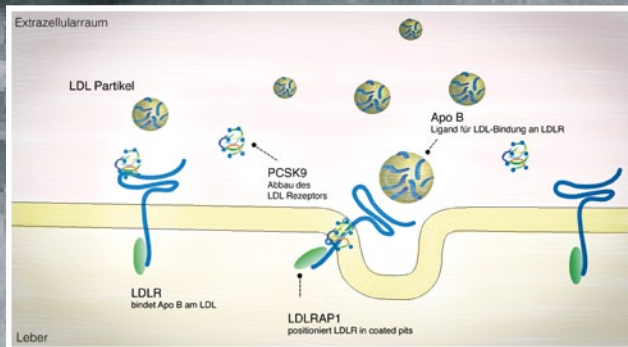


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



THEMENSCHWERPUNKT „FAMILIÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE“

Familiäre Hypercholesterinämie – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

K. A. Krychtiuk, W. S. Speidl

RUBRIKEN

FHchol Austria: Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder verwandten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen

G. Hanauer-Mader

„Fass dir ein Herz“: Österreichweites Register- und Screeningprojekt für Familiäre Hypercholesterinämie

H. Dieplinger, G. Hanauer-Mader

Echo

Kongressbericht

Buchbesprechung

Für Sie gelesen

Pharma-News



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



ESC-Editor's Club

EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



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

Green Box, IND-frei



Stärken



Substanzen kombiniert
Candesartan + Amlodipin



- fach verordnen



Inhalt

Brief des Herausgebers	151
K. Huber	
Familiäre Hypercholesterinämie – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie	153
K. A. Krychtiuk, W. S. Speidl	
RUBRIKEN	
FHchol Austria	
Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder verwandten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen	160
G. Hanauer-Mader	
„Fass dir ein Herz“	
Österreichweites Register- und Screeningprojekt für Familiäre Hypercholesterinämie	163
H. Dieplinger, G. Hanauer-Mader	
Echo	▶ A13940Softlink 166
Kongressbericht	
Sacubitril/Valsartan – Praktische Überlegungen für den Therapiebeginn in Österreich	168
G. Goliash, M. Hülsmann	
Prävention bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen – 1. Jahreskongress des Österreichischen Herzfonds	170
P. M. Haller	
Kardiologische Fortbildungsseminare „Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen“, 3.12.2016, Schloss Wilhelminenberg, Wien	172
M. Tscharre	
Highlights vom 11. Great Minds – European PCI Expert Meeting 23.–24. Juni 2017 in Budapest	176
M. Rohla, K. Huber, H. Schühlen	
Symptomatische Therapie der stabilen KHK	180
H. Leitner	
Buchbesprechung	181
Für Sie gelesen	182
Pharma-News	184
Impressum	151

Titelbild: Schematische Übersicht über die Physiologie der LDL-Cholesterin-Aufnahme in Hepatozyten sowie die bei der familiären Hypercholesterinämie betroffenen Proteine. © S. P. Kastl. Aus K. A. Krychtiuk, W. S. Speidl, S. 154, 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.

Kardiologie im Zentrum

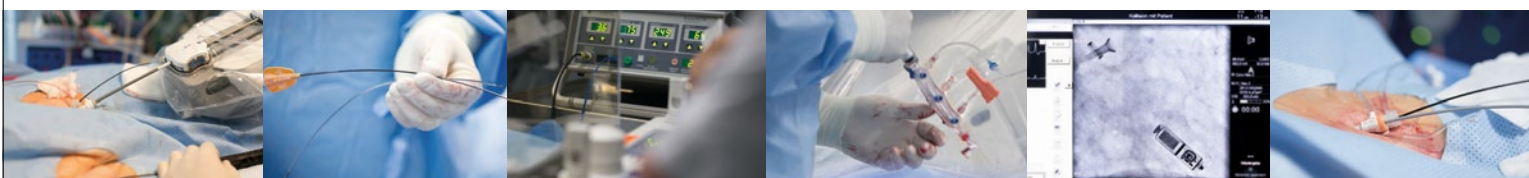
 **Kepler
Universitäts
Klinikum**

Fortbildung der Klinik für Kardiologie
und Internistische Intensivmedizin

FR 20.10.2017-
SA 21.10.2017

Fortbildungsveranstaltung
im Design Center Linz
Europaplatz 1, 4020 Linz

Um Anmeldung wird gebeten:
www.kardiologieimzentrum.at



SCHLAGANFALLPROPHYLAXE BEI NICHT-VALVULÄREM VORHOFFFLIMMERN

UMDENKEN ZAHLT SICH AUS



Signifikante Risikoreduktion
schwerer Blutungen
im Vergleich zu Warfarin^{#, 1}

+ Patientengerechte
Handhabung²

+ Erstattung seit 1.1.2017

= 1x TÄGLICH LIXIANA[®]*, 2

Fachkurzinformation siehe Seite 165

* 1x täglich über alle zugelassenen Indikationen (s. Ref. 2).
Standarddosierung einmal täglich 60 mg Edoxaban über alle zugelassenen Indikationen
(bei VTE nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulanz über min. 5 Tage)
mit Dosisreduktion auf 30 mg (Eingeschränkte Nierenfunktion (CrCl 15–50 ml/min),
geringes Körpergewicht < 60 kg, P-gp-Inhibitoren
(Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Ciclosporin)).

im Vergleich zu Warfarin im primären Sicherheitsendpunkt.
nvVHF: schwere Blutungen (s. Ref. 1).

1. Giugliano RP et al.: Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation.
NEJM 2013; 369 (22): 2093–2104.

2. Fachinformation LIXIANA[®], Stand August 2016.



Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:J. Auer, Braunau
G. Delle-Karth, WienT. Michalski, Salzburg
W. Weihs, Graz**Redaktionsbeirat / Editorial Board 2016/2017:**

Ch. Adlbrecht, Wien	I. Lang, Wien	H. Pürerfellner, Linz
H. Alber, Innsbruck	H. Mächler, Graz	F. Rauscha, Wien
H. Gabriel, Wien	E. Mahla, Graz	R. Rosenhek, Wien
H. J. Gallowitsch, Klagenfurt	B. Metzler, Innsbruck	T. Schachner, Innsbruck
F. Glaser, Krems	T. Michalski, Salzburg	J. Siller-Matula, Wien
St. Harb, Graz	V. Mühlberger, Innsbruck	W. Speidl, Wien
J. Holfeld, Innsbruck	K.-D. Mulac, Wr. Neustadt	M. Stühlinger, Innsbruck
W. Kaltenbrunner, Wien	A. Niessner, Wien	Th. Sturmberger, Linz
K. Krychtiuk, Wien	M. Nürnberg, Wien	W. Weihs, Graz
E. Kunschitz, Wien	M. Pavone-Gyöngyösi, Wien	

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2016/2017:

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

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

Brief des Herausgebers

*Sehr geehrte Frau Kollegin,
sehr geehrter Herr Kollege!*

Schwerpunkt der vorliegenden Ausgabe ist die **familiäre Hypercholesterinämie (FH)**, eine Erkrankung die immer häufiger diagnostiziert wird und ganz wesentlich zur sogenannten positiven Familienanamnese hinsichtlich Herzinfarkt und Schlaganfall beiträgt.

Betroffen sind eher jüngere Patienten (< 50 Jahren). Neben der wichtigen Information zu Bedeutung, Epidemiologie, Diagnose und Behandlungsstrategien der FH werden Sie auch über das neu geschaffene FH-Register Österreich informiert.

Dieses Schwerpunktheft ist eine Fortsetzung der in der letzten Ausgabe besprochenen neuen Therapieoptionen (PCSK9-Hemmer), die auch bei der FH große Bedeutung haben werden.

Die allseits beliebten Rubriken runden den Inhalt dieser Ausgabe des J KARDIOL ab.

*Mit freundlichen Grüßen, Ihr
Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber*

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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

**Medieninhaber, Verleger, Anzeigen,
Vertrieb:**

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

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
H. Manz

Druck: Ueberreuter Print & Packaging GmbH
A-2100 Korneuburg
Industriestraße 1

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 6× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

Neue Freiheit.



Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.¹

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



Fachkurzinformation siehe Seite 188



Familiäre Hypercholesterinämie – Epidemiologie, Diagnostik und Therapie

K. A. Krychtiuk, W. S. Speidl

Kurzfassung: Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine häufige, autosomal dominante Erbkrankheit aufgrund einer Mutation des Gens für den LDL-Rezeptor, Apolipoprotein B oder PCSK9 und führt schon in der Kindheit zu deutlich erhöhten LDL-Cholesterinwerten. Patienten mit FH haben ein sehr großes Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen. Die größte Schwierigkeit derzeit ist die rechtzeitige Diagnose und frühzeitige Einleitung einer intensiven lipidsenkenden Therapie zur Erreichung der Zielwerte. Genetische Testung und Kaskadenscreening tragen dazu bei, dass möglichst viele Patienten rechtzeitig identifiziert und behandelt werden können. Neben der Kombinationstherapie mit

hochdosierten Statinen und Ezetimib stehen nun auch die PCSK9-Hemmer Alirocumab und Evolocumab als hochwirksame Therapeutika zur Verfügung.

Schlüsselwörter: Familiäre Hypercholesterinämie, FH, Atherosklerose, Statine, PCSK9-Hemmer

Abstract: Familial Hypercholesterolaemia – Epidemiology, Diagnostics and Therapy. Familial hypercholesterolaemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder associated with markedly elevated levels of LDL-cholesterol caused by mutations of the genes encoding for the LDL-re-

ceptor, apolipoprotein B or PCSK9. Patients with FH show an increased risk of premature cardiovascular disease. The biggest challenge to date is diagnosing the disease early to start intense lipid-lowering therapy in order to reach treatment goals. Genetic testing and cascade-screening helps to identify patients and to start treatment in time. Beside the combination therapy with high dose statins and ezetimibe, the PCSK9-inhibitors alirocumab and evolocumab are highly effective therapeutics for this patient group. **J Kardiologie 2017; 24 (7–8): 153–9.**

Key words: familial hypercholesterolaemia; FH; atherosclerosis; statins; PCSK9 inhibitors

■ Einführung

Als familiäre Hypercholesterinämie (FH) wird eine autosomal dominant vererbte genetische Stoffwechselstörung bezeichnet, welche durch erhöhte Low Density Lipoprotein- (LDL-) Werte gekennzeichnet ist [1, 2]. Mutationen in 3 unterschiedlichen Genen können ursächlich für die Ausbildung einer FH sein, dies betrifft die Gene für den LDL-Rezeptor (LDL-R), das Apolipoprotein B (ApoB) sowie die Pro-Protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) [3]. Der resultierende klinische Phänotyp dieser weit über 1000 beschriebenen Mutationen ist durchaus variabel. Zu unterscheiden ist in der Praxis primär zwischen der heterozygoten Form der FH (heFH) mit LDL-Werten typischerweise zwischen 200 und 400 mg/dL, sowie der homozygoten Form (hoFH) mit LDL-Werten von > 600 mg/dL [4]. Unbehandelt kommt es typischerweise bei Patienten mit heFH zur klinischen Ausprägung einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung in der 4. Lebensdekade bei Männern, bzw. in der 5. Dekade bei Frauen, bei hoFH bereits in der Kindheit bzw. in den frühen Zwanzigern [5]. Während die schwere, homozygote Form der FH erfreulicherweise eine sehr seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von rund 1:1.000.000 ist, handelt es sich bei der heterozygoten Form um eine vermutlich häufige Erkrankung mit geschätzten Prävalenzraten von rund 1:200–1:500. Umgelegt auf Österreich bedeutet dies, dass in diesem Land je nach Schätzungen rund 20.000–40.000 Patienten mit heterozygoter FH leben, von denen jedoch nur ein kleiner Bruchteil (rund 1 %) diagnostiziert ist. Wenn man sich vor Augen führt, dass die KHK-Inzidenz bei diesen Patienten rund 8-fach erhöht ist und die mittlere Lebenserwartung selbst in einem gut therapierten, diagnostizierten Kollektiv rund 61 Jahre beträgt, wird die Tragweite dieser

Erkrankung sowie die Notwendigkeit der Aufklärung, richtigen Zuweisung sowie Diagnosestellung ersichtlich [5, 6].

■ Pathophysiologie

Wie bereits in der Einführung dargestellt, können Mutationen in 3 unterschiedlichen Genen, welche für die Proteine LDL-R, ApoB sowie PCSK9 kodieren, ursächlich mit der Ausbildung einer FH in Verbindung gebracht werden, mit unterschiedlich stark ausgeprägtem Phänotyp (Abb. 1).

LDL-Rezeptor

In rund 2/3 der Fälle sind Mutationen im Gen für den LDL-R verantwortlich zu machen, welcher auf der Hepatozyten-Oberfläche exprimiert wird und über die Bindung an ApoB an der LDL-Oberfläche einen Komplex mit dem LDL-Partikel bildet, welches schließlich internalisiert wird [7, 8]. Mehr als 1700 LDL-R-Mutationen sind beschrieben und können unterschiedliche funktionelle Konsequenzen nach sich ziehen, wie z. B. eine Reduktion der LDL-Bindungskapazität oder auch eine mangelhafte Internalisierung des LDL-LDL-R-Komplexes [9]. In jedem Fall führen diese Mutationen zu einer verminderten LDL-Aufnahme und damit einhergehend zu deutlich erhöhten LDL-C-Plasma-Werten.

Apolipoprotein B

Deutlich seltener, in rund 15 % der Fälle, sind Mutationen im Gen für ApoB verantwortlich, welche in einer reduzierten Bindungskapazität an den LDL-R resultieren [10]. Dies führt zu einer herabgesetzten LDL-Aufnahme und damit zu einem deutlichen Anstieg an zirkulierendem LDL-C. Eine Mutation im ApoB zeigt typischerweise die klinisch mildeste Verlaufsform verglichen mit Mutationen im LDL-R- oder PCSK9-Gen.

Pro-Protein Convertase Subtilisin/Kexin 9

Die Beschreibung einer „gain-of-function“-Mutation im PCSK9-Gen als genetische Ursache für FH hat rasch das internationale Interesse an diesem Protein im Hinblick auf sei-

Eingelangt und angenommen am 20. April 2017, Pre-Publishing Online am 15. Mai 2017

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc.-Prof. PD Dr. Walter Speidl, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: walter.speidl@meduniwien.ac.at

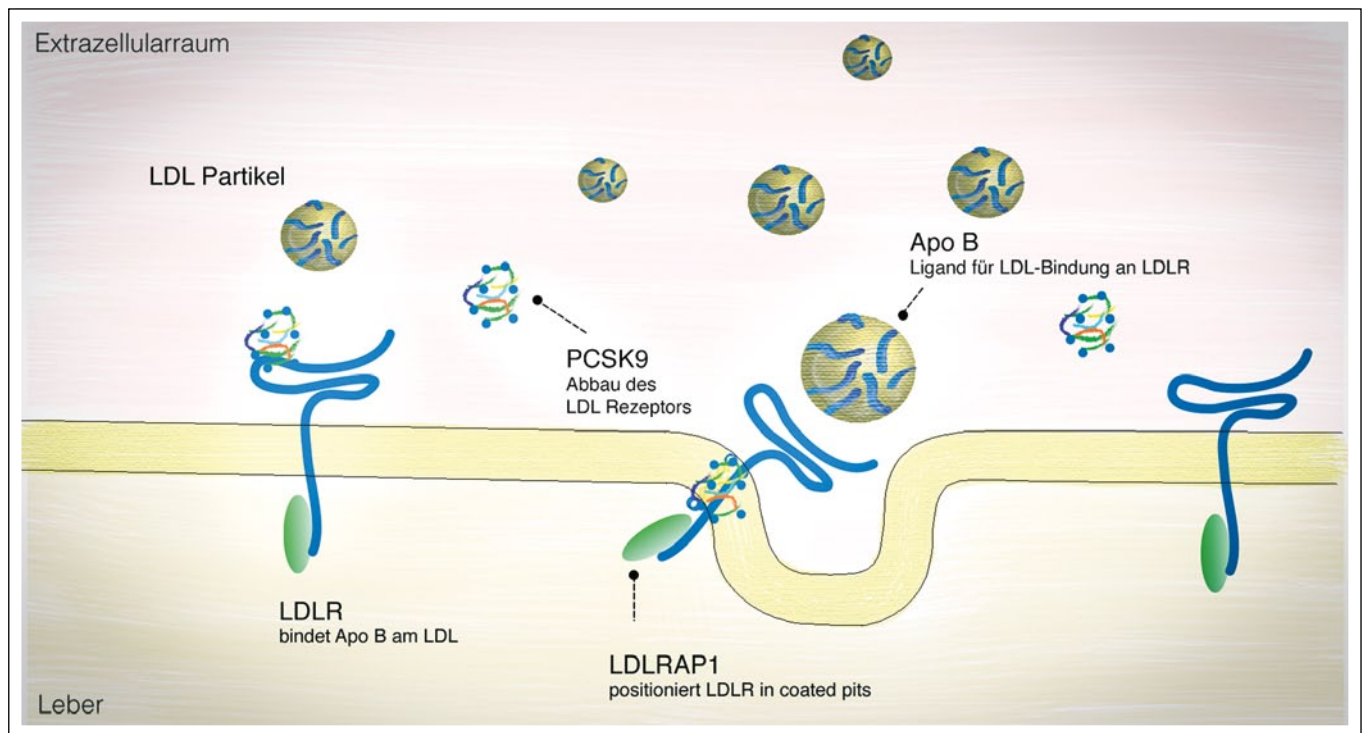


Abbildung 1: Schematische Übersicht über die Physiologie der LDL-Cholesterin-Aufnahme in Hepatozyten sowie die bei der familiären Hypercholesterinämie betroffenen Proteine. © S. P. Kastl

ne Rolle im Lipidstoffwechsel, aber auch als mögliches Therapieziel geweckt [11]. Es konnte gezeigt werden, dass unter physiologischen Bedingungen nach Internalisierung des LDL-LDL-R-Komplexes, der LDL-R nach Abtrennung des LDL-C wieder an die Zelloberfläche befördert wird, um weitere LDL-Partikel aufzunehmen. PCSK9 reguliert den LDL-Cholesterinspiegel, indem es an den LDL-R bindet und somit dieser gemeinsam mit dem LDL-Partikel im Lysosom abgebaut wird [12]. Wenn weniger LDL-R an der Zelloberfläche exprimiert werden, wird weniger LDL in die Hepatozyten aufgenommen und die intrazelluläre Cholesterinkonzentration sinkt. Dies führt zu einer vermehrten endogenen Cholesterinproduktion und steigenden LDL-Plasmaspiegeln. Eine „gain-

of-function“-Mutation führt also dazu, dass weniger LDL-R an der Hepatozyten-Oberfläche zur Verfügung stehen, wodurch es zu einem Anstieg an zirkulierendem Plasma LDL-C kommt [13]. Die Mutation im PCSK9-Gen ist jedoch noch deutlich seltener als jene im ApoB-Gen.

LDL-Receptor Adapter Protein 1

Eine „loss-of-function“-Mutation im LDL-R-Adapter-Protein 1- (LDLRAP1-) Gen führt zu der sehr seltenen autosomal rezessiven Form der FH [14, 15]. LDLRAP1 ist in der Endozytose des LDL-R involviert, weshalb bei Patienten mit der oben beschriebenen Mutation die LDL-R-Internalisierung gestört ist, was zu einer Störung im LDL-C-Katabolismus und erhöhten zirkulierenden LDL-C-Plasma-Werten führt.

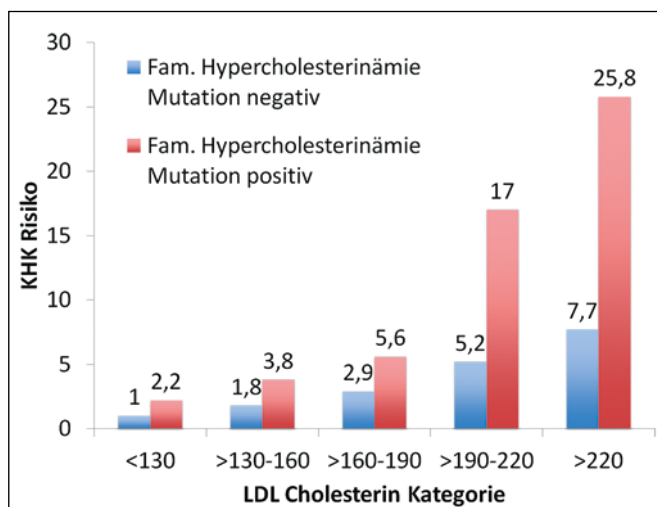


Abbildung 2: Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK) je nach LDL-Cholesterinspiegel und Mutationsstatus für eines der 3 bei autosomal dominanter familiärer Hypercholesterinämie betroffenen Gene bei 37.933 Teilnehmern von 12 Studien. Als Referenzkategorie wurden die Personen mit einem LDL < 130 mg/dl ohne Mutation herangezogen. Auffallend ist, dass Mutation-positive Patienten bei gleichem LDL-Cholesterinspiegel ein 2,0–3,3-faches KHK-Risiko aufwiesen. Mod. nach [17]. © S.P. Kastl

Polygenetische Formen

In den meisten Studien konnte nur bei 60–70 % der Patienten mit klinisch diagnostizierter FH eine monogenetische Mutation nachgewiesen werden. Dies bedeutet, dass entweder andere, bisher nicht identifizierte Gene eine Rolle spielen, oder dass eine polygenetische Ursache besteht. So konnte kürzlich etwa in Fällen ohne nachgewiesener monogenetischer Ursache eine polygenetisch ausgelöste FH diagnostiziert werden, beschrieben als Summe mehrerer von insgesamt 12 das LDL erhöhenden Allelen [16]. Ist jedoch eine monogenetische Ursache nachweisbar, bedeutet dies ein massiv erhöhtes Risiko für koronare Herzkrankheit (KHK). Khera et al. konnten vor Kurzem bei 37.933 Teilnehmern in 12 Studien zeigen, dass Patienten mit einem LDL-Cholesterinspiegel > 190 mg/dl und einer nachweisbaren Mutation für eines der 3 bei autosomal dominanter familiärer Hypercholesterinämie betroffenen Gene, ein 3,3-faches KHK-Risiko hatten als Patienten mit einem LDL > 190 mg/dl ohne nachweisbare Mutation (Abb. 2). Dieses deutlich erhöhte Risiko trotz gleichem LDL-Spiegel lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass Mutation-

positive Patienten schon als Kind und Jugendlicher deutlich erhöhte Cholesterinwerte aufweisen [17].

Epidemiologie

Historisch wurden Prävalenzraten von rund 1:500 für die heterozygote FH und 1:1.000.000 für die homozygote FH angegeben, welche jedoch, falls korrekt, in den meisten Teilen der Welt nicht diagnostiziert sind. Nachdem kardiovaskuläre Erkrankungen die führende Todesursache weltweit darstellen, kann vorsichtig davon ausgegangen werden, dass viele FH-Fälle alleine aufgrund der Masse an Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen und typischen Risikofaktoren übersehen und somit vermutlich nicht ausreichend therapiert werden, trotz Vorhandensein konventioneller und neuer Therapiemethoden. Ein weiterer wichtiger Faktor ist schlichtweg das fehlende Bewusstsein für die Tragweite dieser genetisch determinierten lebenslangen LDL-Erhöhung, was auch z. B. durch das Fehlen einer ICD-Kodierung deutlich wird. Dieser Umstand erschwert auch korrekte Prävalenz-Schätzungen; da allerdings weltweit vermutlich < 1 % aller FH-Patienten diagnostiziert sind, würde auch dies die Prävalenz massiv unterschätzen. Einige wenige Staaten wie die Niederlande, Norwegen, Island, die Schweiz sowie Großbritannien und Spanien stechen hervor, mit den Niederlanden und Norwegen als Vorbildstaaten mit geschätzten 71 % bzw. 43 % diagnostizierten FH-Individuen. Allerdings sind auch diese Zahlen insofern nicht verlässlich, als dass die FH-Prävalenz in Norwegen nun mit 1:300 geschätzt wird, weshalb nicht 43 %, sondern eher 26 % der Individuen diagnostiziert sind.

Es gibt weltweit keine direkte Untersuchung der FH-Prävalenz in einem unkontrollierten Kollektiv, in einer dänischen Populations-Studie lag die Prävalenz der definitiven oder wahrscheinlichen FH laut Dutch Lipid Clinic Network (DLCN-) Kriterien (mehr dazu etwas weiter unten) bei 1:200. Die Prävalenzraten waren bei < 60-Jährigen bei Frauen und Männern ident, in der Gruppe der > 60-Jährigen waren jedoch mehr Frauen betroffen. Dies legt nahe, dass viele Männer mit FH bereits in einem Alter von < 60 Jahren verstorben sind.

Wenn man die kolportierten Prävalenzraten von 1:200–1:500 auf Österreich umlegt, muss von rund 20.000–40.000 Individuen ausgegangen werden, welche leider aufgrund fehlenden Bewusstseins, fehlender Aufklärung und fehlendem Wissen, aber auch fehlender Netzwerke drastisch unterdiagnostiziert und somit auch untertherapiert sind.

Klinik

Die Konsequenz der oben genannten genetischen Veränderungen ergibt sich in erster Linie in deutlich erhöhten Plasma-LDL-C-Werten, welche aufgrund der lebenslangen Erhöhung und Ablagerungen in Gefäßen, Haut, Sehnen zu typischen Folgeerkrankungen führen [18]. Einen ersten frühen Hinweis auf eine FH können deutlich erhöhte LDL-C-Werte

liefern, so sollte ein LDL-C von > 200 mg/dL die Aufmerksamkeit des behandelnden Arztes erregen. Neben der juvenilen atherosklerotischen Gefäßkrankheit, auf die weiter unten eingegangen wird, können Individuen mit jahrelang unbehandelter FH einige typische Veränderungen aufweisen, welche im klinischen Status ersichtlich sind. So führt beispielsweise eine LDL-Akkumulation in der Haut zu sogenannten Xanthomen, welche typischerweise die Sehnen in Ellenbogen, Händen und die Achillessehne betreffen. Eine weitere typische Hautveränderung sind Xanthelasma, dies sind Cholesterin-Ablagerungen um die Augen. Korneale Lipid-Ablagerungen werden als *Arcus corneae* bezeichnet [19].

Die lebenslang erhöhten LDL-Werte führen bei Patienten mit FH erwartungsgemäß zu frühzeitiger Ausprägung einer Aortenklappenstenose sowie atherosklerotischer Gefäßerkrankungen wie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) und allen voran natürlich der koronaren Herzkrankheit (KHK) [20–22]. So traten bei Männern in der Prä-Statin-Ära KHK-induzierte Beschwerden typischerweise in der 4. Lebensdekade auf, bei Frauen in der 5. Besonders in jungem Alter (zwischen 20 und 40 Jahren) zeigen heFH-Patienten eine 100-fach erhöhte KHK-Mortalität [1, 23]. In einem dänischen Kollektiv betrug die KHK-Prävalenz rund 33 %. Bei Patienten ohne Statintherapie war das Risiko, an einer KHK zu erkranken, 13x erhöht, Patienten mit Statintherapie wiesen ein rund 10x erhöhtes Risiko auf. Dies unterstreicht die suboptimale und meist verspätet begonnene Therapie [24]. Mit einem Alter von 50 Jahren erlitten bereits 50 % der FH-Patienten einen Myokardinfarkt, die mittlere Lebenserwartung beträgt selbst unter Statintherapie nur rund 61 Jahre [6]. Ausschlaggebend für diese dramatisch erhöhte Atherosklerose-Inzidenz im Vergleich zu Patienten mit vermutlich nicht-monogenetisch ausgelöster Hyperlipidämie ist die von Geburt an akquirierte LDL-Last über das gesamte Leben [25, 26]. Ähnlich wie es beim Rauchen schon lange üblich ist, die Packungsjahre zu berechnen, kann auch die kumulative lebenslange LDL-Last berechnet werden. Diese errechnet sich bei einem durchschnittlichen 55-jährigen Menschen mit rund 160 mmol (entspricht ca. 6,2 g) und ist normalerweise ausreichend für die Ausprägung einer KHK. Ein unbehandelter Patient mit heterozygoter FH erreicht diesen Wert typischerweise mit rund 35 Jahren, während eine frühzeitige, aggressive lipidsenkende

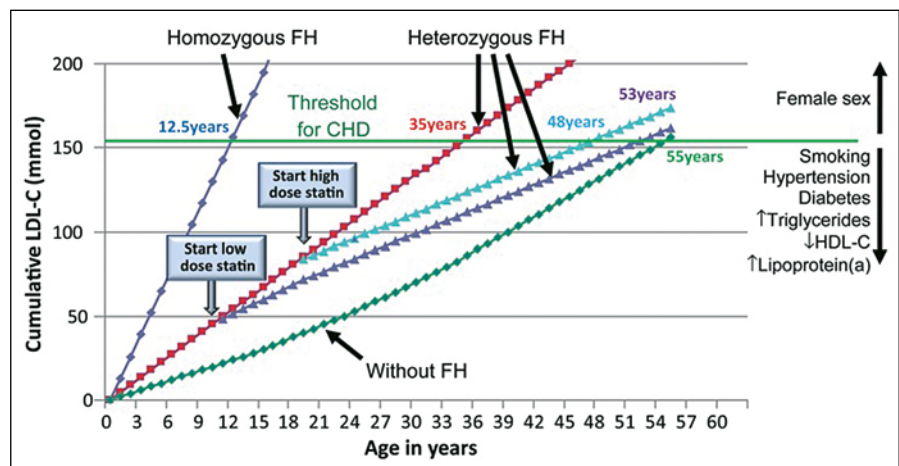


Abbildung 3: Das Prinzip der lebenslangen LDL-Last bei Patienten mit und ohne familiäre Hypercholesterinämie und der Einfluss einer frühzeitigen, aggressiven LDL-senkenden Therapie. Aus [5], open access (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

de Therapie bei einem Behandlungsbeginn im 18. Lebensjahr diese Schwelle z. B. auf 50 Jahre bzw. bei Therapiebeginn im 10. Lebensjahr auf 55 Jahre verschieben kann (Abb. 3). Ein unbehandelter Patient mit hoFH erreicht diesen Wert bereits mit rund 12,5 Jahren. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines sinnvollen Screenings und daraus ableitender aggressiver Therapie.

Für den behandelnden Kliniker ist es wichtig zu wissen, dass klassische Risikokalkulatoren wie die ESC-SCORE-Tafeln, aber auch der Framingham-Risk-Score bei Patienten mit FH das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen dramatisch unterschätzen und daher nicht angewandt werden sollen. Die klassischen Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus und weitere Lipidstoffwechselstörungen inklusive Lipoprotein(a)-Erhöhungen erhöhen dieses Risiko aber weiter und müssen daher umso aggressiver behandelt werden [27–30]. Patienten mit bekannter FH müssen auf jeden Fall in regelmäßiger kardiologischer Kontrolle stehen und es wird auch in den Leitlinien empfohlen, zur Risikoabschätzung großzügig bildgebende Verfahren einzusetzen.

Tabelle 1: Dutch Lipid Clinic Network-FH-Diagnosekriterien.

Kriterium	Punkte
Familienanamnese	Maximum: 2 Punkte
Verwandter 1. Grades mit vorzeitiger KHK (Männer < 55a, Frauen < 60a)	1
Verwandter 1. Grades mit LDL-C > 95. Perzentile (nach Alter/Geschlecht)	1
Verwandter 1. Grades mit tendinösem Xanthom und/oder Arcus corneae	2
Kind < 18 Jahre mit LDL > 95. Perzentile (nach Alter/Geschlecht)	2
Klinische Anamnese	Maximum: 2 Punkte
Patient mit vorzeitiger KHK (Männer < 55a, Frauen < 60a)	2
Patient mit vorzeitiger CAVK/PAVK (Männer < 55a, Frauen < 60a)	1
Körperlicher Untersuchungsbefund	Maximum: 6 Punkte
Patient mit tendinösem Xanthom	6
Patient mit Arcus corneae < 45a	4
LDL-Cholesterin	Maximum: 8 Punkte
> 325 mg/dL	8
251–325 mg/dL	5
191–250 mg/dL	3
155–190 mg/dL	1
< 155 mg/dL	
Molekulargenetische Untersuchung	Maximum: 8 Punkte
Krankheitsverursachende Mutation in LDLR, ApoB, PCSK9	8
FH-Score	Bedeutung
9–26	definitive FH
6–8	wahrscheinliche FH
3–5	mögliche FH
0–2	unwahrscheinliche FH

Übersetzt aus [World Health Organization. Familial hypercholesterolemia – Report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf].

■ Diagnose

Aufgrund der oben beschriebenen, schweren und früh ausgeprägten KHK bei FH-Patienten ist die korrekte Diagnosestellung unverzichtbar und setzt sich aus Familienanamnese, Klinik, Laborwerten und genetischen Tests zusammen [5]. Bisher konnten sich die Fachgesellschaften auf kein international gültiges Kriterien-Set einigen, die meist verwendeten sind die US-MEDPED-Kriterien, die britischen Simone-Broome-Kriterien sowie die in unseren Breitengraden hauptsächlich verwendeten Dutch Lipid Clinic Network- (DLCN-) Kriterien (www.fhscore.eu, Tab. 1) [23, 31, 32]. Die niederländischen Kriterien beinhalten Kriterien zur Familienanamnese des Patienten, welche eher niedrig gewichtet werden. Weiters wird eine juvenile KHK bzw. zerebrale oder periphere arterielle Verschlusskrankheit des Patienten bewertet, klinische Befunde wie Xanthome oder ein *Arcus corneae* haben ein starkes Gewicht in der Berechnung der FH-Wahrscheinlichkeit, ebenso wie zirkulierende LDL-Cholesterinwerte. Der molekulargenetische Nachweis der FH-Mutation wird naturgemäß ebenso zur Diagnosestellung herangezogen. Auf der Website www.fhscore.eu findet sich ein benutzerfreundliches Online-Tool für Ärzte, je nach erreichter Punkteanzahl wird die Diagnose der FH als definitiv, wahrscheinlich, möglich oder unwahrscheinlich angegeben. Die hier beschriebenen klinischen Kriterien zur Diagnosestellung sind einfach zu erheben, kostengünstig und als Screeningmethode geeignet. Zur Diagnose von Index-Patienten mit einem DLCN-Score von > 5, also wahrscheinlicher oder definitiver FH-Diagnose, und jenen mit klinischen Zeichen wie Xanthomen bzw. deutlich erhöhten LDL-Werten und juveniler KHK bzw. Familienanamnese für juvenile KHK sollte eine molekulargenetische Diagnosesicherung durchgeführt werden [5]. Der genetische Nachweis der FH-Diagnose sollte im Lichte der Erkenntnis, dass diese Patienten auch bei vergleichbaren LDL-C-Werten aufgrund der lebenslangen LDL-Last ein deutlich erhöhtes Risiko aufweisen, eine aggressive Lipid- und Risikofaktor-Therapie triggern [5]. Der Nachweis einer genetischen Mutation sollte in allen erstgradig Verwandten eine genetische Testung nach sich ziehen.

■ Screening

Aufgrund der verheerenden Auswirkungen einer verspäteten Behandlung erst nach Ausbildung einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung drängt sich ein FH-Screening im Sinne eines flächendeckenden Früherkennungsprogrammes förmlich auf. Bei österreichweit vermutlich rund 40.000 Betroffenen, welche meist erst nach Erstereignis und somit weit fortgeschrittener Erkrankung diagnostiziert werden, könnte ein Früherkennungsprogramm inklusive frühzeitiger Therapie-Initiierung nicht nur das Leid der Betroffenen selbst lindern, sondern wirtschaftlich und gesellschaftlich effizient sein. Die *Austrian Atherosclerosis Society* hat ein Pilotprojekt für ein österreichweites FH-Register gestartet. Ziel dieses Projekts ist es, ein sogenanntes Kaskadenscreening in 3 österreichischen Regionen zu etablieren und die Akzeptanz sowie Effektivität eines solchen Screenings zu testen. (mehr Informationen unter www.aas.at)

Kaskadenscreening bedeutet, dass ausgehend von einem diagnostizierten sogenannten Index-Patienten Verwandte 1. und

2. Grades untersucht und gegebenenfalls einer primär-präventiven Therapie zugeführt werden [33, 34]. Als Indexpatienten kommen je nach Definition jene mit einem Gesamtcholesterin von > 290–310 mg/dL oder einem LDL-Cholesterin von > 190–200 mg/dL in Frage. Im Falle einer bereits initiierten Therapie mit Statinen oder anderen Lipidsenkern sollte je nach Typ und Dosis der Medikation das LDL-Cholesterin rückgerechnet werden.

Für eine Übersicht über zu erwartende LDL-Reduktion im Rahmen einer Statintherapie wird auf den österreichischen Lipidkonsensus verwiesen [35]. Eine positive Familienanamnese für Hypercholesterinämie oder juvenile KHK in erstgradig Verwandten sollte zur Identifizierung eines Indexpatienten genauso wie typische klinische Befunde wie z. B. Sehnenxanthome, aber auch die Ausprägung einer juvenilen KHK herangezogen werden. Ein Familienstammbaum mit Informationen über LDL-Cholesterin-Werte und Ausprägung atherosklerotischer Gefäßerkrankung ist aufgrund der autosomal dominant vererbten Erkrankung eine große Stütze zur Evaluierung der Wahrscheinlichkeit einer FH. Im Falle der Identifizierung eines FH-Patienten sollten, wie oben bereits beschrieben, in einem ersten Schritt erstgradige und zweitgradige Verwandte hinsichtlich klinischer Anzeichen einer Lipidstoffwechselstörung gescreent werden. Ein solches, bereits 1994 in den Niederlanden eingeführtes Kaskadenscreening führte zur Diagnose von 33.000 FH-Fällen. Dort konnten über jeden diagnostizierten Indexpatienten im Durchschnitt 8 weitere Betroffene diagnostiziert werden, pro 100 Betroffene traten unter suffizienter Behandlung rund 26 Myokardinfarkte weniger auf.

Bei Patienten in der Akutphase nach einem Myokardinfarkt gilt es, eine wichtige Einschränkung zu beachten: So kommt es zu einer Reduktion zirkulierender Cholesterinwerte, welche sich nach rund 3 Monaten wieder normalisierten [36]. Der optimale Zeitpunkt zum Screening für Indexpatienten ist also rund 3 Monate nach MCI mit einer Rückrechnung der durch die bereits initiierte Statintherapie erreichten LDL-Reduktion.

Eine interessante, allerdings bisher nicht wissenschaftlich untersuchte Herangehensweise wäre ein Screening bereits kurz nach der Geburt z. B. im Rahmen von routinemäßig durchgeführten Immunisierungen [37]. Im Falle deutlich erhöhter LDL-C-Werte könnte dann ein umgekehrtes Kaskaden-Screening der Eltern durchgeführt werden. Da zirkulierende LDL-C-Werte bei Kindern mit genetisch nachgewiesener Mutation deutlich höher als bei gesunden Kindern sind, könnte dies eine interessante Screeningmethode darstellen [38].

LDL-Cholesterin-Zielwerte

Die „2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias“ [39] empfehlen folgende Zielwerte für Patienten mit FH:

Kinder: < 135 mg/dl

Erwachsene: < 100 mg/dl

Erwachsene mit KHK oder Diabetes mellitus: < 70 mg/dl.

Falls diese Zielwerte nicht erreicht werden können, wird eine maximal mögliche Senkung des LDL-Cholesterins durch eine Kombinationstherapie empfohlen. Diese Zielwerte gelten für heterozygote und homozygote FH, unabhängig vom Alter. Naturgemäß sind diese Zielwerte bei homozygoter FH nur extrem schwer zu erreichen. Leider zeigen Beobachtungsstudien auch, dass nur bei ca. 20–30 % der Patienten mit bekannter FH der Zielwert für LDL-Cholesterin erreicht wird.

Therapie

Abgesehen von lipidsenkender Therapie müssen alle Personen mit FH intensiv geschult werden, einen gesunden Lebensstil zu führen. Vor allem Nikotinabstinenz ist unabdingbar und soll mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln erreicht werden. Regelmäßige Bewegung soll genauso wie eine gesunde Ernährung selbstverständlich sein. Alle Personen mit FH sollen durch Ernährungsberater betreut werden. Das Hauptziel der Ernährungsberatung soll eine cholesterinarme Ernährung mit einem geringen Anteil an gesättigten Fettsäuren sein [39].

Eine cholesterinsenkende Therapie soll bei Erwachsenen unmittelbar nach Diagnose einer FH begonnen werden. Bei Kindern mit heterozygoter FH wird empfohlen, ab einem Alter von 8–10 Jahren eine medikamentöse Therapie einzuleiten [39]. Die zur Verfügung stehende Therapie ist Tabelle 2 zu entnehmen. Bei Erwachsenen soll eine Therapie mit der Maximaldosis eines hochpotenten Statins durchgeführt werden. Somit wird für alle Erwachsenen eine Therapie mit Atorvastatin 80 mg oder Rosuvastatin 40 mg empfohlen [5]. Für Statine gibt es eine breite Evidenz bei Patienten mit und ohne FH und es konnte gezeigt werden, dass bei FH-Patienten mit einer frühzeitigen Statintherapie das KHK-Risiko auf jenes der Normalbevölkerung gesenkt werden kann [40]. Da bei vielen FH-Patienten trotz maximaler Statintherapie die Zielwerte nicht erreicht werden, soll eine Kombinationstherapie mit dem Cholesterinabsorptionshemmer Ezetimib durchgeführt werden. Obwohl die Evidenz für FH-Patienten nicht sehr groß ist, wird diese Therapie aufgrund der geringen Nebenwirkungsrate von Ezetimib frühzeitig empfohlen. Mit die-

Tabelle 2: Cholesterinsenkende Therapie bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie

Therapie	Dosierung	Wirkungsweise	Reduktion des LDL-Cholesterins
Atorvastatin	80 mg	Hemmung der HMG-CoA-Reduktase	45–55 %
Rosuvastatin	40 mg	Hemmung der HMG-CoA-Reduktase	45–55 %
Ezetimib	10 mg	Reduktion der Cholesterin-Absorption durch Hemmung des Niemann-Pick-C1-like-1-Protein	15–20 %
Colesevelam	4–6 x 625 mg	Gallensäuren-Komplexbildner	15–20 %
Evolocumab	140 mg s. c. 2-wöchentlich 420 mg s. c. monatlich	PCSK9-Hemmer	50–60 %
Alirocumab	75 mg, 150 mg s. c., 2-wöchentlich	PCSK9-Hemmer	50–60 %

ser Kombinationstherapie kann das LDL-Cholesterin um 60–70 % gesenkt werden [41].

Seit Kurzem sind die PCSK9-Hemmer Alirocumab und Evolocumab zur Therapie bei Patienten mit FH zugelassen. Beide Medikamente senken das LDL-Cholesterin zusätzlich zur Statintherapie um weitere 50–60 %. Beide Medikamente wurden auch in umfangreichen Studien bei Patienten mit FH getestet [42–44]. Kürzlich konnte auch gezeigt werden, dass eine Therapie mit Evolocumab zu einer Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte führt [45]. Somit stellt diese Substanzgruppe eine Revolution in der FH-Therapie dar. Eine Therapie mit einem PCSK9-Hemmer soll vor allem bei FH-Patienten mit KHK oder mit Statintoleranz durchgeführt werden. Bei Patienten mit einer Familienanamnese für sehr frühe kardiovaskuläre Ereignisse, einem hohen LDL-Spiegel trotz Kombinationstherapie oder bei Patienten mit deutlich erhöhtem Lipoprotein(a) soll auch eine Therapie mit einem PCSK9-Hemmer erwogen werden [39]. Bei der homozygoten FH und bei sehr schweren Formen der heterozygoten FH bleibt weiterhin die LDL-Apherese die Therapie der Wahl, um das Langzeitüberleben zu verbessern [46]. Für weitere Details zur Therapie der homozygoten FH siehe das Positionspapier von Cuchel et al [4].

Zusammenfassung

Die FH ist eine häufige, autosomal dominante Erbkrankheit und führt schon in der Kindheit zu deutlich erhöhten LDL-Cholesterinwerten. Patienten mit FH haben ein sehr großes Risiko für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen. Die größte Schwierigkeit stellt zurzeit noch dar, dass die Erkrankung rechtzeitig diagnostiziert und frühzeitig eine ausreichend intensive lipidsenkende Therapie zur Erreichung der Zielwerte eingeleitet wird. Genetische Testung und Kaskadenscreening tragen dazu bei, dass möglichst viele Patienten rechtzeitig identifiziert und behandelt werden können. Neben der Kombinationstherapie mit hochdosierten Statinen und Ezetimib stehen nun die PCSK9-Hemmer Alirocumab und Evolocumab als hochwirksame Therapeutika zur Verfügung.

Interessenkonflikt

W. S. Speidl erhielt Honorare von Amgen, Sanofi und MSD. K. A. Krychtiuk: keiner.

Danksagung

Diese Arbeit wurde vom „Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research“ und vom „Verein zur Förderung der Forschung im Bereich Atherosklerose, Thrombose und vaskuläre Biologie“ unterstützt und gefördert. Wir bedanken uns bei Dr. Stefan P. Kastl für die graphische Gestaltung.

Literatur:

- Hoving GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013; 34: 962–71.
- Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis,

natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1–14.

- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: Genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nature clinical practice. Cardio-vasc Med* 2007; 4: 214–25.

Fragen zum Text

- 1) Von welcher Prävalenzrate wird heute für die heterozygote familiäre Hypercholesterinämie ausgegangen?
 - a) 1:20–1:50
 - b) 1:200–1:500
 - c) 1:2.000–1:5.000
 - d) 1:20.000–1:50.000
 - e) 1: 200.000–1:500.000
- 2) Welcher LDL-C-Zielwert sollte bei erwachsenen Patienten mit heterozygoter FH in der Primärprävention erreicht werden?
 - a) < 50 mg/dL
 - b) < 70 mg/dL
 - c) < 100 mg/dL
 - d) < 135 mg/dL
 - e) < 150 mg/dL
- 3) Welche der folgenden Parameter fließen in die Dutch Lipid Clinic Network Diagnose-Kriterien für FH ein?
 - a) LDL-Cholesterin
 - b) Tendinöses Xanthom
 - c) Familienanamnese
 - d) juvenile KHK
 - e) alle von a) bis d) genannten Kriterien

Lösungen siehe Seite 167

- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial H. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the European atherosclerosis society. *Eur Heart J* 2014; 35: 2146–57.

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, et al. European Atherosclerosis Society Consensus P. 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.

- Mundal L, Sarancic M, Ose L, Iversen PO, Borgan JK, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: A registry-based study in Norway, 1992–2010. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001236.

- Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *New Engl J Med* 1976; 294: 1386–90.

- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34–47.

- Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbard CS, Humphries SE. Update and analysis of the university college London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet* 2008; 72: 485–98.

- Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, et al. Familial defective apolipoprotein b-100: Low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 6919–23.

- Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–6.

- Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *J Biol Chem* 2004; 279: 50630–8.

- Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 514–23.

- Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394–8.

- Soutar AK, Naoumova RP, Traub LM. Genetics, clinical phenotype, and molecular cell biology of autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1963–70.

- Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: A case-control study. *Lancet* 2013; 381: 1293–301.

- Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *JACC* 2016; 67: 2578–89.

- Nemati MH, Astaneh B. Optimal management of familial hypercholesterolemia: Treatment and management strategies. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 1079–88.

19. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009; 207: 311–7.

20. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: A huge association review. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 421–9.

21. Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN, Stalenhoef AF. The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolemia. *J Intern Med* 1995; 238: 451–9.

22. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BV, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1438–43.

23. No authors listed. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific steering committee on behalf of the simon broome register group. *BMJ* 1991; 303: 893–6.

24. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: Prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3956–64.

25. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 791–803.

26. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of

ldl-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: A cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic fh. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 354–9.

27. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Boren J, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345–361.

28. Wiklund O, Angelin B, Olofsson SO, Eriksson M, Fager G, et al. Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1990; 335: 1360–3.

29. 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.

30. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: Data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004; 256: 482–90.

31. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72: 171–6.

32. Civeira F, International Panel on Management of Familial H. Guidelines for the diagnosis

and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 173: 55–68.

33. Ademi Z, Watts GF, Pang J, Sijbrands EJ, van Bockxmeer FM, et al. Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: Evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 390–400.

34. Wonderling D, Umans-Eckenhausen MA, Marks D, Defesche JC, Kastelein JJ, Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in the netherlands. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 97–104.

35. Toplak H, Ludvik B, Lechleitner M, Dieplinger H, Foger B, 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): S216–228.

36. Ryder RE, Hayes TM, Mulligan IP, Kingswood JC, Williams S, Owens DR. How soon after myocardial infarction should plasma lipid values be assessed? *BMJ* 1984; 289: 1651–3.

37. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, et al. Paediatric screening for hypercholesterolemia in europe. *Arch Dis Child* 2012; 97: 272–6.

38. Vuorio AF, Turtola H, Kontula K. Neonatal diagnosis of familial hypercholesterolemia in newborns born to a parent with a molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3332–7.

39. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.

40. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: A long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423.

41. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2015; 372: 2387–97.

42. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, et al. Pcsk9 inhibition with evolocumab (amg 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (rutherford-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–40.

43. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, et al. Inhibition of pcsk9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (tesla part b): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–50.

44. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015; 36: 2996–3003.

45. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.

46. Schmaldienst S, Banyai S, Stulnig TM, Heinz G, Jansen M, Hori WH, Derfler K. Prospective randomised cross-over comparison of three ldl-apheresis systems in statin pretreated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000; 151: 493–9.

FÜR IHREN CHOLESTERIN-SPIEGEL!*

BIOBENE® CHOLESTERIN COMPLEX IST NATÜRLICHES CHOLESTERIN-MANAGEMENT AUF PFLANZLICHER BASIS

- + Roter Reis
- + Coenzym Q-10 (120 mg)
- + 2-Monatspackung

*Das im Cholesterin Complex enthaltene Monacolin K (Roter Reis) trägt zur Aufrechterhaltung eines normalen Cholesterinspiegels im Blut bei.

Nur 1 Kapsel täglich

BIOBENE®
Weil es mein Körper ist.

BIOBENE® CHOLESTERIN COMPLEX
Gut für den Cholesterinspiegel

+ Monacolin K aus Roter Reis
+ Coenzym Q 10

jetzt in Ihrer Apotheke!

www.biobene.at



FHchol Austria: Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder verwandten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen

G. Hanauer-Mader

■ Kurzfassung

Die Patientenorganisation FHchol Austria (www.fhchol.at) wurde am 14.10.2011 als Verein gegründet und entstand aus der von Gabriele Hanauer-Mader bereits 2004 ins Leben gerufenen Selbsthilfegruppe „Familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen“. Die FH-Selbsthilfegruppe war die erste im deutschsprachigen Raum, der von Beginn an sowohl österreichische als auch deutsche Patienten angehörten. Deshalb erfolgte 2011 gleichzeitig die Gründung der deutschen Patientenorganisation CholCo e.V., deren Vorstandsvorsitzende jeweils auch im Vorstand des Schwesternvereins vertreten sind. Neben dem FHchol Austria Vorstand mit Obfrau Gabriele Hanauer-Mader wurde ein Wissenschaftlicher Beirat unter dem Vorsitz von **Univ.-Prof. Dr. Kurt Widhalm** eingerichtet.

Die wichtigsten Ziele der Patientenorganisation FHchol Austria auf einem Blick

Erfahrungsaustausch bei regelmäßigen FH-Stammtischen bzw. dem jährlichen Patiententreffen mit Expertenvorträgen; enge Zusammenarbeit mit Ärzten, medizinischem Personal sowie dem Sozial- und Gesundheitswesen, um eine optimale medizinische Versorgung bzw. Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen durch frühestmögliche Diagnostik sicherzustellen; Interessensvertretung gegenüber Kosten- und Entscheidungsträgern, Industrie und Politik; enge Zusammenarbeit mit dem wissenschaftlichen Beirat (z. B. im Zusammenhang mit der Förderung und Bereitstellung anerkannter klinischer Standards bei genetisch bedingten Fettstoffwechselerkrankungen); Ausrichtung und Mitarbeit an wissenschaftlichen Tagungen im In- und Ausland; Öffentlichkeitsarbeit und Bewusstseinschärfung für das Krankheitsbild zum besseren Verständnis dafür, dass erhöhte Cholesterinkonzentrationen weiterhin eine der Hauptrisiken für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen sind; Erstellung von Info- und Videomaterial sowie einer Website und Facebook-Seite; Veranstaltung von Info-Workshops & Events; enge Zusammenarbeit mit Partnerorganisationen und Medien; Unterstützung, Konsens und Verbesserung der Verfügbarkeit von sowie der Kommunikation zwischen Ärzten, die ein Interesse an genetisch bedingten Fettstoffwechselerkrankungen haben.

Alle Links zuletzt gesehen: 14.02.2017

■ Einleitung

FHchol Austria, die Patientenorganisation für Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie oder verwandten genetisch bedingten Stoffwechselstörungen, formierte sich im Beisein ihrer Gründungsmitglieder am 14.10.2011. Gleichzeitig mit dem Vorstand unter Obfrau Gabriele Hanauer-Mader wurde ein Wissenschaftlicher Beirat unter dem Vorsitz von **Univ.-Prof. Dr. Kurt Widhalm** eingerichtet, der laufend erweitert wird und dem gegenwärtig **Univ.-Prof. Dr. Hans Dieplinger**, **Univ.-Prof. Dr. Susanne Greber-Platzer**, **Dr. Gersina Rega-Kaun** sowie **PD Dr. Friedrich Mittermayer** angehören.

Bereits 2004 hatte Gabriele Hanauer-Mader die Selbsthilfegruppe „Familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen“ aus einer Not heraus gegründet, nachdem ihre damals 4-jährige Tochter mit schwerer heterozygoter Familiärer Hypercholesterinämie (FH) diagnostiziert worden war und es damals weder im deutschen noch englischen Sprachraum eine Selbsthilfegruppe gab. Fast alle Verwandten ihrer Tochter väterlicherseits hatten bereits in jungen Jahren eine kardiovaskuläre Erkrankung erlitten: ihr Vater mit 33 Jahren einen Myokardinfarkt, ihr Onkel mit 38 eine 4-fach-Bypass-Operation, ihre Großmutter das erste von mehreren Ereignissen mit 40 Jahren. Nachdem die Kontaktdaten der Selbsthilfegruppe über das SHG-Verzeichnis der Wiener Gesundheitsförderung im Netz war, meldeten sich immer mehr betroffene Personen bzw. Eltern aus Österreich und Deutschland, um sich mit anderen Betroffenen auszutauschen. So entstanden aus der ersten FH-Selbsthilfegruppe im deutschen Sprachraum 2011 letztendlich zwei Patientenorganisationen: FHchol Austria in Österreich und CholCo e.V. in Deutschland, um den länderspezifischen Herausforderungen in Bezug auf die Erkrankung gerecht zu werden. Nach wie vor arbeiten die beiden Schwesternorganisationen jedoch sehr eng zusammen und sind auch im jeweiligen Vorstand vertreten.

■ Ziele und Aufgaben der FH-Patientenorganisation FHchol Austria

Im Mittelpunkt der Patientenorganisation stehen vor allem die von FH betroffenen Personen – unabhängig davon, ob sie als Mitglieder (der jährliche Mitgliedsbeitrag beläuft sich auf € 20,-) registriert sind oder auch nur als Interessierte an In-

formationsveranstaltungen teilnehmen wollen. Um den optimalen Erfahrungsaustausch auch im persönlichen Rahmen zu ermöglichen, veranstaltet FHchol Austria vierteljährlich informelle FH-Stammtische, die sowohl von Betroffenen als auch von Experten rege genutzt werden. Zusätzlich findet einmal jährlich eine Mitgliederversammlung mit anschließendem Patiententreffen statt, im Zuge dessen Experten aus den verschiedensten Disziplinen (Pädiatrie, Ernährungswissenschaften, Forschung, Klinik etc.) honorarfrei ihr Wissen in Vorträgen vermitteln und danach für Fragen zur Verfügung stehen.

Ein erklärtes Ziel der Patientenorganisation ist es, die enge Zusammenarbeit mit Ärzten, medizinischem Personal sowie dem Sozial- und Gesundheitswesen zu forcieren, um die optimale medizinische Versorgung von FH-Betroffenen sicherzustellen. Dazu gehört auch die frühestmögliche Diagnostik, da nur so die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen gewährleistet werden kann.

Bevor es jedoch dazu kommt, muss das Bewusstsein um genetisch bedingte erhöhte LDL-Cholesterinwerte und deren Konsequenzen laufend geschärft werden, denn FH ist eine nach wie vor unterdiagnostizierte und untertherapierte Erkrankung – man schätzt, dass weit < 10 % der Betroffenen in Österreich diagnostiziert und behandelt sind. Die Wege, die FHchol Austria einschlägt, um familiäre Hypercholesterinämie sowohl in der breiten Bevölkerung als auch in der Ärzteschaft bekannter zu machen, sind vielfältig: Einerseits ist die interaktive Website www.fhchol.at die erste Kontaktstelle für Interessierte, andererseits wurden verschiedene Druckmaterialien produziert, die einen Überblick über die Erkrankung und deren Therapie geben und auch als PDFs auf der Website abrufbar sind. FHchol Austria hat auch eine Facebook-Seite für FH-Betroffene eingerichtet.

Besonders stolz ist FHchol Austria auf ihren 2015 produzierten Informationsfilm „Eine Angelegenheit des Herzens“, der insbesondere von FH betroffene Kinder und deren Eltern zu Wort kommen lässt, wie auch zwei anerkannte Experten auf dem Gebiet der FH (https://www.youtube.com/watch?feature=player_embedded&v=SSnzyhVIZ3I). Immer steht dabei der Gedanke der Prävention im Vordergrund, denn, obwohl FH als chronisch angesehen werden kann, kann man dagegen mit bewährten und auch einer neuen Generation von wirksamen Therapien frühzeitige Atherosklerose und damit kardiovaskuläre Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall verhindern oder zumindest verzögern.

Des Weiteren ist es uns gelungen, im Laufe der Jahre durch unermüdliche Öffentlichkeitsarbeit den Kontakt zu beinahe allen namhaften Medien herzustellen. Die Arbeit der Patientenorganisation wird laufend sowohl in Printmedien aus dem medizinischen und Publikumsbereich als auch in Hörfunk und TV gewürdigt, um ein breites Publikum und nicht zuletzt potenzielle Betroffene zu erreichen und zu informieren. Dabei setzen wir vordergründig auf den Auftritt selbst Betroffener, die durch ihre emotionalen Statements auf das Krankheitsbild und dessen Therapie aufmerksam machen. Unser Wissenschaftlicher Beirat unterstützt uns, anerkannte klinische Standards bei Erkrankungen, die im Zusammenhang



Abbildung 1: Pressekonferenz FHchol Austria 2014, Billrothhaus, Gesellschaft der Ärzte.

v.l.n.r.: Univ.-Prof. Dr. R. Prager, Univ.-Prof. Dr. K. Derfler, G. Hauner-Mader, Univ.-Prof. Dr. K. Widhalm, Univ.-Prof. Dr. S. Greber-Platzer, Univ.-Prof. Dr. K. Huber

mit genetisch bedingten erhöhten LDL-Cholesterinwerten stehen, zu fördern und bereit zu stellen.

Um auf dem Gebiet der Forschung und neuester Erkenntnisse über FH und ähnlicher genetisch bedingter Stoffwechselstörungen wie erhöhten Lp(a)-Konzentrationen oder Hypertriglyceridämie auf dem Laufenden zu bleiben, ist FHchol Austria auf allen relevanten wissenschaftlichen Kongressen und Symposien zum Thema – wie bspw. dem EAS-Kongress oder den Tagungen der Österreichischen Atherosklerosegesellschaft oder des Österreichischen Herzfonds – im In- und Ausland aktiv vertreten und widmet sich der engmaschigen Kooperation mit Partnerorganisationen, um Best-Practices erfolgreich anzuwenden. Es ist uns auch ein Anliegen, den passenden Arzt oder das passende Zentrum für FH-Patienten zu vermitteln, falls dies gewünscht wird. Und es ist uns mehrmals durch erfolgreiche Vermittlung gelungen, die Erstattung von innovativen Substanzklassen für betroffene Personen gegenüber Kostenträgern zu erreichen, indem wir auch den Kontakt zu Entscheidungsträgern und zur Gesundheitspolitik, insbesondere auch zum Hauptverband der Sozialversicherungsträger, forcieren. Ebenso unterstützen wir aktiv das „Fass dir ein Herz“-FH-Register- und Kaskadenscreeningprojekt der Österreichischen Atherosklerosegesellschaft AAS, die prospektive „FH Kids“-Studie der Kinderklinik im AKH Wien sowie die Kommunikation zwischen Ärzten, die sich dem Thema der genetischen Fettstoffwechselstörungen widmen.

■ Erfolgreiche FHchol Austria-Projekte der vergangenen Jahre

FHchol Austria setzte in den vergangenen Jahren den Schwerpunkt vor allem auf öffentlichkeitswirksame Kampagnen und Events. Neben zwei Pressekonferenzen in den Jahren 2013 und 2014 wurde auch die Teilnahme an Podiumsdiskussionen in Kooperation mit namhaften Medien sowie an Workshops zum Thema Familiäre Hypercholesterinämie und Vorträgen am Rande von nationalen und internationalen Symposien und Konferenzen – etwa den Gesundheitsgesprächen auf der Schafalm in Alpbach – wahrgenommen. Im Rahmen eines europaweiten „Call to Action on Familial Hypercholesterole-

mia“ sprach Gabriele Hanauer-Mader in den Jahren 2014 und 2015 im Europäischen Parlament in Brüssel vor. Ein Follow-up-FH Call to Action fand am 08.03.2017 im EU-Parlament unter Schirmherrschaft der österreichischen EU-Abgeordneten Karin Kadenbach statt.

Im Rahmen des „International FH Awareness Day“ am 24.09.2015 lancierte FHchol Austria 2015 erstmals eine Cholesterin-Test-Aktion in einer Shopping-Mall in Wien, die großen Anklang fand und von der damaligen Wiener Gesundheitsstadträtin Sonja Wehsely mit einer Fotoaktion und einem befürwortenden Statement unterstützt wurde. 2016 konnten die Cholesterin-Test-Aktionen nicht nur in Wien erfolgreich wiederholt, sondern eine Woche später in einer Innsbrucker Shopping-Mall gestartet werden. Letztere Aktion wurde vom Tiroler Landesrat für Gesundheit, Bernhard Tilg, sowie von der grünen Landtagsabgeordneten und Gesundheitssprecherin Gabriele Fischer mit einer Fotoaktion und breiter medialer Berichterstattung unterstützt. Im Zuge der „Langen Nacht der Forschung“ im Innsbrucker Biozentrum wurde ebenfalls eine Cholesterin-Test-Aktion durch FHchol Austria durchgeführt. Auch 2017 sind ähnliche Aktionen in weiteren Bundesländern sowie eine Cholesterin-Test-Aktion unter österreichischen Politikern geplant.

■ Internationale Kooperation und Netzwerkaktivitäten

Im Laufe weniger Jahre ist das Thema Familiäre Hypercholesterinämie auch in anderen Ländern in den Vordergrund gerückt. In beinahe allen europäischen Ländern wie auch in den Vereinigten Staaten entstanden FH-Patientenorganisationen, die eine breite Partnerschaft zwischen Wissenschaftlern, Medizinerinnen und Patienten zur gegenseitigen Komplementierung sowie FH-Register- und Screeningprojekte forcieren, die mit noch wenigen Ausnahmen – etwa in Holland – erfolgreich etabliert und zur Senkung von kardiovaskulären Erkrankungen durch FH führten. Im Jahr 2016 entstand auch die neue „Charity FH Europe“ – ein Zusammenschluss der europäischen FH-Patientenorganisationen, deren Vorstandsmitglied Gabriele Hanauer-Mader ist. Mit der Dachorganisation der europäischen FH-Patientenorganisationen soll vor allem

noch größerer Druck auf die internationale Gesundheitspolitik ausgeübt werden, Maßnahmen zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen verstärkt einzusetzen und vor allem zu finanzieren. Besonders im Bereich der Kindergesundheit setzt das „International FH Pediatric Registry-Projekt“ an, das ebenfalls von FHchol Austria beraten und unterstützt wird.

Durch länderübergreifende Vorträge – etwa auf dem EAS-Kongress 2017 in Prag (23.–26.04.2017) oder einem Aphe-rese-Kongress in Rom im Mai 2017 – wurde die internationale Vernetzung und der Vergleich von Best-Practices gefördert.

■ Resümee

Familiäre Hypercholesterinämie ist eine nach wie vor unterdiagnostizierte und untertherapierte Stoffwechselstörung, die mit vererbten erhöhten LDL-Cholesterinkonzentrationen einhergeht und unbehandelt zu Atherosklerose und in der Folge zu frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen führen kann. Die Patientenorganisation FHchol Austria widmet sich – frei ihrem Motto: „Über FH Bescheid zu wissen kann Leben retten“ – der Bewusstseins-schärfung für die Erkrankung, damit Herzinfarkt & Co verhindert werden und damit nicht nur dem Einzelnen viel Leid, sondern auch dem Gesundheitssystem durch Folgeerkrankungen und Arbeitsausfälle enorme Kosten erspart bleiben.

■ Über FHchol Austria

Patientenorganisation für Familiäre Hypercholesterinämie oder verwandte genetisch bedingte Stoffwechselstörungen. Gegründet 2011. Sitz: Wien.
E-Mail: info@fhchol.at. Web: www.fhchol.at

Korrespondenzadresse:

Gabriele Hanauer-Mader
Obfrau FHchol Austria
A-1230 Wien, Fürst Liechtensteinstraße 2/9
E-Mail: g.hanauer@aon.at
www.fhchol.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 169

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, Croscopovidon (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. **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



Fass dir ein Herz: Österreichweites Register- und Screeningprojekt für Familiäre Hypercholesterinämie

H. Dieplinger, G. Hanauer-Mader

■ Kurzfassung

Das Register für Familiäre Hypercholesterinämie (FH) soll dazu beitragen, den Diagnose- und Behandlungsstatus von FH-Betroffenen zu verbessern, um damit kardiovaskulären Erkrankungen – immerhin Todesursache Nr. 1 in Österreich und den westlichen Industrieländern – vorzubeugen. Nach wie vor ist leider weder in der breiten Bevölkerung noch in der Ärzteschaft hinlänglich bekannt, dass eine nicht-therapierte FH mitunter bereits im frühen Alter zu Atherosklerose und in der Folge zu kardiovaskulären Erkrankungen führen kann. Ausgehend von einem Indexpatienten sollen mittels Kaskadenscreening Verwandte ersten und zweiten Grades untersucht und bei vorliegender FH präventiv behandelt werden.

■ Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache in Österreich sowie in anderen westlichen Industrienationen dar. Trotzdem gibt es bislang in den meisten dieser Länder keine flächendeckenden Initiativen zur frühzeitigen Identifizierung von Personen mit sehr hohem Risiko für Myokardinfarkt & Co. Es ist wissenschaftlich untermauert, dass LDL-Cholesterin auf molekularer wie zellulärer Ebene an der Pathogenese der Atherosklerose beteiligt ist, die den klassischen kardiovaskulären klinischen Endpunkten wie Myokardinfarkt und Schlaganfall zugrunde liegt [1]. Epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend eine Korrelation in der Höhe des Serum-LDL-Cholesterins mit Myokardinfarkt und kardiovaskulären Todesfällen [2]. Studien mit Mendel'scher Randomisierung konnten nachweisen, dass die genetisch determinierte Regulation des LDL-Cholesterins mit klinischen kardiovaskulären Ereignissen, insbesondere dem Risiko für Myokardinfarkte, korreliert [3].

■ Familiäre Hypercholesterinämie

Bereits in den 1970er-Jahren legten **Joseph Goldstein** und **Michael Brown** mit ihren bahnbrechenden Erkenntnissen zur Aufnahme von LDL-Partikeln über Rezeptor-vermittelte Endozytose nicht nur den Grundstein für unser Verständnis eines damals völlig neuen zellbiologischen Vorganges der Aufnahme von Liganden über Zellmembranen [4], sondern klärten damit auch den molekulargenetischen und zellulären Mechanismus auf, der bei den meisten von FH betroffenen Personen für diese Stoffwechselstörung verantwortlich ist, näm-

lich Mutationen im LDL-Rezeptorgen [5]. Im Jahr 1985 wurden die beiden herausragenden Wissenschaftler dafür mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet. Mittlerweile sind > 1700 verschiedene Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen bekannt, die zu verschiedenen starken Ausprägungen von FH führen und für ca. 75 % aller FH-Fälle verantwortlich sind [6, 7]. Die restlichen 25 % werden durch Mutationen im Gen für Apolipoprotein B (dem Trägerprotein für LDL-Cholesterin und damit Hauptligand des LDL-Rezeptors), PCSK9, LDL-Rezeptor-Adapter-Protein (LDLR-AP) sowie Mutationen in noch unbekannten Genen verursacht. Die klassische Form der FH folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, eine Ausnahme sind die seltenen Mutationen im LDLR-AP, die autosomal-rezessiv vererbt werden. Die extrem hohe Anzahl an FH-Mutationen erklärt auch, warum die meisten homozygoten FH-Patienten eigentlich compound-heterozygot sind (d. h. 2 verschieden mutierte Allele tragen); Ausnahmen bilden natürlich Patienten aus Kulturen mit häufiger Konsanguinität der Eltern (in Österreich haben fast alle bisher bekannten homozygoten FH-Patienten einen Migrationshintergrund).

FH ist mit einer Prävalenz von 1:500–1:250 eine der häufigsten monogenen Stoffwechselstörungen und ist, bedingt durch die reduzierte oder defekte Clearance von LDL-Partikeln, durch eine Erhöhung vor allem von LDL-Cholesterin im Serum gekennzeichnet (LDL-Cholesterin bei Heterozygoten 190–450 mg/dl, bei Homozygoten > 400 mg/dl), die, wie oben beschrieben, Ursache frühzeitiger kardiovaskulärer Ereignisse ist [8]. Diese Ereignisse (Myokardinfarkte, Schlaganfälle etc.) können bei unbehandelter homozygoter FH zu Todesfällen bereits im Kindes- und Jugendalter führen. In Österreich, wie auch in vielen anderen Ländern, ist FH bedauerlicherweise stark unterdiagnostiziert. Wenn man von einer geschätzten Prävalenz von ca. 1:250 bis 1:300 ausgeht, sind in Österreich bis zu 30.000 Personen von FH betroffen.

Aufgrund der vorliegenden Prävalenzdaten, dem Wissen über den Mechanismus der Entstehung von FH und der seit 30 Jahren möglichen (und seit Kurzem durch die Entwicklung neuer Lipidsenker dramatisch verbesserten) kurativen Behandlungsmöglichkeit von FH, ist es nahezu unverständlich, dass die meisten Länder – und Österreich ist eines davon – über keine oder nur höchst unvollständige Registerdaten verfügen. Über 90 % der von FH Betroffenen wissen nichts von ihrem Risiko – sie sind weder diagnostiziert noch adäquat therapiert.

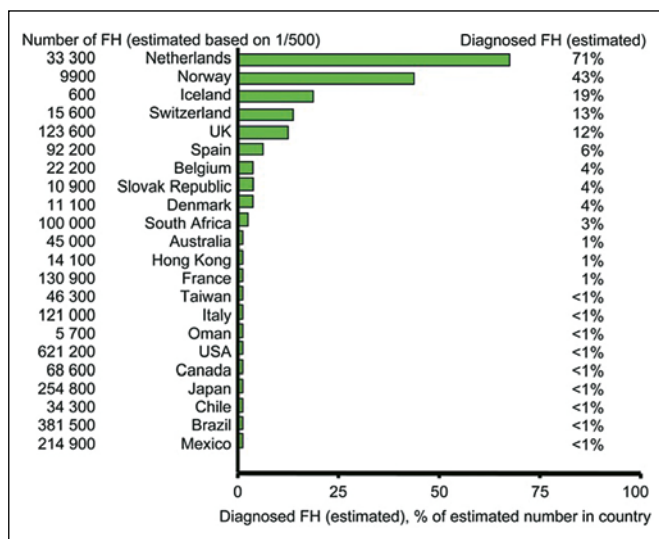


Abbildung 1: Familiäre Hypercholesterinämie – unterdiagnostiziert und untertherapiert in der Allgemeinbevölkerung. Übersetzt aus [10] © The Author 2013, open access (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). **Links:** Die aufgrund einer Prävalenzrate von 1:500 angenommene Anzahl an Betroffenen. **Rechts:** Anteil der bereits diagnostizierten Betroffenen. Österreich fehlt in der Abbildung völlig, weil es bisher keine belastbaren Zahlen gibt.

Eine Ausnahme in Europa sind die Niederlande, in denen bereits seit über 20 Jahren ein landesweites FH-Register aufgebaut wird und die betreffend Erfassung der FH weltweit an der Spitze stehen [9, 10] (Abb. 1).

■ FH-Screening und Etablierung eines österreichweiten Registers

Die Diagnose FH wird in den meisten Fällen erst nach dem Auftreten schwerer Folgeerkrankungen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder notwendigen Bypass-Operationen gestellt. Eine frühzeitige Therapie mittels Cholesterinsenker kann jedoch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verringern. Im Rahmen eines Kaskadenscreenings können, ausgehend von einem betroffenen Indexpatienten, Verwandte ersten und zweiten Grades untersucht und nach erfolgter Diagnose frühzeitig präventiv behandelt werden.

In anderen europäischen Ländern wurden bereits erfolgreich Präventionsprogramme in Form von Kaskadenscreening etabliert. Diesem Beispiel folgt nun auch Österreich. Federführend ist dabei die Österreichische Atherosklerosegesellschaft (AAS), die unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Hans Dieplinger ein Pilotprojekt – vorerst im Raum Wien, Graz und Innsbruck – initiiert hat. Das Projekt sieht ein Kaskadenscreening und den Aufbau eines landesweiten und flächendeckenden FH-Patientenregisters vor. Das Register kooperiert eng mit dem internationalen FH-Register der European Atherosclerosis Society (FH-SC) sowie weiteren europäischen Register-Initiativen (bspw. dem von Prof. Steve Humphries ins Leben gerufenen FH Pediatric Registry). Nach einer intensiven Vorbereitungsphase 2015 und 2016 in den Zentren Wien, Graz und Innsbruck soll das Projekt im Laufe des Jahres 2017 auf weitere Regionen Österreichs ausgeweitet werden. Breite Zustimmung fand das Projekt durch eine multidisziplinäre Arbeitsgruppe – darunter Humangenetiker, Internisten, Endokrinologen, Kardiologen, Labormediziner und Pädiater – bereits in der Planungsphase, wobei sich die Teilnehmerzahl laufend

Tabelle 1: DLCN-Punktescore zur klinischen Diagnose von FH. Übersetzt aus [World Health Organization. Familial hypercholesterolemia – Report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66346/1/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf). Zur Errechnung des Scores wird aus jeder der Kategorien Familienanamnese, Eigenanamnese, körperliche Untersuchung und LDL-C die höchste Punktzahl ermittelt. Die so ermittelte Summe ist der DLCN-Punktescore. Online steht ein einfach zu bedienendes Programm zur Berechnung zur Verfügung: www.fhscore.eu.

	Kriterium	Punkte
Familienanamnese	Verwandter ersten Grades mit frühzeitiger KVE oder LDL-C > 95. Perzentile	1
	Verwandter ersten Grades mit Xanthomen oder Arcus lipoides oder Kinder unter 18 Jahren mit LDL-C > 95. Perzentile	2
Anamnese	frühzeitige KHK	2
	frühzeitige CVE oder PAVK	1
Untersuchung	Sehnenxanthome	6
	Arcus lipoides (< 45 Jahre)	4
LDL-C	> 328 mg/dl (> 8,5 mmol/L)	8
	250–328 mg/dl (6,5–8,4 mmol/L)	5
	193–259 mg/dl (5,0–6,4 mmol/L)	3
	155–193 mg/dl (4,0–4,9 mmol/L)	1
	< 155 mg/dl (< 4,0 mmol/L)	0
Genetik	Mutationsnachweis	8
sichere FH		Score > 8
wahrscheinliche FH		Score 6–8
mögliche FH		Score 3–5
keine Diagnose		Score < 3

erhöht. Gerade den Pädiatern kommt eine besondere Bedeutung zu, da die frühe Diagnose von FH betroffenen Kindern eine spezielle Risikominimierung für kardiovaskuläre Ereignisse im Erwachsenenleben nach sich zieht.

Bei der Durchführung des Kaskadenscreenings und dem Aufbau des Patientenregisters sind niedergelassene Ärzte und Spezialambulanzen unerlässlich. Deshalb werden diese teils durch Studienassistenten, Ärzte- wie auch Publikumsmedien und weitere Multiplikatoren angesprochen und auf das Registerprojekt aufmerksam gemacht. Ärzte sollen anhand der vorliegenden Laborwerte und der Familienanamnese ihrer Patienten mittels des sogenannten Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCN, Tab. 1) mögliche FH-Betroffene identifizieren und anhand von Ein- und Ausschlusskriterien gegebenenfalls in die Studie einschließen.

Patienten müssen mindesten zwei der Einschlusskriterien erfüllen. Diese umfassen eine LDL-Cholesterin-Konzentration > 190 mg/dl, eine Gesamtcholesterin-Konzentration > 290 mg/dl, frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankung, Sehnenxanthome, nahe Verwandte mit Hypercholesterinämie oder frühem Myokardinfarkt. Nach Einschluss werden die Patienten von den Studienassistenten zur Familien- und Eigenanamnese befragt. Gemeinsam mit den Patienten sollen mögli-

cherweise ebenfalls betroffene Verwandte identifiziert werden. Der Patient wird gebeten, diese Verwandten über die Studie zu informieren und erhält Informationsmaterial über die Erkrankung und das Projekt. Eine direkte Ansprache der Verwandten durch die Studienassistenten erfolgt nicht. Die FH-Diagnose wird beim Indexpatienten und bei den untersuchten Verwandten (auf freiwilliger Basis) mittels genetischer Analyse abgesichert. Dabei werden die Gene für den LDL-Rezeptor, ApoB-100, PCSK9 und LDLR-AP untersucht und die Patienten erhalten eine Rückmeldung über die Diagnose und Behandlungsoptionen. Die Entscheidung über weitere diagnostische Maßnahmen und Therapieänderungen trifft in allen Fällen der behandelnde Arzt. Bis dato wurde der Studie das positive Votum der Ethikkommissionen in Wien, Graz und Innsbruck erteilt. Weitere Regionen folgen im Laufe der nächsten Monate. Das Projekt wird in Kooperation mit der österreichischen FH-Patientenorganisation FHchol Austria sowie weiteren Organisationen wie dem Österreichischen Herzfonds durchgeführt und bis dato von Industriepartnern (Amgen, Sanofi-Aventis, Pfizer, AOP Orphan Pharmaceuticals) finanziell unterstützt. Weitere Unterstützungen durch öffentliche Förderstellen in den diversen Bundesländern wie auch auf EU-Ebene werden angestrebt.

■ Zusammenfassung

- Familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist unterdiagnostiziert und untertherapiert, obwohl gut erforschte und nebenwirkungsarme Medikamente zur Verfügung stehen.
- FH steht in kausalem Zusammenhang mit frühzeitigen atherosklerotischen Veränderungen, die in der Folge zu koronarer Herzerkrankung und verwandten Pathologien führen können.
- Mit dem Aufbau eines FH-Registers in Österreich soll der Versorgungs- und Behandlungsstatus von FH-Patienten dokumentiert werden.
- Weitere betroffene Verwandte ersten und zweiten Grades sollen mittels Kaskadenscreening detektiert werden.
- Die Akzeptanz eines Screenings außerhalb der onkologischen Thematik soll beurteilt werden.

- Die Diagnoserate für FH soll mittelfristig von < als 2 % auf 20 % gesteigert werden.
- Eine echte Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen soll durch möglichst frühe Diagnose – optimal bereits im Kindesalter – und mit adäquater Therapie erreicht werden.
- Langfristig kommt es zu einer Entlastung des öffentlichen Gesundheitssystems, dem hohe Kosten durch Folgeerkrankungen und Arbeitsausfälle erspart werden.

Literatur:

1. Custodis F, Laufs U. [LDL-Cholesterol–Is there an „LDL hypothesis“?]. Dtsch Med Wochenschr 2015; 140: 761–4.
2. Kannel WB, et al. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. Ann Intern Med 1971; 74: 1–12.
3. Burgess S, et al. Using multivariable Mendelian randomization to disentangle the causal effects of lipid fractions. PLoS One 2014; 9:e108891.
4. Brown MS, Goldstein JL. Expression of the familial hypercholesterolemia gene in heterozygotes: mechanism for a dominant disorder in man. Science 1974; 185: 61–3.
5. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. J Biol Chem 1974; 249: 5153–62.
6. Hobbs HH, et al. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: Mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet 1990; 24:133–70.
7. Leigh SE, et al. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. Ann Hum Genet 2008; 72: 485–98.
8. Hopkins PN, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2011; 5: S9–17.
9. Besseling J, et al. Screening and treatment of familial hypercholesterolemia - Lessons from the past and opportunities for the future (based on the Anitschkow Lecture 2014). Atherosclerosis 2015; 241: 597–606.
10. Nordestgaard BG, et al. Familial hypercholesterolemia 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.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Hans Dieplinger
Österreichische Atherosklerosegesellschaft, c/o Institut
für Genetische Epidemiologie, Medizinische Universität
Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Schöpfstraße 41
E-Mail: hans.dieplinger@aas.at

Fachkurzinformatin zum Inserat auf Seite 150

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

Echokardiographie aktuell: Die Reise des Thrombus – Pulmonalembolie der etwas anderen Art

B. Ritter¹, W. Weihs²

Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin, LKH Südsteiermark, Wagna und dem ²Echolabor des LKH Graz Südwest/Standort West

Anamnese

Ein 62-jähriger Patient wird mit einem Schock, Dyspnoe und Zyanose in die Notaufnahme eingeliefert. Der Blutdruck beträgt systolisch 50–60 mmHg, die Herzfrequenz 140–150/min. Der Patient selbst ist blass, zyanotisch kaltschweißig und tachypnoisch. Noch in der Notaufnahme wird eine fokussierte Echokardiographie durchgeführt, welche eine ausgeprägte Rechtsherzbelastung mit einem suspekten Thrombus im rechten Vorhof zeigt. Der Patient wird mit der Dia-

gnose akuter Schock bei Pulmonalembolie auf die Intensivstation transferiert.

Als relevante Vorerkrankungen sind eine COPD IV bei St.p. Nikotinabusus mit angepasster antiobstruktiver Medikation sowie Langzeitsauerstofftherapie bekannt.

Bei der Aufnahme auf der Intensivstation sind folgende Befunde vorliegend:

EKG: Sinustachykardie 145/min, IT, rudimentärer RSB, unspezifische Erregungsrückbildungsstörungen

Blutgasanalyse (mit Sauerstoff): pH 7,28, pO₂ 51 mm Hg, pCO₂ 38 mm Hg, BE -8,2, AaDO₂ 48.

Die Akuttherapie besteht aus kreislaufstützenden Maßnahmen mittels Volumensubstitution und Noradrenalin. Es wird eine Rescue-lyse mit Alteplase (10 mg Bolus und 90 mg in 2 Stunden), gefolgt von unfractioniertem Heparin vorgenommen.

Echokardiographie

Aufgrund der hämodynamischen Situation und der chronischen Lungenerkrankung ist die Untersuchung nur von subkostal möglich. Der rechte Ventrikel ist hochgradig dilatiert und in seiner Pumpfunktion hochgradig eingeschränkt. Der linke Ventrikel imponiert eher klein und durch den rechten Ventrikel komprimiert. Im rechten Vorhof stellt sich eine mobile Raumforderung dar, welche in erster Linie einem Thrombus entsprechen dürfte (Abb. 1). Aufgrund dieses dramatischen Befundes wird die Untersuchung anfänglich nahe-



Abbildung 1: Initialer subkostaler Vierkammerblick. Massive Dilatation und Hypokontraktilität des rechten Ventrikels. Mobiler Thrombus (Pfeil) im rechten Vorhof. RA: rechter Vorhof; RV: rechter Ventrikel; LV: linker Ventrikel; LA: linker Vorhof



Abbildung 2: Kontrolle nach 9 Minuten. Der Thrombus (Pfeil) befindet sich nunmehr im rechten Ventrikel. RA: rechter Vorhof; RV: rechter Ventrikel

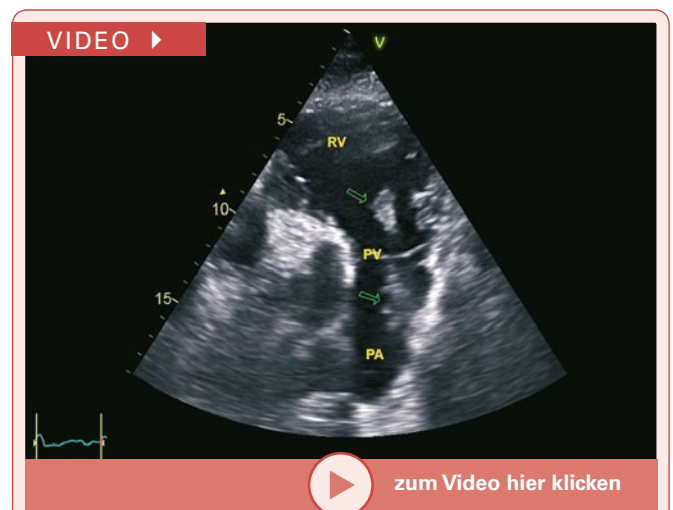


Abbildung 3: Darstellung der Pulmonalarterie von subkostal nur eine Minute später. Der Thrombus (Pfeil) ist in die Pulmonalarterie gewandert. RV: rechter Ventrikel; PV: Pulmonalklappe; PA: Pulmonalarterie

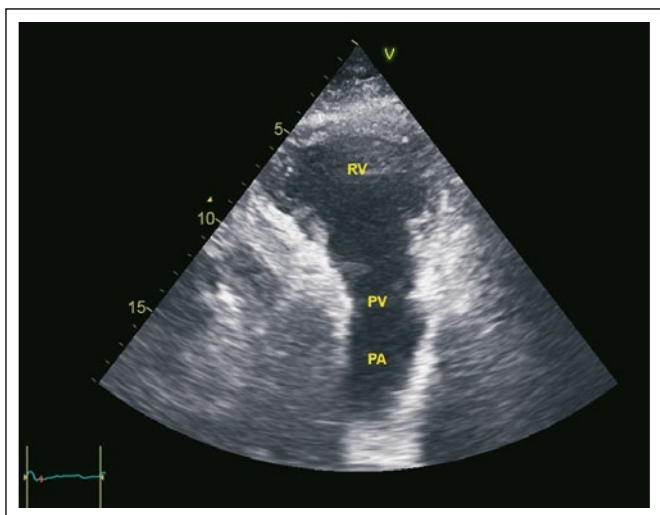


Abbildung 4: Darstellung der Pulmonalarterie von subkostal nach ca. 50 Minuten. Kein Thrombus mehr in den einsehbaren Abschnitten nachweisbar. RV: rechter Ventrikel; PV: Pulmonalklappe; PA: Pulmonalarterie

zu kontinuierlich fortgesetzt. Dabei wandert der Thrombus nach wenigen Minuten in den rechten Ventrikel (Abb. 2) und schließlich in die Pulmonalarterie (Abb. 3). Zirka 50 Minuten nach Therapiebeginn ist weder im rechten Vorhof noch im rechten Ventrikel und auch nicht in den einsehbaren Abschnitten der Pulmonalarterie ein Thrombus zu sehen (Abb. 4). Zu diesem Zeitpunkt ist auch eine signifikante Größenabnahme sowie eine deutliche Besserung der rechtsventrikulären Pumpfunktion zu verzeichnen (Abb. 5).

■ Verlauf

Während der ersten Minuten der Lysetherapie treten intermittierend Blutdruck- und Sättigungsabfälle auf, welche offensichtlich durch die rezidivierenden Embolien in die Lungenstrombahn verursacht werden. Insgesamt kommt es allmählich zu einer Verbesserung der hämodynamischen und respiratorischen Situation. Bereits nach etwa 50 Minuten, also noch vor Ende der Lysetherapie, ist der ursprüngliche Thrombus in den einsehbaren Abschnitten des rechten Herzens nicht mehr nachweisbar. Die rechtsventrikuläre Pumpfunktion bessert sich zunehmend, sodass der Patient letztlich nach einer Stunde vollkommen stabil ist (RR 110/70 mm Hg, Herzfrequenz 90/min, O₂-Sättigung 90 %). Die Therapie mit Noradrenalin kann problemlos beendet werden.

Der Patient erleidet während des Aufenthaltes noch eine konservativ beherrschbare Cholezystitis. Im Rahmen der Computertomographie des Abdomens werden auch die Pulmonalgefäße mituntersucht. Dabei können lediglich kleine Thromben



Abbildung 5: Gleichzeitig signifikante Abnahme der rechtsventrikulären Größe und deutlich bessere Kontraktilität. RA: rechter Vorhof; RV: rechter Ventrikel; LV: linker Ventrikel; LA: linker Vorhof

in der rechten Pulmonalarterie dargestellt werden. Therapeutisch wird überlappend mit der Heparinmedikation eine orale Antikoagulation eingeleitet.

■ Diskussion

Bei Patienten, die sich in instabilem hämodynamischen Zustand oder Schock präsentieren, ist eine sofortige fokussierte Echokardiographie angezeigt. Auch bei eingeschränkten Schallbedingungen wie im vorliegenden Fall ist zumindest von sukzessive in der Regel eine ausreichende Beurteilung möglich. Eine akute Rechtsherzbelastung lässt sich dabei diagnostizieren oder ausschließen. Eine eindeutige Rechtsherzbelastung in Kombination mit einem echokardiographisch sichtbaren Thrombus im rechten Vorhof, rechten Ventrikel oder in der Pulmonalarterie erlaubt die Diagnose einer akuten Pulmonalembolie. In kritischen Situationen kann dann auf weiterführende diagnostische Maßnahmen, insbesondere eine Computertomographie, verzichtet und eine Thrombolyse gestartet werden. In Abhängigkeit von den vorhandenen Ressourcen wären auch interventionelle oder operative Techniken in Erwägung zu ziehen.

Korrespondenzadresse:

Prim. Dr. Bernhard Ritter
Abteilung für Innere Medizin
LKH Südsteiermark
A-8435 Wagna, Pelzmannstraße 18
E-Mail: bernhard.ritter@kages.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A13940 oder mittels Eingabe von A13940 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Kongressbericht: Sacubitril/Valsartan – Praktische Überlegungen für den Therapiebeginn in Österreich*

G. Goliasch, M. Hülsmann

■ Indikation Sacubitril/Valsartan

Entsprechend den derzeitigen Herzinsuffizienz-Guidelines der *European Society of Cardiology* (ESC) [1] sollten alle symptomatischen Herzinsuffizienzpatienten mit einer Linksventrikelfunktion $\leq 35\%$ trotz optimal hochtitrierter medikamentöser Vortherapie (i.e. Betablocker, ACE-Hemmer/AT-2-Rezeptorblocker, Mineralkortikoidantagonist) auf Sacubitril/Valsartan eingestellt werden (Klasse I, Evidenzlevel B). Weitere Grundvoraussetzungen für eine Umstellung auf Sacubitril/Valsartan gemäß der ESC-Leitlinien sind ein erhöhter Serumspiegel an natriuretischen Peptiden (BNP ≥ 150 pg/ml bzw. NT-proBNP ≥ 600 pg/ml bzw. bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung in den vorangegangenen 12 Monaten BNP ≥ 100 pg/ml bzw. NT-proBNP ≥ 400 pg/mL), eine Nierenfunktion mit einer eGFR >30 mL/min/1,73 m², ein Kaliumspiegel $< 5,2$ mmol/L sowie eine adäquate ACE-Hemmer/ARB-Vortherapie in Zieldosis (äquivalent zu Enalapril 10 mg b.i.d.).

■ Ausgewählte Ergebnisse aus PARADIGM-HF und den Subgruppenanalysen

Die Wertigkeit von Sacubitril/Valsartan basiert auf den positiven Endpunktergebnissen (primärer Studienendpunkt: kardiovaskuläre Mortalität oder Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienzdekompensation) der PARADIGM-HF-Studie [2] bei Patienten, welche die zuvor genannten Kriterien erfüllen. Neben kombinierten Endpunkten konnte auch eine signifikante Reduktion der kardialen Mortalität, der Gesamtmortalität und der Herzinsuffizienz- sowie der Gesamthospitalisierungsrate gezeigt werden. Besonders hervorzuheben ist, dass einzelne Endpunkte bereits nach 30 Tagen zwischen den beiden Therapiegruppen signifikant unterschiedlich waren (Sacubitril/Valsartan vs. Enalapril). Aber auch *Post-hoc*-Analysen zeigten, dass praktisch alle Subgruppen einen Benefit aufwiesen. Diesbezüglich hervorzuheben ist vor allem der erhaltene Therapieeffekt bei Diabetikern und älteren Patienten. Auffallend war weiters, dass der Therapiebenefit vor allem bei jenen Patienten zu erwarten ist, welche sich in einem stabilen Zustand befinden – Patienten im NYHA-Stadium I–II bzw. Patienten ohne vorangegangene Hospitalisierungen. Auch beim NT-proBNP zeigte sich ein Trend hinsichtlich eines besonderen Nutzens bei Patienten mit niedrigeren Serumspiegeln. Dies spricht dafür, dass gerade stabile Patienten von einer frühzeitigen Umstellung profitieren würden. Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien ist hervorzuheben, dass die Rate der Re-Hospitalisierungen in der Sacubitril/Valsartan-Gruppe deutlich verringert waren (23 % Reduktion der Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen sowie 16 % Reduktion der Gesamthospitalisie-

rungen) [3]. Insbesondere dem Phänomen der „frequent flyer“ könnte diesbezüglich entgegengewirkt werden.

■ Umstellung und Nebenwirkungen

Patienten unter optimierter Vortherapie und entsprechend der anderen Einschlusskriterien sollten zunächst auf die Zwischendosis Sacubitril/Valsartan 49/51mg b.i.d. umgestellt werden. Patienten mit einer AT-2-Blocker-Vortherapie können direkt umgestellt werden. Um das Angioödemrisiko zu minimieren, ist bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie eine „Wash-out“-Periode von 36 h zu beachten. Anschließend sollten nach 2 Wochen eine klinische sowie laborchemische Kontrolle (Nierenfunktion, Elektrolyte) erfolgen und im Rahmen der Kontrolle auf die Zieldosis von 97/103mg b.i.d. gesteigert werden. Die Abschlusskontrolle inkl. erneuter klinischer und laborchemischer Begutachtung sollte ca. 4–6 Wochen nach Umstellung auf die Hochdosis erfolgen. Zu beachten ist, dass nach erfolgreicher Umstellung zur biochemischen Verlaufskontrolle lediglich NT-proBNP, nicht jedoch BNP herangezogen werden darf. Hinsichtlich potentieller Nebenwirkungen im Rahmen der Therapieumstellung muss am ehesten mit einer Hypotonie gerechnet werden, welche jedoch bei Patienten mit zuvor etablierter medikamentöser Therapie selten ist und darüber hinaus im Allgemeinen nicht mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion assoziiert ist. Im Gegenteil: bezüglich Nierenfunktion und Hyperkaliämie weist Sacubitril/Valsartan im Vergleich zu Enalapril ein geringeres Risikoprofil auf [4]. Daher sollte eine Therapiereduktion bei niedrigem Blutdruck nur dann durchgeführt werden, wenn der Patient entweder symptomatisch ist oder sich definitiv die Nierenfunktion signifikant verschlechtert.

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD 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.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
3. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131: 54–61.
4. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 79–85.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Georg Goliasch
Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Klinische Abteilung für Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: georg.goliasch@meduniwien.ac.at

*Quelle: Kardiologische Fortbildungsseminare Schloss Wilhelminenberg: „Highlights in Cardiology 2016/17“, 01. April 2017, Wien

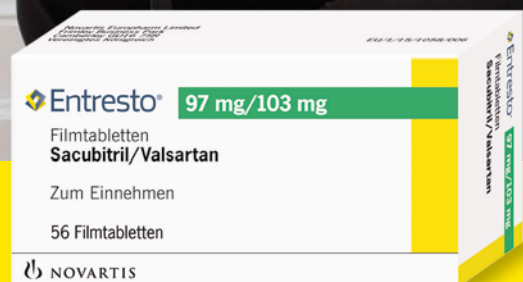
Diagnose Herzinsuffizienz:

Welche Therapie würden Sie sich selbst verschreiben?

1. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. A PARADOX: HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004. Novartis Pharma GmbH, 1020 Wien Datum der Erstellung: 05/2017, AT/705644118.

ENTRESTO® kann Leben retten.

Starten Sie jetzt und senken Sie das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko Ihrer Herzinsuffizienz-Patienten um 20 % im Vergleich zu ACE-Hemmern!¹



Fachkurzinformation siehe Seite 162

Kongressbericht:

Prävention bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen – 1. Jahreskongress des Österreichischen Herzfonds*

P. M. Haller

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

Am 12. Dezember 2016 fand im Schloss Wilhelminenberg der 1. Jahreskongress des Österreichischen Herzfonds unter der wissenschaftlichen Leitung von **Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber**, Wien, und **Univ.-Prof. Dr. Otmar Pachinger**, Innsbruck, statt. Es wurden dabei die wichtigsten bisherigen Erkenntnisse, aber auch zahlreiche Neuerungen zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen von österreichischen Experten vorgetragen und mit einem sehr interessierten und aktiven Publikum diskutiert.

■ Familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Eines der wesentlichsten Themen war die „Familiäre Hypercholesterinämie“ (FH). Sie stellt eine genetisch bedingte und somit auch vererbte Erkrankung dar, die sich in erster Linie durch sehr hohe Blutcholesterinwerte, sowie dem Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen im frühen Alter zeigt. Zu Letzteren zählen vor allem Schlaganfall und Herzinfarkt. Bei beiden Erkrankungen kommt es durch das hohe LDL-Cholesterin (LDL-C) im Blut zu Ablagerungen in den Gefäßen und zu einer Beeinträchtigung der Blutversorgung.

Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber, Salzburg, stellte die wichtigsten Hintergründe der FH vor. Geschätzt gibt es etwa 35.000 Betroffene in Österreich, von denen zurzeit allerdings nur ca. 3000 bekannt sind. Durch die Erstellung eines Registers sollen Betroffene erkannt und einer optimierten Therapie zugeführt werden. Außerdem sollen weitere Informationen über die FH in Österreich gesammelt werden, um zukünftige Therapiekonzepte zu verbessern.

Dr. Maximilian Tscharré, Wien, erläuterte im Folgenden, dass viele praktizierende Ärzte nicht ausreichend über diese Erkrankung informiert seien und hier ein großer Nachholbedarf bestünde. Er präsentierte eine aktuelle Untersuchung aus dem Wilhelminenspital in Wien, welche zeigt, dass ca. 3 % jener Patienten, welche aufgrund von Verengungen der Herzkranzgefäße eine perkutane koronare Intervention (PCI) plus Stentimplantation benötigen, mit hoher Wahrscheinlichkeit auch an einer FH leiden und mit einer herkömmlichen cholesterinsenkenden Therapie nicht optimal therapiert werden können.

Eine neuartige und spezifische Therapie zur Cholesterinsenkung wurde von **Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber** vorgestellt. Dabei handelt es sich um einen Antikörper, welcher die Konzentration von LDL-C-Rezeptoren an der Leberzell-Oberfläche erhöht, wodurch mehr LDL-C aus dem Blut zurück in die Le-

ber transportiert werden kann (so genannte PCSK9-Hemmer). Diese Medikamente (Alirocumab, Praluent®; Evolocumab, Repatha®) sind seit Sommer 2016 in Österreich verfügbar und haben im Rahmen kleinerer Studienprogramme sehr vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Beide Substanzen konnten als Zusatz zu einer bestehenden optimierten lipidsenkenden Therapie (Statine ± Ezetimib) LDL-C-Werte um weitere 50–60 % senken. Mittlerweile konnte auch am amerikanischen ACC-Kongress (17.–19. März 2017, Washington, USA) die erste Langzeitstudie hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit von Evolocumab vorgestellt werden. Sie bestätigt, dass die zusätzliche Therapie mit Evolocumab zu einer Reduktion von Herzinfarkten führt, wie auch, dass ein sehr niedriger LDL-C-Wert sicher und keinesfalls mit Nachteilen verbunden ist!

■ Diabetes mellitus Typ 2

In der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hat auch der Diabetes mellitus Typ 2 einen hohen Stellenwert. Zirka 8–9 % der österreichischen Bevölkerung sind betroffen. **Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher**, Wien, verdeutlichte, dass die Früherkennung eines gestörten Zuckerstoffwechsels essentiell ist, um Folgeschäden reduzieren zu können.

Die neuesten und bedeutendsten Therapiemöglichkeiten wurden im Anschluss von **Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik**, Wien, und **Univ.-Prof. Dr. Peter Fasching**, Wien, erläutert. Hierzu zählen in erster Linie eine rigorose einzuhaltende Diät, eine Gewichtsreduktion, um der Insulinresistenz entgegen zu wirken, sowie eine regelmäßige sportliche Betätigung. Lassen sich durch diese Maßnahmen keine zufriedenstellenden Blutzuckerspiegel erreichen, werden zusätzliche antidiabetische Medikamente eingesetzt. Neben den seit mehreren Jahren etablierten Präparaten ist nun auch ein neuer Wirkstoff, Empagliflozin, verfügbar. Dieses Präparat zeigte vor allem bei Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz positive Effekte auf das Langzeitüberleben.

■ Arterielle Hypertonie

Eine ebenso wichtige und auch sehr gut behandelbare Erkrankung stellt die arterielle Hypertonie dar. **Dr. Miklos Rohla**, Wien, präsentierte hierzu aktuelle Ergebnisse aus Niederösterreich. Es zeigte sich, dass nur 41 % der bereits therapierten Patienten einen ausreichend niedrigen Blutdruck erreichen und die therapeutischen Optionen fast nie ausgeschöpft wurden. Oft fehlt Patientinnen und Patienten aber auch das Bewusstsein für eine adäquate und dauerhaft blutdrucksenkende Therapie, um dadurch Folgeerkrankungen wie Schlaganfall und Myokardinfarkt zu vermeiden.

*Quelle: 1. Jahreskongress des Österreichischen Herzfonds, 12. Dezember 2016; Schloss Wilhelminenberg, Wien

Um dieses Bewusstsein von Patienten zu steigern, veranstaltete **Univ.-Prof. Dr. Dieter Magometschnigg**, Wien, in den vergangenen Jahren zahlreiche Herz-Kreislauf-Events, bei denen man kostenlose Informationen erhält und Basisuntersuchungen durchführen lassen kann.

■ Adipositas

Ein weiterer, auch in Österreich sehr weit verbreiteter und gut beeinflussbarer Faktor im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist das Übergewicht (Adipositas). **Univ.-Prof. Dr. Friedrich Hoppichler**, Salzburg, erläuterte zahlreiche Faktoren, die zu Übergewicht führen können und in weiterer Folge zum vermehrten und verfrühten Auftreten an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Hierzu gehören beispielsweise eine falsche Ernährung (vor allem zuckerhaltige Getränke sind ein erheblicher Risikofaktor) und ein Bewegungsmangel („sitzen der Lebensstil“). Aber auch ein vermehrter Medienkonsum (TV, Videospiele), eine kurze Schlafdauer und Faktoren wie Migration und Einkommen wirken als Promotoren für eine Adipositas.

Die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln (Vortrag von **Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig**, Wien) kann zwar die Cholesterinwerte positiv beeinflussen, ersetzt aber keineswegs einen gesunden Lebensstil und bei bereits bestehenden vaskulären Spätfolgen eine leitliniengeforderte Behandlung. Wesentlicher Bestandteil eines gesunden Lebensstils sind eine ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität.

Letztere ist vielen ein Dorn im Auge und auf sie wird meist verzichtet. **Univ.-Doz. MMag. Dr. Klaus Greier**, Stams, präsentierte hierzu erschreckende Zahlen: Er zeigte in seinen Studiendaten, dass Ausdauer, Sprungkraft und andere sportliche Faktoren bei Schülerinnen und Schülern von 1980–2000 im Verlauf um bis zu 16 % gesunken sind. So verwundert es nicht, dass in einer Beobachtungsstudie 13,2 % der Kinder im Alter von 10–12 Jahren übergewichtig waren und 8,1 % sogar adipös (somit hat jedes 5. Kind bereits Gewichtsprobleme). Es gilt daher, die tägliche Bewegung und sportliche Betätigung durch verschiedenste Maßnahmen zu fördern, beispielsweise eine tägliche Bewegungseinheit/Turnstunde in den Schulen, ergonomische Wippsitze für sitzende Berufe u. a. m. Dies führt zu einer Leistungsverbesserung, die sich auch positiv auf die Gesundheit auswirkt.

Univ.-Prof. Dr. Kurt Widhalm, Wien, präsentierte eindrucksvolle Daten der „Eddy“-Studie. Er zeigte, dass eine ernährungswissenschaftliche Schulung in Verbindung mit gezielten Bewegungs- und Sporteinheiten das Ernährungsverhalten und den Gesundheitszustand 13-jähriger Schülerinnen und Schüler im Laufe eines Jahres deutlich verbessern kann. Dass solche Interventionen dringen nötig sind, zeigt auch die Tatsache, dass 24 % der untersuchten Kohorte (Schüler zweier Wiener Schulen) bereits übergewichtig waren. Regelmäßige körperliche Aktivität kann effektiv Herz-Kreislauf-Erkrankungen verhindern, oder, falls schon Erkrankungen aufgetreten sind, das Risiko für ein Voranschreiten mindern. Sie sollte daher Grundbaustein jeder präventiven und therapeutischen Maßnahme sein.

Insgesamt zeichnete sich die Veranstaltung, die sichtlich sehr gut vom Publikum angenommen wurde, durch die hohe Qualität der Vorträge und viel Diskussion aus. Es wurde eindrucksvoll und anschaulich aufgezeigt, wie wichtig Prävention zur Verhinderung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist.

Der Österreichische Herzfonds hat sich in den vergangenen Jahren unter der Führung von Univ.-Prof. Dr. Pachinger und Univ.-Prof. Dr. Huber der Prävention auch als wissenschaftliches Hauptthema verschrieben. Darüber hinaus werden regelmäßig Aktivitäten zur Früherkennung eines kardiovaskulären Risikos im Rahmen von Herzzisiko-Checks bei diversen Veranstaltungen, wie z. B. bei der Frauenmesse „La Donna“, für Studierende der FH des BFI Wien oder im Rahmen der Seniorenmesse „Lebenslust“, organisiert.

Um die Bedeutung von Prävention einem immer größeren Publikum nahe zu bringen und auch aufgrund der sehr positiven Reaktion des Publikums, wird dieses Meeting im **November 2017** unter dem Titel „**Prävention bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen: 2. Jahreskongress des Österreichischen Herzfonds**“, wieder im Schloss Wilhelminenberg in Wien stattfinden.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 183

▼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.

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.**

Kongressbericht: Kardiologische Fortbildungsseminare „Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen“*

M. Tscharre

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

Unter der Schirmherrschaft von **Univ.-Prof. Kurt Huber**, Wien, fand am 3. Dezember 2016 eine weitere Fortbildungsveranstaltung der Reihe „Kardiologische Fortbildungsseminare“ zum Thema „Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankung“ im Schloss Wilhelminenberg statt. Zahlreiche international anerkannte Experten waren geladen und so fanden sich trotz strahlend blauen Himmels viele interessierte Kolleginnen und Kollegen aus den Bereichen Innere Medizin und Allgemeinmedizin ein.

Univ.-Prof. Dietrich Gulba, Oberhausen, eröffnete die erste Sitzung zum Thema „*Antikoagulantien im akuten Koronarsyndrom – Was ist neu?*“ mit einem Übersichtsvortrag über den aktuellen Stand der antithrombotischen Therapie anhand rezenter NSTEMI-ACS-Guidelines der ESC (2015) [1]. Es wurde unterstrichen, dass die potenteren P2Y₁₂-Inhibitoren Ticagrelor oder Prasugrel bevorzugt verabreicht werden sollten. Für den Zeitpunkt der Initiierung von Ticagrelor oder Clopidogrel („pre- or in-hospital“) gibt es bislang keine klare Empfehlung aufgrund der aktuellen Datenlage. Eine prolongierte duale antithrombotische Therapie über die üblichen 12 Monate hinaus im Sinne der rezenten PEGASUS-TIMI-54-Studie [2] sollte für Patienten mit niedrigem Blutungs-, aber hohem Ischämierisiko erwogen werden. Der PAR-1-Blocker Vorapaxar hat noch keinen Eingang in die aktuellen Leitlinien gefunden. Zusätzlich zur Antiplättchen-Therapie wird eine parenterale Antikoagulation empfohlen, wobei der Faktor-Xa-Inhibitor Fondaparinux das Medikament der Wahl darstellt (*Cave:* bei geplanter Koronarintervention [PCI] muss zusätzlich unfractioniertes Heparin [UFH] gegeben werden). Bei Patienten mit Stent-Implantation und Vorhofflimmern soll eine Triple-Therapie mit Acetylsalicylsäure, Clopidogrel (Ticagrelor und Prasugrel sind hier nicht indiziert) und einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder einem NOAK (Nicht-Vitamin-K-Antagonist Orales Antikoagulans) (in reduzierter Dosis) für 1–6 Monaten je nach Blutungsrisiko erfolgen [3].

Mit Cangrelor ist mittlerweile ein intravenöser P2Y₁₂-Inhibitor (ADP-Rezeptorblocker) am Markt, welcher als Bolus mit nachfolgender Infusion von 2–4 Stunden verabreicht werden soll, wie Prof. Huber im zweiten Vortrag erläuterte. Mit einem Wirkeintritt nach 2 Minuten und einem schnellen Wirkstopp 1–2 h nach Beendigung der Infusion bietet Cangrelor eine ausgezeichnete Steuerbarkeit. Auch haben Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Nieren- und Leberfunktion kaum Einfluss auf die Wirkung. In der doppelblinden, placebokon-

trollierten CHAMPION-PHOENIX-Studie [4] wurden 11.145 Patienten (gemischtes Kollektiv aus Patienten mit akutem Koronarsyndrom [ACS] sowie stabile Patienten) entweder zu Cangrelor oder Clopidogrel (300 oder 600 mg) randomisiert. Die Kohorte mit Cangrelor zeigte eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (Tod, Myokardinfarkt, Ischämie-getriggerte Revaskularisation, Stentthrombose innerhalb von 48 h nach Randomisierung) mit nicht signifikant erhöhten Blutungsraten. Potentielle Indikationen sind Patienten mit akutem Myokardinfarkt ohne entsprechende Vorbehandlung mit einem oralen P2Y₁₂-Inhibitor (z. B. Patienten nach Herzkreislaufstillstand), Patienten nach massivem Erbrechen trotz Vorbehandlung, aber auch Patienten, bei denen die P2Y₁₂-Gabe sehr kurz vor der Akut-PCI erfolgte, in seltenen Fällen aber auch elektive koronare Interventionen bei komplexer koronarer Anatomie ohne Vorbehandlung.

Univ.-Prof. Dr. Harald Darius, Berlin, stellte den selektiven Faktor Xa-Inhibitor Fondaparinux vor. Schon aus Studien zur Thromboseprophylaxe nach orthopädischen Operationen war ein besseres Wirkungsprofil von Fondaparinux verglichen mit Enoxaparin bekannt. In der OASIS-5-Studie [5] wurden Patienten mit NSTEMI-ACS entweder auf Fondaparinux oder Enoxaparin randomisiert, 20.078 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. In Hinblick auf ischämische Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, Re-Ischämie nach 9 Tagen) zeigte Fondaparinux ähnliche Ergebnisse bei ischämischen Endpunkten wie Enoxaparin, aber bei gleichzeitiger signifikanter Reduktion der Blutungsraten um 50 % gegenüber Enoxaparin, was sich auch in einer reduzierten Mortalität nach 30 Tagen niederschlug. Allerdings fanden sich in der Fondaparinux-Kohorte, die einer PCI unterzogen wurde, häufiger Katheterthrombosen, weswegen eine zusätzliche Gabe von UFH zum Zeitpunkt der koronaren Intervention empfohlen wird. Hingegen ist Fondaparinux, wenn man den Ergebnissen der OASIS-6-Studie folgt, bei STEMI und koronarer Intervention nicht indiziert [6].

Univ.-Prof. Dr. Peter Clemmensen, Hamburg, hatte die schwierige Aufgabe, Bivalirudin anhand der aktuellen Studienlage zu bewerten. Der Kern seines Vortrages befasste sich mit der Fragestellung „*How to attack a thrombus and how to deflect thrombotic complications*“. Pharmakologische Vorteile von Bivalirudin sind unter anderem eine direkte Thrombinhemmung, seine Unabhängigkeit von AT III (anders als UFH und NMWH), sowie eine kurze Halbwertszeit verglichen mit Heparin. In verschiedenen randomisierten Studien waren jedoch widersprüchliche Daten bzgl. Mortalität gezeigt worden: In der HORIZONS-AMI-Studie [7] waren die Mortalitätsraten mit Bivalirudin verglichen mit Heparin reduziert, was auf eine massive Senkung der Blutungskomplikationen unter Bi-

*Quelle: Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen, 03. Dezember 2016; Schloss Wilhelminenberg, Wien

valirudin zurückgeführt wird, wohingegen in der HEAT-PCI-Studie [8] erhöhte Mortalitäts- und Stentthromboseraten gezeigt wurden. Eine rezentere Meta-Analyse [9] zeigte wiederum ähnliche Mortalitätsraten unter Bivalirudin verglichen mit Heparin bei niedrigeren Blutungsraten. Den beschriebenen sehr frühen Stentthromboseraten unter Bivalirudin (aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit) sollte mit einer Bivalirudin-Infusion für weitere 4 Stunden nach erfolgter PCI entgegengewirkt werden [10]. Mittlerweile konnte die Auswertung der VALIDATE-SWEDEHEART-Studie letzte Zweifel an der Wertigkeit von Bivalirudin beseitigen [11, 12].

Die zweite Sitzung fokussierte sich auf das in Österreich neu zugelassene NOAK **Edoxaban**, das in einer Dosierung von 60 mg tägl. (Einmaldosis) angewandt werden soll (Reduktion auf 30 mg tägl. nur unter bestimmten Voraussetzungen). Die Daten wurden dabei von Prof. Dr. Gulba und Prof. Dr. Huber vorgestellt. In der ENGAGE-AF-Studie [13] reduzierte Edoxaban die Rate an ischämischen Ereignissen nicht signifikant, aber hinsichtlich dem Sicherheitsendpunkt (Blutungen) war es der Vergleichskohorte mit Warfarin überlegen, speziell bei Hochrisiko-Gruppen (hohes Alter, niedrige Nierenfunktion, Frauen etc.). Auch bei Patienten mit geplanter elektrischer Kardioversion stellt Edoxaban eine Alternative zu Vitamin-K-Antagonisten dar (ENSURE-AF-Studie) [14]. Nach tiefer Beinvenenthrombose ist Edoxaban eine sehr gute Alternative zu Enoxaparin (HOKUSAI-VTE-Studie) [15].

Die dritte Sitzung „**Interdisziplinäre Antikoagulation**“ leitete Prof. Dr. Darius mit einem Vortrag über mögliche Vorteile der verfügbaren NOAKs in Hinblick auf ischämische Ereignisse und Risikogruppen ein. Generell kann gesagt werden, dass NOAKs zwar die Rate an gastrointestinalen Blutungen, verglichen mit Phenprocoumon, erhöhen (Ausnahme Apixaban, das hier ein neutrales Ergebnis gegenüber Warfarin zeigte), jedoch die fatalen Blutungskomplikationen vermindern. **OA Dr. Herbert Schöchl**, Salzburg, ergänzte die Sitzung mit einem sehr interessanten Vortrag zum Thema „*NOAKs aus Sicht des Intensivmediziners*“.

Die vierte und letzte Sitzung unter dem Titel „**Antithrombotische Kombinationstherapie: Wann, wie und wie lange?**“ legte Fokus auf Beginn und Dauer von „Dual“- oder „Triple“-Therapie unter verschiedenen Voraussetzungen. **Univ.-Prof. Dr. Uwe Zeymer**, Ludwigshafen, präsentierte die rezenten Daten der doppelblinden, randomisierten PEGASUS-TIMI-54-Studie [2]. Schon Daten aus der CHARISMA-Studie hatten Vorteile für eine verlängerte duale antithrombotische Therapie (DAPT) bei Patienten nach Myokardinfarkt gezeigt [16]. In der PEGASUS-Studie wurden 21.162 Patienten 1–3 Jahre nach Myokardinfarkt und mit niedrigem Blutungsrisiko in 3 Behandlungsgruppen (Placebo, Ticagrelor 90 mg 2× tägl. oder Ticagrelor 60 mg 2× tägl. jeweils plus Aspirin) für im Median weitere 33 Monate randomisiert. Der primäre ischämische Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) war für beide Ticagrelor-Dosierungen verglichen mit Placebo signifikant reduziert (HR-Reduktion um 15 % für 90 mg und 16 % für 60 mg), allerdings mit gleichzeitig signifikant erhöhten Blutungsraten für beide Dosierungen, sodass individuell entschieden werden muss, welche Patienten prolongiert mit Ticagrelor behandelt werden sollten. Generell gilt

hier die Empfehlung, dass Patienten mit hohem Ischämierisiko (z. B. nach wiederholten ACS-Episoden, Diabetiker etc.) und gleichzeitig geringem Blutungsrisiko für diese Behandlungsstrategie in Frage kommen [17].

Konträr zu einer verlängerten DAPT nach ACS nahm sich Prof. Dr. Huber der Fragestellung der verkürzten DAPT bei erhöhtem Blutungsrisiko an. Dies betrifft vor allem Patienten mit hohem Alter, Zustand nach stattgehabten Blutungen, reduzierter Nierenfunktion, aber auch das weibliche Geschlecht. Die DAPT sollte dann, je nach individueller Einschätzung, nur 1–3–6 Monate erfolgen, und zwar unabhängig von der Aktualität der PCI (akut oder elektiv). Wurde bis vor Kurzem in Fällen einer verkürzten DAPT die Verwendung eines Bare-metal-Stents (BMS) oder eines der neuen Drug-eluting-Stents (DES) empfohlen (Ausnahme: bioabsorbierbare Stents, die in dieser Situation eher kontraindiziert sind), so haben die rezenten Ergebnisse der LEADERS-FREE-Studie (Biolimus-eluting-Stent) [18] und der ZEUS-Studie (Zotarolimus-eluting-Stent) [19] erstmals einen signifikanten Vorteil dieser beiden DES gegenüber einem BMS gezeigt.

Die Dauer einer „Triple“-Therapie nach PCI und Stentimplantation bei Patienten mit Bedarf für eine orale Antikoagulation (OAC) hängt sowohl vom Ischämie- als auch vom Blutungsrisiko ab, wie Prof. Dr. Clemmensen im Detail erläuterte. Je nach Indikation hat eine „Triple“-Therapie zwischen 1–3–6 Monaten zu erfolgen. Sowohl der Gebrauch von NOAKs (in reduzierter Dosis) als auch von Vitamin-K-Antagonisten (Ziel-INR 2,0–2,5) ist möglich [3]. Die DAPT besteht bei „Triple“-Therapie üblicherweise aus Acetylsalicylsäure und Clopidogrel. Die potenteren P2Y₁₂-Inhibitoren (Prasugrel, Ticagrelor) sind wegen der Befürchtung eines erhöhten Blutungsrisikos derzeit nicht indiziert. Mittlerweile hat die PIONEER-Studie gezeigt, dass eine Kombination von Clopidogrel und Rivaroxaban (75 mg tägl.) oder von Rivaroxaban (2 × 2,5 mg tägl.) plus DAPT (Aspirin und Clopidogrel) einer „Triple“-Therapie (VKA, Aspirin, Clopidogrel) hinsichtlich Blutungskomplikationen bei ähnlicher Wirkung auf ischämische Endpunkte überlegen ist [20]. Die Studie war hinsichtlich ischämischer Endpunkte allerdings nicht „gepowert“. Inwieweit dieses Ergebnis in den zukünftigen ESC-Guidelines Einfluss finden wird, ist zurzeit unklar. Vergleichbare Sicherheitsstudien mit Dabigatran (REDUAL-PCI), Apixaban (AUGUSTUS) und Edoxaban (ENTRUST-AF-PCI-Studie) werden über die Wertigkeit der effektiveren P2Y₁₂-Inhibitoren in Kombination mit NOAKs erst in 1–3 Jahren Auskunft geben.

Die Abschlusssitzung fokussierte sich auf das Thema „**Schwere Blutungen und Gegenmaßnahmen**“. Wie **Univ.-Prof. Dr. Helmut Schühlen**, Berlin, zeigte, haben jedoch alle verfügbaren und getesteten Blutungs-Scores ähnliche prognostische Wertigkeit. Auch zeigen Daten, dass Blutungen in der Akutphase eines Myokardinfarktes die Prognose verschlechtern und dass Patienten mit einer Blutungsanamnese bzw. mit einer Blutung während eines stationären Aufenthaltes weniger oft Leitlinien-konform therapiert werden (PREMIER-Register) [21].

Laut Prof. Dr. Zeymer sollte eine Unterbrechung der DAPT nach Myokardinfarkt bei Blutungen nur nach sorgfältiger Nut-

zen-Risiko-Abwägung erfolgen, da mit dem Absetzen das Risiko für das Wiederauftreten eines ischämischen Ereignisses stark ansteigt. Außerdem ist nach Absetzen der Antiplateleten-substanzen von einer Nachwirkung über mehrere Tage auszugehen (Ticagrelor und Clopidogrel ca. 5 Tage, Aspirin und Prasugrel ca. 7 Tage), daher macht ein sofortiges Absetzen bei mechanisch stillbarer Blutung wenig Sinn. Vielmehr sollte auf eine Prävention von Blutungsereignissen vor Beginn einer antithrombotischen Therapie geachtet werden. Da gastro-intestinale Blutungen die häufigsten Blutungen darstellen, wird eine Prophylaxe mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren für die Dauer der DAPT nachdrücklich empfohlen [1, 22]. Bei interventionsbedürftigen Blutungen steht bis dato kein spezifisches Antidot für Thrombozytenfunktionshemmer zur Verfügung, weshalb nur symptomatische Maßnahmen (z. B. Tranexamsäure, Thrombozytenkonzentrate, Faktorenkonzentrate etc.) in Frage kommen, allerdings nicht selten verbunden mit prothrombotischen Komplikationen (Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall). Nach Wiederherstellung der Hämostase sollte die antithrombotische Therapie, sofern es die individuelle Situation zulässt, möglichst bald wieder aufgenommen werden.

Ähnliches berichtete auch Prof. Clemmensen in Hinblick auf Blutungen unter oralen Vitamin-K-Antagonisten. Blutungen sind die häufigste Ursache für Hospitalisierungen bei dieser Patientenkohorte. Auch hier sollte eine Nutzen-Risiko-Abwägung für eine Unterbrechung der antikoagulatorischen Therapie erfolgen, was aber in der Regel der Fall ist. Bei Bedarf stehen Vitamin-K-Applikation, Erythrozytenkonzentrate und Faktorenkonzentrate zur Verfügung. Für die NOAKs hingegen ist für Dabigatran mit Idarucizumab ein spezifisches, schnell wirksames Antidot vorhanden [23]. Für Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban wird der nicht-spezifische Inhibitor Andexanet alpha derzeit in Studien getestet. Mit einer Verfügbarkeit rechnet man 2018.

Insgesamt wurde die Veranstaltung sehr gut aufgenommen und es gab zahlreiche Fragen aus einem sehr interessierten Publikum und intensive praxisrelevante Diskussionen.

Die nächste Fortbildungsveranstaltung zum Thema „Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen“ findet am 2. Dezember 2017 wieder im Schloss Wilhelminenberg in Wien statt.

Literatur:

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2015; 32: 2999–3054.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–800.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–62.
- Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Steg PG, et al. Effect of Platelet Inhibition with Cangrelor during PCI on Ischemic Events. *N Engl J Med* 2013; 368: 1303–13.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464–76.
- Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, et al. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The OASIS-6 Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: 1519–30.
- Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, et al. Bivalirudin during Primary PCI in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218–30.
- Shahzad A, Kemp I, Mars C, Wilson K, Roome C, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in primary percutaneous coronary intervention (HEAT-PPCI): an open-label, single centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1849–58.
- Cavender MA, Sabatine MS. Bivalirudin versus heparin in patients planned for percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 384: 599–606.
- Clemmensen P, Wiberg S, van't Hof A, Deliargyris EN, Coste P, et al. Acute Stent Thrombosis After Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 214–20.
- Grimfjård P, Erlinge D, Koul S, Lagerqvist B, Svennblad B, et al. Unfractionated heparin versus bivalirudin in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a SWEDHEART study. *EuroIntervention* 2017, in press.
- Huber K, Verheugt FWA. Bivalirudin in Patients with ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention – Uncertainties Almost Clarified. *EuroIntervention* 2017, in press.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
- Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, 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.
- Büller H, Décousus H, Grosso M, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 1406–15.
- Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
- Weiss TW, Aichinger J, Huber K, Speidl WS, Watzinger N, et al. Expert position paper on prolonged dual antiplatelet therapy in secondary prevention following myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: 450–57.
- Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrié D, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015; 373: 2038–47.
- Valgimigli M, Patialiakis A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, et al. ZEUS Investigators. Zotarolimus-Eluting Versus Bare-Metal Stents in Uncertain Drug-Eluting Stent Candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015; 6: 805–15.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–34.
- Wang TY, Xiao L, Alexander KP, Rao SV, Kosiborod MN, et al. Antiplatelet Therapy Use After Discharge Among Acute Myocardial Infarction Patients With In-Hospital Bleeding. *Circulation* 2008; 118: 2139–45.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–619.
- Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–20.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Maximilian Tscharré

3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, Wilhelminenspital A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: maxtscharré@hotmail.com

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 Ritzel 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 Nüchtern glukose (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;

Kongressbericht: Highlights vom 11. Great Minds – European PCI Expert Meeting

23.–24. Juni 2017 in Budapest

M. Rohla¹, K. Huber^{1,2}, H. Schühlen³

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital;
der ²Sigmund Freud Privatuniversität, Medizinische Fakultät, Wien, und der ³Kardiologie, Diabetologie und konservative Intensivmedizin,
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum, Berlin, Deutschland

Heuer jährte sich das von Biotronik unterstützte „Great Minds“-Meeting zum 11. Mal und fand diesmal vom 23.–24. Juni in Budapest statt. Organisatoren waren wie immer **Prof. Dr. Helmut Schühlen** (Berlin) und **Prof. Dr. Kurt Huber** (Wien). Lokaler Gastgeber war **Prof. Bela Merkely** (Budapest).

Zahlreiche Experten referierten über die Zukunft des perkutanen Aorten- und Mitralklappenersatzes, Indikationen für Vorhof- und Ventrikulär-Verschluss-Devices, über neue Stent-Produkte, den neuesten Stand der intrakoronaren Bildgebung und die optimale medikamentöse kardiovaskuläre Sekundärprävention. Nachfolgend sind die Höhepunkte der Tagung in Kurzform zusammengefasst.

■ TAVI bei intermediate-risk-Patienten

Prof. Eberhardt Grube (Bonn) präsentierte aktuelle Entwicklungen am TAVI-Sektor und illustrierte die Vor- und Nachteile von gegenwärtig verfügbaren selbstexpandierenden und ballonexpandierenden Klappenprodukten. Anhand randomisierter Daten und Registerstudien sind die niedrigen absoluten Komplikationsraten wie etwa Schlaganfall (2–3 %) oder vaskuläre Komplikationen (3–5 %) ersichtlich, während sich zwischen den Produkten große Unterschiede bezüglich der Schrittmacherbedürftigkeit (< 5 % bis > 30 %) ergeben.

In der rezent publizierten, randomisierten SURTAVI-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit intermediärem operativen Risiko (STS-Risiko $4,5 \pm 1,6$ %) die TAVI gegenüber dem chirurgischen Klappenersatz hinsichtlich Mortalität oder Schlaganfall nicht unterlegen ist [1].

Wie **Prof. Helge Möllmann** (Dortmund) ausführte, bietet die TAVI wesentliche Vorteile gegenüber einem chirurgischen Klappenersatz, welche potenziell mit einer besseren Lebensqualität und Prognose vergesellschaftet seien: Einerseits konnte eine wesentlich geringere Inzidenz von Vorhofflimmern verzeichnet werden (9 % vs. 26 %), andererseits fand sich eine beinahe signifikante Reduktion von schwerwiegenden Insulten (2,6 % vs. 4,5 %, 95%-CI: –4,0–0,1) [1, 2].

Langzeitdaten mit bis zu 5 Jahren Follow-up widerlegen die Befürchtungen einer vorzeitigen Degeneration von perkutanen Klappenprothesen [3].

■ Keynote Lecture von Prof. Franz-Josef Neumann: Duale Antiplättchentherapie – Quo vadis?

Prof. Franz-Josef Neumann (Bad Krozingen) illustrierte anhand von Studiendaten, dass der empirisch naheliegende Übergang zwischen Blutungs- und ischämischen Ereignissen fließend ist und von der Dauer der dualen Plättchenaggregationshemmung (DAPT) abhängt: Während bei einer ≤ 6 -monatigen DAPT-Dauer deutlich weniger Blutungsereignisse zu verzeichnen sind als bei einer 12-monatigen Therapie, nehmen Myokardinfarkte und Stent-Thrombosen naturgemäß zu. Die kürzere DAPT-Dauer und die damit reduzierten Blutungsereignisse hatten letztendlich einen positiven Einfluss auf die Gesamtsterblichkeit [4]. Dies spiegelt sich in den ESC-Leitlinien zur myokardialen Revaskularisierung wider, welche die DAPT nach elektiver Stent-Implantation routinemäßig über einen Zeitraum von 6 Monaten empfehlen (Empfehlungsgrad IB) [5]. Bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko und hohem ischämischen Risiko kann eine Verlängerung der Therapie erwogen werden (Empfehlungsgrad IIbC) [5].

■ DES der dritten Generation – ohne Polymer („polymer free“) und mit resorbierbarem Polymer („resorbable polymer“)

Drug-eluting Stents (DES) mit resorbierbaren Polymeren (wie Biomatrix, Nobori, Ultimaster, Synergy, Orsiro) und polymerfreie DES (wie Biofreedom, Yukon, Crea8) haben das Potenzial, späte koronare Ereignisse hintanzuhalten und eine Verkürzung der DAPT zu ermöglichen. In randomisierten Studien mit einem Follow-up-Fenster von bis zu 5 Jahren erwiesen sich diese den modernen DES der zweiten Generation gegenüber als nicht unterlegen [6–8]. Die Dauer der hier eingesetzten DAPT betrug 6–12 Monate [6–8]. Nur der Biolimus-freisetzende polymerfreie Biofreedom-Stent (LEADERS FREE-Studie) und der Zotarolimus-freisetzende Endeavor Sprint-Stent (Post-hoc-Analyse der ZEUS-Studie) wurden bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko mit nur 1-monatiger DAPT getestet. Verglichen mit einem Bare-metal Stent kam es in beiden Studien zu einer hochsignifikanten Abnahme von Myokardinfarkten, Stent-Thrombosen und der Gesamtsterblichkeit [9, 10]. Die EVOLVE Short DAPT-Studie

(NCT02605447) untersucht gegenwärtig die Sicherheit des Everolimus-freisetzenden SYNERGY-Stents mit 3-monatiger DAPT.

■ ABSORB-Stent Revisited

Wie **Prof. Adnan Kastrati** (München) illustrierte, konnte der ABSORB-Scaffold (Abbott Vascular, USA) die hohen Erwartungen nicht erfüllen. Während die fehlende Verbesserung der Vasomotion gegenüber einem herkömmlichen DES der zweiten Generation enttäuscht, sei die starke Zunahme von „target-vessel“ Myokardinfarkten und späten Scaffold-Thrombosen beim Einsatz des ABSORB besorgniserregend [11, 12]. Es wurde lebhaft diskutiert, dass die sorgfältige Patientenselektion und eine optimierte Implantationstechnik (PSP = Pre-Dilatation, Optimal Sizing, Post-Dilatation) diese Komplikationen hintanhaltend kann, jedoch wurde hinterfragt, welche Argumente für den Einsatz des ABSORB-Scaffolds sprechen, wenn trotz des größeren peri-interventionellen Aufwands und der insgesamt höheren Kosten kein klinischer Vorteil für Patienten zu erwarten sei [13]. Letztlich scheint durch die am 18. März 2017 veröffentlichte FDA-Warnung die Zukunft des ABSORB-Scaffolds besiegelt worden zu sein.

■ Scaffolds auf Magnesiumbasis – Hoffnungsträger des bioresorbierbaren Scaffold-Konzepts

Jüngste Daten aus präklinischen und klinischen Studien mit dem Magnesium-Scaffold MAGMARIS verleihen dem Konzept der bioresorbierbaren Scaffolds Rückenwind.

Dr. Michael Joner (München) präsentierte einen präklinischen Vergleich zwischen dem ABSORB-Scaffold, dem jüngsten Orsiro-DES mit dünner „Strut“-Architektur und dem MAGMARIS-Scaffold im Schweinmodell: Mittels Immunofluoreszenz konnte gezeigt werden, dass der Magnesium-Scaffold auch ohne jegliche Plättchenaggregationshemmung kaum zur Ablagerung von Thrombozyten neigt. [14]. Dass

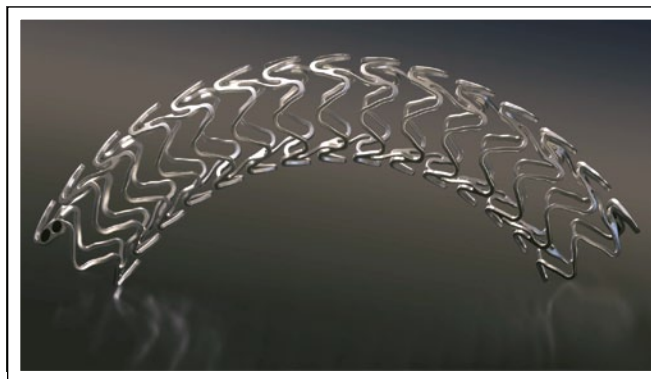


Abbildung 1: Erster klinisch erprobter, resorbierbarer Magnesium-Scaffold „MAGMARIS“. © Biotronik

dies nicht allein dem Scaffold-Design (Abb. 1) zuzuschreiben ist, sondern substantiell mit der Magnesium-Legierung assoziiert sein dürfte, konnte anhand eines MAGMARIS-Äquivalents aus Edelstahl demonstriert werden [14].

Während die Resorption des ABSORB sehr variabel verläuft und nicht selten mehr als 3 Jahre in Anspruch nimmt, ist der Magnesium-Scaffold „MAGMARIS“ innerhalb von 12 Monaten bereits fast vollständig resorbiert [15]. Dies hat substantielle Auswirkungen auf die Dauer der erforderlichen Plättchenaggregationshemmung.

Klinische „first-in-man“-Daten bestätigen die bisher positiven experimentellen Ergebnisse, wie die kürzlich veröffentlichte BIOSOLVE-II-Studie zeigt: Koronare Ereignisse traten selten auf, zudem wurde auch nach 24 Monaten keine einzige vermutete oder definitive Scaffold-Thrombose beobachtet [15, 16] (Abb. 2).

Die 36-Monatsdaten der BIOSOLVE-II- (NCT01960504) und BIOSOLVE-III- (NCT02716220) Studien werden weiteren Aufschluss über die klinische Performance des MAGMARIS-Stents geben.

Ebenfalls bereits angelaufen ist die BIOSOLVE-IV-Studie (NCT02817802): Insgesamt sollen bis zu 1000 Patienten in

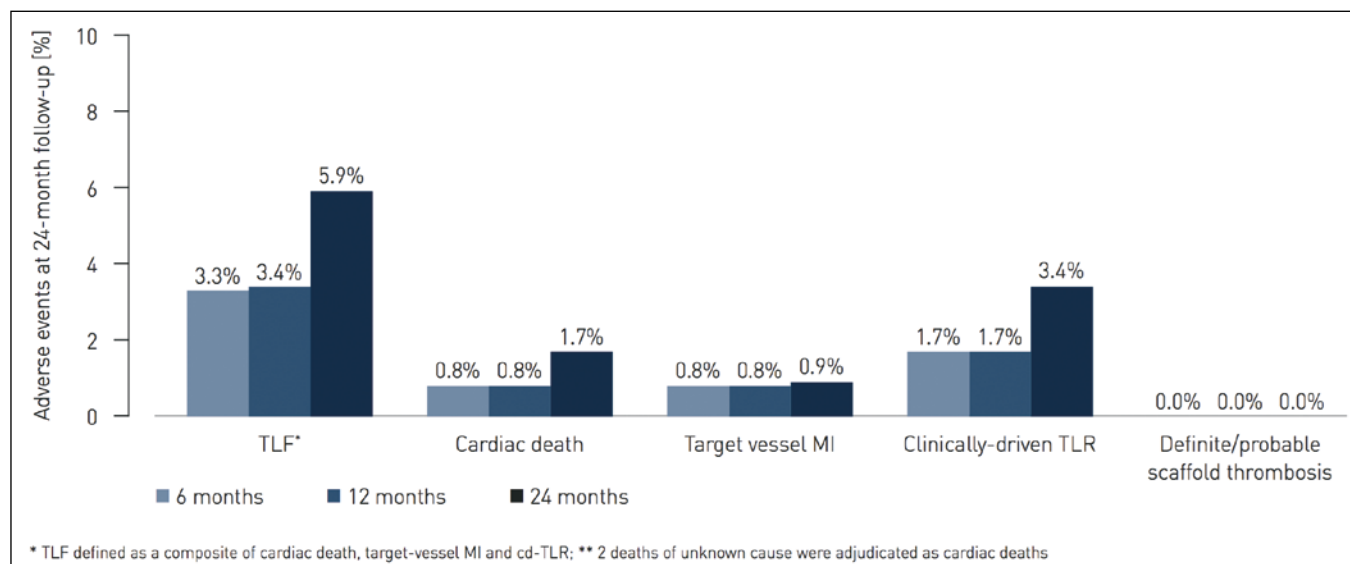


Abbildung 2: Klinische Endpunkte in der BIOSOLVE-II-Studie nach 6, 12 und 24 Monaten Follow-up. © Biotronik

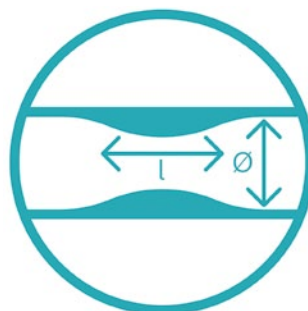
die Studie eingeschlossen und über 5 Jahre beobachtet werden. Bis dahin gilt es, wie bei allen neuen Technologien, die Patienten und Läsionen für eine Implantation mit dem neuen Magnesium-Scaffold – ganz dem aktuellen Positionspapier ent-

sprechend – sorgfältig auszuwählen, um optimale Therapieergebnisse gewährleisten zu können. Nach Ansicht von **Prof. Michael Haude** (Neuss) und Kollegen sind hierfür Vorkehrungen im Sinne der sogenannten „4P“-Strategie zu treffen [17]:

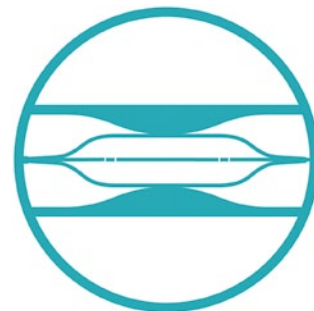
1. **Patient** and Lesion Selection – Lebenserwartung > 5 Jahre mit *De-novo*-Läsionen, die mit einem Stent abgedeckt werden können.



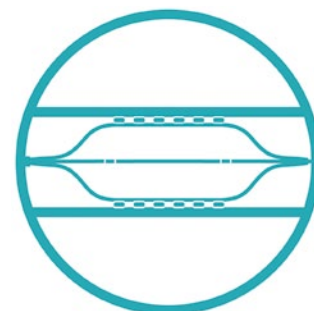
2. **Proper** Scaffold Sizing – Gefäßdurchmesser von 2,7–3,7 bzw. 4,1 mm max.



3. **Pre-Dilatation** for Lesion Preparation – Sorgfältige 1:1-Vordilatation mit einem „non-compliant“-Ballon, < 20 % Reststenose



4. **Post-Dilatation** – Nachdilatation mit einem „non-compliant“-Ballon (0,5 mm größer als der nominale Stentdurchmesser und > 16 atm Druck).



Abbildungen © Biotronik

Literatur:

- Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Sondergaard L, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1321–31.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374: 1609–20.
- Daubert MA, Weissman NJ, Hahn RT, Pibarot P, Parvataneni R, et al. Long-Term Valve Performance of TAVR and SAVR: A Report From the PARTNER I Trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; [E-pub ahead of print].
- Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 2371–82.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–619.
- Windecker S, Haude M, Neumann FJ, Stangl K, Witzenschnitzer B, et al. Comparison of a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: results of the randomized BIOFLOW-II trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e001441.
- von Birgelen C, Kok MM, van der Heijden LC, Danse PW, Schotborgh CE, et al. Very thin strut biodegradable polymer everolimus-eluting and sirolimus-eluting stents versus durable polymer zotarolimus-eluting stents in all-comers with coronary artery disease (BIORESORT): a three-arm, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 388: 2607–17.
- Vlachojannis GJ, Smits PC, Hofma SH, Togni M, Vazquez N, et al. Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stents Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease: Final 5-Year Report From the COMPARE II Trial (Abdominal Biodegradable Polymer Biolimus-Eluting Stent Versus Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent). *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1215–21.
- Valgimigli M, Patilakias A, Thury A, McFadden E, Colangelo S, et al. Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 805–15.
- Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015; 373: 2038–47.
- Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, van der Schaaf RJ, Arkenbout EK, et al. Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI. *N Engl J Med* 2017; 376: 2319–28.
- Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet* 2016; 388: 2479–91.
- Markovic S, Kugler C, Rottbauer W, Wohrle J. Long-term clinical results of bioresorbable absorb scaffolds using the PSP-technique in patients with and without diabetes. *J Interv Cardiol* 2017; [E-pub ahead of print].
- Waksman R. Bioresorbable Scaffolds: Polymer Troubleshooting or Simply Not Good Enough? *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10: 1131–3.
- Haude M, Ince H, Abizaid A, Toelg R, Lemos PA, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6 month results of a prospective, multicentre, non-randomised, first-in-man trial. *Lancet* 2016; 387: 31–9.
- Haude M, Ince H, Kische S, Abizaid A, Toelg R, et al. Sustained safety and clinical performance of a drug-eluting absorbable metal scaffold up to 24 months: pooled outcomes of BIOSOLVE-II and BIOSOLVE-III. *EuroIntervention* 2017; [E-pub ahead of print].
- Fajadet J, Haude M, Joner M, Koolen J, Lee M, et al. Magmaris preliminary recommendation upon commercial launch: a consensus from the expert panel on 14 April 2016. *EuroIntervention* 2016; 12: 828–33.

Korrespondenzadresse:

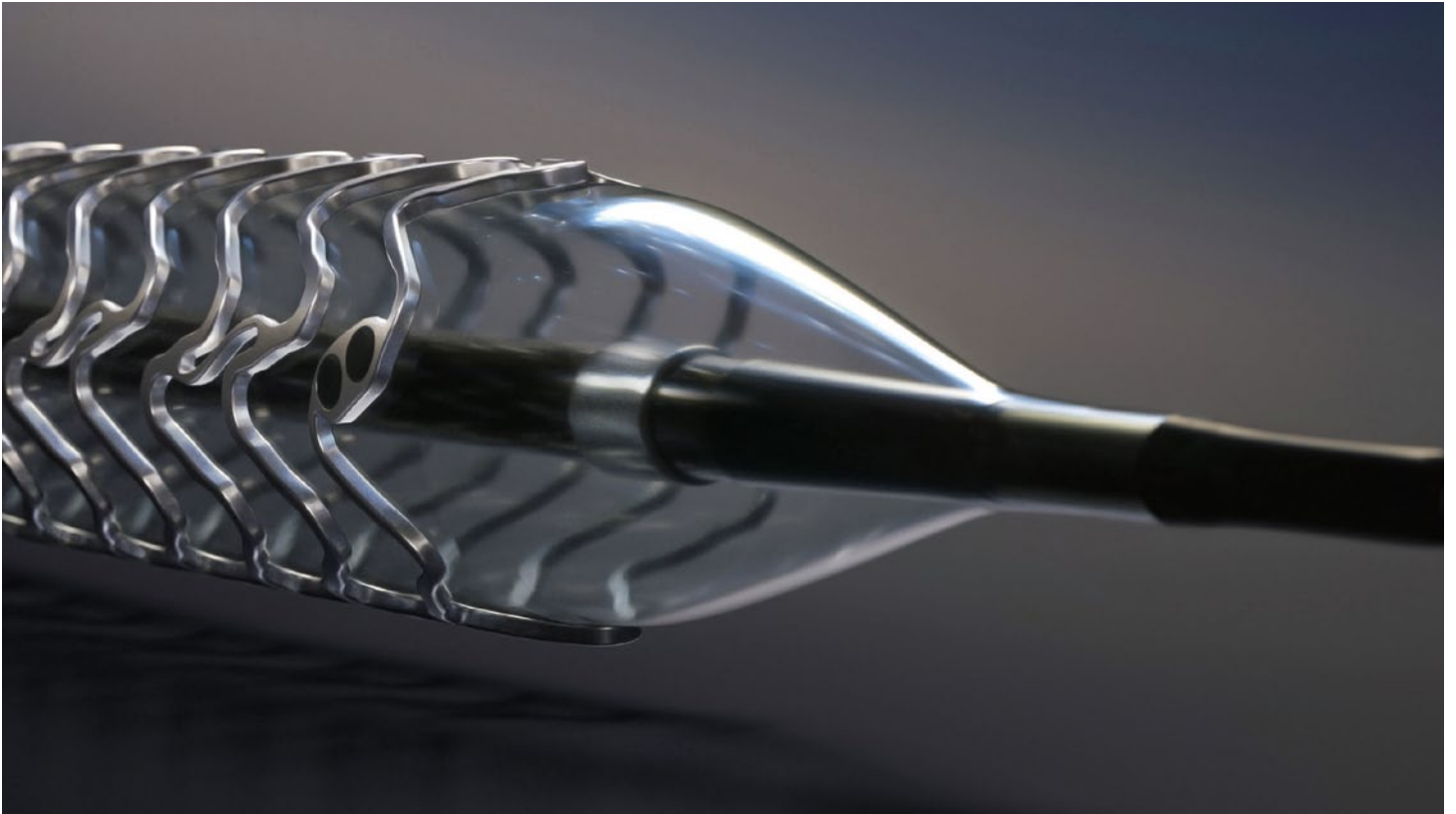
Dr. Miklos Rohla

3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Wilhelminenspital
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: miklos.rohla@meduniwien.ac.at

Magmaris

Resorbierbarer Magnesium Scaffold

Indiziert für de novo Läsionen in Herzkranzgefäßen¹



- Erster klinisch erprobter resorbierbarer Magnesium Scaffold
- Überzeugendes Sicherheitsprofil²
- Bessere Platzierbarkeit
- ~95 %ige Magnesiumresorption nach 12 Monaten³

1 Indikation gemäß Gebrauchsanweisung 2 BIOSOLVE-II 3 Präklinische Studie. BIOTRONIK, Archivdaten



www.magmaris.com

 **BIOTRONIK**
excellence for life

Kongressbericht: Symptomatische Therapie der stabilen KHK*

H. Leitner

Die symptomatische Therapie bei stabiler Angina pectoris ist wichtig für Patienten mit KHK, da sie die Lebensqualität deutlich verbessert. Trimetazidin (Vastarel®) reguliert den kardialen Metabolismus und reduziert dadurch die anginöse Symptomatik.

Die chronische KHK gehört mit einer Lebenszeitprävalenz von rund 9 % in Deutschland immer noch zu einer der wichtigsten Volkskrankheiten [1]. „Ähnliches gilt sicher auch für Österreich“, so **Univ.-Prof. Dr. Bernd Eber**, Leiter des Instituts für Präventiv- und Rehabilitationsmedizin Cardio-Vital-Wels im Rahmen des Symposiums. 2016 waren erstmals mehr Frauen als Männer von einer chronischen KHK betroffen (51 % vs. 49 %). Eine Häufung ist auch bei Personen mit niedrigem Sozialstatus zu beobachten. Empfehlungen zum Management der stabilen KHK finden sich in verschiedenen Guidelines internationaler Gesellschaften, wie etwa der Deutschen Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische KHK [1] oder der ESC-Guidelines [2]. Grundlegende Empfehlungen in all diesen Leitlinien sind, dass Adhärenz als zentrales Ziel angestrebt werden sollte, dass alle KHK-Patienten, ausgenommen jene mit Herzinsuffizienz, mit einem Statin behandelt werden und dass Antianginosa großzügig eingesetzt werden. Darüber hinaus werden die jährliche Grippeimpfung sowie die Therapieentscheidung in einem Heart-Team empfohlen.

■ Vier Säulen der symptomatischen Therapie

Die Angina pectoris ist einerseits das Kardinalsymptom der KHK, dem typischen Brustschmerz können jedoch auch zahlreiche andere Ursachen wie hypertensive Herzkrankheit, linksventrikuläre Hypertrophie oder Tachykardie zugrunde liegen. Pathophysiologische Grundlage der Angina pectoris ist die myokardiale Ischämie, die in erster Linie auf Koronarstenosen, aber auch

auf entzündliche Prozesse, Thrombosen, endotheliale Dysfunktion oder Vasospasmen zurückgeführt werden kann. Messgrößen zum Einschätzen des Ausmaßes der Angina pectoris wie Häufigkeit der Attacken, Nitroglyzerinverbrauch oder Belastbarkeitstests sind individuell sehr variabel. „Wesentlich ist, dass die Lebensqualität der Patienten durch die Angina pectoris massiv eingeschränkt sein kann“, so Prof. Eber. Die Diagnostik bzw. Differentialdiagnostik der KHK kann neben Anamnese, Statuserhebung, Ruhe-EKG, Labor und Echokardiographie funktionelle Belastungsuntersuchungen wie Ergometrie, Myokardszintigraphie mit pharmakologischer Belastung und Stressechokardiographie sowie morphologische Untersuchungen wie Koronar-CT oder MR-Angiographie enthalten. Die symptomatische Therapie der stabilen KHK beruht auf 4 Säulen: NO-Donatoren, Betablocker, Ca-Antagonisten sowie den neueren Substanzen Trimetazidin und Ranolazin.

■ Den kardialen Metabolismus regulieren

Das menschliche Herz pumpt täglich rund 9000 Liter Blut und es werden 30 kg ATP umgesetzt, wofür das Herz eine kontinuierliche Versorgung mit Sauerstoff benötigt. Diese Energie wird einerseits durch den Glukose-, andererseits durch den Fettsäurestoffwechsel bereitgestellt, wobei unter normalen physiologischen Bedingungen rund 70 % des Energiebedarfs aus Fettsäuren und rund 30 % aus Glukose gewonnen wird. Die Fettsäure- und Glukose-Oxidation ist normalerweise gut ausbalanciert, das Herz ist aber in der Lage, seinen Substratverbrauch so anzupassen, dass mehr Energie aus Fettsäuren und weniger aus Glukose – und *vice versa* – gewonnen wird. Bei kardialen Erkrankungen ist diese metabolische Flexibilität des Herzens allerdings gestört. Eine Erhöhung der Fettsäuren-Oxidation geht mit einer Reduktion der Glukose-Oxidation einher. Das Problem dabei ist, dass Fettsäuren weniger effizient in der ATP-Produktion sind als Glukose. Um dieselbe Menge an ATP-Molekülen zu produzieren, benötigen Fettsäuren mehr Sauerstoff als

Glukose. Das Antianginosum Trimetazidin ist in der Lage, diese Balance wieder herzustellen, indem es den Glukose-Metabolismus während einer Ischämie erhöht, wohingegen die Fettsäure-Oxidation reduziert wird [3]. Trimetazidin reguliert ausschließlich den myokardialen Energiestoffwechsel und hat keinen Einfluss auf die Herzarbeit oder den Gefäßtonus [4]. Trimetazidin ist seit mehr als 30 Jahren und in mehr als 100 Ländern zur Behandlung der stabilen Angina pectoris zugelassen. Eine Netzwerk-Meta-Analyse von 218 Studien mit insgesamt > 19.000 Patienten hat gezeigt, dass „Trimetazidin eine vergleichbare Wirksamkeit wie Betablocker aufweist, gemeinsam mit Betablockern verabreicht additiv wirksam ist und stärker wirkt als Nitrate, Nicorandil oder Ranolazin“, so Prof. Eber [5]. Darüber hinaus hat Trimetazidin auch bei Diabetikern mit stabiler Angina pectoris die Anzahl der Attacken signifikant reduziert und die Belastungsfähigkeit der Patienten verbessert [6]. Zu den weiteren Vorteilen zählen auch die einfache Dosierung mit 2 × 35 mg täglich, die Erstattung in der Grünen Box und die gute Kombinierbarkeit – es sind keine Wechselwirkungen bekannt [4].

Trimetazidin wird daher auch in den verschiedenen Guidelines zur Behandlung der stabilen KHK zur symptomatischen Therapie empfohlen [1, 2]

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Literatur:

1. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-004.html> (zuletzt gesehen: 12.06.2017).
2. Monatescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
3. Kantor PF, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl co-enzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86: 580–8.
4. Trimetazidin Fachinformation, Stand: Juni 2016.
5. Danchin N, et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. Cardiology 2011; 120: 59–72.
6. Rodriguez Padial L, et al. [A prospective study on trimetazidine effectiveness and tolerability in diabetic patients in association to the previous treatment of their coronary disease. DIETRIC study]. Rev Clin Esp 2005; 205: 57–62.

*Quelle: Symptomatische Therapie bei stabiler KHK - Praktische Tipps für unsere Patienten im Lichte aktueller Guidelines. Symposium im Rahmen des Update Refresher Innere Medizin, 18. Mai. 2017, Aula der Wissenschaften Wien

■ Lipidtherapie in der Praxis – Was kann man, muss man, soll man?

Herausgeber: H. Sinzinger/K. Derfler/R. Berent
2. neubearb. Auflage, 2017, UniMed Science. 11 Abb., 80 Seiten
ISBN 978-3-8374-1543-8. Preis € (D) 29,80/€ (A) 30,70

Dieses Buch beinhaltet eine umfassende Darstellung der Bedeutung von Fettstoffwechsel-Erkrankungen.

Es wird ein Bogen von der Abhandlung vaskulärer Risikofaktoren über die Problematik des Lipidscreenings bis hin zu einer umfassenden Darstellung der einzelnen Fettstoffwechselstörungen mit Diagnosekriterien und Zielparameter gespannt. Einen breiten Raum nimmt sowohl die nichtpharmakologische Behandlung der Hyperlipidämie als auch vor allem die pharmakologische Therapie ein.

Im letzten Kapitel werden Indikation, Methoden und Ergebnisse der Lipidaphereze zur Behandlung schwerer Stoffwechselstörungen im LDL- und Lp(a)-Metabolismus dargestellt.

Die Abhandlungen in diesem Buch sind prägnant und auf den in der Praxis tätigen Arzt im Sinne eines kurzen Leitfadens zugeschnitten.

Naturngemäß wird den neuen Behandlungsformen und insbesondere den PCSK9-Hemmern ein breiter Raum eingeräumt, zumal diese Substanzen das Potenzial haben, die Therapie von Lipidstoffwechselstörungen zu revolutionieren.

Dieses Buch kann als Übersicht- und Nachschlagewerk für alle an Gefäßerkrankungen und Fettstoffwechselstörungen interessierten Ärzten empfohlen werden.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer

Krankenhaus St. Josef, Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie, interner Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation

A-5280 Braunau, Ringstraße 60

E-Mail: johann.auer@khr.at

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat

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-Legs-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **Überdosierung:** **Pharmakologische Eigenschaften:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **Packungsgrößen:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **Wirkstoffgruppe:** **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Herztherapie, Andere Herzmittel; **ATC-Code:** C01EB15. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 – 0, Fax: 01 524 39 99 – 9, E-Mail: office@at.netrgs.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 Gewinnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Juni 2016**

VASTAREL® 35mg

1-0-1!

Für Ihre Angina pectoris Patienten



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
empfeht 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.

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Sabatine MS et al. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–722.

Einleitung

Monoklonale Antikörper, die das Protein Convertase Subtilisin-Kexin Typ 9 (PCSK9) hemmen, sind eine neue Klasse von hoch effektiven LDL-Cholesterin-Senkern. Evolocumab*, ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, ist in der Lage, das LDL-C um etwa 60 % zu reduzieren.

In genetischen Studien wurde gezeigt, dass Träger des PCSK9-loss-of-function-Allels niedrigere LDL-C-Spiegel und ein reduziertes Herzinfarktrisiko haben. Darüber hinaus existieren Daten von Langzeit-Nachbeobachtungen von Phase 2- und -3-Studien, wonach PCSK9-Inhibitoren die Rate an kardiovaskulären Ereignissen signifikant senken. Allerdings wurden in diesen Studien nur wenig mehr als 100 Ereignisse dokumentiert, weshalb die FOURIER-Studie (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) initiiert wurde. Ziel war, die Wirkung von Evolocumab zusätzlich zu einer Statintherapie auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit atherosklerotischer, kardiovaskulärer Erkrankung zu evaluieren.

Methode

Bei FOURIER handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multinationale Studie an 1242 Zentren in 49 Ländern. Insgesamt wurden 27.564 Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, definiert als Myokardinfarkt, nicht-hämorrhagischer Schlaganfall oder symptomatische, periphere arterielle Verschlusskrankheit, eingeschlossen. Weiteres Einschlusskriterium war ein

Nüchtern-LDL-C ≥ 70 mg/dl oder eine nicht-HDL-C ≥ 100 mg/dl. Die Studienteilnehmer mussten eine optimierte lipidsenkende Therapie bestehend vorzugsweise aus hoch dosiertem Statin, mit oder ohne Ezetimib, erhalten.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten zusätzlich zur lipidsenkenden Therapie entweder Evolocumab s. c. (140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg 1× monatlich) oder Placebo. Primärer Wirksamkeits-Endpunkt war ein kardiovaskuläres Ereignis definiert als kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina pectoris oder wegen einer koronaren Revaskularisation.

Ergebnisse

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 2,2 Jahre. Zu Studienbeginn lag der mediane LDL-C-Spiegel bei 92 mg/dl. Nach 48 Wochen zeigte sich unter Evolocumab eine Senkung des LDL-C um 59 % ($p < 0,001$), was einer absoluten mittleren LDL-C-Reduktion um 56 mg/dl auf mediane 30 mg/dl entspricht.

Es zeigte sich, dass unter Evolocumab das Risiko, den primären zusammengesetzten Endpunkt zu erreichen, signifikant reduziert war. So trat der primäre Endpunkt in der Evolocumab-Gruppe bei 1344 Patienten (9,8 %) und im Placeboarm bei 1563 Patienten (11,3 %) auf, was einer relativen Risikoreduktion von 15 % entspricht ($p < 0,001$). Ebenso war das Risiko für den sekundären Endpunkt, der sich aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und nicht-hämorrhagischem Schlaganfall zusammensetzt, unter Evolocumab im Vergleich zu Placebo gesenkt (816 Patienten [5,9 %] vs. 1013 Patienten [7,4 %]; HR 0,80; $p < 0,001$).

Es zeigte sich, dass das Ausmaß der Risikoreduktion mit zunehmender Dauer der Therapie vergrößert. So betrug die Risikoreduktion in Bezug auf den primären Endpunkt im ersten Jahr 12 % und stieg im zweiten Jahr auf 19 % an.

Der Vorteil von Evolocumab war im Wesentlichen konstant in den Subpopulationen, basierend auf Alter, Geschlecht und Art der atherosklerotischen Veränderung. Die Wirkung war auch unabhängig von der Höhe des LDL-C-Ausgangswerts.

Hinsichtlich der Sicherheit haben sich keine Unterschiede zwischen den Studiengruppen ergeben. Einzig Reaktionen an der Einstichstelle traten unter Evolocumab häufiger auf als unter Placebo (2,1 % vs. 1,6 %). Die Mehrheit davon wurde jedoch als mild klassifiziert und nur 0,1 % der Patienten brachen die Studie aufgrund dieser Nebenwirkung ab.

Evolocumab-bindende Antikörper wurden nur in wenigen Fällen identifiziert. Es entwickelten sich keine neutralisierenden Antikörper, sodass der LDL-C-Effekt während der Behandlung nicht abgeschwächt wurde.

Fazit

Bei FOURIER handelt es sich um die erste prospektive Studie, in der der Nachweis dafür erbracht werden konnte, dass ein PCSK9-Inhibitor das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Die Zusätzliche Gabe von Evolocumab zu einer bereits intensiven Statin-Therapie führte in FOURIER zu einer weiteren Absenkung der LDL-C-Spiegel auf median 30 mg/dl. Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass Patienten mit atherosklerotischen, kardiovaskulären Erkrankungen von einer LDL-C-Senkung auf Werte profitieren, die unter den derzeit empfohlenen Zielwerten liegen.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

*Evolocumab ist in Österreich unter dem Handelsnamen Repatha® des Herstellers Amgen erhältlich.

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)

Umstellung auf Toujeo® zeigte signifikante Blutzuckerreduktion und signifikant weniger Hypoglykämien in Real-life-Beobachtungsstudie

DELIVER-2-Daten zeigten Verminderung hypoglykämischer Ereignisse verbunden mit Hospitalisierung oder Aufsuchen einer Notfallambulanz

Eine neue Beobachtungsstudie [1] unter klinischen Alltagsbedingungen demonstriert ein im Vergleich zu anderen Basalinsulinen signifikant geringeres Hypoglykämierisiko ohne Beeinträchtigung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit einem Basalinsulin behandelt werden und die auf Toujeo® (Insulin glargin 300 E/ml) umgestellt wurden. Die Studienergebnisse wurden auf der Jahrestagung der Endocrine Society 2017* (ENDO 2017) in Orlando, Florida, USA, vorgestellt.

Eine frühere Real-World-Beobachtungsstudie [2] (DELIVER 1) erhob die Veränderungen im HbA1c (durchschnittliche Blutzuckerwerte) und das Auftreten von Hypoglykämien bei 881 Patienten, auf Basis elektronischer Aufzeichnungen medizinischer Daten bis zu 6 Monate nach der Umstellung von einem anderen Basalinsulin auf Insulin glargin 300 E/ml. Die Beobachtungsstudie (DELIVER 2) analysierte die elektronischen medizinischen Daten von 1894 Patienten in 2 gematchten Kohorten. 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 unter Insulin glargin 300 E/ml im Vergleich zu anderen Basalinsulinen (Insulin glargin 100 E/ml, Insulin detemir und Insulin degludec).

In der DELIVER-2-Studie erfuhren Patienten 6 Monate nach der Umstellung auf Insulin glargin 300 E/ml um 33 % weniger hypoglykämische Ereignisse (Ereignisrate pro 100 Patientenmonate 5,32 vs. 7,98; $p < 0,01$) im Vergleich zu jenen, die auf andere Basalinsuline umgestellt wurden – ohne Beeinträchtigung der Blutzuckerkontrolle. Darüber hinaus zeigten Patienten, die auf Insulin glargin 300 E/ml umgestellt wurden, im Vergleich zur Umstellung auf andere Basalinsuline eine 48%-ige Verminderung hypoglykämischer Ereignisse in Verbindung mit Hospitalisierung oder Aufsuchen einer Notfallambulanz (Ereignisrate pro 100 Patientenmonate: 1,97 vs. 3,82; $p < 0,01$).

„Mit diesen DELIVER-1- und -2-Studien, die unter Alltagsbedingungen durchgeführt wurden, sehen wir, dass die Behandlung mit Insulin glargin 300 E/ml zu weniger Hypoglykämien führt, ohne die Blutzuckerkontrolle zu beeinträchtigen“, sagte Dr. Lawrence Blonde, Direktor der Ochsner Diabetes-Abteilung für klinische Forschung des Frank Riddick Diabetes-Institutes am Ochsner Medical-Center Jefferson Highway, New Orleans, Louisiana, USA, und Co-Autor von DELIVER 2. „Von besonderer Bedeutung ist die niedrigere beobachtete Rate an hypoglykämischen Ereignissen verbunden mit Hospitalisierung oder dem Aufsuchen einer Notfallambulanz. [...] Da Krankenhausaufenthalte wesentlich zu den Gesamtkosten der Versorgung von Menschen mit Diabetes beitragen, ist insbesondere die geringere Rate an hypoglykämischen Ereignissen interessant. Diese konsistenten Ergebnisse steigern die Evidenz der Anwendung von Insulin glargin 300 E/ml bei Patienten mit Typ-2-Diabetes aus Beobachtungsstudien. Während randomisierte klinische Studien für das höchste Maß an Evidenz sorgen, können vergleichende Daten aus Real-World-Beobachtungsstudien relevant sein für Kostenträger und andere Organisationen, da sie Ergebnisse klinischer Studien in die klinische Alltagsroutine übersetzen können“, sagte Riccardo Perfetti, Leiter des Globalen Diabetes Medical Teams von Sanofi. „Sanofi ist verpflichtet, über traditionelle Modelle hinaus-

zugehen, um weitere Studien durchzuführen – bei Anwendung der Methodik klinischer Studien – die Insulin glargin 300 E/ml an breiten Populationen und mit Blick auf Interaktionen zwischen Behandlern und Patienten in der Routineversorgung vergleichen. Das randomisierte Real-Life-Studienprogramm wird für weitere Evidenz sorgen, die direkt die Leistungsfähigkeit von Insulin glargin 300 E/ml in der klinischen Standardversorgung widerspiegelt,“ so Perfetti.

Sanofi ergänzt diese Beobachtungsstudien im klinischen Alltag und das EDITION-Programm mit klinischen Phase-3-Studien mit einem bei Diabetes einzigartigen Programm dreier randomisierter prospektiver Real-Life-Studien mit Insulin glargin 300 E/ml. Diese Studien, genannt ACHIEVE CONTROL, REACH CONTROL und REGAIN CONTROL, schließen > 4500 Menschen mit Typ-2-Diabetes in den USA und Europa ein, die mit einer Basalinsulin-Therapie beginnen oder von einem anderen Basalinsulin umgestellt werden. Als Ergänzung der klinischen Parameter werden die Studien Patientenfeedback zur Behandlungszufriedenheit und ihren Erfahrungen mit Hypoglykämien samt Inanspruchnahme von medizinischen Einrichtungen erheben. Erste Ergebnisse werden im Verlauf von 2017 erwartet.

DELIVER 2 – Studie unter Alltagsbedingungen: Methodik und Population

DELIVER 2, eine retrospektive Beobachtungsstudie nutzte die US-amerikanische Datenbank Predictive Health Intelligence Environment (PHIE), die 26 integrierte Gesundheitsversorgungssysteme repräsentiert. 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 vorlagen. Die Studie nutzte ein gematchtes Kohortenmodell, basierend auf Demographie und klinischen Charakteristika zu Baseline und analysierte die Resultate für 947 Patienten, die auf Insulin glargin 300 E/ml umgestellt wurden, sowie von 947 Patienten,

*Quelle: ENDO 2017: The Endocrine Society Annual Meeting. Orlando, USA, 01.–04. April 2017.

die auf ein anderes Basalinsulin wechselten (Insulin glargin 100 E/ml, Insulin detemir und Insulin degludec). Zu den Outcome-Parametern gehörten die Verminderung des HbA1c im Vergleich Ausgangswert, das Erreichen der HbA1c-Zielwerte ($< 7\%$ und $< 8\%$), die Inzidenz und Ereignisrate an Hypoglykämien (identifiziert anhand ICD-9-CM/ICD-10-CM und/oder Plasmaglukose ≤ 70 mg/dl [$\leq 3,9$ mmol/l]).

Diese Ergebnisse stellen die aktuellen Verschreibungsgewohnheiten und klinischen Resultate außerhalb der Beschränkungen einer klinischen Studie dar, was den Einsatz des Arzneimittels außerhalb der Zulassung der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA einschließen könnte. Die Meldung von Hypoglykämien zu Studienbeginn sowie in beiden Behandlungsarmen basierte nicht auf Blutzucker-Selbstmessungen, dies hätte dazu führen können, dass Patienten weniger schwere Ereignisse nicht berichten.

DELIVER 2 – Studie unter Alltagsbedingungen: Ergebnisse

- Der mediane HbA1c zu Studienbeginn betrug 8,89 % in der Kohorte unter Insulin glargin 300 E/ml und 8,91 % in Kohorte unter anderen Basalinsulinen. Die Werte gingen während des 6-monatigen Follow-ups signifikant zurück auf 8,42 % bzw. 8,50 % (jeweils $p < 0,01$).
- Nach sechs Monaten erfuhren Patienten, die auf Insulin glargin 300 E/ml wechselten, 33 % weniger hypoglykämische Ereignisse (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; $p < 0,01$).
- Ein vergleichbarer Trend wurde für Hypoglykämien beobachtet, die mit einer Hospitalisierung oder Nutzung einer Notfallambulanz verbunden waren (Ereignisrate pro 100 Patientenmonate 1,97 vs. 3,82; $p < 0,01$).

- Ein signifikant geringeres Hypoglykämie-Risiko wurde ebenfalls nach 3 Monaten Follow-up bei Patienten, die auf Insulin glargin 300 E/ml umgestellt wurden, beobachtet.

Literatur:

1. 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.

2. 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, Juni 2016, 76. Jahrestagung der American Diabetes Association, New Orleans, Louisiana, USA

Weitere Informationen:

Michaela Zieger
sanofi-aventis GmbH, Österreich
SATURN Tower
A-1220 Wien, Leonard-Bernstein-Straße 10
E-Mail:
michaela.zieger@sanofi.com

SAATJ.O.1704.0215

Sanofi und Regeneron geben positive Ergebnisse der ersten spezifischen Studien bekannt, die Praluent® (Alirocumab) bei Menschen mit Diabetes und Hypercholesterinämie untersuchen*

Daten auf den 77. Scientific Sessions der American Diabetes Association (ADA) präsentiert

Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals, Inc. gaben positive Ergebnisse zweier Phase-3b/4-ODYSSEY DM-Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus bekannt. In den Studien reduzierte Praluent® (Alirocumab) signifikant das LDL-Cholesterin (LDL-C), wenn es zusätzlich zu maximal tolerierter Statintherapie verabreicht wurde, was dem primären Endpunkt der ODYSSEY DM-INSULIN-Studie entsprach. Außerdem war Alirocumab der Standardtherapie in der Senkung des Non-High-Densi-

ty-Lipoprotein-Cholesterins (Non-HDL-C) überlegen, dem primären Endpunkt der ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA-Studie. In beiden Studien konnte zudem belegt werden, dass ein Großteil der Patienten ihre Lipidzielwerte mit Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen erreichte. Dies mit einem Sicherheitsprofil, das mit dem der anderen Studien des ODYSSEY-Phase-3-Programms vergleichbar war.

Die Ergebnisse wurden als Teil des offiziellen Symposiums der 77. Scientific Sessions der American Diabetes Association (ADA) in San Diego mit dem Titel „PCSK9-Inhibition bei Dyslipidämie-Patienten mit Diabetes“ vorgestellt. Die Daten wurden zudem im offiziellen ADA Scientific Sessions Advance Programm vorgestellt.



„Patienten mit einem langjährigen Diabetes, einschließlich Insulin-behandelter Patienten, haben ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen“, so Lawrence Leiter, M. D., Vorsitzender des ODYSSEY DM Steering Committee und Direktor der Lipidklinik am Li Ka Shing Knowledge Institute des St. Michael's Hospital, University of Toronto, Kanada. „Die positiven Ergebnisse der ODYSSEY DM-INSULIN liefern wertvolle Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alirocumab in dieser kardiovaskulären Hochrisiko-Gruppe.“

*adaptierte Übersetzung der Pressemitteilung „Sanofi and Regeneron Announce Positive Results from First Dedicated Studies Evaluating Praluent® (alirocumab) in Individuals with Diabetes and Hypercholesterolemia“ vom 11.06.2017. Es gilt das Original unter: <http://mediaroom.sanofi.com/sanofi-and-regeneron-announce-positive-results-from-first-dedicated-studies-evaluating-praluent-alirocumab-in-individuals-with-diabetes-and-hypercholesterolemia/>

Die meisten Menschen mit Diabetes entwickeln eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD). Trotz des aktuellen Behandlungsstandards versterben fast 70 % der Menschen mit Diabetes im Alter von 65 oder älter an einer Herzerkrankung, 16 % erleiden einen letalen Schlaganfall [1].

„Gemischte Dyslipidämie ist bei Menschen mit Typ-2-Diabetes verbreitet und erhöht das kardiovaskuläre Risiko zusätzlich, und doch ist die Behandlung mit den zur Verfügung stehenden Therapien schwierig“, sagte Robert Henry, M.D., Mitglied des ODYSSEY DM Steering Committee und Direktor des Center for Metabolic Research am VA San Diego Healthcare System. „Die Ergebnisse von ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA zeigen, dass Alirocumab im Real-World-Setting, zusätzlich zu maximal tolerierter Statintherapie, das Non-HDL-C, ein weiterer Parameter schlechten Cholesterins, deutlich reduziert, und zudem der Standardtherapie überlegen war. Alirocumab könnte demnach eine weitere Option für Ärzte sein, die zusätzliche Hilfe benötigen, um die Lipid-Werte ihrer Diabetes-Patienten mit klinischer ASCVD in den Griff zu bekommen.“

In der Studie ODYSSEY DM-INSULIN wurden Patienten zu Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen oder Placebo zusätzlich zu maximal tolerierter Statintherapie randomisiert. Die Alirocumab-Dosierung wurde in Woche 12 auf 150 mg alle 2 Wochen angepasst, wenn der LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl ($\geq 1,8$ mmol/l) im Vergleich zu Woche 8 war. Etwa 80 % der Patienten in dieser Studie erreichten ihre LDL-C-Zielwerte mit Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen. In der Studie ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA wurden Patienten zu Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen oder Standardtherapie zusätzlich zu maximal tolerierter Statintherapie randomisiert. Die Alirocumab-Dosierung wurde in Woche 12 auf 150 mg alle 2 Wochen angepasst, wenn der Non-HDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl ($\geq 2,6$ mmol/l) im Vergleich zur Woche 8 war. Etwa 64 % der Patienten erreichten ihr Lipidziel mit Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen.

ODYSSEY DM-INSULIN ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgrup-

pen-Studie, die Alirocumab bei 517 Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes unter Insulinbehandlung, mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Hypercholesterinämie untersucht, die eine maximal tolerierte Statintherapie erhalten hatten [2]. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung des berechneten LDL-C-Wertes von Baseline bis Woche 24. Die Ergebnisse der Typ-2-Diabetes-Studienpopulation (n = 441) wurden auf dem ADA präsentiert und zeigten Folgendes:

- Alirocumab reduzierte in Kombination mit maximal tolerierter Statintherapie den LDL-C-Wert gegenüber Baseline um 48,2 % im Vergleich zu einer Steigerung von 0,8 % unter Placebo. Die Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsarmen lag bei 49 % ($p < 0,0001$).
 - Die Behandlung mit Alirocumab verbesserte zudem das Gesamt-Lipidprofil.
 - Alirocumab wurde allgemein gut vertragen. Unter Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (TEAEs) waren zwischen beiden Gruppen ähnlich und es wurden keine neu entstandenen Sicherheitsbefunde aus der Studie identifiziert. Die häufigsten TEAEs waren Nasopharyngitis, Myalgie, Arthralgie und Husten. Es gab kein neues Sicherheitssignal bei der gleichzeitigen Verwendung von Alirocumab und Insulin.
 - Es gab keinen Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle, die Nüchtern-Plasma-Glukose (FPG) und HbA1C blieben unverändert. Auch die Glukose-senkenden Therapien blieben über die Zeit in beiden Behandlungsgruppen stabil.
- ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA ist eine randomisierte, multizentrische, multinationale in Parallelgruppen durchgeführte Open-label-Studie, die entwickelt wurde, um die Überlegenheit von Alirocumab im Vergleich zur Standardtherapie bei 413 Patienten mit Typ-2-Diabetes und gemischter Dyslipidämie zu untersuchen, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko hatten und unter maximal tolerierter Statintherapie unzureichend kontrolliert waren [3]. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung des Non-HDL-C-Wertes von Baseline bis Woche 24. Non-HDL-C wird aus Gesamt-Cholesterin minus High-Density-Lipoprotein-Choleste-

rin berechnet und fasst in einem Index alle potentiell atherogenen, Apolipoprotein (apo) B-haltigen Lipoproteine, einschließlich LDL, Very low density-Lipoprotein (VLDL), Intermediate density-Lipoprotein (IDL) und Lipoprotein (a) zusammen.

- Alirocumab war in der Reduktion des Non-HDL-Cholesterins der Standardtherapie überlegen (37,3 % gegenüber 4,7 % im Standardtherapie-Arm). Die Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsarmen lag bei 32,5 % ($p < 0,0001$).
- In Kombination mit maximal tolerierter Statintherapie reduzierte Alirocumab den ermittelten LDL-C-Wert um 43,3 % gegenüber Baseline im Vergleich zu einer Steigerung von 0,3 % unter Standardtherapie ($p < 0,0001$).
- Die Behandlung mit Alirocumab verbesserte zudem das Gesamt-Lipidprofil.
- Alirocumab wurde allgemein gut vertragen. Zu den häufigsten TEAEs zählten Harnwegsinfektionen, Diarrhö und Nasopharyngitis.
- Es gab keinen Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle, die Nüchtern-Plasma-Glukose (FPG) und HbA1C blieben unverändert. Auch die Glukose-senkenden Therapien blieben über die Zeit in beiden Behandlungsgruppen stabil.

Die zuvor veröffentlichten Ergebnisse der ODYSSEY LONG TERM-Studie, in der alle eingeschlossenen Patienten mit Alirocumab 150 mg zusätzlich zu maximal tolerierter Statintherapie behandelt wurden, zeigten, dass Alirocumab bei Patienten mit Diabetes (n = 545) in Woche 24 den LDL-C-Wert um 60 % gegenüber Baseline senken konnte [4].

Die empfohlene Anfangsdosis von Alirocumab beträgt 75 mg, die alle 2 Wochen subkutan verabreicht wird, oder alternativ 300 mg alle 4 Wochen (monatlich) für Patienten, die eine weniger häufige Dosierung bevorzugen. Der Großteil der Patienten, die mit Alirocumab behandelt werden, erreicht mit der 75-mg-Dosierung eine ausreichende LDL-C-Senkung. Wird das LDL-C nicht ausreichend gesenkt, kann die Dosierung auf die maximale Dosierung von 150 mg alle 2 Wochen angepasst werden.

Über Alirocumab

Im September 2015 wurde Alirocumab durch die Europäische Kommission (EC) in Europa zugelassen. Alirocumab ist in Europa 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 [5].

Alirocumab hemmt die Bindung von PCSK9 (Proproteinkonvertase 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. Alirocumab ist der einzige PCSK9-Inhibitor, der in 2 Wirkstärken (75 mg und 150 mg) zur Verfügung steht und Ärzten dadurch ermöglicht, eine LDL-C-senkende Dosierung zu wählen, die den individuellen Bedürfnissen des Patienten entspricht. Alirocumab ist in mehr als 40 Ländern weltweit zugelassen, darunter USA, Japan, Kanada, Schweiz, Mexico, Brasilien und die Europäische Union (EU).

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.

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-Kreislauf-Erkrankungen, General Medicines und Schwellenländer, Sanofi Genzyme, Sanofi Pasteur und Consumer Healthcare. Sanofi ist an den Börsen von Pa-

ris (EURONEXT: SAN) und New York (NYSE: SNY) notiert.

Über Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Regeneron (NASDAQ: REGN) ist ein führendes, wissenschaftsbasiertes biopharmazeutisches Unternehmen mit Hauptsitz in Tarrytown (New York), das Arzneimittel zur Behandlung schwerwiegender Erkrankungen entdeckt, erforscht, entwickelt, herstellt und vermarktet. Regeneron vermarktet Präparate für die Behandlung von Augenerkrankungen, zu hohen LDL-Cholesterinwerten, atopischer Dermatitis und einer seltenen entzündlichen Erkrankung; außerdem entwickelt das Unternehmen Arzneimittelkandidaten für andere medizinische Bereiche, in denen noch große Therapielücken bestehen, u. a. rheumatoide Arthritis, Asthma, Schmerzen, Onkologie und Infektionserkrankungen. Für weitere Informationen zum Unternehmen besuchen Sie bitte die Webseite www.regeneron.com oder folgen Sie @Regeneron auf Twitter.

Zukunftsgerichtete Aussagen von Sanofi

Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen (forward-looking statements) wie im U.S. Private Securities Litigation Reform Act aus dem Jahr 1995 definiert. Zukunftsgerichtete Aussagen sind keine historischen Tatsachen. Sie enthalten Prognosen und Schätzungen mit Blick auf das Marketing und weiteren möglichen Entwicklungen des Produkts oder mit Blick auf mögliche künftige Einnahmen aus dem Produkt. Zukunftsgerichtete Aussagen sind grundsätzlich gekennzeichnet durch die Worte „erwartet“, „geht davon aus“, „glaubt“, „beabsichtigt“, „schätzt“ und ähnliche Ausdrücke. Obwohl die Geschäftsleitung von Sanofi glaubt, dass die Erwartungen, die sich in solchen zukunftsgerichteten Aussagen widerspiegeln, vernünftig sind, sollten Investoren gewarnt sein, dass zukunftsgerichtete Informationen und Aussagen einer Vielzahl von Risiken und Unsicherheiten unterworfen sind, von denen viele schwierig vorauszusagen sind und grundsätzlich außerhalb des Einflussbereiches von Sanofi liegen und dazu führen können, dass die tatsächlich erzielten Ergebnisse und Entwicklungen erheblich von denen abweichen, die in den zukunftsgerichteten Informationen und Aussagen ausdrücklich oder indirekt enthalten sind oder in diesen prognostiziert werden. Zu diesen Risiken und Unsicherheiten zählen unter anderem die inhärenten Unsicherheiten der Forschung und Entwicklung, der zukünftigen klinischen Daten und Analysen einschließlich Postmarketing, Entscheidungen durch Zulassungsbehörden wie die FDA oder die EMA, ob und wann ein Produkt zugelassen wird, ebenso wie deren Entscheidungen hinsichtlich der Kennzeichnung und anderer Aspekte, die die Verfügbarkeit oder das kommerzielle Potenzial des Produkts beeinträchtigen könnten, der Umstand,

dass der kommerzielle Erfolg eines zugelassenen Produkts nicht garantiert werden kann, Risiken in Verbindung mit geistigem Eigentum und damit zusammenhängenden künftigen Rechtsstreitigkeiten, die zukünftige Zulassung und der kommerzielle Erfolg therapeutischer Alternativen, volatile wirtschaftliche Rahmenbedingungen sowie Risiken, die in den an die SEC und AMF übermittelten Veröffentlichungen von Sanofi angegeben oder erörtert sind, einschließlich jenen in den Abschnitten „Risikofaktoren“ und „Zukunftsorientierte Aussagen“ in Formular 20-F des Konzernabschlusses von Sanofi für das zum 31. Dezember 2016 beendete Geschäftsjahr. Soweit nicht gesetzlich vorgeschrieben, übernimmt Sanofi keine Verpflichtung, zukunftsgerichtete Informationen und Aussagen zu aktualisieren oder zu ergänzen.

Zukunftsgerichtete Aussagen von Regeneron und Einsatz digitaler Medien

Siehe Original unter: <http://mediaroom.sanofi.com/sanofi-and-regeneron-announce-positive-results-from-first-dedicated-studies-evaluating-praluent-alirocumab-in-individuals-with-diabetes-and-hypercholesterolemia/>

Literatur:

1. American Heart Association Cardiovascular Disease and Diabetes. April 2017. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/Diabetes/WhyDiabetesMatters/Cardiovascular-Disease-Diabetes_UCM_313865_Article.jsp/#.WRXYVFXYvIU (zuletzt gesehen 28.6.2017).
2. Cariou B, Leiter LA, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated patients with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: Rationale and design of the ODYSSEY DMINSULIN trial. *Diabetes Metab* 2017; [E-pub ahead of print]. [http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636\(17\)30008-3/fulltext](http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636(17)30008-3/fulltext) (zuletzt gesehen 28.6.2017).
3. Müller-Wieland D, Leiter LA, Cariou B, et al. Design and rationale of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA trial: lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 70. doi 10.1186/s12933-017-0552-4.
4. Colhoun HM, Ginsberg HN, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with diabetes: analyses from the ODYSSEY LONG TERM study. *Diabetologia* 2015; 58 (Suppl 1): S79–S80.
5. Fachinformation Praluent®, Stand: November 2016.

Fachkurzinformation siehe Seite 191

Weitere Informationen:

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

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

Angina pectoris und Diabetes mellitus

Signifikante Reduktion pektanginöser Anfälle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

In der randomisierten, doppelblinden TERISA- (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine In Subjects with Chronic Stable Angina-) Studie [1] wurde die Wirksamkeit von Ranolazin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, KHK und stabiler Angina pectoris untersucht.

Studiendesign

- Eingeschlossen wurden 949 Patienten mit einer mittleren Diabetesdauer von 7,5 Jahren und einem mittleren Ausgangs-HbA1c von 7,3 %.
- Alle Patienten wiesen eine stabile Angina pectoris auf, die trotz hämodynamisch wirksamer Vormedikation (bis zu 2 Antianginosa) unzureichend kontrolliert und damit weiterhin symptomatisch war.

- Nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase mit Placebo erhielten die Patienten 8 Wochen lang entweder Ranolazin (Zieldosis 1000 mg 2× tgl.*) oder Placebo.
- In einem elektronischen Tagebuch wurden täglich die Angina-pectoris-Anfälle und der Nitroglycerin-Verbrauch protokolliert.



Ergebnisse

- Ranolazin senkte die wöchentliche Angina-pectoris-Frequenz im Vergleich zu Placebo signifikant.
- Außerdem führte die Ranolazin-Therapie zu einem signifikant niedrigeren wöchentlichen Verbrauch an kurzwirksamen Nitraten.

*Die in der EU zugelassene Maximaldosis beträgt 2× 750 mg/d

Schlussfolgerung

Bei Angina-pectoris-Patienten mit Typ-2-Diabetes konnte die Ranolazin-Therapie trotz der Standardtherapie mit bis zu 2 Antianginosa die wöchentliche Anfallshäufigkeit als auch den Verbrauch von kurzwirksamen Nitraten signifikant vermindern.

Tabelle 1: Häufigkeit von AP-Attacken und Nitroglycerin-Bedarf/Woche

	Ranolazin (n = 462)	Placebo (n = 465)	p-Wert
Häufigkeit Angina-Attacken, Baseline (Anzahl/Woche)	6,6 (6,3–7,0)	6,8 (6,4–7,2)	0,54
Häufigkeit Angina-Attacken unter Behandlung (Anzahl/Woche)	3,8 (3,6–4,1)	4,3 (4,0–4,5)	0,008
Sublinguale NTG**-Dosen, Baseline (Anzahl/Woche)	4,1 (3,7–4,6)	4,5 (4,1–5,0)	0,27
Sublinguale NTG**-Dosen unter Behandlung (Anzahl/Woche)	1,7 (1,6–1,9)	2,1 (1,9–2,3)	0,003

**NTG: Nitroglycerin

Literatur:

1. Kosiborod M et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2013; 61: 2038–45.

Weitere Informationen:

Gabriele Pohl

A. Menarini Pharma GmbH
A-1120 Wien

Pottendorfer Straße 25–27/3/3/Top 1
E-Mail: gpohl@menarini.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 152

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

DGK-Jahrestagung 2017 P2Y₁₂-Hemmung: Aktuelle Studienergebnisse zur ACS-/PCI-Behandlung

Die duale Thrombozyten-Aggregationshemmung mit einem modernen P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten und Acetylsalicylsäure (ASS) ist die Standardtherapie bei der bis zu 12-monatigen medikamentösen Folgetherapie nach ACS/PCI [1, 2]. Aktuelle Daten sowie Ausblicke auf aktuelle Studien rund um die Plättchenhemmung diskutierten Experten auf einem Symposium, das unter dem Vorsitz von Prof. Franz-Josef Neumann, Bad Krozingen, und Prof. Holger Thiele, Lübeck, im Rahmen der 83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) stattfand.*

Laut aktueller Leitlinien [1, 2] sind die modernen P2Y₁₂-Inhibitoren wie Prasugrel oder Ticagrelor einer Therapie mit Clopidogrel im Setting eines ACS u. a. mit folgender Koronarintervention (PCI) überlegen [3, 4]. Doch welchem der beiden „Modernen“ sollte dabei der Vorzug gegeben werden? Neben ersten randomisierten Vergleichsstudien sind vornehmlich Registerdaten hierzu verfügbar. **Prof. Uwe Zeymer**, Ludwigshafen, stellte neben deutschen und europäischen Daten auch aktuelle Versicherungendaten eines großen US-amerikanischen Registers [5] vor. Aus ursprünglich > 150.000 Patienten wurden jeweils rund 2000 ACS-PCI-Patienten mit Prasugrel und Ticagrelor zur Auswertung der Daten gematched. Die Daten zeigen eine adjustierte numerische Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse in der für Prasugrel zugelassenen Population vs. Ticagrelor (8,9 % vs. 10,0 %). Prof. Zeymer betonte, dass die Daten trotz Adjustierung mit Vorsicht interpretiert werden müssten, da selbst bei einem Matching unbekannte Faktoren das Ergebnis verfälschen könnten.

Die tschechische PRAGUE-18-Studie ist die erste klinisch randomisier-

te Head-to-Head-Studie zu Prasugrel und Ticagrelor bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt und PCI. **Prof. Petr Widimsky**, Prag, Leiter der Studie, stellte die 1-Monats-Follow-up-Daten bereits erstmalig auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) im vergangenen Jahr vor. Diese zeigten keinerlei Unterschied in punkto Sicherheit und Effektivität zwischen den beiden Substanzen. Aktuell werden die 1-Jahresdaten, die auf dem kommenden ESC-Kongress in Barcelona vorgestellt werden sollen, ausgewertet. Die Studie soll u. a. auch die Umstellungsraten von der Standardtherapie Prasugrel/Ticagrelor auf Clopidogrel (das vom tschechischen System im Gegensatz zu Prasugrel und Ticagrelor dauerhaft erstattet wird) analysieren. Die 1-Monatsdaten sehen eine um 10 % höhere Umstellungsrate im Ticagrelor-Arm vs. Prasugrel. Ob dies an der Verträglichkeit oder an der 1× bzw. 2× täglichen Gabe der Wirkstoffe liegt, ließ Prof. Widimsky offen.

Aktuell läuft unter der Federführung des Deutschen Herzzentrums (DHZ) in München die ISAR-REACT-5-Studie, die den Vergleich der beiden „Modernen“ zum Ziel hat. Wie **PD Dr. Stefanie Schüpke** vom DHZ berichtete, vergleicht diese Studie beide Substanzen entsprechend des Labels/Phase-III-Studiendesigns bei gut 4000 Patienten. Die Rekrutierung soll noch 2017 abgeschlossen sein.

Kurz vor dem Abschluss steht die TROPICAL-ACS-Studie, die als IIT (Investigator Initiated Trial) vom Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) multizentrisch durchgeführt wird. Ziel ist es, die Nicht-Unterlegenheit einer thrombozytenfunktions-gesteuerten Umstellung von Prasugrel auf Clopidogrel während der 12-monatigen ACS-PCI-Therapie vs. der leitlinienempfohlenen Therapie mit Prasugrel zu belegen. Zuhörer verwiesen auf die bislang negativen Studien mit einer an die Plättchenfunktion angepassten Therapie. **Prof. Dirk Sibbing**, München, sieht bei seiner Studie jedoch einen Unterschied zu den bisherigen Studiendesigns (z. B. klare Vorgaben). Ergebnisse werden in der zweiten Jahreshälfte 2017 erwartet.

Prof. Julinda Mehilli, München, stellte das Studiendesign der SASSICAIA-Stu-

die vor (Strategies of Loading with Prasugrel Versus Clopidogrel in PCI-Treated Biomarker negative Angina) vor. Sie testet die Hypothese, dass eine stärkere perinterventionelle Thrombozytenhemmung das Patientenergebnis bzgl. Gesamtsterblichkeit, Myokardschädigung, Stent-Thromboseraten, Schlaganfall und dringlicher Revaskularisierung bei Vorliegen einer biomarker-negativen Angina pectoris binnen 30 Tagen nach PCI verbessert.

PD Dr. Tanja Rudolph, Köln, stellte Ergebnisse einer Grundlagenstudie an 46 Patienten mit instabiler Angina (biomarker-negativem ACS) zu „vasoaktiven und anti-entzündlichen Effekten von Prasugrel bei ACS“ ihrer Arbeitsgruppe an der Universität Köln vor. Die Ergebnisse scheinen vielversprechend, bedürfen jedoch aufgrund ihres hypothesen-generierenden Charakters der Überprüfung in größeren Studien.

Prof. Beate Kehrel, Münster, präsentierte die Ergebnisse ihrer Grundlagen-IIT, die sich mit dem unterschiedlichen Ex-vivo-Ansprechen der Blutplättchen von Patienten unter der Erhaltungstherapie von Prasugrel, Clopidogrel und Ticagrelor (abgenommen 4 Stunden nach Medikamenteneinnahme) auf die Gabe von Spender-Thrombozyten-Konzentraten zur Wiederherstellung der Plättchenfunktion auseinandersetzte. Ihr Fazit: „Thienopyridine (wie Prasugrel) sind gegenüber Ticagrelor durch Thrombozyten-Gabe leichter zu antagonisieren, da es u. a. keinen Einfluss von ‚freiwerdendem Wirkstoff‘ auf die Spenderthrombozyten gab“.

Die aktuellen Empfehlungen zur Gabe eines P2Y₁₂-Hemmers bei STEMI-Patienten schließt die unmittelbare Gabe zum Zeitpunkt des ersten medizinischen Kontakts mit ein [2].

Eine spätere Gabe der Aufsattdosis (in diesem Fall Prasugrel) nach Intervention bei stabilen STEMI-Patienten untersuchte die Arbeitsgruppe um **Prof. Andreas Schäfer**, Hannover. Er fand heraus, dass es durchaus sinnvoll sein kann (gerade vor dem Hintergrund eines verzögerten Ansprechens der P2Y₁₂-Hemmer bei Patienten unter Morphin), den Zeitpunkt des Loadings zu verzögern. In diesem Zusammenhang distanzierte sich Prof. Schäfer von einer undif-

*Quelle: Wissenschaftliches Symposium der Daiichi Sankyo Deutschland GmbH „P2Y₁₂-Hemmung und ACS/PCI: Aktuelle Studien/ergebnisse in der Diskussion“ im Rahmen der 83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim, 19. April 2017.

ferenzierten Gabe von Morphin. Diese sollte sich rein an der Schmerzsymptomatik des Patienten orientieren.

Als Abschluss des wissenschaftlichen Symposiums gewährte **Prof. Christian Hamm**, Bad Nauheim/Gießen, als nationaler „Lead-Investigator“ Einblicke in die bereits gestartete AF-PCI-Studie zu Edoxaban: ENTRUST-AF-PCI. Sie soll die Evidenzen zum Einsatz der NOAK bei Patienten mit Vorhofflimmern und der Indikation zur dualen Plättchenhemmung nach PCI erweitern. Die Thematik der „Triple-Therapie“ stößt dabei auf starkes Interesse seitens der Behandler. In ENTRUST-AF-PCI wird einer wirksamen NOAK-Dosierung zur Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien (hier: 60 mg Edoxaban) eine singuläre Antiplättchentherapie (P2Y₁₂-Hemmer

nach Indikation/Erwägung des Behandlers: entweder Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor; ohne Acetylsalicylsäure) hinzugegeben. Der Vergleichsarm verwendet eine klassische Triple-Therapie (DAPT + VKA) und begrenzt die ASS-Gabe je nach Vorabplanung des Behandlers bis zu minimal 1 Monat. Die Studie wird 1500 Patienten in Europa und Asien/Pazifik einschließen und ist entsprechend für den primären Endpunkt (schwere und klinisch relevante nicht-schwere Blutungen nach ISTH-Kriterien) gepowert.

Literatur:

1. Roffi M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37: 267–315.

2. Windecker S, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014; 35: 2541–619.

3. Wiviott SD, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001–15.

4. Wallentin L, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361: 1045–57.

5. Larmore C, et al. „Real-World“ Comparison of Prasugrel With Ticagrelor in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Percutaneous Coronary Intervention in the United States. Catheter Cardiovasc Interv 2016; 88: 535–44.

Weitere Informationen:

Dr. Cornelia Schreiner

Daiichi Sankyo Austria GmbH

A-1120 Wien, Kranichberggasse 2

E-Mail:

cornelia.schreiner@daiichi-sankyo.at

www.daiichi-sankyo.at

Österreichs beliebtestes Sartan* und der beliebteste Ca-Antagonist* in einer Kapsel: CandAm® – Das Neu-Original

CandAm® ist die erste und einzige Kombination Österreichs aus den Wirkstoffen Candesartan + Amlodipin. Für Sie ist CandAm® ab sofort aus der „green box“ frei verschreibbar.

Von CandAm® stehen Ihnen 3 Stärken zu 30 Stück zur 1. Wahl:

- CandAm® 8 mg/5 mg Hartkps. (Candesartan/Amlodipin)
- CandAm® 16 mg/5 mg Hartkps. (Candesartan/Amlodipin)
- CandAm® 16 mg/10 mg Hartkps. (Candesartan/Amlodipin)

Verbesserte Compliance

Die einfache 1x1-Dosierung mit CandAm® erleichtert die medikamentöse Therapie und verbessert die Compliance Ihrer Patienten.

Sehr hohes Einsparungspotential – 3 zum Preis von 1**



Mit CandAm® entlasten Sie Ihr Verordnungsbudget. Sie profitieren von einem Preisvorteil von bis zu –39 % pro Packung**. Im Vergleich zu diversen Fixkombinationen aus Angiotensin-II-Antagonisten/Sartanen und Ca-Antagonis-

ten ergibt sich mit CandAm® ein möglicher Preisvorteil von bis zu über –21 € pro Packung***.

Das heißt: Mit CandAm® therapieren Sie um das gleiche Geld 3x mehr Patienten – also mit CandAm® 3 zum Preis von 1**!

CandAm® überzeugt durch 3 Stärken, durch 2 kombinierte Substanzen (Candesartan + Amlodipin) und durch 1-fache Verordnungen. Verordnen Sie aus Überzeugung das Neu-Original CandAm®!

Fachkurzinformation siehe Seite 191

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

Symbolpackung,
© th 2010 – Fotolia.com,
2017_06_CandAm_PR_01

*Basis DPMÖ 03/2017, MAT 1 in Units und Euro; **CandAm® 16 mg/5 mg zu 30 Stk. vs. Blopess® 16 mg zu 28 Stk. (umgerechnet auf 30 Stk.) und Norvasc® 5 mg zu 28 Stk. (umgerechnet auf 30 Stk.), Stand KKP 06/2017; ***Vergleich CandAm® zu 30 Stk. laut KKP 06/2017 vs. diverser Fixkombinationen aus der green box bestehend aus Angiotensin-II-Antagonisten/Sartanen und Ca-Antagonisten unter Berücksichtigung der Dosisäquivalenz und Umrechnung auf 30 Stk. laut KKP 06/2017

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 190 und 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); Titan-dioxid (E171); Gelatine. **Kapselhülle von CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Chinolingelb (E104); Titan-dioxid (E171); Gelatine. **Kapselhülle von CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln:** Titan-dioxid (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_07_CandAm_I_KJ_01

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 185ff und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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.

Fachkurzinformation zur Titelflappe

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, Natriumdoodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titan-dioxid (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 g und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **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.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 175

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 **Rezeptpflichtig/Apothekenpflichtig:** 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.


Praluent®
Alirocumab

**Der einzige PCSK9-Inhibitor
mit 2 Wirkstärken²**

Übliche Startdosis

**PRALUENT
75 mg**

**PRALUENT
150 mg**

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

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



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

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

1. www.erstattungskodex.at

2. Praluent® Fachinformation, Stand: November 2016

