiealltag weisen auf günstiges Sicherheitsprofil hin

In einer retrospektiven Registerstudie aus Norwegen war Eliquis® bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem geringeren Risiko für klinisch relevante Blutungen assoziiert als Warfarin [1].

Bei Patienten mit Vorhofflimmern war das Risiko für eine klinisch relevante Blutung (d. h. schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung, primärer Endpunkt) unter Eliquis® signifikant geringer als unter dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin. Das galt sowohl für die schwere Blutung (relative Risiko-reduktion [RRR] unter Eliquis®: 44 %) als auch für die klinisch relevante nicht schwere Blutung (RRR: 26 %). Das Risiko für eine intrakranielle Blutung war unter Eliquis® ebenfalls deutlich geringer als unter Warfarin (RRR: 44 %). Zudem wurde unter Eliquis® gegenüber Warfarin keine Erhöhung des Risikos für eine schwere gastrointestinale Blutung gefunden.

Für die Analyse waren aus 2 großen nationalen norwegischen Registern retrospektiv die anonymisierten Daten derjenigen Patienten extrahiert worden, die zwischen Jänner 2008 und Juni 2015 im Krankenhaus die Diagnose „nicht-valvuläres Vorhofflimmern (VHF)“ erhalten hatten; zudem mussten sie zwischen Jänner 2013 und Juni 2015 mindestens einmal ein Rezept für ein orales Antikoagulans (OAK; d. h. Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban) eingelöst haben. Vor der Studienperiode durfte ein halbes Jahr lang keine OAK-Einnahme erfolgt sein.

Die Patienten wurden vom Zeitpunkt der Einlösung des ersten Rezeptes bis zum Ende der OAK-Einnahme in die Analyse eingeschlossen. Eine Lücke von max. 30 Tagen zwischen dem errechneten Ende des Medikationsvorrates und dem nächsten eingelösten Re-

zept war dabei erlaubt. Der mediane Beobachtungszeitraum lag für Apixaban-Patienten bei 143 Tagen (Warfarin: 156 Tage).

Der primäre Endpunkt setzte sich aus schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungen zusammen. Die Outcomes waren etwas anders definiert als in den klinischen Zulassungsstudien, da in einer retrospektiven Erhebung nur auf bereits vorhandene und zugängliche Daten zurückgegriffen werden kann.

Die schwere Blutung wurde als jegliche Blutung definiert, die in einem kritischen Organ oder Bereich auftrat oder innerhalb von 10 Tagen nach Spitalsaufnahme eine Bluttransfusion erforderte. Eine klinisch relevante nicht schwere Blutung lag dann vor, wenn eine Blutung die Kriterien für eine schwere Blutung nicht erfüllte, jedoch eine Behandlung durch Gesundheitspersonal erforderte, eine Hospitalisierung, eine intensivere Betreuung oder eine ärztliche Untersuchung notwendig machte. Alle Blutungen wurden anhand im Krankenhaus (ambulant oder stationär) zugeordneter ICD-10-Codes identifiziert.

Statistisch kam eine Cox-Regressionsanalyse zur Anwendung; danach wurde für bekannte Patientenmerkmale (Alter, Geschlecht, Blutungsanamnese, vo-

rangegangene OAK-Einnahme, Komorbiditäten und Komedikation zu Beginn des Analysezeitraums) adjustiert.

6506 Apixaban-Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen und standen 11.427 Warfarin-Patienten gegenüber (Dabigatran: n = 7925; Rivaroxaban: n = 6817). Apixaban-Patienten waren im Schnitt 74,5 Jahre alt (Warfarin: 74,6), 13,9 % hatten einen Schlaganfall, eine TIA oder eine Thromboembolie in der Anamnese (Warfarin: 11,6 %) und 2,5 % hatten eine chronische Nierenerkrankung (Warfarin: 5,0 %). Der mittlere CHA₂DS₂-VASc-Score lag unter den Apixaban-Patienten bei 2,93 (Warfarin: 3,09).

29,2 % der Eliquis®-Patienten wurden mit der niedrigeren Dosierung (2× tägl. 2,5 mg) behandelt (Dosierung zu Analysebeginn). Eine Subgruppenanalyse, in der Patienten mit Standarddosierung (2× tägl. 5 mg) im primären Endpunkt „schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung“ gesondert ausgewertet wurden, ergab jedoch für beide Dosierungen einen signifikanten Vorteil gegenüber Warfarin*.

Retrospektiv gewonnene Daten aus dem Therapiealltag unterliegen im Vergleich zu kontrollierten prospektiven Studien einigen Einschränkungen. Sie eignen

Tabelle 1: Ergebnisse der BEYOND-Studie für Apixaban vs. Warfarin. Erstellt nach Daten aus [1].

	Apixaban (%/J.)	Warfarin (%/J.)	HR (95%-CI)	p
Schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung	8,58	11,44	0,70 (0,61–0,80)	< 0,001
Schwere Blutung	1,51	2,42	0,56 (0,40–0,76)	0,001
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	7,00	8,85	0,74 (0,64–0,87)	< 0,001
GI-Blutung	2,16	2,67	0,77 (0,59–1,02)	0,068
Intrakranielle Blutung	0,80	1,20	0,56 (0,36–0,86)	0,009
Andere registrierte Blutung	5,51	7,33	0,71 (0,60–0,85)	< 0,001
Als HR ist die Hazard-Ratio nach Adjustierung angegeben (siehe Text).				

*Die Standarddosierung von Eliquis® in der Indikation „Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem VHF“ beträgt 5 mg, 2× tägl. Die reduzierte Dosierung von 2× tägl. 2,5 mg kommt bei Patienten zum Einsatz, die entweder eine schwere Nierenfunktionsstörung aufweisen (CrCl 15–29 ml/min) oder auf die mindestens 2 der 3 folgenden Kriterien zutreffen: Alter 80 Jahre oder darüber, Gewicht 60 kg oder weniger, Serum-Kreatinin 1,5 mg/dl oder mehr.

sich ganz allgemein nicht zur Feststellung einer Kausalität; zudem kann die Aussagekraft auf die untersuchte Population beschränkt sein. Mangels Randomisierung unterscheiden sich die verglichenen Patientengruppen in ihren Ausgangsmerkmalen; es kann somit ein Selektionsbias vorliegen. Man versucht, diese Fehlerquelle mit statistischen Methoden (Adjustierung) zu minimieren. Störgrößen, sogenannte Confounder, können dennoch unentdeckt bleiben. Kodierfehler und fehlende Daten sind möglich, da auf bereits vorhandenes Datenmaterial zurückgegriffen werden muss.

Eliquis® hatte in der großen randomisierten Zulassungsstudie ARISTOTLE [2] mit > 18.000 Patienten mit nicht-valvulärem VHF eine statistisch signifikante Reduktion von Schlaganfällen und von schweren Blutungen gegenüber der Vergleichssubstanz Warfarin gezeigt. Analysen aus dem Therapiealltag – wie die hier vorliegende – können diese klinischen Daten in wertvoller Weise ergänzen.

Literatur:

1. Halvorsen S, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2017; 3: 28–36.

2. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. NEJM 2011; 365: 981–92.

Weitere Informationen:

*Pfizer Corporation Austria GmbH
Mag. Karin Kucera
A-1210 Wien,
Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail: Karin.Kucera@pfizer.com*

*Bristol-Myers Squibb GesmbH
Rivergate Gate 1/5. OG
A-1200 Wien,
Handelskai 92
E-Mail: pharma.austria@bms.com*

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 101

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten Eliquis 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: **B01AF02 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); *Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); *Eliquis 5 mg Filmtabletten:* Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** *Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:* Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. *Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:* Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VERSCHREIBUNGS-PFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 02/2017

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.

Moderne Antikoagulation – Blickpunkt Edoxaban

Die European Society of Cardiology (ESC) untermauert in ihren aktuellen Leitlinien den Stellenwert der NOAKs (Nicht-VKA orale Antikoagulanzen) in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien (SEE) bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) [1]. Der Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban (LIXIANA®) bietet unter anderem in dieser Indikation mehr Sicherheit als der Vitamin-K-Antagonist Warfarin [2]. Auf einem Symposium im Rahmen der Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin 2017 (ANIM 2017) diskutierten Experten die klinische Bedeutung von Edoxaban im Versorgungsalltag.*

Die im Vergleich zu Warfarin höhere Sicherheit von Edoxaban wurde in der Studie ENGAGE AF-TIMI 48, der bislang größten (n = 21.105) und längsten (medianes Follow-up = 2,8 Jahre) Phase-III-Zulassungsstudie zu einem NOAK bei nvVHF, gezeigt: Die Rate schwerer Blutungen war unter Edoxaban 60 mg (einschließlich Patienten mit einer 50%igen Dosisreduktion) gegenüber dem VKA Warfarin signifikant um 20 % reduziert (2,75 % vs. 3,43 % pro Jahr; HR = 0,80; 95%-CI = 0,71-0,91; p < 0,001) [2]. Auch intrakranielle, lebensbedrohliche und tödliche Blutungen traten unter Edoxaban 60 mg signifikant seltener auf [2]. Im Hinblick auf die Wirksamkeit belegte die Studie die Nicht-Unterlegenheit von 1× tägl. Edoxaban gegenüber Warfarin in der Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen embolischen Ereignissen (SEE) [2].

Mittlerweile liegen die Ergebnisse von zahlreichen Subgruppenanalysen vor. „Die Sicherheitsdaten zu Edoxaban waren in allen untersuchten Subgruppen konsistent zum Gesamtergebnis“, erklärte **Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber**, Wien. „Die Ergebnisse belegen, dass Edoxaban auch bei Hochrisiko-Patienten mehr Sicherheit bietet als ein VKA.“

Dazu zählen z. B. Patienten mit Herzinsuffizienz, eingeschränkter Nierenfunktion oder Schlaganfall in der Anamnese [3–5]. Für ältere Patienten, die *per se* ein höheres Schlaganfall- und Blutungsrisiko aufweisen, wurde sogar eine größere absolute Ereignisreduktion belegt [6]. Dies gilt auch für Patienten, die ein erhöhtes Sturzrisiko aufweisen: Hier zeigte Edoxaban ebenfalls konsistente Ergebnisse bezüglich der Sicherheit gegenüber Warfarin [7]. Auch die gleichzeitige Gabe von Plättchenhemmern beeinflusste die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban im Vergleich zur Warfarin nicht [8].

Bei vielen Patienten mit nvVHF ist eine elektrische Kardioversion indiziert. Dieses Kollektiv wurde in der Studie ENSURE-AF untersucht [9]. ENSURE-AF ist die bislang größte randomisierte klinische Studie zur Antikoagulation mit einem NOAK bei elektrischer Kardioversion bei Patienten mit nvVHF. Die zentrale Erkenntnis: Edoxaban stellt auch beim Management von nvVHF-Patienten mit Kardioversion eine Alternative zur Therapie mit Enoxaparin/Warfarin dar [9].

Abschließend wies Prof. Huber darauf hin, dass die Standarddosierung von Edoxaban 1× tägl. 60 mg beträgt. „Die Vorgaben zur Dosisreduktion vereinfachen die Therapie mit Edoxaban im Alltag weiter und sorgen für eine hohe Anwendungssicherheit“, betonte Prof. Huber. Eine Dosisreduktion auf 30 mg 1× tägl. ist bei folgenden klinischen Faktoren indiziert: mäßig oder stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–50 ml/min), Körpergewicht ≤ 60 kg oder Komedikation mit den P-Glykoprotein-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol [10]. Ein weiterer wichtiger Baustein für den Therapieerfolg ist die Einmalgabe von Edoxaban: „Ein einfaches Dosierungsschema fördert die Adhärenz der Patienten und trägt damit zur Therapiesicherheit bei“, betonte Prof. Huber.

Medikamenteninteraktionen bei Antikoagulation – VKA vs. NOAK

Über Jahrzehnte hinweg gehörte der Umgang mit den zahlreichen Limitationen der VKA zum Praxisalltag. **Prof. Walter E. Haefeli**, Heidelberg, erinnerte an das enge therapeutische Fens-

ter, die individuelle Variabilität des antikoagulatorischen Effekts, die zahlreichen Arzneimittel- und Nahrungsmittelwechselwirkungen sowie den langsamen Wirkungseintritt bzw. die verzögerte Beendigung der Wirkung von VKA. „Um die Patienten im therapeutischen INR-Bereich zu halten, ist ein sehr enges Monitoring erforderlich“, so Prof. Haefeli.

Bei der Therapie mit NOAKs spielen diese Faktoren im klinischen Alltag kaum eine Rolle, da NOAKs im Gegensatz zu VKA nicht die Bildung, sondern die enzymatische Wirkung bereits gebildeter Gerinnungsfaktoren (Faktor Xa bzw. Thrombin) hemmen. Dies erklärt ihren schnellen Wirkeintritt und die bessere Steuerbarkeit im Vergleich zu VKA. Allerdings bestehen zwischen den verschiedenen NOAKs therapie-relevante Unterschiede, insbesondere im Hinblick auf die renale Clearance und den CYP-Metabolismus, welche das Wechselwirkungspotenzial und das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis beeinflussen.

Zwei wichtige Stellschrauben für klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen sind der CYP3A4-Metabolismus und der P-Glykoprotein-Transport. „CYP3A4 und P-Glykoprotein beeinflussen bestimmte Medikamente gemeinsam und haben gleichgerichtete Effekte auf deren Plasmakonzentration“, erklärte Prof. Haefeli. Werden CYP3A4 und/oder P-Glykoprotein gehemmt, steigt die NOAK-Konzentration im Blut an. Der CYP3A4/5-Metabolismus beträgt für Edoxaban < 10 %. Im Hinblick auf eine Komedikation mit den 4 P-Glykoprotein-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol gibt es für Edoxaban klare klinische Vorgaben zur Dosisreduktion [10].

Antikoagulation bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Eine große Herausforderung hinsichtlich einer oralen Antikoagulation stellen Patienten mit Niereninsuffizienz dar, denn sie weisen sowohl ein erhöhtes thromboembolisches Risiko als auch ein erhöhtes Blutungsrisiko auf. „Nahezu 15 % der > 75-Jährigen in Deutschland haben eine eingeschränkte Nierenfunktion, und bei vielen liegt gleichzeitig auch Vorhofflimmern vor“, so **Prof.**

*Quelle: Industriesymposium der Daiichi Sankyo Austria GmbH „Moderne Antikoagulation – Blickpunkt Edoxaban“ im Rahmen der ANIM 2017, 17. Februar 2017, Wien

Danilo Fliser, Homburg. Insbesondere bei einem NOAK mit überwiegend renaler Elimination besteht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine erhöhte Kumulationsgefahr. „*Ein Vorteil von Edoxaban ist, dass es nur zu etwa 50 % renal eliminiert wird*“, so Prof. Fliser. Die Standarddosierung von 1x tägl. Edoxaban 60 mg wird bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–50 ml/min) auf 30 mg reduziert [10]. „*Auch bei diesen Hochrisiko-Patienten ist Edoxaban laut Studien-daten in reduzierter Dosis eine sichere Therapieoption versus VKA*“, betonte Prof. Fliser.

Literatur:

1. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37: 2893–962.
2. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013; 369: 2: 93–104.
3. Magnani G, et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. Eur J Heart Fail 2016; 18: 1153–61.
4. Bohula EA, et al. Impact of Renal Function on Outcomes With Edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. Circulation 2016; 134: 24–36.
5. Rost NS, et al. Outcomes with Edoxaban versus Warfarin in Patients With Previous Cerebrovascular Events. Stroke 2016; 47: 2075–82.
6. Kato ET, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. J Am Heart Assoc 2016; 5: e003432.

7. Steffel J, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling. JACC 2016; 68: 1169–78.

8. Xu H, et al. Concomitant Use of Single Antiplatelet Therapy With Edoxaban or Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation: Analysis From the ENGAGE AF-TIMI48 Trial. J Am Heart Assoc 2016; 5: e002587.

9. Goette A, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet 2016; 388: 1995–2003.

10. Fachinformation LIXIANA®, Stand: August 2016.

Korrespondenzadresse:

Daiichi Sankyo Austria GmbH

Dr. Annette Schwendemann

A-1120 Wien, Kranichberggasse 2

E-Mail: annette.schwendemann

@daiichi-sankyo.at

www.daiichi-sankyo.at

Fachkurzinformatin zur Titelflappe

LIXIANA 15 mg Filmtabletten, LIXIANA 30 mg Filmtabletten, LIXIANA 60 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.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 15mg/30 mg/60mg Edoxaban (als Tosilat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (E 421), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b); Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVA) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung; Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte 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 sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** August 2016. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

Fachkurzinformatin zum Inserat auf Seite 93

Efient 10 mg Filmtabletten. Efient 5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Efient 10 mg: Jede Tablette enthält 10 mg Prasugrel (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 2,1 mg Lactose. Efient 5 mg: Jede Tablette enthält 5 mg Prasugrel (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 2,7 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (E464), Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen(III) oxid (E172) (nur für Efient 10 mg), Eisen(III) hydroxid-oxid x H₂O (E172), Talkum. **Anwendungsgebiete:** Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht ST (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. ATC Code: B01AC22. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** März 2017

Lisinopril und Amlodipin vereint in einer Tablette: Kostenoptimierte 1x1 Dosierung mit LISAM®

LISAM® ist die einzige Kombination Österreichs aus LISinopril und AMlodipin in der grünen Box. Beide Monosubstanzen sind die meist verordneten ihrer Wirkstoffklasse [1].

Compliance erhöhen

Durch die Einnahme eines einzigen Medikaments mit kombinierten Arzneistoffen wird die medikamentöse Therapie erleichtert und die Einnahmetreue erhöht [2]. Verbessern Sie die Compliance Ihrer Patienten durch die einfache 1x1 Dosierung mit LISAM® [3].

Vorteile der Kombination [2]

In der VALUE-Studie wurde nachgewiesen, dass der Zielblutdruck durch eine Kombinationstherapie rascher erreicht werden kann. Wenn die Kombinationspartner in niedriger Dosierung gegeben werden, ist auch die Rate von Nebenwirkungen gering. Bei älteren Patienten und bei Hypertonikern mit geringerem kardiovaskulärem Risiko kann die Blutdrucksenkung langsamer erfolgen.

Bei Hypertonikern mit hohem Ausgangsblutdruck oder hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine Kombinationstherapie besonders wichtig, da mit einer



Abbildung 1: +pharma arzneimittel gmbh

Monotherapie meist keine ausreichende Blutdrucksenkung erzielt werden kann. Hier gelten ACE-Hemmer und Kalzium-Antagonist als bevorzugte Kombination [4].

Hohes Einsparpotenzial

Nutzen Sie die Vorteile von LISAM® und entlasten Sie Ihr Verordnungsbudget. Sie profitieren von einem Preisvorteil von bis zu -52 %* pro Packung. Durch die verminderte Zahl der einzunehmenden Tabletten spart der Patient deutlich Rezeptgebühren ein.

LISAM® steht Ihnen in folgenden Dosierungen frei verschreibbar aus der grünen Box zur Verfügung:

- LISAM® Tabletten 10 mg/5 mg (Lisinopril/Amlodipin), 30 Stück
- LISAM® Tabletten 20 mg/5 mg (Lisinopril/Amlodipin), 30 Stück
- LISAM® Tabletten 20 mg/10 mg (Lisinopril/Amlodipin), 30 Stück

Literatur:

1. Wirkstoffverordnung lt. DPMÖ 06/2015-05/2016
2. Watschinger B. Kombinationstherapien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. J Hypertonie 2010; 14 (Sonderheft 1): 2–11.
3. Fachinformation LISAM®; untenstehend.
4. Mancina G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31: 1281–357.

Weitere Informationen:

+pharma arzneimittel gmbh

Teresa Sommer

Produktmanagerin

A-8054 Graz, Hafnerstraße 211

Tel.: 0316/90 80 40

www.pluspharma.at

*Acemin 20 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. und Norvasc 5 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. vs. LISAM® 20 mg/5 mg Tabletten (30 Stk.), Stand KKP, Wert aufgerundet, Warenverzeichnis 04/2017

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 84

LISAM® 10 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LISAM® 20 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LISAM® 20 mg/10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 10 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstige Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. LISAM® ist als Substitutionstherapie für erwachsene Patienten bestimmt, deren Blutdruck mit gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril und Amlodipin in derselben Dosis angemessen eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** **Bezogen auf Lisinopril:** Überempfindlichkeit gegen Lisinopril oder einen anderen Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer. Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern. Hereditäres oder idiopathisches Angioödem. Schwangerschaft im 2. oder 3. Trimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Die gleichzeitige Anwendung von LISAM® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Bezogen auf Amlodipin:** Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Derivate. Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des Ausflusstrakts des linken Ventrikels (hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Bezogen auf LISAM®:** Alle oben beschriebenen Gegenanzeigen, die sich auf die individuellen Einzelbestandteile beziehen, beziehen sich ebenso auf die feste Kombination LISAM®. Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE Hemmer und Calciumkanalblocker, Lisinopril und Amlodipin; **ATC-Code:** C09BB03 **LISAM® 10 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LISAM® 20 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LISAM® 20 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** +pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

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

Ersparnis berechnet anhand:

* 12x Acemin 20 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. + 12x Norvasc 5 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. vs. 12x LISAM® 20 mg/5 mg Tabletten (30 Stk.)

** Acemin 20 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. und Norvasc 5 mg Tabletten (28 Stk.) umgerechnet auf 30 Stk. Pkg. vs. LISAM® 20 mg/5 mg Tabletten (30 Stk.), Stand KKP, Wert abgerundet, Warenverzeichnis 05/2017

Vastarel®: Mehr Energie fürs Herz

Trimetazidin (Vastarel®) ist ein anti-ischämischer Wirkstoff, der erfolgreich zur Behandlung der stabilen Angina pectoris eingesetzt wird.

Trimetazidin besitzt ein völlig anderes Wirkungskonzept als die herkömmlichen Antianginosa: Als metabolischer Wirkstoff greift Trimetazidin im myokardialen Stoffwechsel ein, jedoch nicht in die Regulation von Herzarbeit oder Gefäßtonus. Aus diesem Grund und nicht zuletzt auch wegen der fehlenden Wechselwirkungen eignet sich Trimetazidin hervorragend als Kombinationspartner zur konventionellen pharmakologischen Therapie.

Vastarel® – zahlreiche Studien bestätigen klinische Wirksamkeit

Die Kombination mit Betablockern ist besonders vorteilhaft, da Trimetazidin die Energiezufuhr erhöht und Betablocker den Energiebedarf der Myokardzellen senken.

Dies resultiert in einer Reduktion der Anzahl der wöchentlichen Angina-Attacken um 77 %. Bei Angina-Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz konnten ähnlich gute klinische Ergebnisse gezeigt werden.

So wird Vastarel® auch in den neuen ESC-Guidelines 2016 „Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure“ zur Behandlung stabiler Angina pectoris bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion empfohlen. Mit Klasse IIb bei den Empfehlungen und dem Evidenzlevel A ist Vastarel® vor Amlodipin (Level B) und Nicorandil sowie Ranolazin (beide Level C) gereiht.

Die Anwendung von Trimetazidin erweist sich durch seine kardioprotektive Wirkung auch bei interventionellen Maßnahmen als vorteilhaft. So reduziert Trimetazidin effektiv die Re-Stenose von Stents und MACCEs (Major adverse cardiac and cerebrovascular events) nach Therapie mit medikamentenbeschichteten Stents.

Trimetazidin zeigt – bestätigt durch zahlreiche klinische Studien und Meta-Analysen – signifikante Verbesserungen der folgenden ischämischen Parameter:

- Reduktion der Angina-Attacken
- Verlängerung der Belastungszeit
- Reduktion des wöchentlichen Nitratverbrauches
- Erhöhung der Auswurfraction (EF)

Weiterführende Literatur:

- Chen J, et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: a 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174: 634–9.
- Dezi CA, et al. Trimetazidine in practice: review of the clinical and experimental evidence. *Am J Ther* 2016; 23: e871–e879.
- Fachinformation Vastarel® Österreich, Stand: 06.2016.
- Lopatin YM, et al. Beneficial effects of long-term trimetazidine modified release therapy in patients having undergone coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 2010; 31 (Suppl): 58.
- Nesukay E, et al. Treatment of stable angina in Ukraine: CLASSICA study. *Ukr J Cardiol* 2014; 2: 43–7.
- Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.

Fachkurzinformation siehe Seite 144.

Weitere Informationen:

Sanova Pharma GmbH

Mag. Gerhard Leopold

A-1110 Wien, Haidestraße 4

E-Mail: gerhard.leopold@sanova.at

VAS_2016_020



Mehr Energie fürs Herz!

Leistungssteigerung die andere gerne hätten...²

- ✓ Weniger Angina-Attacken²
- ✓ Verbesserte Belastungsfähigkeit²
- ✓ Erhöhte Auswurfraction (EF)³
- ✓ Gute Kombinierbarkeit – keine Wechselwirkungen bekannt¹



ESC GUIDELINES

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
empfehlte Vastarel®

2013

Management of stable coronary artery disease⁴

2016

Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure⁵

1 Fachinformation Vastarel, Stand 06.2016.

2 Sellier et al. 2003, *Am J Cardiovasc. Drugs* 2003; 3 (5): 361–369.

3 Fragasso et al. 2006, *Eur Heart J*, 2006; 27:942–948.

4 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003.

5 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 May 20. doi: 10.1002/ehf.592.

Neue Daten vom ACC: Praluent® (Alirocumab) senkt LDL-C bei Hochrisikopatienten signifikant

Post-hoc-Analyse mit Alirocumab bestätigt Hinweise auf Reduktion kardiovaskulärer Ereignisrate

Eine *Post-hoc*-Analyse zum Risiko der Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) der Studie ODYSSEY LONG TERM liefert erste Hinweise darauf, dass Alirocumab die kardiovaskuläre Ereignisrate bei bestimmten Hochrisikopatienten signifikant senkt [1, 2]. Diese und weitere aktuelle Daten zu Praluent® (Alirocumab) aus dem ODYSSEY-Studienprogramm wurden im Rahmen der diesjährigen Scientific Sessions des American College of Cardiology (ACC) präsentiert.

Die Ergebnisse der auf dem ACC vorgestellten *Post-hoc*-Analyse der ASCVD*-Patienten aus ODYSSEY LONG TERM konnte zeigen, dass Alirocumab nicht nur den LDL-C-Wert dieser Patienten signifikant reduziert, sondern auch das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [3]. Mit jeder Senkung des LDL-C-Wertes um 38,6 mg/dl konnte das Gesamtrisiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse um jeweils 26,5 % reduziert werden [3]. Das Risiko der Patienten mit ASCVD für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis lag unter Alirocumab bei 2,3 %, unter Placebo dagegen bei 5,1 % [3]. Alirocumab und Placebo zeigten in der Analyse eine vergleichbare Sicherheit [3]. Die Reduktion des LDL-C-Wertes in Woche 24 betrug unter Alirocumab versus Placebo 62,7 % ($p < 0,0001$) [3]. ODYSSEY LONG TERM untersuchte den Effekt von Alirocumab zusätzlich zur maximal tolerierten Statintherapie mit oder ohne weitere lipidsenkende Therapien auf den LDL-C-Spiegel von kardiovaskulären Hochrisikopatienten [1].

Die Interims-Baseline-Daten der ODYSSEY OUTCOMES-Studie wurden ebenfalls auf dem ACC präsentiert. Für die Studie wurden über 18.000 Hochrisikopatienten rekrutiert, die einen Herzinfarkt innerhalb eines Jahres erlit-

ten haben und daher ein hohes Risiko für ein erneutes Ereignis aufweisen [4]. 64 % der in ODYSSEY OUTCOMES eingeschlossenen Patienten leiden unter Bluthochdruck und 24 % unter Diabetes mellitus. Die ODYSSEY OUTCOMES-Studie untersucht prospektiv den Effekt von Alirocumab auf die kardiovaskuläre Ereignisrate. Die Patienten werden leitliniengerecht behandelt: 89 % erhielten zum Zeitpunkt der Randomisierung eine intensive Statintherapie, auf der nach zwölf Monaten 94 % der Patienten verblieben waren. Der in zwei Wirkstärken verfügbare PCSK9-Inhibitor Alirocumab wird in ODYSSEY OUTCOMES sowohl in der 75 mg als auch in der 150 mg Dosierung eingesetzt. Die ODYSSEY OUTCOMES-Studie wird voraussichtlich Ende 2017 abgeschlossen sein [5].

Eine weitere beim ACC präsentierte gepoolte Analyse von zehn Phase-3-Studien des ODYSSEY-Programms mit Alirocumab konnte ebenfalls zeigen, dass die Reduktion des LDL-C-Spiegels um 39 mg/dl mit einem um 25 % reduzierten Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist [5]. Dieser Trend zeigte sich auch bei Subgruppen mit ASCVD und einem anfänglichen LDL-C-Wert von > 70 mg/dl, die ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen [5].

Über ODYSSEY OUTCOMES

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-3-Studie ODYSSEY OUTCOMES untersucht prospektiv die Wirkung von Alirocumab auf die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und schließt mehr als 18.000 Patienten aus 57 Ländern ein. Alle Patienten, die in die Studie aufgenommen werden, hatten innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss ein akutes Koronarsyndrom. Zudem hatten diese Patienten ein nicht ausreichend kontrolliertes LDL-Cholesterin, obwohl sie eine maximal tolerierte Statindosis und gegebenenfalls weitere lipidsenkende Therapien erhalten hatten. Die Patienten werden mit Alirocumab 75 mg oder 150 mg versus Placebo über einen Zeitraum von 3–5 Jahren behandelt. Die Randomisierung erfolgt zusätzlich zu einer maximal verträglichen Statintherapie entweder zu alle zwei Wochen Alirocumab 75 mg oder Placebo. Bei Patienten unter Ali-

rocumab erfolgt eine Dosiserhöhung in Woche 8 auf 150 mg alle zwei Wochen, wenn der LDL-Cholesterinspiegel über 50 mg/dl liegt. Eine Dosisreduktion erfolgt, wenn der LDL-C-Wert an zwei aufeinanderfolgenden Messungen unter ≤ 25 mg/dl liegt. Der kombinierte primäre Endpunkt der ODYSSEY OUTCOMES-Studie ist die Zeit bis zum Wiederauftreten von KHK-bedingtem Tod, nicht tödlichem akuten Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall und instabiler Angina, die stationär behandelt werden muss [6].

Über ODYSSEY LONG TERM

Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-3-Studie ODYSSEY LONG TERM untersuchte die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Alirocumab bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten sowie Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, deren LDL-C-Werte trotz maximal tolerierter Statindosis unzureichend kontrolliert waren. Patienten erhielten Alirocumab 150 mg ($n = 1553$) oder Placebo ($n = 788$) zusätzlich zu einer stabilen lipidsenkenden Therapie (Statin $\pm$ andere LMT). Die Behandlungsdauer war 78 Wochen. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt war die prozentuale LDL-C-Senkung nach 24-wöchiger Behandlung mit Alirocumab im Vergleich zum Ausgangswert. Die Sicherheitsanalyse umfasste unerwünschte Ereignisse inklusive adjudizierter kardiovaskulärer Ereignisse. Die mittlere LDL-C-Reduktion (Intent-to-treat-Analyse, ITT) betrug unter Alirocumab nach 24-wöchiger Behandlung minus 61,0 %, im Vergleich zu Placebo lag die LDL-C-Reduktion bei minus 62 % ($p < 0,0001$). Die LDL-C-Reduktion war über einen Behandlungszeitraum von 78 Wochen konsistent. 79,3 % der Patienten erreichten unter Alirocumab LDL-C-Werte < 70 mg/dl, im Gegensatz zu 8,0 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die Verträglichkeit war in der Alirocumab- und der Placebo-Gruppe vergleichbar, auch bei LDL-C-Werten < 25 mg/dl [1].

Über Praluent® (Alirocumab) – einziger PCSK9-Inhibitor mit zwei Wirkstärken

Im September 2015 wurde Praluent® (Alirocumab) durch die Europäische Kommission (EC) in Europa zugelassen. Praluent® (Alirocumab) ist in Eu-

*Atherosclerotic Cardiovascular Disease

ropa zugelassen zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie begleitend zu einer Diät:

- a) in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen oder
- b) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Die Wirkung von Alirocumab auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.

Praluent® (Alirocumab) hemmt die Bindung von PCSK9 (Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) an den LDL-Rezeptor und erhöht damit die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Leberzelloberfläche. Dadurch wird der LDL-C-Spiegel im Blut gesenkt. Praluent® (Alirocumab) ist der einzige PCSK9-Inhibitor, der in zwei Wirkstärken (75 mg und

150 mg) zur Verfügung steht und Ärzten dadurch ermöglicht, eine Dosierung entsprechend den LDL-Cholesterinsenkenden Bedürfnissen des Patienten zu wählen. Praluent® (Alirocumab) ist in mehr als 40 Ländern weltweit zugelassen, darunter die USA, Japan, Kanada, die Schweiz, Mexico, Brasilien und die Europäische Union (EU).

Über Sanofi

Sanofi ist ein weltweit führendes Gesundheitsunternehmen, das therapeutische Lösungen erforscht, entwickelt und vermarktet, ausgerichtet auf die Bedürfnisse der Patienten. Sanofi ist in fünf globalen Business Units organisiert: Diabetes und Herz-Kreislaufkrankungen, General Medicines und Schwellenländer, Sanofi Genzyme, Sanofi Pasteur und Consumer Healthcare. Sanofi ist an den Börsen von Paris (EURONEXT: SAN) und New York (NYSE: SNY) notiert.

Fachkurzinformation siehe Seite 122

Literatur:

1. Robinson JG, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. NEJM 2015; 372: 1489–99.

2. Fachinformation Praluent®, Stand: November 2016.

3. Robinson JG, et al. ACC 2017, Alirocumab Reduces Major Cardiovascular Events in Individuals With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Post-Hoc Analysis of ODYSSEY LONG TERM. Poster Nr. 1203-305. ACC 2017; 17.–19.3.2017, Washington, DC.

4. Goodman SG, et al. ACC 2017, Use of High-Intensity Statin Therapy Post-Acute Coronary Syndrome in the Ongoing ODYSSEY OUTCOMES Trial of Alirocumab, a Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibody, Versus Placebo: Interim Baseline Data, Poster Nr. 1203-307. ACC 2017; 17.–19.3.2017, Washington, DC

5. Ray KK, et al. ACC 2017, Lower On-Treatment Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Associated With Lower Cardiovascular Risk in Very High Risk Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Analyses From the ODYSSEY Trials, Poster Nr. 1126-316. ACC 2017; 17.–19.3.2017, Washington, DC

6. Schwartz GG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. Am Heart J 2014; 168: 682–9.

Weitere Informationen:

sanofi-aventis GmbH, Österreich
SATURN Tower
A-1220 Wien,
Leonard-Bernstein-Str. 10
Tel.: 01/80 185-0
E-Mail: service.at@sanofi.com
www.lipidmanagement.at

SAAT.ALI.17.03.0167

Praluent® – der erste PCSK9-Inhibitor in der Gelben Box (RE1) mit 1. Juli 2016!¹

Praluent®
Alirocumab

Der einzige PCSK9-Inhibitor mit 2 Wirkstärken²

**Praluent® –
starke zusätzliche
WIRKSAMKEIT ...**



**...und noch mehr
WIRKSAMKEIT,
wenn erforderlich**

Zusätzliche LDL-C-Senkung, wenn die lipidsenkende Standardtherapie allein nicht ausreicht



www.lipidmanagement.at

1. www.erstattungskodex.at 2. Praluent® Fachinformation, Stand: September 2015

Sanofi und Regeneron arbeiten gemeinsam an einem globalen Produktentwicklungsprogramm und an der Vermarktung von Praluent®.

Fachkurzinformation siehe Seite 122

SANOFI

Ramipril/Amlodipin Genericon – „green box“

1. Kombination aus Ramipril + Amlodipin von Genericon!

Ramipril/Amlodipin Genericon – die Kombination aus den bewährten Wirkstoffen Ramipril + Amlodipin – ist für Sie immer aus der „green box“ verschreibbar. Ramipril/Amlodipin Genericon überzeugt durch einen unglaublich günstigen Preis und praktische Produktvorteile: So stellt Ihnen Genericon das 1. Kombinationspräparat Österreichs aus Ramipril + Amlodipin zur Verfügung – in 5 Dosierungen!

Ramipril/Amlodipin Genericon fördert die Compliance der Patienten mit der einfachen 1x täglichen Einnahme (1 x 1).

Nützliche Produkteigenschaften von Ramipril/Amlodipin Genericon, wie

- der einfache Produktname (Wirkstoffe + Genericon),
- die farbkodierten Packungen entsprechend unterschiedlicher Dosierungen,
- die echte „24 h-Wirkung“ und
- alle Dosierungen zu 30 Stück, unterstützen die einfache Verordnung und die optimale Handhabung.

Der unglaublich günstige Preis von Ramipril/Amlodipin Genericon bedeutet für Sie eine effiziente Entlastung Ihres Verordnungsbudgets und Ihre Patienten bezahlen langfristig deutlich weniger Rezeptgebühren.

Denken Sie an Ramipril /Amlodipin Genericon!

Fachkurzinformation untenstehend



Weitere Informationen:

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

Dr. Thomas Michl

Produktmanager

Tel.: 0316/90 03-0

E-Mail: michl@genericon.at

www.genericon.at

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselfüllung: mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, pregelatinisierte Maisstärke, Natriumstärkeglycolat (Typ A), Natriumstearylformurat. Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg: 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg: Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg: Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen. Ramipril/Amlodipin Genericon ist angezeigt als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril und Amlodipin als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreicht. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **In Bezug auf Ramipril:** Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **In Bezug auf Amlodipin:** Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker. **ATC-Code:** C09BB07. **Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at

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

2017_04_RamiprilAmlodipin_PR_01_01

Empagliflozin: Outcome-Studie bei chronischer Herzinsuffizienz

Boehringer Ingelheim gab im März 2017 bekannt, dass das klinische Studienprogramm EMPEROR HF gestartet wurde. EMPEROR HF besteht aus 2 Phase-III-Outcome-Studien, die Empagliflozin zur Behandlung von Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz untersuchen. An den Studien werden nicht nur Menschen mit Typ-2-Diabetes, die unter Herzinsuffizienz leiden, teilnehmen, sondern auch Herzinsuffizienz-Patienten, die keine Diabetiker sind.

Weltweit leiden ca. 26 Millionen Menschen an Herzinsuffizienz [1]. In den USA und in Europa stellt die Erkrankung mit jährlich über 1 Million Einweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz als Primärdiagnose den Hauptgrund für Krankenhausaufenthalte dar [1]. Die Wiederaufnahmeraten nach einem Herzinsuffizienz-bedingten Krankenhausaufenthalt liegen bei bis zu 30 % innerhalb von 60–90 Tagen und ca. 50 % aller mit Herzinsuffizienz diagnostizierten Patienten sterben innerhalb von 5 Jahren [1, 2].

„Die EMPA-REG OUTCOME®-Studie hat eine signifikante Reduzierung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos bei Verabreichung von Empagliflozin an Personen mit Typ-2-Diabetes und einer kardiovaskulären Erkrankung belegt. Und nun werden sich die klinischen EMPEROR HF-Studien spezifisch mit den Auswirkungen von Empagliflozin auf Herzinsuffizienz-Patienten beschäftigen“, so der wissenschaftliche Leiter der beiden Studien, **Professor Milton Packer, MD**, vom Baylor Heart and Vascular Institute am Baylor University Medical Center, USA

Jardiance® (Empagliflozin) ist das erste Medikament bei Typ-2-Diabetes, dessen Zulassung in mehreren Ländern Daten zur Senkung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos enthält [3, 4]. Die EMPA-REG OUTCOME®-Studie belegte, dass Jardiance® das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung verglichen mit Placebo bei zusätzlicher Verabreichung zur Standardbehandlung um 38 % reduziert [5]. Als einen der sekundären Endpunkte zeigte die Studie auch eine Senkung

des Risikos für Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz um 35 % bei Verabreichung von Jardiance® an diese Patientenpopulation auf [5].

Literatur:

1. Ambrosy AP, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1123–33.
2. Centres for Disease Control and Prevention. Heart Failure Fact Sheet https://www.cdc.gov/dhdds/data/statistics/fact_sheets/fs_heart_failure.htm (zuletzt gesehen: 10.4.2017).
3. European Summary of Product Characteristics Jardiance®. Stand: Jänner 2017.
4. Jardiance® (Empagliflozin) tablets U.S. Prescribing Information. Stand: Dezember 2016.
5. Zinman B, et al. Empagliflozin. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.

Weitere Informationen:

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Mag. Matthias Sturm
A-1121 Wien,
Dr. Boehringer-Gasse 5–11
E-Mail: matthias.sturm@boehringer-ingelheim.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Jardiance 10 mg Filmtabletten. Jardiance 25 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jardiance 10 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jardiance 25 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC Code: A10BX12 **Liste der sonstigen Bestandteile** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) **Anwendungsgebiete:** Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ 2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet – als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **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.

Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com

Stand der Fachkurzinformation: Januar 2017

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile** Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten **Tablettenkern:** Maisstärke, Copovidon (K Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten **Tablettenkern:** Maisstärke, Copovidon (K Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172) **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC Code: A10BD20 **Anwendungsgebiete** Synjardy ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ 2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt: – bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind – in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind – bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. – Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose). – Diabetisches Präkoma. – Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min). – Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. – Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock. – Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 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.**

Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com

Stand der Fachkurzinformation: März 2017

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln* Zusammensetzung: Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 10 mg Ramipril. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 5 mg Ramipril. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 2,5 mg Ramipril. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** 73,61 mg Lactose-Monohydrat und 0,48 mg Sojalecithin. **Hilfsstoffe:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylfumarat, Filmüberzug, Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, gelbes Eisenoxid (E 172), schwarzes Eisenoxid (E 172), Gelatine, Titandioxid, Schellack-Glasur, Ethanol (Spuren), schwarzes Eisenoxid, Propylenglycol (Spuren), Ammoniumhydroxid (Spuren). Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln zusätzlich: rotes Eisenoxid Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln zusätzlich: schwarzes Eisenoxid, rotes Eisenoxid Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln zusätzlich: schwarzes Eisenoxid **Anwendungsgebiete:** Trinomia wird angewendet zur Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe der Monokomponenten in äquivalenten therapeutischen Dosierungen ausreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, oder einen der sonstigen Bestandteile, gegen andere Salicylate, gegen nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR), gegen andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme) oder gegen Tartrazin – Überempfindlichkeit gegen Soja oder Erdnuss – Bei anamnestisch bekannten Asthmaanfällen oder anderen allergischen Reaktionen auf Salicylsäure oder andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika – Akutes oder anamnestisch gesichertes rezidivierendes peptisches Ulkus und/oder Magen-/Darm-Blutungen oder andere Blutungen wie zerebrovaskuläre Blutungen – Hämophilie und andere Blutungsstörungen – Stark eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion – Hämodialyse-Patienten – Schwere Herzinsuffizienz – Gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche – Gleichzeitige Anwendung von Trinomia mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR <60 ml / min / 1,73 m²) ist kontraindiziert – Patienten mit Nasenpolypen im Zusammenhang mit Asthma, das durch Acetylsalicylsäure ausgelöst oder verschlimmert wird – Aktive Lebererkrankung oder unerklärte anhaltende Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwerts – Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden – Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Tipranavir oder Ritonavir – Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin – Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem bei Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [AIIRAs]) – Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt – Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere – Ramipril darf nicht bei Patienten mit hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Zuständen angewendet werden. – Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren mit Fieber, Grippe oder Windpocken besteht die Gefahr für die Entwicklung des Reye-Syndroms. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, ATC-Code: C10BX06 **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** 14 Stück 28 Stück **Kassenstatus:** 14 Stück: No Box 28 Stück: Green Box (ab Juni 2017) **Zulassungsinhaber:** Ferrer Internacional SA, Gran Via de Carlos III, 94, 08028 Barcelona, Spanien **Vertrieb in Österreich:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn **Stand der Information:** April 2017

*In Österreich erhältlich: Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln und Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln

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

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 kardiointerventiert 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 zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die zeitgleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; **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 Dronedon 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 Emboliebehandlung benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten, bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; **10 mg zusätzlich:** mit Vorsicht anzuwenden – bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko. **15 mg/20 mg:** es gelten spezielle Dosisempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** **Häufig:** Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptyse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. **Gelegentlich:** Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. **Selten:** Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung, Erfahrungen seit der Marktzulassung (Häufigkeit nicht abschätzbar): Angioödem und allergisches Ödem, Cholestase und Hepatitis (einschließlich hepatocelluläre 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:** Jänner 2017

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

Philips Azurion – Die zukunftsweisende Angiographie-Plattform für optimierte Arbeitsabläufe bei Interventionen

Steigende Fallzahlen und zunehmende Komplexität der Prozeduren bei interventionellen minimal-invasiven Eingriffen stellen Krankenhäuser vor die Herausforderung, trotzdem eine hohe Behandlungsqualität beizubehalten. Azurion, die neue bildgeführte Therapielösung für katheterbasierte Verfahren von Philips, kann dabei maßgeblich unterstützen.

Klinische Herausforderungen managen

Vor allem bei der Therapie struktureller Herz- und Tumorerkrankungen oder Gefäßveränderungen nimmt die Anzahl interventioneller minimal-invasiver Eingriffe im klinischen Alltag immer mehr zu. Die Vorteile für den Patienten liegen dabei auf der Hand: kein großer Schnitt, weniger Schmerzen und eine schnellere Heilung. Gerade ältere, mehrfach erkrankte Menschen, die eine Risikogruppe für konventionelle Operationen darstellen, profitieren von diesen schonenden Prozeduren. Die auf den demographischen Wandel zurückzuführenden steigenden Patientenzahlen und die immer komplexer werden Prozeduren bei gleichzeitigem Kostendruck auf die Krankenhäuser werfen allerdings die Frage auf, wie weiterhin eine hohe Behandlungsqualität bei interventionellen Eingriffen gewährleistet werden kann.



Philips Azurion: Innovative Bildgebungslösung und einfache Systembedienung.

Mehr Performance und optimierte Arbeitsabläufe

Azurion, die neue bildgeführte Therapielösung für katheterbasierte Verfahren von Philips, kann Krankenhäusern dabei helfen, das Potenzial interventioneller minimal-invasiver Verfahren besser auszuschöpfen. Die Angiographie-Plattform unterstützt die Behandler mit ProcedureCards, durch die individuell definierbare Systemeinstellungen auf Basis zum Beispiel des RIS/KIS/CIS-Codes bei der Prozedurvorbereitung automatisch eingerichtet werden. Außerdem können krankenhaus-eigene Checklisten und Eingriffsprotokolle in die ProcedureCards hochgeladen und während der Vorbereitung auf dem System angezeigt werden. Auf diese Weise lässt sich eine höhere Konsistenz der Prozeduren erreichen und Fehler lassen sich vermeiden.

Für überragenden Anwendernutzen

Azurion kann vollständig vom Untersuchungstisch aus gesteuert werden, sodass Wege in den Kontrollraum vermieden werden. Die Bedienung selbst erfolgt mithilfe des Touchscreen-Modul Pro, das ähnlich intuitiv und einfach

wie ein Tablet oder ein Smartphone zu bedienen ist – selbst mit Hygieneabdeckung und Handschuhen. Gleichzeitig können alle Anwendungen im Kontrollraum mühelos von einem einzigen Flex-Spot-Arbeitsplatz mit regulär zwei Monitoren aus gesteuert sowie alle an das System angeschlossenen Modalitäten intuitiv und in individuell anpassbaren Layouts verwaltet werden. Ein Wechsel zwischen parallel betriebenen Arbeitsplätzen ist nicht mehr notwendig.

Philips hat für Azurion ein eigenes Betriebssystem entwickelt. Unter ConnectOS laufen die Anwendungen nicht nur flüssiger, sondern auch schneller. Das ermöglicht zum Beispiel das voneinander unabhängige Arbeiten von Teams im Untersuchungs- und Kontrollraum. Mithilfe des Instant Parallel Working können Teammitglieder auch gleichzeitig an mehreren Workspots arbeiten. Durch parallele Raumvorbereitung und Prozedurabschluss können Prozedur- und Wartezeiten verringert werden.

Mit maximaler Fehlerreduktion

Die Vorteile von Azurion wurden im Zeitraum November 2015 bis Februar 2016 in einer Simulationsstudie untersucht. Daran teilgenommen haben 31 Anwender aus den USA sowie 30 aus Europa. Die Ergebnisse zeigen, dass alle Teilnehmer davon überzeugt sind, dass mögliche Fehler bei der Prozedurvorbereitung durch die Verwendung der ProcedureCards minimiert werden können. 96 % der Teilnehmer waren zufrieden mit der einfachen Handhabung des Systems; 91 % glauben, dass sich durch Azurion die Prozedurzeit verkürzen lässt.

Erhältlich ist Azurion in zwei verschiedenen Varianten: Basismodell Azurion 3 eignet sich vor allem für klassische interventionell-kardiologische und -radiologische Prozeduren. Azurion 7 deckt das gesamte Behandlungsspektrum von Routineeingriffen bis hin zu hochkomplexen Interventionen im Hybrid-OP ab. Damit bietet Azurion für den jeweiligen Gebrauch eine optimale Lösung an.

Weitere Informationen:

Philips Austria GmbH
Günther Thomann
A-1120 Wien, Kranichberggasse 4
E-Mail: guenther.thomann@philips.com
www.philips.at/healthcare



Philips Azurion 7: 20-Zoll-Detektor für den Hybrid-OP: Diese Lösung bietet Möglichkeit zur Vornahme offener als auch minimal-invasiver Eingriffe im Hybrid-OP.

Metastudie TRUECOIN bestätigt Nutzen von BIOTRONIK Home Monitoring

Das telemedizinische Fernnachsorgesystem von BIOTRONIK senkt das Sterberisiko von ICD-Patienten und mindert das Fortschreiten von Herzinsuffizienz.

Das Sterberisiko von Menschen mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) kann durch den Einsatz von BIOTRONIK Home Monitoring® nach einem Jahr um 38 % gesenkt werden (Abb. 1). Das zeigen die Ergebnisse der Metastudie „TRUECOIN“, die vor Kurzem im *European Heart Journal* publiziert wurden [1]. Mit BIOTRONIK Home Monitoring können Ärzte den klinischen Status der Patienten und den Implantatstatus aus der Ferne überprüfen. Durch die vollautomatische und tägliche Übertragung der Informationen an den behandelnden Arzt kann dieser eine Veränderung des Gesundheitszustandes seines Patienten frühzeitig erkennen und die Therapie rechtzeitig anpassen.

Für die TRUECOIN-Metastudie wurden Daten von 2405 Patienten der Studien TRUST [2], ECOST [3] und IN-TIME [4] erfasst und ausgewertet. Bereits die IN-TIME-Studie aus dem Jahre 2014 erbrachte den Nachweis, dass sich

die Sterberate bei ICD- und CRT-D-Patienten mit Herzinsuffizienz um mehr als 50 % senken lässt. TRUECOIN hat nicht nur die Reduktion der Sterberate bestätigt, sondern auch gezeigt, dass das kombinierte Risiko, dass ein Patient stirbt oder aufgrund einer sich verschlechternden Herzinsuffizienz in ein Krankenhaus eingewiesen werden muss, um 36 % sank (Abb. 2). Die Studie verdeutlicht damit, dass auch ICD-Patienten mit weniger ausgeprägter Herzinsuffizienz von BIOTRONIK Home Monitoring profitieren und dass die Fernnachsorgetechnologie einen präventiven Effekt gegen das Fortschreiten der Herzinsuffizienz hat. Ein Grund hierfür: Die zuverlässige tägliche Datenübertragung zusammen mit einer Multiparameteranalyse erkennt auftretende Implantat- und gesundheitsbezogene Ereignisse frühzeitig.

Technologische Unterschiede unterscheiden

Der direkte klinische Nutzen durch telemedizinische Fernnachsorge konnte bisher nur bei BIOTRONIK Home Monitoring – im Rahmen der Studien TRUECOIN und IN-TIME – gezeigt werden. **Professor Dr. Gerhard Hindricks** vom Herzzentrum Leipzig und Präsident der European Heart Rhythm Association (EHRA) erläutert, warum die Vorteile in Bezug auf die Mortalität beim Fernnachsorgesystem von BIOTRONIK belegt werden konnten: „Es kommt darauf an, welche

Technologie man letztendlich verwendet. Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass mit BIOTRONIK Home Monitoring weitaus bessere klinische Ergebnisse für die Patienten erzielt werden können“, verdeutlicht er. „Ich bin der Meinung, dass sich dies auf technologische Unterschiede der Hersteller, die Art und Qualität der erhobenen Daten sowie die Arbeitsabläufe in den Kliniken zurückführen lässt“, fügt er hinzu.

Literatur:

1. Hindricks G, et al. Daily remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: insights from the pooled patient-level data from three randomized controlled trials (IN-TIME, ECOST, TRUST). *Eur Heart J* 2017; May 10. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx015>.
2. Varma N, et al. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010; 122: 325–32.
3. Guédon-Moreau L, et al. A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 605–14.
4. Hindricks G, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 583–90.

Weiterführende Information:

BIOTRONIK
excellence for life

BIOTRONIK Vertriebs-GmbH

DI Georg Schöning

EURO PLAZA Gebäude G

A-1120 Wien, Am Euro Platz 2, Stiege 2

E-Mail: georg.schoenig@biotronik.com

www.biotronik.at

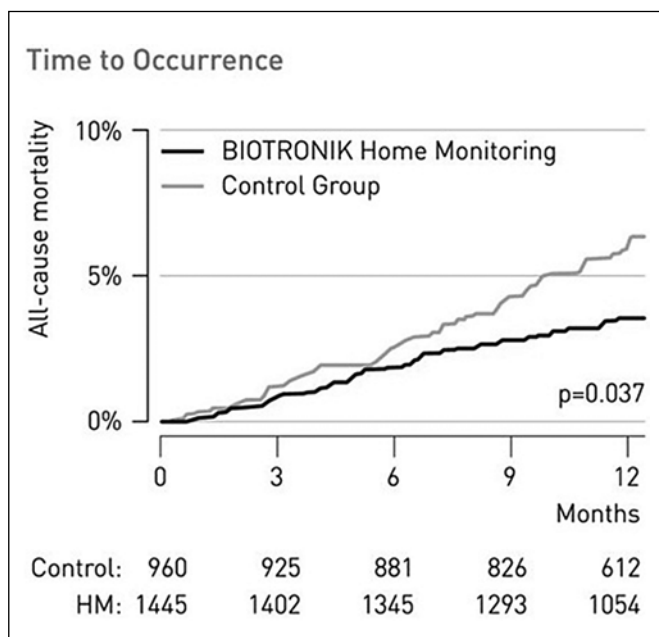


Abbildung 1: Das Sterberisiko sank mit BIOTRONIK Home Monitoring um 38 %. © BIOTRONIK

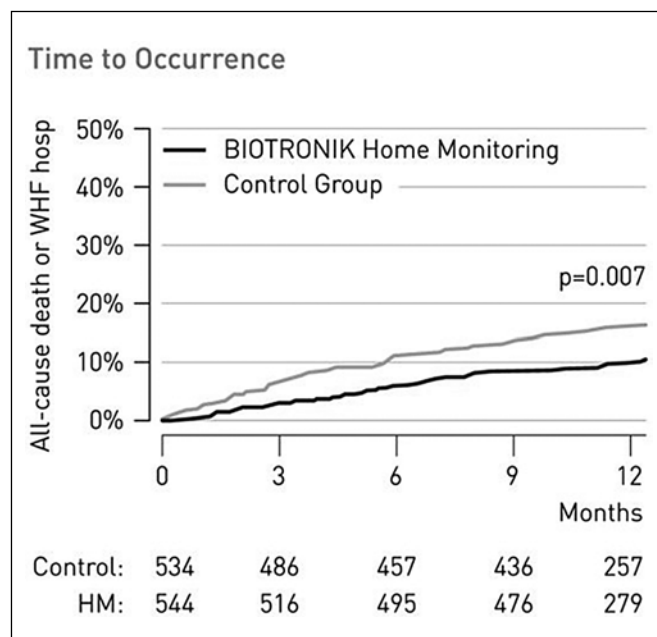


Abbildung 2: Kombiniertes Risiko bei ICD-Patienten mit BIOTRONIK Home Monitoring um 36 % geringer. © BIOTRONIK

Schnellere MRT-Scans mit Compressed Sensing von Siemens Healthineers

Die bahnbrechende Software-Technologie Compressed Sensing besticht mit ihrer eindrucksvollen Schnelligkeit und läutet einen Paradigmenwechsel in der klinischen Praxis der MR-Bildgebung ein. Besonders aufgrund ihres unerreichten Gewebekontrasts, der umfassenden und noch dazu strahlungsfreien Darstellung von Morphologie und Funktion und der Möglichkeit für Ärzte, hohe Diagnosesicherheit zu erlangen, ist die Magnetresonanztomographie (MRT) aus der radiologischen Bildgebung nicht mehr wegzudenken. Bei kardiologischen Fragestellungen gilt sie als Goldstandard zur Charakterisierung der Herzfunktion. Dennoch hat diese Methode gerade bei bewegten Organen auch einen entscheidenden Nachteil: Bei einigen Untersuchungen limitieren die längeren Messzeiten ihre Anwendung. Die Untersuchungsgeschwindigkeit weiter zu erhöhen, ist für die MRT daher von ganz besonderer Bedeutung. Und genau hier setzt Compressed Sensing an, eine neuartige Beschleunigungs-Technologie, entwickelt von Siemens Healthineers. Mit Compressed Sensing lassen sich MRT-Scans nun in einem Bruchteil der bisherigen Untersuchungszeit durchführen. Eine Cardiac-Cine-Aufnahme des Herzens erfolgt – statt in bislang knapp 6 Minuten – mithilfe der neuen Applikation Compressed Sensing Cardiac Cine innerhalb von nur noch 25 Sekunden [1]. Möglich macht dies ein innovativer Algorithmus, der die aufzunehmende Datenmenge drastisch reduziert und die Bildakquisition damit extrem beschleunigt.

Nur die wesentlichen Datenpunkte werden akquiriert

Um dem Radiologen klinische Bilder in Befundqualität vorlegen zu können, genügt dank der neuen Technologie die Akquisition weniger Datenpunkte. Daraus werden anschließend mithilfe iterativer Rekonstruktionsverfahren hochaufgelöste Bilder in befundbarer Qualität rekonstruiert – ohne dass dabei Bildinformationen verloren gehen. Bei Herzaufnahmen spielt die Applikation Compressed Sensing Cardiac Cine die Vorteile des Algorithmus aus: Statt 10–14-mal den Atem anhalten zu müssen, was durch Regenerationspausen wäh-

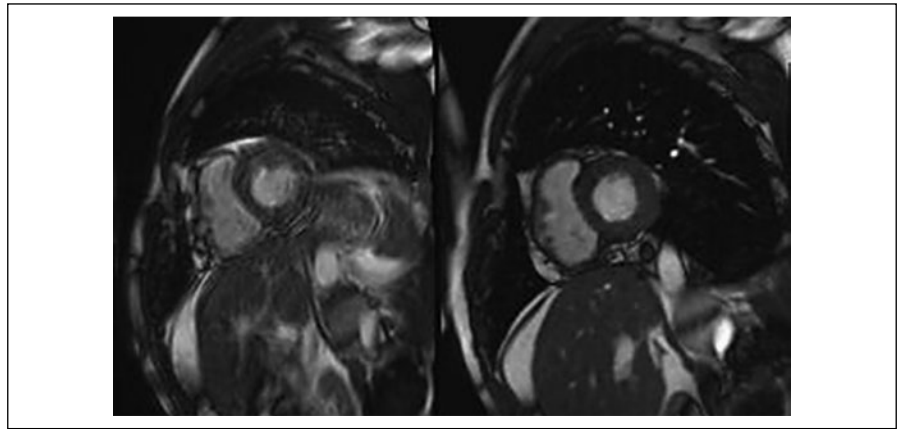


Abbildung 1: Segmentiertes Cardiac Cine (**links:** Aufnahmedauer 8 Herzschläge) im Vergleich mit einer Echtzeitaufnahme mit Compressed Sensing Cardiac Cine (**rechts:** Aufnahmedauer 1 Herzschlag). Bei einem Probanden mit Schwierigkeiten, den Atem anzuhalten (Dyspnoe) zeigt das segmentierte Cine verschwommene Bilder, während die Bildqualität bei Compressed Sensing Cardiac Cine nicht beeinträchtigt ist. Bildquelle: www.siemens.com/presse

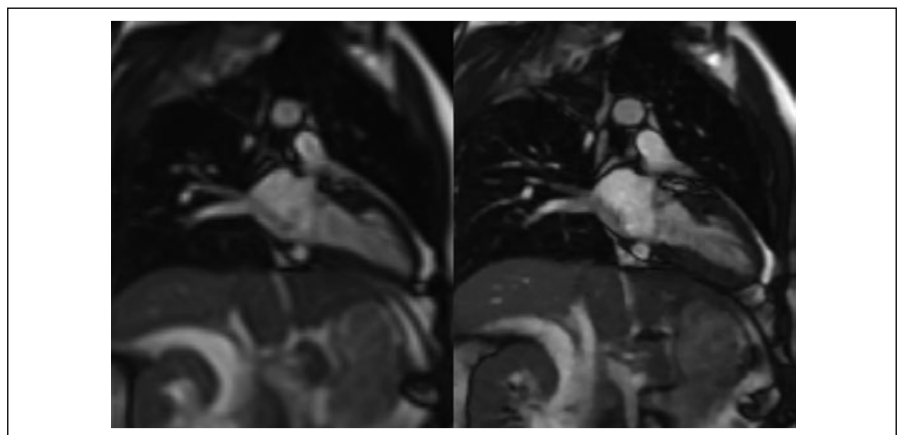


Abbildung 2: Zwei-Kammer-Blick in das Herz eines Probanden, beide Bilder wurden unter freier Atmung akquiriert: **Links** das konventionelle Echtzeit-Cardiac-Cine mit einem Herzschlag, **rechts:** Compressed Sensing Cardiac Cine. Die geringere räumliche Auflösung der konventionellen Echtzeit-Sequenz hat sehr geringe räumliche Details zur Folge, während Bildqualität und räumliche Auflösung bei Compressed Sensing Cardiac Cine deutlich besser sind. Bildquelle: www.siemens.com/presse

rend des Scans knapp 6 Minuten dauern kann, können die Patienten nun bei einer Scan-Dauer von etwa 25 Sekunden frei weiteratmen. Lediglich zur genauen Einschätzung quantitativer Informationen, etwa der Auswurfraction, ist ein einmaliges Atemanhalten notwendig. Bewegungsartefakte durch Atmung und Herzschlag werden so effektiv vermieden. Dies kommt insbesondere alten und schwer kranken Patienten entgegen, denen es kaum möglich ist, während der Untersuchung den Atem anzuhalten.

MR-Bildgebung für Patienten mit Herzrhythmusstörungen

Aufgrund der hohen Geschwindigkeit von Compressed Sensing Cardiac Cine wird die Herz-MRT erstmals für ganz neue Patientengruppen zugänglich, etwa für Menschen mit Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), für die ein Herz-MRT-Scan bislang häufig nicht infrage kam, weil die Bilder keine Befundqua-

lität aufwiesen. Mit der neuen Applikation ist dies nicht mehr der Fall. Dank adaptiven Triggers lässt sich nun mit nur einem Atemanhalten der gesamte Herzzyklus in Echtzeit aufzeichnen – einschließlich der diagnostischen Informationen über die späte diastolische Phase. Wie wissenschaftliche Studien belegen, bietet Compressed Sensing Cardiac Cine zudem eine exzellente Darstellung und Quantifizierung der Funktion der linken Herzkammer.

Der von Siemens-Experten entwickelte Algorithmus, auf dem Compressed Sensing basiert, konnte sich im Jahr 2014 im Wettbewerb für dynamische Bildgebung der Internationalen Gesellschaft für Magnetresonanz in der Medizin (International Society for Magnetic Resonance in Medicine/ISMRM) durchsetzen. Gemeinsam mit seinen wissenschaftlichen Kollaborationspartnern hat Siemens Healthineers den Algorithmus weiter-

entwickelt und zur Produktreife gebracht. Ausgewählte Kunden weltweit nutzen bereits seit mehreren Jahren ein sogenanntes Work-in-Progress- (WIP-) Paket, ein Bildgebungspaket für die Forschungsanwendung. Die Produktversion der Compressed-Sensing-Technologie wurde an mehreren klinischen Insti-

tuten validiert, zahlreiche Studien belegen die Vorteile der Methode.

Literatur:

1. Sudarski S, et al. Free-breathing Sparse Sampling Cine MR Imaging with Iterative Reconstruction for the Assessment of Left Ventricular Function and Mass at 3.0 T. *Radiology* 2017; 282: 74–83.

Weitere Informationen:

Siemens Healthcare

Diagnostics GmbH

Gottfried Schornsteiner

E-Mail:

gottfried.schornsteiner@siemens-healthineers.com

www.siemens.healthcare.at

Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 123f

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten. Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten. Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten Jede Filmtablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten Jede Filmtablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten Jede Filmtablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern Mikrokristalline Cellulose, Niedrig substituierte Hypromellose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid Filmüberzug Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa•s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa•s), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa•s), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIETE:** Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet. **GE-GENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Entresto darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden. – Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie (siehe Abschnitt 4.4). – Hereditäres oder idiopathisches Angioödem (siehe Abschnitt 4.4). – Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). – Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase (siehe Abschnitt 4.2). – Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester (siehe Abschnitt 4.6). **PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen ATC-Code: C09DX04 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited Frimley Business Park Camberley GU16 7SR Vereinigtes Königreich **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. **Version:** 11/2015

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 135

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 mittelschwerer 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 Spitalaufnahme 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-leg-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **Überdosierung*:** **Pharmakologische Eigenschaften*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer 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. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmens*:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 – 0, Fax: 01 524 39 99 – 9, E-Mail: office@at.netgrs.com **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht*:** Rezept- und apothekenpflichtig. *** Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Schwangerschaft und Stillzeit, Fertilität, Nebenwirkungen, Überdosierung sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Stand Juni 2016**

1 x täglich dran denken - das schaff' ich!



neu

1 x täglich



ab 1. Juni 2017
28 Stück
greenbox



trinomia®

Acetylsalicylsäure • Atorvastatin • Ramipril

die **Drei in Eins** Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse

Bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes*

DER KARDIOVASKULÄRE TOD HAT EINEN NEUEN GEGNER

Jardiance®
(Empagliflozin)



Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)



38%
**RRR FÜR
CV TOD^{1,2}**

Fachkurzinformation siehe Seite 139

1) Jardiance® Fachinformation, Stand Januar 2017, 2) Synjardy® Fachinformation, Stand März 2017
RRR: relative Risikoreduktion

* Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes und koronärer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, vorangegangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall.

† Prävention kardiovaskulärer Mortalität

AT/EMP /0317/00124

NEU!
**ERWEITERTE
ZULASSUNG**

**Typ-2-Diabetes Behandlung:^{1,2}
Blutzuckerkontrolle und
kardiovaskuläre Protektion[†]**