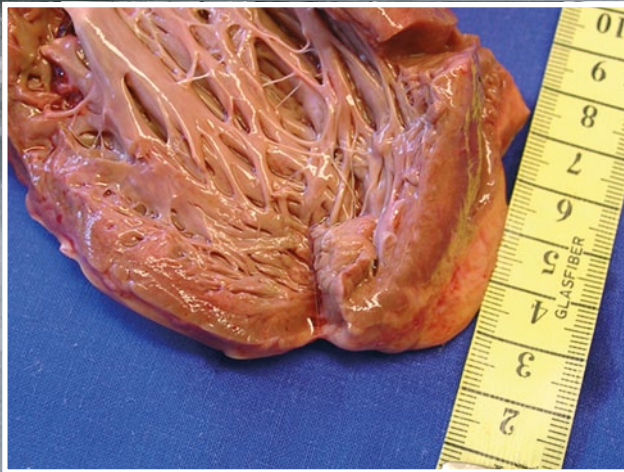


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Auswirkungen von Sacubitril/Valsartan auf Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction: Eine epidemiologische Bewertung mit Blick auf Österreich

M. Müllner, M. Hülsmann, D. Mörtl

Positionspapier zum Einsatz des tragbaren Kardioverter-Defibrillators

D. Scherr, D. Mörtl, H. Keller, C. Ebner

Complexity of the Patients' Perspective of Living with Atrial Fibrillation

V. Høgh, S. Riahi, C. Delmar

RUBRIKEN

Fallbericht: Kardiale Sarkoidose mit Normalisierung einer schwer reduzierten links- und rechtsventrikulären Pumpfunktion

M. Zangrando, A. Böhmer, F. Glaser

Clinical Shortcuts

Echo

Kongressbericht

Aktuelles

Für Sie gelesen

Pharma-News

Medizintechnik



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

Adam liebt CandAm®

Gerade jetzt



- ③ Stärken: 8 mg/5 mg, 16 mg/5 mg, 16 mg/10 mg
- ② Substanzen kombiniert
Candesartan + Amlodipin
- ① - fach verordnen



Inhalt

Editorial	197
K. Huber	
Brief des Herausgebers	198
K. Huber	
Auswirkungen von Sacubitril/Valsartan auf Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction: Eine epidemiologische Bewertung mit Blick auf Österreich	200
M. Müllner, M. Hülsmann, D. Mörtl	
Positionspapier zum Einsatz des tragbaren Kardioverter-Defibrillators	206
D. Scherr, D. Mörtl, H. Keller, C. Ebner	
Complexity of the Patients' Perspective of Living with Atrial Fibrillation	212
V. Høgh, S. Riahi, C. Delmar	
RUBRIKEN	
Fallbericht	
Kardiale Sarkoidose mit Normalisierung einer schwer reduzierten links- und rechtsventrikulären Pumpfunktion	216
M. Zangrando, A. Böhmer, F. Glaser	
Clinical Shortcuts	
Linksventrikuläre Hypertrabekulierung/„Noncompaction“: Kardiologische und neurologische Implikationen	222
C. Stöllberger, J. Finsterer	
Echo	226
Kongressbericht	228
Aktuelles	230
Für Sie gelesen	235
Pharma-News	237
Medizintechnik	250

Titelbild: Hypertrabekulierter linker Ventrikel. Aus C. Stöllberger, J. Finsterer, S. 222 Abb. 1 (re.).

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.

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 6x im Jahr

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

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrags 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.



HELFEN SIE IHREN
HOCHRISIKO-PATIENTEN
ERHÖHTES LDL-C
HINTER SICH ZU LASSEN

MIT REPATHA®
STARK WIRKSAM
– VON ANFANG AN¹

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-Niveau^{1,2*}
-  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. NEJM 2017; 376: 1713-1722.
 3. Veröffentlichte Repatha® Fachinformation
- * ausgenommen lokale Injektionsreaktionen (Repatha® 2,1% vs. Placebo 1,6%)
** Anfangsdosis bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie 420 mg QM
Daten zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse wurden im Mai 2017 bei der EMA eingereicht.
LDL-C = LDL-Cholesterin (LDL: Low Density Lipoprotein)

 **Repatha®**
(evolocumab)

Editorial:

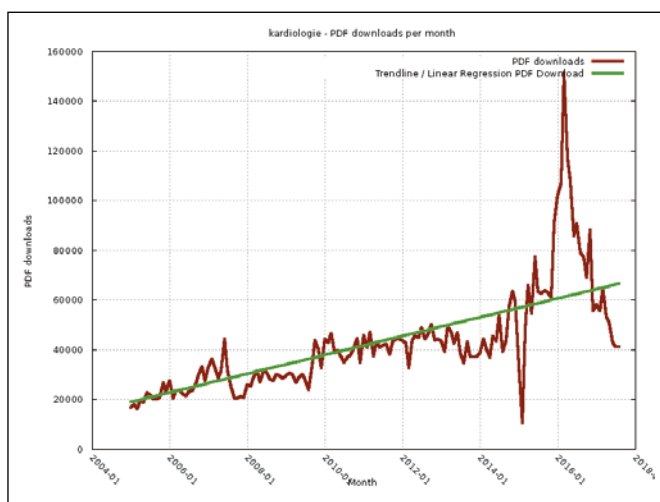
Journal für Kardiologie – Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

K. Huber

Die Zeitschrift erscheint nun im 24. Jahrgang. Ursprünglich als Fortbildungszeitschrift für österreichische Fachärzte und Internisten im Herz-Kreislauf-Bereich gedacht, entwickelte sich die Zeitschrift schnell über die Grenzen hinweg.

■ Leseverhalten im deutschen Sprachraum

Die Entwicklung der Zugriffe aus dem Fachbereich und entsprechende Zitierungen ließ nicht lange auf sich warten: Die folgende Grafik zeigt diese Entwicklung von 2005 bis heute recht eindrucksvoll. Gezeigt wird die Anzahl der PDF-Downloads pro Monat. Ab 2010 werden regelmäßig über 40.000 gelesene Artikel pro Monat registriert, wobei die Anzahl ab 2015 auf über 60.000 gestiegen ist und seit 2016 durchschnittlich 80.000 PDF-Downloads registriert werden.



Dabei ist die Zeitschrift ohne Passwörter und Zugangsbeschränkung im open access für jedermann erreichbar und öffnet naturgemäß die Türen auch für alle Studierenden und in Ausbildung befindlichen Personen. Eine langjährige Untersuchung ergab grundsätzlich folgende Verteilung im deutschen Sprachraum: ca. **50 % der Leser kommen aus Deutschland**, ca. **35 % aus Österreich** und ca. **10 % der Leser kommen aus der Schweiz**.

Ohne den Blick für die Qualität zu verlieren erfahren wir, dass wir diesem faszinierenden Fachbereich einen außerordentlich populären Zugang vermittelt haben.

■ Multimediale Vielseitigkeit – Rubriken mit Abbildungen und Videosequenzen

Die Vielseitigkeit der elektronischen Darstellbarkeit hat uns dazu bewegt, alles was geeignet ist, auch in der passenden Form zu publizieren. Dazu kommen regelmäßige Rubriken, welche im Heft den Inhalt auffrischen, auf der Homepage aber

übersichtlich sortiert, mit den Jahren ein gut sortiertes Kompendium darstellen (z. B. EKG-Beispiele).

Folgende Inhalte finden Sie unter anderem dazu auf der Homepage:

- Eigene Datenbank für alle veröffentlichten Abbildungen
- Rubrik „EKG-Beispiele“
- Rubrik „Clinical Shortcuts“
- Rubrik „EPU-Corner“
- Rubrik „Bilder der Herzchirurgie“
- Rubrik „Echo“ (+ Video-Sequenzen)
- Rubrik „OCT-Corner“ (+ Video-Sequenzen)
- „Fragen zum Artikel“ aus den verschiedenen Publikationen

Alle Artikel und Abbildungen können frei (z. B. für Vorträge) heruntergeladen werden:

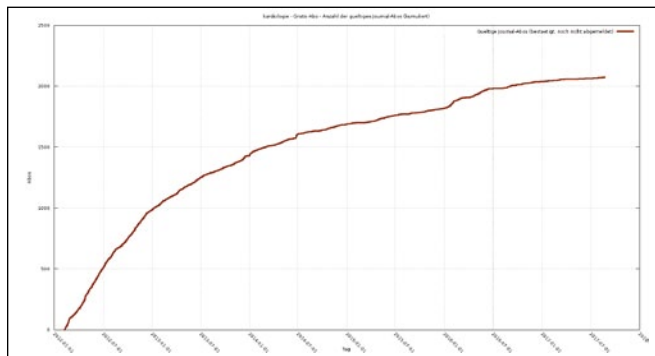
<http://www.kup.at/db/diapaesentationen-fortbildung.html>

■ Qualität

Alle redaktionellen Artikel werden natürlich im Reviewverfahren geprüft. Die Zeitschrift ist in folgenden Datenbanken im Index: **EMBASE, Excerpta Medica und SCOPUS**.

■ e-Abonnements

Die Homepage ist für jeden Suchenden im Netz jederzeit verfügbar, aber aufgrund der fortschreitenden Entwicklungen im Anwendungsbereich stellen wir für Tablets, iPads, Kindles usw. die Gesamt-PDFs der einzelnen Ausgaben als kostenloses **e-Abo** zur Verfügung. Seit der Einführung 2012 haben sich über 2000 Leser dazu registriert.



■ Meistgelesene Artikel

Wir haben uns dazu entschlossen, auf der Homepage jene Artikel zu veröffentlichen, die die meisten Downloads aufweisen. Die ersten drei Beiträge 2017 möchten wir hier noch einmal anführen:

„Praxisleitlinien Ergometrie“ – Wonisch et al.

Downloads 2017: 7005
Downloads seit Publikation: 60.617

Die standardisierte Echokardiographie: Durchführung, Archivierung und Befunderstellung inkl. Evaluierung der systolischen Linksventrikelfunktion – W. Weihs

Downloads 2017: 5121
Downloads seit Publikation: 18.231

„EKG-Differentialdiagnostik der Breit-QRS-Komplex-Tachykardien“ – Glaser et al.

Downloads 2017: 4891
Downloads seit Publikation: 44.438

Alleine die Themen dieser drei genannten Beiträge zeigt die Vielschichtigkeit des Inhalts, den Fort- und Weiterbildungscharakter, und dadurch des Leserkreises.

Wir hoffen, möglichst viele Leser unter Ihnen mit unserem Angebot anzusprechen und laden Sie im Namen aller Teilnehmer des Redaktionsbeirates wie auch des wissenschaftlichen Beirates ein, auch weiterhin an unserem erfolgreichen fachlichen Netzwerk teilzuhaben bzw. mitzuwirken.

Über Rückmeldungen freuen wir uns natürlich besonders.

Besuchen Sie bitte unsere Homepage/Website und tragen Sie bei Zufriedenheit zur Verbreitung unserer Fachzeitschrift bei!

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber (Editor)

Homepage: www.kup.at/kardiologie

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

J. Auer, Braunau

G. Delle-Karth, Wien

T. Michalski, Salzburg

W. Weihs, Graz

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2016/2017:

Ch. Adlbrecht, Wien
H. Alber, Innsbruck
H. Gabriel, Wien
H. J. Gallowitsch, Klagenfurt
F. Glaser, Krems
St. Harb, Graz
J. Hofeld, Innsbruck
W. Kaltenbrunner, Wien
K. Krychtiuk, Wien
E. Kunschitz, Wien

I. Lang, Wien
H. Mächler, Graz
E. Mahla, Graz
B. Metzler, Innsbruck
T. Michalski, Salzburg
V. Mühlberger, Innsbruck
K.-D. Mulac, Wr. Neustadt
A. Niessner, Wien
M. Nürnberg, Wien
M. Pavone-Gyöngyösi, Wien

H. Pürerfellner, Linz
F. Rauscha, Wien
R. Rosenhek, Wien
T. Schachner, Innsbruck
J. Siller-Matula, Wien
W. Speidl, Wien
M. Stühlinger, Innsbruck
Th. Sturmberger, Linz
W. Weihs, Graz

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2016/2017:

J. Auer, A
R. Berger, A
H. Baumgartner, D
W. Benzer, A
Ch. Bode, D
E. Braunwald, USA
O. Dapunt, A
H. Darius, D
G. Delle-Karth, Wien
H. Drexel, A
B. Eber, A
H. Frank, A
W.-M. Franz, A
M. Grabenwöger, A
G. Grimm, A
M. Grimm, A

D. Gulba, D
G. Helmreich, A
U. Hoppe, A
F. Hoppichler, A
R. Koppstein, A
A. N. Laggner, A
G. Laufer, A
P. Lechleitner, A
Th. F. Lüscher, CH
D. Magometchnigg, A
G. Maurer, A
H. Mayr, A
B. Meier, CH
E. Minar, A
H.-J. Nesser, A
T. Neunteufl, A

O. Pachinger, A
A. Podczeck-Schweighofer, A
B. Podesser, A
F. X. Roithinger, A
H. Schühlen, D
P. W. Serruys, NL
P. Siostrzonek, A
J. Sipötz, A
C. Steinwender, A
Th. Stefanelli, A
F. W. Verheugt, NL
F. Weidinger, A
J. Wojta, A
G. Zenker, A

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

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

ich darf Sie wieder einmal auf die Verbreitung des JOURNALES im deutschsprachigen Raum hinweisen. Wir sind hier sehr erfolgreich, was auf die Bedeutung des *Journals für Kardiologie* vor allem auf dem Gebiet der Fortbildung und Wissensvermittlung, aber auch in Bezug auf wissenschaftliche Publikationen hinweist – wie auch die vorliegende Ausgabe beweist.

Eine sehr umfassende und wichtige epidemiologische Bewertung zum Thema **Sacubitril/Valsartan** bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Auswurfleistung in Österreich (M. Müllner, M. Hülsmann und D. Mörtl) steht diesmal einem rhythmologischen Schwerpunkt gegenüber: D. Scherr und Kollegen haben ein Positionspapier zum Einsatz des **tragbaren Kardioverter-Defibrillators** verfasst.

V. Høgh und Mitarbeiter aus Aalborg, Dänemark, haben eine sehr ins Detail gehende Arbeit zum Thema „**Complexity of the Patients' Perspective of Living with Atrial Fibrillation**“ beigetragen und auch die „Clinical Shortcuts“ zum Thema „Linksventrikuläre Hypertrabekulierung/Noncompaction“ (C. Stöllberger und J. Finsterer) passen in diese Materie.

Ich hoffe, dass Sie an dieser Ausgabe des JOURNALES besonderes Interesse finden.

Mit freundlichen Grüßen, Ihr
Prof. Dr. Kurt Huber

UMDENKEN ZAHLT SICH AUS



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

+ Patientengerechte
Handhabung²

+ Erstattung seit 1.1.2017

= 1× TÄGLICH LIXIANA[®]*, 2

Fachkurzinformation siehe Seite 252

* 1× 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.



Auswirkungen von Sacubitril/Valsartan auf Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfkraft: Eine epidemiologische Bewertung mit Blick auf Österreich

M. Müllner¹, M. Hülsmann², D. Mörtl³

Kurzfassung: Mit einer Prävalenz von 1–2 % sowie einer hohen Morbidität und Mortalität ist die chronische Herzinsuffizienz ein relevantes Problem der öffentlichen Gesundheit. Mit der Entwicklung und Zulassung der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan (SAC/VAL) ist ein Fortschritt in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfkraft (HFrEF) gelungen. Wir untersuchen die möglichen bundesweiten Auswirkungen einer Behandlung mit SAC/VAL bei Patienten mit Herzinsuffizienz in Österreich.

Populationsbasierte Schätzungen und Effektgrößen wurden soweit vorhanden publizierten Daten entnommen. Unter dem maximal erreichbaren Behandlungspotential wären 29.988 Patienten für die Therapie mit SAC/VAL geeignet. Durch die Therapie mit SAC/VAL könnten jährlich 422 Todesfälle gesamt, 785 herzinsuffizienzbedingte Krankenhausaufnahmen und 2052 stationäre Aufnahmen gesamt vermieden werden.

Unter derzeitigen Bedingungen würden wegen niedriger Leitlinienadherence voraussichtlich 8097 Patienten mit SAC/VAL behandelt werden und es könnten pro Jahr lediglich ca. 114 Todesfälle gesamt, 212 herzinsuffizienzbedingte Krankenhausaufnahmen und 554 stationäre Aufnahmen gesamt vermieden werden – ohne Berücksichtigung des Einflusses von Rückerstattungsrestriktionen auf den Einsatz. Es wäre wünschenswert, die Anzahl der leitlinienkonform therapierten Patienten durch gezielte Maßnahmen deutlich anzuheben, um so Todesfälle und Krankenhausaufnahmen deutlich zu reduzieren.

Schlüsselwörter: Sacubitril/Valsartan, Herzinsuffizienz, Epidemiologie, Österreich, Impact Assessment

Abstract: Impact of Sacubitril/Valsartan Treatment in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: an Epidemiological assessment for Austria. Chronic heart failure has a prevalence of 1–2%, a high morbidity and mortality and is of major public health relevance. With the development and market authorisation of a new active substance – sacubitril/valsartan (SAC/VAL) – an advancement in the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) was achieved. We assessed the possible nationwide impact of SAC/VAL treatment in Austria.

Population-based estimates of patients with HFrEF and effect sizes by treatment were obtained from published sources. Under ideal conditions 29,988 patients would be eligible for treatment with SAC/VAL. Treatment with SAC/VAL could reduce overall mortality by 422 cases per year, hospital admissions for heart failure could be reduced by 785 cases and overall admissions by 2,052 cases per year.

Under current conditions, however, it is expected that due to low guideline adherence only 8,097 patients would receive treatment with SAC/VAL. This would result in 114 deaths, 212 hospital admissions because of heart failure and 554 hospital admissions overall that could be prevented per year – this does not yet consider restrictions because of reimbursement rules. This emphasises the need for the adherence to guideline recommendations, which would reduce the burden of disease to a great extent. **J Kardiologie 2017; 24 (9–10): 200–4.**

Key words: Sacubitril/Valsartan, heart failure, epidemiology, Austria, impact assessment

Hintergrund

Mit einer Prävalenz von 1–2 % der erwachsenen Bevölkerung [1] ist die chronische Herzinsuffizienz aus Sicht der öffentlichen Gesundheit ein relevantes Problem. Die Erkrankung führt zu einer deutlich erhöhten vorzeitigen Sterblichkeit, hohem medizinischen Aufwand und wiederholten Krankenhausaufnahmen. Die Lebensqualität der Patienten ist meist deutlich reduziert.

Die derzeitige krankheitsmodifizierende medikamentöse Standardtherapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfkraft (HFrEF, LVEF < 40 %) – auftitrierte ACE-Hemmer (ACEI bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker [ARB] bei Unverträglichkeit), Betablocker (BB) und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten (MRA) – ist seit vielen Jahren etabliert, die damit erzielbaren Therapieerfolge sind jedoch nicht

zufriedenstellend. Mit der Entwicklung und Zulassung der Wirkstoffkombination Sacubitril/Valsartan (SAC/VAL) ist ein neuer, deutlicher Fortschritt in der Behandlung der HFrEF gelungen.

In der Zulassungsstudie [2] betrug die absolute Risikoreduktion 3,2 % für kardiovaskuläre Sterblichkeit und 2,8 % für die Gesamtsterblichkeit – das bedeutet theoretisch, dass etwa 36 Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz mit SAC/VAL über durchschnittlich 27 Monate behandelt werden müssen (im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie), um einen Todesfall zu vermeiden.

Da die kombinierte Hemmung von Angiotensin und Nephrylin deutlich besser wirksam ist als die herkömmliche Standardtherapie mit Renin-Angiotensin-System-Blockern (ACEI, ARB), sollte diese durch eine Behandlung mit SAC/VAL ersetzt werden [1, 3]. Bei einem optimalen Einsatz könnten in den USA jährlich bis zu 28.000 Todesfälle vermieden werden [4].

Wir untersuchen die möglichen Auswirkungen von Sacubitril/Valsartan bei Patienten mit HFrEF in der klinischen Realität in Österreich.

Eingelangt und angenommen am 7. März 2017; Pre-Publishing Online am 24. April 2017

Aus dem ¹Internistischen Zentrum Brigittenau, der ²Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien, und der ³Medizinischen Abteilung, Universitätsklinikum St. Pölten

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Marcus Müllner, Internistisches Zentrum Brigittenau, A-1200 Wien, Treustraße 43/4/4; E-Mail: marcsmuellner@icloud.com

■ Methoden

Wir haben den Einfluss der Therapie mit SAC/VAL auf folgende Endpunkte untersucht: Gesamtsterblichkeit, kardiovaskuläre Sterblichkeit, Krankenhausaufnahmen wegen Herzinsuffizienz, Krankenhausaufnahmen gesamt. Die Krankenhausaufnahmen sind Raten und beinhalten alle Aufnahmen pro Jahr, auch Mehrfachaufnahmen sind inkludiert.

Annahmen für die Modelle

Den Annahmen für die Modelle liegen, soweit vorhanden, veröffentlichte Daten zugrunde. Zusätzlich wurden die Werte von MH und DM, beide ausgewiesene Experten auf dem Gebiet der Herzinsuffizienz, hinsichtlich Plausibilität bewertet und ggf. für Sensitivitätsanalysen revidiert. Folgende Parameter wurden für das Basismodell berücksichtigt: Prävalenz der Herzinsuffizienz, Wirksamkeit der Therapie mit Sacubitril/Valsartan im Vergleich zur Standardtherapie, NYHA-Klasse II oder mehr und reduzierte Auswurfraction, symptomatische Hypotonie vor oder durch Therapie mit Sacubitril/Valsartan, eingeschränkte Nierenfunktion.

Wir untersuchten 2 Szenarien.

Szenario 1 – maximal erreichbares Behandlungspotential unter optimaler Kooperation und Therapie

Szenario 1 nimmt das maximal erreichbare Behandlungspotential an, das durch koordinierte Zusammenarbeit und optimale Behandlung erreicht werden kann. In diesem Szenario wird davon ausgegangen, dass alle HFrEF-Patienten österreichweit ESC-Leitlinien-konform behandelt und, sofern verträglich bzw. bei Fehlen von Kontraindikationen, nach folgender Regel auf Sacubitril/Valsartan umgestellt werden: „*Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I to further reduce the risk of HF hospitalization and death in ambulatory patients with HFrEF who remain symptomatic despite optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and a MRA*“ [1]. Dieses Szenario entspricht natürlich nicht der klinischen Realität unter derzeitigen Bedingungen.

Szenario 2 – Behandlungspotential unter derzeitigen Bedingungen

In der klinischen Realität wird weltweit – so auch in Österreich – nur ein Teil aller Patienten leitlinienkonform behandelt [5, 6]. Deshalb wird in diesem Szenario von einer deutlich reduzierten Umsetzung der ESC-Leitlinien zur Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz ausgegangen.

Die Behandlungskriterien entsprechen den ESC-Leitlinien und dem in der Fachinformation angeführten Anwendungsgebiet [7] – „*Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet*“, – i. e. die EF $\leq 35\%$, der ACEI/ARB, BB und MRA werden vertragen und sind ausdosiert. Nicht berücksichtigt für dieses Szenario wurde der Einfluss der Rückerstattungskriterien auf den tatsächlichen Einsatz in der täglichen Praxis.

Sensitivitätsanalysen

Folgende Parameter wurden *a priori* für Sensitivitätsanalysen definiert:

1. Angenommene Schwankungsbreite des Anteils der Patienten mit ESC-Leitlinien-konformer Therapie.
2. Angenommene Schwankungsbreite der Prävalenz der Herzinsuffizienz in Österreich.
3. Angenommene Schwankungsbreite der Häufigkeit der Niereninsuffizienz als Kontraindikation.
4. Angenommene Schwankungsbreite der Häufigkeit der symptomatischen Hypotonie (vor oder durch Therapie mit Sacubitril/Valsartan) als Kontraindikation.
5. EF $\leq 40\%$
6. Demographische Entwicklung in Österreich bis 2020
7. Angenommene Schwankungsbreite der Basisraten der Gesamtsterblichkeit, der kardiovaskulären Sterblichkeit und der Krankenhausaufnahmen.
8. Ober- und Untergrenze der 95%-CI der Effektgrößen für Gesamtsterblichkeit, der kardiovaskulären Sterblichkeit und der Krankenhausaufnahmen, wie in der Zulassungsstudie angegeben.

Für die Ober- und Untergrenzen der Sensitivitätsanalyse haben wir, wenn nicht anders angegeben, primär die Bandbreiten von veröffentlichten Daten berücksichtigt und durch Expertenmeinung (MH, DM) validiert bzw. gegebenenfalls angepasst. Es ging um die Festlegung von Grenzen, die aufgrund der veröffentlichten Daten, aber auch aufgrund der langjährigen klinischen Erfahrung plausibel erscheinen. Es werden daher nicht immer errechnete Verteilungsmaße wie z. B. 95%-CI verwendet, sondern auch geschätzte Ober- und Untergrenzen, die als Grad vernünftiger Glaubwürdigkeit anzusehen sind. Das bedeutet auch, dass mitunter keine Normalverteilung angenommen wird und dementsprechend der Punktschätzer nicht in der Mitte des angegebenen Intervalls zu liegen kommt.

■ Ergebnisse

Die dem Modell zugrunde liegenden Annahmen sind in Tabelle 1 angeführt.

Szenario 1 – maximal erreichbares Behandlungspotential unter optimaler Kooperation und Therapie

Theoretisch wären unter optimalen Bedingungen – alle Herzinsuffizienzpatienten werden ausnahmslos optimal behandelt und erhalten Sacubitril/Valsartan, wenn sie die Behandlungskriterien erfüllen – 29.988 Patienten mit Herzinsuffizienz pro Jahr auf Sacubitril/Valsartan umzustellen (Tab. 2). Ohne Behandlung mit Sacubitril/Valsartan würden in diesen Zeitraum insgesamt 2639 versterben, 2189 an einer kardiovaskulären Todesursache und 3414 müssten wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz stationär aufgenommen werden. Insgesamt gibt es pro Jahr 12.825 stationäre Aufnahmen (auch Mehrfachaufnahmen sind inkludiert).

Bei Behandlung mit Sacubitril/Valsartan würden in einem Jahr insgesamt 2217 Patienten versterben, 1751 an einer kardiovaskulären Todesursache und 2629 müssten wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz stationär aufgenommen werden. Pro Jahr werden insgesamt 10.773 Patienten aufgenommen (Tab. 2, Abb. 1).

Tabelle 1: Modellannahmen.

		Plausibler Unterwert	Plausibler Oberwert	Quelle
Epidemiologie und Basisdaten				
Erwachsene Bevölkerung AT (2015)	6.938.133			[8]
Prävalenz HF-Fraktion	0,018	0,010	0,030	[1, 9, 10]
HR Todesfälle gesamt	0,84	0,76	0,93	[2]
HR kardiovaskuläre Todesfälle	0,80	0,71	0,89	[2]
HR Hospitalisierung HF	0,77	0,76	0,89	[11]
HR Hospitalisierung gesamt	0,84	0,78	0,91	[11]
Todesfälle unter Standardtherapie gesamt/Jahr Fraktion	0,088	0,070	0,176	[2]
Todesfälle kardiovaskulär unter Standardtherapie/Jahr Fraktion	0,073	0,055	0,146	[2]
Hospitalisierungsrate HF unter Standardtherapie/100 Jahre	0,114	0,055	0,228	[11]
Hospitalisierungsrate gesamt unter Standardtherapie/100 Jahre	0,428	0,400	0,450	[11]
Erwachsene Bevölkerung AT (2020)	7.130.329			[8]
<i>Szenario maximal erreichbares Behandlungspotential</i>				
Anteil EF ≤ 35 % symptomatisch (Fraktion) an HF-Population	0,290			[12, 13]
GFR ≥ 30 ml/min	0,920	0,950	0,860	[12, 13]
Keine symptomat. Hypotonie vor/durch Sacubitril/Valsartan	0,900	0,770	0,900	[2, 5]
<i>Szenario klinische Realität</i>				
Patienten mit ESC-Leitlinien-konformer Therapie – könnten umgestellt werden	0,270	0,160	0,340	[6, 12, 14, 15]

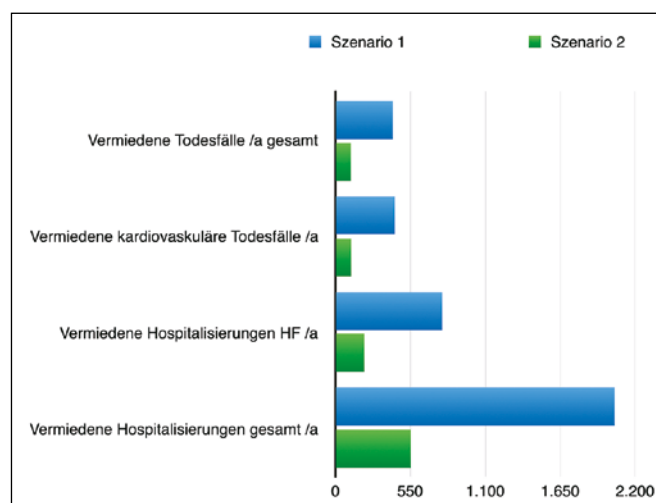
AT: Österreich; HF: Herzinsuffizienz; HR: Hazard Ratio; EF: Auswurfraction; GFR: glomeruläre Filtrationsrate.

Tabelle 2: Behandelte Patienten, Todesfälle gesamt, kardiovaskuläre Todesfälle und Krankenhausaufnahmen unter Standardtherapie und Sacubitril/Valsartan.

Ereignisse pro Jahr	Basisdaten	Standard (Anzahl)	SAC/VAL (Anzahl)
Epidemiologie und Basisdaten			
Prävalenz HF absolut	124.886		
Todesfälle gesamt/Jahr absolut	10.990		
Todesfälle kardiovaskulär/Jahr absolut	9117		
Hospitalisierungsrate HI/Jahr absolut	14.219		
Hospitalisierungsrate gesamt/Jahr absolut	53.410		
<i>Szenario 1</i>			
Behandelte Patienten	29.988		
Todesfälle gesamt/Jahr absolut		2639	2217
Todesfälle kardiovaskulär/Jahr absolut		2189	1751
Hospitalisierungsrate HF/Jahr absolut		3414	2629
Hospitalisierungsrate gesamt/Jahr absolut		12.825	10.773
<i>Szenario 2</i>			
Behandelte Patienten	8097		
Todesfälle gesamt/Jahr absolut		713	599
Todesfälle kardiovaskulär/Jahr absolut		591	473
Hospitalisierungsrate HF/Jahr absolut		922	710
Hospitalisierungsrate gesamt/Jahr absolut		3463	2909

Szenario 2 – mögliches Behandlungspotential unter derzeitigen Bedingungen

Die Durchdringung der klinischen Praxis in der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz hinsichtlich leitlinienkonfor-

**Abbildung 1:** Vermiedene Ereignisse in den untersuchten Szenarien.

mer Therapie ist leider gering und beträgt in Österreich in diesem Patientenkollektiv etwa 27 % (vermutete Schwankungsbreite 16–34 %) (Tab. 1). Dementsprechend ist auch der mögliche Effekt in der klinischen Realität deutlich geringer: Es könnten unter derzeitigen Bedingungen jährlich voraussichtlich ca. 8097 Patienten auf Sacubitril/Valsartan umgestellt werden, was zu einer Reduktion der Todesfälle um 114 und herzinsuffizienzbedingter Krankenhausaufnahmen um 212 pro Jahr führen würde (Tab. 2, Abb. 1), vorausgesetzt, alle leitlinienkonform behandelte Patienten werden umgestellt (und so weiterhin leitlinienkonform behandelt). Insgesamt könnten etwa 554 Krankenhausaufnahmen pro Jahr vermieden werden.

Sensitivitätsanalysen

Für Szenario 1 reicht die Schwankungsbreite der vermiedenen Gesamttodesfälle von 185 bis 844 (im Vgl. Basisszenario 422 Fälle), der kardiovaskulären Todesfälle von 241–876 (Basisszenario 438) und der herzinsuffizienzbedingten Krankenhausaufnahmen von 376–1571 (Basisszenario 786). Er-

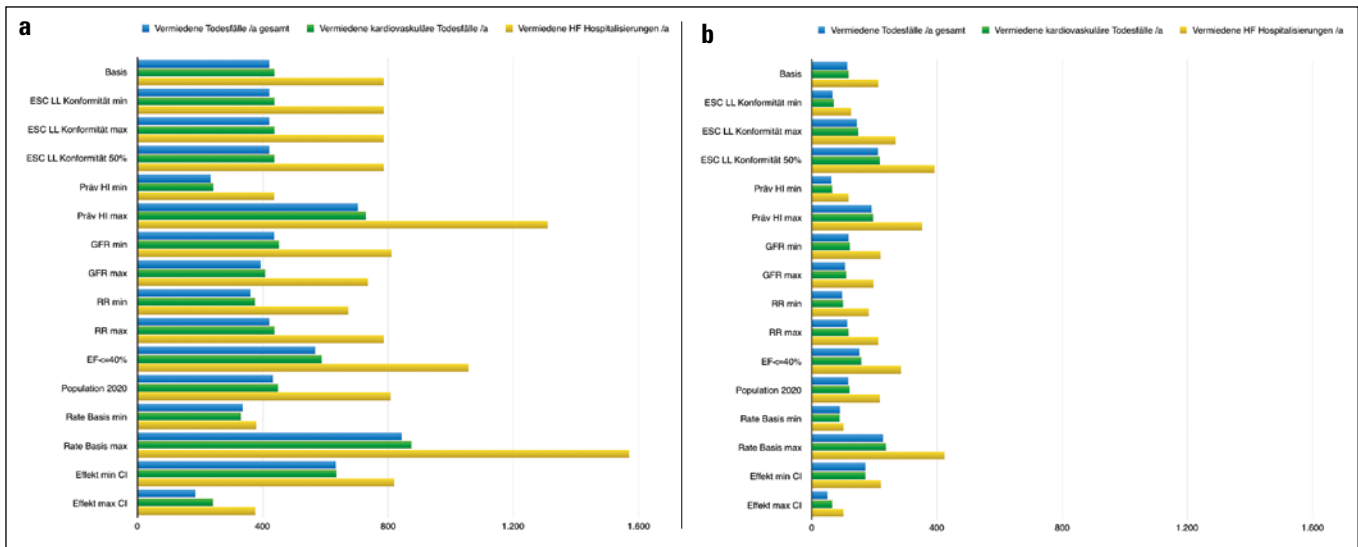


Abbildung 2: (a): Sensitivitätsanalyse für Szenario 1 „Behandlungspotential unter optimaler Kooperation und Therapie“; **(b):** Sensitivitätsanalyse für Szenario 2 „Behandlungspotential unter derzeitigen Bedingungen“.

CI: Konfidenzintervall; ESC: European Society of Cardiology; LL: Leitlinie; Prävalenz: Prävalenz; RR: Blutdruck; max: plausibler Oberwert; min: plausibler Unterwert.

wartungsgemäß haben die Rate der Leitlinienkonformität, die Prävalenz der Herzinsuffizienz, die Basisrate und die Effektgröße durch Sacubitril/Valsartan den größten Einfluss auf die erwartete Risikoreduktion. Die erwartete Schwankungsbreite der Nierenfunktion, des Blutdrucks und der Bevölkerungsentwicklung haben nur einen geringen Einfluss (Abb. 2a).

Für Szenario 2 reicht die Schwankungsbreite der vermiedenen Gesamttodesfälle von 50–228 (im Vgl. Basisszenario 114 Fälle), der kardiovaskulären Todesfälle von 65–236 (Basisszenario 118) und der herzinsuffizienzbedingten Krankenhausaufnahmen von 102–424 (Basisszenario 212) (Abb. 2b).

Diskussion

In Österreich gibt es dzt. jährlich ca. 83.000 Todesfälle [8], davon etwa 11.000 durch Herzinsuffizienz (13 %). Für viele Betroffene ist so das natürliche Ende einer langen, chronischen Krankheit erreicht. Es gibt aber auch einen Anteil derer, die von einer optimierten Therapie symptomatisch und prognostisch profitieren könnten, diese aber nicht erhalten. Wären alle Patienten leitlinienkonform behandelt, könnten durch den Einsatz von Sacubitril/Valsartan jedes Jahr etwa 400 Todesfälle und insgesamt bis zu 2000 Krankenhausaufnahmen vermieden werden. Im Bezug auf die Gesamtsterblichkeit in Österreich erscheint das relativ wenig, trotzdem das eine relevante Zahl ist und etwa der Anzahl der Verkehrstodesfälle in Österreich entspricht. So hat der österreichische Verkehrsminister im Mai 2016 angekündigt, bis 2020 die Anzahl der Verkehrstoten halbieren zu wollen [16]. Laut Pressemeldungen gab es im Jahr 2015 insgesamt 475 Verkehrstodesfälle, laut Bundesministerium für Inneres waren es 348 [17]. Die vorgeschlagenen Infrastruktur-Maßnahmen erscheinen sinnvoll, sind aber sicherlich auch aufwendig und teuer.

Ähnliches gilt für die Reduktion der Krankenhausaufnahmen, was neben einer Senkung des persönlichen Leidensdrucks auch relevant für die Gesundheitskosten ist. Nach dem LKF-System „kostet“ eine Aufnahme eines Patienten wegen Herzinsuffizienz, je nach Alter des Patienten, bis zu 2411 Punkte

[18], das entspricht realen Kosten [19] zwischen € 4200,- und € 6300,- pro Aufnahme – und das sind nur die direkten Kosten. Demgegenüber stehen die Arzneimittelkosten. Um den Nutzen und die Kosten einander gegenüberstellen zu können, ist eine formale Analyse notwendig, was den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde. Derzeit kann man aber davon ausgehen, dass bis zu 70 % der Kosten der Herzinsuffizienz auf stationäre Aufenthalte zurückzuführen sind [20] und nur ein kleiner Teil auf die Arzneimittelkosten.

Die größte Limitation dieser Arbeit liegt in der Natur der Fragestellung: die Extrapolation von Studiendaten, die qualitativ oft relativ gut sind, in die klinische Realität, von der es oft nur unzureichende Daten gibt, zumal die klinische Praxis auch regional sehr stark variiert. Die Ergebnisse beruhen daher zu einem guten Teil auf Annahmen, die wiederum auf teilweise spärlicher Evidenz und Fachexpertenmeinung beruht. Wir haben auf Konfidenzintervalle verzichtet, um den Eindruck einer falschen Präzision zu vermeiden. Die den Ergebnissen anhaftende Unsicherheit ist primär in der Sensitivitätsanalyse ausgedrückt. Trotzdem denken wir, dass wir uns einer möglichen „Wahrheit“ bestmöglich angenähert haben. Eine US-amerikanische Studie hat eine ähnliche Fragestellung untersucht und das Modell entspricht dem hier gezeigten Szenario 1 (Behandlungspotential unter optimaler Kooperation und Therapie) [4]. Der Effekt einer flächendeckenden Therapie mit Sacubitril/Valsartan würde in den USA jedes Jahr 28.484 Todesfälle vermeiden (von ca. 5,7 Mio Menschen mit Herzinsuffizienz – i.e. 5 %). Nach unseren Berechnungen für Österreich könnten etwa 3,4 % der Todesfälle (von ca. 125.000 Menschen mit Herzinsuffizienz) vermieden werden. Somit sind unsere Ergebnisse für Österreich mit denen aus den USA vergleichbar, insbesondere, wenn man den Einfluss der Basisraten und der möglichen Schwankungsbreite der Effektgröße berücksichtigt (Abb. 2a und b). Parameter wie Hypotonie und Niereninsuffizienz als Behandlungsausschlusskriterium haben nur einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse.

Erwartungsgemäß zeigt die Sensitivitätsanalyse auch einen starken Einfluss der leitlinienkonformen Therapie im Szenario

rio 2 (Behandlungspotential unter derzeitigen Bedingungen). Leitlinienkonforme, pharmakologische Therapie bezieht sich auf „optimal treatment with an ACE-I, a beta-blocker and a MRA“. Leitlinienkonforme Behandlung war jedenfalls bis 2010 in Österreich deutlich < 50 % [6]: 76 % der Patienten, die wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden, erhielten ACEI/ARB verordnet, 68 % einen Betablocker und 47 % einen MRA. Die Therapieadhärenz, gemessen an den eingelösten Medikamentenverordnungen, war noch schlechter: 49 %, 40 % bzw. 16 %. Grundsätzlich geben diese Zahlen aber keine Auskunft, wie viele Patienten insgesamt die optimale Therapie erhielten. Nach Pözl [5] wiesen bis zu 34 % eine hohe Leitlinienentreue auf (nach dem „Guideline Adherence Indicator“, GAI). Die Verordnungszahlen sind ungefähr vergleichbar mit US-amerikanischen Zahlen aus dem niedergelassenen Bereich: 78 % der Patienten, die wegen Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden, erhielten ACEI/ARB verordnet, 86 % einen BB und 35 % einen MRA [14], Dosierungen unbekannt. Die gesamthaft angemessene Therapie („all-or-none care measure, defined as the proportion of patients who received each quality measure for which they met eligibility criteria“) betrug vor einer Intervention 24 % und danach bis zu 69 % auf der Praxis/Ordinationsebene.

Nach unserer Einschätzung hat der Anteil der Patienten mit leitlinienkonformer Therapie ein (niedriges) Plateau erreicht und wird spontan nicht wesentlich steigen. Die Sterblichkeit und Krankenhausaufnahmen ohne Sacubitril/Valsartan gehen trotzdem von der leitlinienkonformen Therapie aus. Möglicherweise sind daher die gesamte und kardiovaskuläre Sterblichkeit sowie die Anzahl der Krankenhausaufnahmen in Österreich höher. Wir haben auch nicht berücksichtigt, wie schnell die tatsächliche Umstellung auf Sacubitril/Valsartan erfolgen wird und vermuten, dass diese eher langsam vor sich geht. Zuerst würden voraussichtlich die stabilen Patienten umgestellt werden, neue Patienten erst nach einer Einstellung mit ACEI/ARB, BB und MRA. Die Behandlungsrate könnte nach 5 Jahren zwischen 15 und 50 % des Szenarios 2 „derzeitige Bedingungen“ liegen. Es könnte also sein, dass die Umstellung auf Sacubitril/Valsartan so langsam voranschreitet, dass ein Großteil des möglichen positiven Effekts auf die öffentliche Gesundheit fast zur Gänze verloren geht.

Es wäre wünschenswert, die Anzahl der leitlinienkonform therapierten Patienten durch gezielte Maßnahmen deutlich anzuheben. Unter solchen Maßnahmen wären wiederholte und gezielte Schulungen zu sehen, ganz besonders wäre ein flächendeckendes „Disease Management Programm“ (DMP) notwendig. Eine Steigerung der Leitlinienentreue auf bis zu 50 % und mehr wäre so möglich. Unter dieser Annahme könnten die vermiedenen Todesfälle fast verdoppelt werden.

■ Interessenkonflikte

MM: Beratungstätigkeit, Unterstützung für Kongressreisen von Novartis

DM: Beratungstätigkeit, Unterstützung für Kongressreisen, Vortragshonorare von Novartis, Vifor, Servier.

MH: Forschungsunterstützung, Honorare für Beratung und Vortragstätigkeit von Novartis, Unterstützung von Kongressreisen.

■ Fragen zum Text

- 1) Wie hoch ist der Anteil der Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction in Österreich?
- 2) Was ist die krankheitsmodifizierende medikamentöse Standardtherapie bei Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction?
- 3) Welche Therapie sollte eingesetzt werden, wenn Patienten trotz der oben genannten Standardtherapie weiterhin symptomatisch sind?
- 4) Welche Effekte sind durch die Therapie mit Sacubitril/Valsartan anstelle von ACE-Hemmern zu erwarten?
- 5) Wie groß ist der Anteil der Patienten, die in Österreich dzt. eine leitlinienkonforme Herzinsuffizienztherapie erhalten?

Antworten siehe Seite 215

Literatur:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, et al. Reviewers. 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 J Heart Fail 2016; 18: 891–975.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004.
3. [No Authors listed]. From The Medical Letter. Sacubitril/Valsartan (Entresto) for Heart Failure. JAMA 2015; 317: 722.
4. Fonarow GC, Hernandez AF, Solomon SD, Yancy CW. Potential Mortality Reduction With Optimal Implementation of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Therapy in Heart Failure. JAMA Cardiol 2016; 6: 714–7.
5. Pözl G, Pacher R, Altenberger J, Dornaus C, Ebner C, et al., stellvertretend für die Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz-Register (HIR-) Austria 2006–2009: Erfahrungen und Konsequenzen. J Kardiologie 2010; 17: 85–92.
6. Marzluft BA, Reichardt B, Neuhofer LM, Kogler B, Wolz M. Influence of drug adherence and medical care on heart failure outcome in the primary care setting in Austria. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015; 24: 722–30.
7. EMA. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Entresto. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf (zuletzt gesehen: 8.3.2017).
8. Statistik Austria, Zahlen aus 2015, http://www.statistik-austria.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/index.html (zuletzt gesehen: 8.3.2017).
9. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. Curr Cardiol Rev 2013; 9: 123–7.
10. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prütz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. Clin Res Cardiol 2015; 104: 688–96.
11. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. Circulation 2015; 131: 54–61.
12. Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, et al.; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: Treatment. Eur Heart J 2003; 24: 464–74.
13. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997; 350: 829–33.
14. Albert NM, Curtis AB, Stough WG, Gheorghiadu M, Heywood JT, et al. Improving evidence-based care for heart failure in outpatient cardiology practices: primary results of the Registry to Improve the Use of Evidence-Based Heart Failure Therapies in the Outpatient Setting (IMPROVE HF). Circulation 2010; 122: 585–96.
15. Pözl G, Altenberger J, Pacher R, Ebner CH, Wieser M, et al.; Austrian Working Group on Heart Failure. Dose matters! Optimisation of guideline adherence is associated with lower mortality in stable patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2014; 175: 83–9.
16. Leichtfried: „Ziel ist Null Verkehrstote in Österreich“. Die Presse, 30.5.2016. http://diepresse.com/home/innenpolitik/4998596/Leichtfried_Ziel-ist-Null-Verkehrstote-in-Oesterreich (zuletzt gesehen: 8.3.2017).
17. Bundesministerium für Inneres. Verkehrstote auf Österreichs Straßen nach Bundesländern. http://www.bmi.gv.at/cms/BMI_Verkehr/statistik/files/2017/Bundeslaender_3_Jahre_09_2017.pdf (zuletzt gesehen: 8.3.2017).
18. Bundesministerium für Frauen und Gesundheit. LKF Modell 2016. http://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Krankenanstalten/LKF_Modell_2016/Modell_2016 (zuletzt gesehen: 8.3.2016).
19. Der Rechnungshof. Zusammenarbeit Bund – Länder im Gesundheitswesen am Beispiel des AKH Wien. <http://www.rechnungshof.gv.at/berichte/ansicht/detail/zusammenarbeit-bund-laender-im-gesundheitswesen-am-beispiel-des-akh-wien-1.html> (zuletzt gesehen: 8.3.2017).
20. Chan YK, Tuttle C, Ball J, Teng TK, Ahamed Y, et al. Current and projected burden of heart failure in the Australian adult population: a substantive but still ill-defined major health issue. BMC Health Serv Res 2016; 16: 501.

Bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes*

DER KARDIOVASKULÄRE TOD HAT EINEN NEUEN GEGNER

Jardiance®
(Empagliflozin)



Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)



38%
**RRR FÜR
CV TOD^{1,2}**

Fachkurzinformation siehe Seite 253

1) Jardiance® Fachinformation, 2) Synjardy® Fachinformation

RRR: relative Risikoreduktion

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

† Prävention kardiovaskulärer Mortalität

AT/EMP /0317/00124b

NEU!
**ERWEITERTE
ZULASSUNG**

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

Positionspapier zum Einsatz des tragbaren Kardioverter-Defibrillators

D. Scherr¹, D. Mörtl², H. Keller³, C. Ebner⁴

für die Task-Force „Tragbarer Kardioverter-Defibrillator“ der Arbeitsgruppen Rhythmologie und Herzinsuffizienz der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

Kurzfassung: Der tragbare Kardioverter-Defibrillator (WCD) ist eine Behandlungsoption für Patienten mit temporär erhöhtem Risiko des plötzlichen Herztodes oder für Patienten mit einer ICD- (Implantierter Kardioverter Defibrillator-) Indikation, bei denen eine sofortige Implantation nicht möglich oder nicht sinnvoll ist. Dieses Positionspapier stellt Indikationen und Einsatz des WCD auf der Basis der derzeitigen Evidenz dar.

Schlüsselwörter: plötzlicher Herztod, Defibrillator, Arrhythmie, LifeVest®, ICD

Abstract: Wearable cardioverter-defibrillator – A Review. The wearable cardioverter-defibrillator (WCD) is a treatment option for patients at temporarily high risk for sudden cardiac death (SCD) or in whom implantation of a cardioverter

defibrillator (ICD) is temporarily not possible. This review summarizes the current evidence and serves as a position paper for indications and use of the WCD. *J Kardiol* 2017; 24 (9-10): 206–11.

Key words: sudden cardiac death, defibrillator, arrhythmia, LifeVest®, ICD

■ Einleitung

Diese Stellungnahme der Österreichischen Gesellschaft für Kardiologie (ÖKG) zum Einsatz des tragbaren Kardioverter-Defibrillators („Defibrillatorweste“, Wearable Cardioverter Defibrillator, WCD; LifeVest®, Zoll Medical, Pittsburg, USA) gibt den gegenwärtigen Erkenntnisstand zum WCD wieder und soll die Entscheidungsfindung im Hinblick auf den möglichen Einsatz des WCD erleichtern. Obwohl generelle Empfehlungen für den Einsatz des WCD und konkrete Empfehlungen für Patienten mit spezifischen Erkrankungen abgegeben werden, ersetzen diese Empfehlungen nicht die medizinische Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation und Bedürfnisse. Vor allem aufgrund des derzeitigen Fehlens prospektiv randomisierter Studienergebnisse zum WCD ist eine sorgfältige Abwägung von potentielltem Nutzen und möglichen diagnostischen und therapeutischen Alternativen zum WCD bei jedem einzelnen Patienten und bei jeder der angeführten medizinischen Indikationen erforderlich.

Die im vorliegenden Papier vorkommende Bezeichnung „Patienten“ wird geschlechtsneutral verwendet.

■ Hintergrund

Der plötzliche Herztod (Sudden Cardiac Death, SCD) stellt die häufigste Todesursache in der westlichen Welt dar und betrifft in Österreich ca. 15.000 Menschen/Jahr. Für viele kardiale Hochrisikopatienten ist der implantierbare Kardioverter-Defibrillator (ICD) eine etablierte Therapieform zum Schutz vor dem plötzlichen Herztod. Konkret gilt der ICD als wichtige Therapieoption zur Primärprävention des SCD bei Risikopa-

tienten (z. B. nach stattgehabtem Myokardinfarkt und hochgradig reduzierter linksventrikulärer Funktion, LVEF) und zur Sekundärprävention bei Patienten nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand und/oder nach maligner Arrhythmie [1, 2].

Dagegen besteht für Patienten mit (potentiell) nur temporär erhöhtem SCD-Risiko in der Regel keine Indikation zur ICD-Therapie, da erst andere Therapien zur Verminderung des SCD-Risikos ausgeschöpft werden sollten (z. B. koronare Revaskularisation, medikamentöse Herzinsuffizienztherapie und andere kausale Behandlungsansätze) [1]. Ob diese Therapien zu einer Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion und damit zu einer Verminderung des Arrhythmierisikos führen, kann meist erst nach einigen Wochen bis Monaten beurteilt werden. Daher sollen in dieser kritischen Phase Therapieoptionen, die die Möglichkeit eines temporären Schutzes vor dem SCD bieten, überlegt werden. Dasselbe gilt für Hochrisikopatienten, die auf eine ICD- (Re-)Implantation warten, bei denen diese jedoch aufgrund z. B. einer Infektion vorübergehend kontraindiziert ist, oder unter anderem auch für Patienten, welche auf der Warteliste für eine Herztransplantation stehen und die noch keinen ICD implantiert haben.

Für alle genannten Patientengruppen stellt in dieser kritischen Phase des erhöhten SCD-Risikos der WCD eine etablierte passagere Therapieoption dar. Das Gerät ist jedoch keine permanente Alternative oder gar Konkurrenz zum ICD!

Der WCD ist in der Lage, nach der Detektion ventrikulärer Tachyarrhythmien einen externen Schock zu applizieren, mit dem eine potentiell lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung (ventrikuläre Tachykardie [VT] oder Kammerflimmern [VF]) terminiert werden kann. Derzeit liegen für diese Therapieform zwar Registerdaten mit > 50.000 Patienten, jedoch noch keine prospektiv randomisierten Daten vor, sodass die vorliegende Stellungnahme ausschließlich aus diesen Registerdaten, insbesondere den Ergebnissen des Österreichischen WCD-Registers, des Deutschen WCD-Registers sowie des WEARIT-II-Registers abgeleitet wurde [3–5]. Dementsprechend sind sämtliche Empfehlungen dieses Positionspapiers mit einem *Level of Evidence C* versehen. Weiters wurden bei der Erstellung der Empfehlungen die Richtlinien der Deutschen Gesell-

Eingelangt am 11. Juli 2017; angenommen am 12. Juli 2017.

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ²Abteilung für Innere Medizin III, Universitätsklinikum St. Pölten; ³II. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien; und ⁴Abteilung Interne 2, Krankenhaus der Elisabethinen Linz

Korrespondenzadresse: Assoz.-Prof. PD Dr. Daniel Scherr, FESC, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: daniel.scherr@medunigraz.at

schaft für Kardiologie (DGK), der American Heart Association (AHA), sowie die rezenten Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) berücksichtigt [1, 2, 6, 7].

■ Funktionsweise

Der WCD ist ein externer automatischer Defibrillator, der ein kontinuierliches EKG-Monitoring erlaubt, das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien erkennt und diese durch gezielte Schockabgaben terminieren kann.

Der WCD (Abb. 1) ist gänzlich nicht-invasiv und besteht aus zwei Hauptkomponenten: einer Weste und einem Monitor. Die Weste beinhaltet einen Tragegurt sowie 2 großflächige Rückenelektroden und eine Brustelektrode, welche als gelfreisetzende Defibrillationselektroden fungieren. Weiters sind im Elektrodengürtel 4 Tantalumoxyd-Elektroden integriert, welche dem EKG-Monitoring dienen. Die Weste ist für einen Brustumfang von 66–144 cm ausgelegt. Die ca. 500 g schwere Defibrillator/Monitoreinheit beinhaltet das biphasische Defibrillationsmodul, einen digitalen Signalprozessor, ein Display und die Patientenreaktionsknöpfe, welche dem Patienten erlauben, bei bestehendem Bewusstsein die Therapieabgabe zu unterdrücken. Integriert ist weiters ein Lautsprecher für akustische Alarme und Sprachmitteilungen. Die automatische Detektion und damit letztlich auch die WCD-Schockabgabe sind abhängig von der programmierten Detektionsgrenze (120–250/min).

Bei der Erfüllung der Detektionskriterien folgen zunächst ein Vibrationsalarm, leise und laute akustische Signale und schließlich eine Sprachwarnung für den Patienten selbst und/oder für mögliche Anwesende. Die Alarmsequenz dauert ca. 30 sec, nach insgesamt 45–60 sec erfolgt die Schockabgabe. Diese kann bei Patienten, welche bei Bewusstsein sind, durch Drücken der Reaktionsknöpfe verhindert werden. Werden diese Knöpfe losgelassen oder nicht gedrückt, folgt ein biphasischer Schock mit max. 150 Joule (grundsätzlich sind 75–150 J programmierbar). Das Gerät erlaubt pro Event maximal 5 Schocks und weiters eine Speicherung und drahtlose Übermittlung von EKG-Daten (30 sec vor dem Schock bis 15 sec nach dem Schock) an das zugehörige Telemedizin-System, womit eine Beurteilung durch die behandelnden Ärzte möglich ist.

Der WCD verfügt über eine Schockfunktion. Die Beendigung einer ventrikulären Tachyarrhythmie mittels antitachykarder Stimulation oder eine antibradykarde Stimulation können vom WCD derzeit nicht geleistet werden. Zusätzlich kann das System aber auch wie ein tragbarer Event-Rekorder durch den Patienten aktiviert werden und so zur Dokumentation von Rhythmusstörungen unterhalb der programmierten Detektionsgrenze verwendet werden. Weiters gibt der WCD derzeit einen Bradykardialarm ab, ist aber wie erwähnt nicht in der Lage, antibradykard zu stimulieren. Eine Kontraindikation zum WCD stellt ein vorhandenes ausschließlich unipolar stimulierendes DDD-Schrittmachersystem dar, da es dabei zu Fehlwahrnehmungen der Schrittmacherstimulation kommen kann [8].

Eine Verschreibung des WCD setzt eine grundsätzliche Kenntnis der Indikationen sowie der Funktionsweise des WCD voraus. Da die Mehrzahl der WCD-Patienten in weiterer Folge einen ICD erhalten, ist es für den Verschreiber eines WCD Vor-



Abbildung 1: Der tragbare Kardioverter-Defibrillator (Wearable Cardioverter Defibrillator, WCD). © Zoll Medical. Abdruck mit freundlicher Genehmigung.

aussetzung, dass auch die Indikationsstellung zum ICD grundsätzlich selbst durchgeführt werden kann und die allfällige ICD-Versorgung des Patienten entweder direkt oder über Zuweisung an ein Zentrum organisiert wird. Im Zweifelsfall ist vor WCD-Indikationsstellung mit einem Zentrum Rücksprache zu halten, das ICD-Patienten regelmäßig versorgt. Das WCD verschreibende Zentrum sollte im WCD-Zeitraum für WCD-spezifische Fragen sowohl der Patienten als auch anderer Kollegen als Ansprechpartner zur Verfügung stehen.

■ Patienten- und Verschreibungsempfehlungen

Eine erfolgreiche Behandlung durch den WCD hängt entscheidend von einer gründlichen Einschulung des Patienten durch eine entsprechend geschulte und mit dem WCD vertraute Fachperson sowie danach von der Mitarbeit des Patienten ab. Nicht alle Patienten, bei denen der WCD eine Therapieoption darstellen könnte, werden für den WCD auch tatsächlich in Frage kommen, da eine entsprechende Patienten-Compliance erforderlich ist. Patienten sind durch den WCD eben nur vor dem SCD geschützt, wenn sie das Gerät auch tatsächlich tragen. Neben der Patienten-Compliance ist auch der exakte Sitz des Elektrodengürtels entscheidend.

Patienten sollen den WCD nach Indikationsstellung bis zur ICD-Implantation bzw. bis zur endgültigen Klärung des langfristigen SCD-Risikos möglichst ununterbrochen tragen. Die vorliegenden Daten aus den bisher größten publizierten internationalen Registern [3, 4] sowie die Daten des Österreich-Registers [5] weisen auf eine hohe Patienten-Compliance mit einer täglichen Tragedauer von ca. 21–23h hin, wobei die durchschnittliche Tragedauer pro Patient bei 48–59 Tagen liegt. Die hohe Compliance der Patienten, die sich in dieser hohen täglichen Tragedauer ausdrückt, besteht unabhängig von der Gesamttragedauer [5]. Die Patienten sollten nach

Tabelle 1: Einteilung der Empfehlungsklassen und deren Evidenzgrad im Positionspapier zum WCD. © D. Scherr.

Klasse I	Wird empfohlen/ist eindeutig indiziert	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieoption oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
Klasse II		Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
Klasse IIa	Unklare Datenlage, sollte erwogen werden, wahrscheinlich sinnvolles Vorgehen	Evidenz/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
Klasse IIb	Unklare Datenlage, kann erwogen werden	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenz/Meinungen belegt.
Klasse III	Wird nicht empfohlen	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieoption oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann.
Grad der Evidenz A	Dieser Empfehlung liegen Daten von mehreren randomisierten Studien oder Meta-Analysen zugrunde.	
Grad der Evidenz B	Dieser Empfehlung liegen Daten einer einzelnen randomisierten Studie oder von großen nicht-randomisierten Studien zugrunde.	
Grad der Evidenz C	Diese Empfehlung stützt sich auf eine Expertenmeinung oder auf klinische Studien, retrospektive Analysen und Register.	

Möglichkeit über das LifeVest®-Network mittels Telemonitoring überwacht werden.

Während in größeren Registern 2–3 % der Patienten innerhalb der medianen Tragedauer von ca. 2 Monaten einen adäquaten WCD-Schock aufgrund einer lebensbedrohlichen Arrhythmie erhalten und in kleineren Registern bzw. in Registern zu spezifischen Subpopulationen die adäquate Schockrate teilweise höher liegt (siehe Kapitel „Indikationen“), liegt die Rate an inappropriaten Schocktherapien bei 0,4–0,5 %. Am Ende der WCD-Therapiezeit werden 55 % der Patienten mit einem ICD versorgt, während bei ca. 35 % der Patienten eine ICD-Versorgung aufgrund einer erfolgten Verbesserung der LVEF nicht mehr erforderlich ist [3–5].

■ Indikationen

Konkrete Empfehlungen zum WCD, die sich aus diesem Positionspapier ergeben, sind im Text hervorgehoben. Diese Empfehlungen sind hinsichtlich Klasse und Evidenzgrad entsprechend einer allgemein gültigen Einteilung angeführt (Tab. 1).

Temporäre Explantation des ICD, sofern eine sofortige Reimplantation nicht möglich ist (z. B. bei Infektion) oder Verzögerung (z. B. bei Infektion) der ICD-Erstimplantation bei Hochrisikopatienten (Klasse IIa, Level of Evidence C)

Für Patienten, bei denen das ICD-Aggregat temporär explantiert werden muss (z. B. bei Infektion des ICD-Systems oder Sondendefekt mit verzögerter Revision) oder bei Hochrisikopatienten (z. B. sekundärprophylaktische ICD-Indikation), bei denen sich die Implantation des ICD z. B. infektionsbedingt verzögert, ist von einem unverändert hohen SCD-Risiko auszugehen. Daher erscheint eine durchgehende WCD-Überwachung dieser Patienten angezeigt. In solchen Fällen besteht durch den WCD die Möglichkeit, die oft mehrwöchigen Hospitalisierungszeiten zur Monitorüberwachung (z. B. bis zur Ausheilung des Infektes) drastisch zu verkürzen.

Im bisher größten WCD-Register von Wälschig et al. mit insgesamt > 6000 WCD-Patienten zeigte sich in der Subgruppe der

Patienten mit temporärer ICD-Explantation eine signifikant erhöhte WCD-Schockrate (Inzidenz 19/100 Patientenjahre) [4]. Ellenbogen et al. publizierten die Ergebnisse von 8058 Patienten, die aufgrund einer temporären ICD-Explantation mit einem WCD versorgt wurden und diesen im Durchschnitt 50 (24–83) Tage trugen. Immerhin wurden 4 % aller Patienten aufgrund einer malignen Arrhythmie erfolgreich mit dem WCD behandelt, wobei 2,3 % aller Patienten diese erfolgreiche WCD-Therapie in den ersten 3 Wochen nach Explantation erfuhren. Ein ICD wurde bei 80 % der Patienten reimplantiert [9]. In einer Kosten-effizienz-Analyse erschien die WCD-Versorgung dieser Patienten einer prolongierten Hospitalisierung überlegen [10].

Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation, welche nicht mit einem ICD versorgt sind (Klasse IIa, Level of Evidence C)

Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation haben ein erhöhtes Risiko eines SCD-Ereignisses [11] und sind in Österreich im ambulanten Setting meist mit einem ICD versorgt. Rezente kleinere Studien haben den Einsatz des WCD in dieser Patientenpopulation untersucht und über einen WCD-Zeitraum von 4–5 Monaten eine WCD-Schockrate aufgrund maligner Arrhythmien von 6–9 % berichtet [11]. Nach der Stellungnahme der „International Society for Heart and Lung Transplantation“ besteht sogar eine Klasse-I-Indikation zum WCD bei dieser Indikation [12].

Patienten mit akuter Myokarditis und höhergradig eingeschränkter LVEF und/oder maligner Arrhythmie (Klasse IIa, Level of Evidence C)

Die rezenten ESC-Guidelines empfehlen den Einsatz des WCD bei Patienten mit akuter Myokarditis mit höhergradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und/oder elektrischer Instabilität (Klasse IIa C) [1]. Dieser Empfehlung schließt sich die Task Force WCD der ÖKG in diesem Positionspapier an.

Kohortenstudien konnten das hohe SCD-Risiko bei Patienten mit schwerer akuter Myokarditis zeigen [13]. Bei z. B. biopsisch gesicherter inflammatorischer CMP kann die immunsuppressive Therapiedauer bis zu 6 Monate betragen [14]. Der WCD ermöglicht den Schutz des Patienten bis zur definitiven Diagno-

sestellung und einer parallel dazu begonnen medikamentösen Behandlungsphase. Im Rahmen des österreichischen WCD-Registers wurden 45 Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und/oder elektrischer Instabilität im Rahmen der Myokarditis mit einem WCD versorgt. Davon erhielten aufgrund der im Beobachtungszeitraum verbesserten linksventrikulären Funktion konsekutiv nur 22 % einen ICD [5].

Patientinnen mit Schwangerschaftskardiomyopathie und höhergradig eingeschränkter LVEF und/oder maligner Arrhythmie (Klasse IIa, Level of Evidence C)

Die Schwangerschaftskardiomyopathie stellt eine seltene, potentiell reversible Form der Kardiomyopathie dar, die mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion und einer entsprechend erhöhten Mortalität in der peripartalen und postpartalen Phase (ca. 1 Monat vor und 6 Monate nach Entbindung) einhergehen kann [2]. Somit besteht hier die Möglichkeit, in Fällen mit Rückbildung der Kardiomyopathie durch Überbrückung der vulnerablen peri- und postpartalen Phase mit einem WCD den Anteil an dauerhaften ICD-Implantationen zu reduzieren bzw. SCD-Ereignisse potentiell zu verhindern.

Duncker et al. beschrieben die bisher eindrucksvollste Fallserie zu dieser WCD-Indikation: 49 Patientinnen mit Schwangerschaftskardiomyopathie und einer $EF \leq 35\%$ wurden mit einem WCD versorgt. Über eine Tragedauer von 120 ± 106 Tagen traten bei 12 % der Patientinnen maligne Arrhythmien auf, wobei sich der WCD als hoch effektiv erwies [15].

Patienten mit sonstiger möglicher ICD-Indikation (z. B. genetisch bedingte Kanalerkrankung) bei noch nicht abgeschlossener Diagnostik bzw. noch nicht abgeschlossener ICD-Evaluierung (Klasse IIb, Level of Evidence C)

In Einzelfällen einer möglichen primär- oder sekundärprophylaktischen ICD-Indikation kann eine WCD-Versorgung indiziert sein, um die Phase einer prolongierten Risikostratifizierung zu überbrücken (z. B. bei anstehender molekularer Diagnostik, kardialer Magnetresonanztomographie etc.). Mögliche Indikationen stellen v. a. Patienten mit einer ARVD, einem Brugada-Syndrom oder anderen genetisch-kardialen Erkrankungen dar. Rao et al. beschrieben eine Kohorte von 119 Patienten mit genetischen kardialen Erkrankungen, die in dieser Frühphase der Erkrankung mit einem WCD versorgt wurden [16]. Als mögliche Indikation sind in dieser Kategorie auch Patienten nach VT-Ablation mit nur gering eingeschränkter linksventrikulärer Funktion zu nennen, die in der Phase nach präsumtiv erfolgreicher VT-Ablation überwacht werden können, wobei es zu dieser letztgenannten möglichen Indikation keine publizierten Daten gibt und insbesondere bei dieser Indikation nur im sorgfältig überlegten Einzelfall der WCD eine Option darstellt.

Erstdiagnose einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie mit potentieller Besserung der linksventrikulären Funktion unter medikamentöser Therapie (Klasse IIb, Level of Evidence C)

In der DEFINITE-Studie zur ICD-Implantation wurden Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie ($EF \leq 35\%$) und dem Vorliegen einer nicht anhaltenden ventrikulären Tachykardie im Langzeit-EKG eingeschlossen. Nach einem

mittleren Nachverfolgungszeitraum von 29 Monaten fand sich kein statistisch signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen der ICD- und der Kontrollgruppe. In DEFINITE wurde jedoch auch gezeigt, dass die Mortalität innerhalb der ersten 3 Monate nach Erstdiagnose einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie besonders hoch ist [17].

Dennoch kann eine WCD-Versorgung von Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und einer $LVEF \leq 35\%$ in den ersten 3 Monaten nach Diagnosestellung bzw. in der Phase der medikamentösen neurohumoralen Therapieeinleitung aus unserer Sicht nicht generell für alle Patienten empfohlen werden, kann aber bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und einer $EF \leq 35\%$, bei denen ein besonders hohes SCD-Risiko vermutet wird, im Einzelfall überlegt werden.

Einerseits liegen die beobachteten SCD-Ereignisraten in WCD-Registerstudien in diesem Patientenkollektiv bei max. 1 % [3, 8], andererseits haben einzelne kleinere Registerstudien in einem WCD-Beobachtungszeitraum von 51 Tagen Ereignisraten (appropriate WCD-Schocks aufgrund maligner ventrikulärer Arrhythmien) von z. B. 5,5 % berichtet [19]. Ein interessanter Therapieansatz wurde in der PROLONG-Studie erfolgreich untersucht: Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie und einer $EF \leq 35\%$ erhielten nach 3 Therapiemonaten bei konsekutiver Besserung der EF auf 30–35 % oder um $> 5\%$ gegenüber dem Ausgangsbefund oder bei noch immer nicht optimierter medikamentöser Therapie weiterhin den WCD und nicht eine sofortige (prinzipiell indizierte) ICD-Implantation. Nach weiterer WCD-gesicherter medikamentöser Therapiezeit von 3 Monaten benötigten nur 58/88 Patienten eine ICD, da sich bei einem relevanten Anteil der Patienten die EF in diesem verlängerten Beobachtungszeitraum auf $> 35\%$ verbessert hatte [20].

Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, $LVEF < 35\%$ und mit KHK in den ersten 40 Tagen nach Myokardinfarkt oder in den ersten 90 Tagen nach stattgehabter Revaskularisierung durch PCI oder aortokoronarem Bypass (Klasse IIb, Level of Evidence C)

Etwa 15 % aller Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigen zum Zeitpunkt der Revaskularisierung eine linksventrikuläre Funktion $\leq 35\%$. Das Risiko, am SCD zu versterben, ist bei diesen Patienten in den ersten Wochen nach dem Myokardinfarkt signifikant erhöht. In der VALIANT-Studie erlitten 2,3 % aller Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt und einer $EF < 30\%$ im ersten Monat eine maligne Arrhythmie [21]. Bei vielen Patienten erholt sich im Verlauf der ersten Wochen nach Myokardinfarkt die linksventrikuläre Funktion, sodass eine konsekutive ICD-Implantation nicht erforderlich ist. Umgekehrt ist eine ICD-Implantation in der Frühphase nach Myokardinfarkt mit keiner Prognoseverbesserung verbunden [22]. Da Patienten mit $EF \leq 35\%$ frühestens 40 Tage nach einem Myokardinfarkt einen ICD erhalten sollten, andererseits 3 Monate nach Myokardinfarkt (und der verpflichtenden Optimierung der medikamentösen Therapie) eine Re-Evaluation der LVEF erfolgen sollte, ist der WCD in dieser Phase potentiell eine Therapieoption [1].

Die derzeit laufende prospektive randomisierte VEST-Studie (VEST/PREDICTS, ClinicalTrials.gov identifier:

NCT00628966) untersucht den Einsatz des WCD in diesem Patientenkollektiv, wobei mit den Ergebnissen 2018 zu rechnen ist und die Ergebnisse diese potentielle Indikation entscheidend beeinflussen werden.

Solange die Ergebnisse der VEST-Studie noch nicht vorliegen, kann aber bei Patienten mit reduzierter LVEF $\leq 35\%$ innerhalb von 40 Tagen nach frischem Myokardinfarkt eine WCD-Versorgung nicht generell empfohlen, sondern nur mit einem Empfehlungsgrad IIb versehen werden. Der Einsatz des WCD ist auf der Basis der derzeit verfügbaren Evidenz nach Meinung der Task Force bei diesen Patienten in der Frühphase nach Myokardinfarkt bei einer EF $\leq 35\%$ im Einzelfall eine Therapieoption. Die ESC-Guidelines 2015 zur Prävention des SCD empfehlen den Einsatz des WCD in diesem Patientenkollektiv ebenfalls mit einer IIb-Empfehlung für ausgewählte Patienten nach Myokardinfarkt (Patienten mit bereits vor dem Myokardinfarkt bestehender schwerer LV-Dysfunktion, Patienten mit LVEF $\leq 35\%$ und inkompletter Revaskularisation der *Culprit lesion(s)*, sowie Patienten mit malignen Arrhythmien > 48 h nach dem Myokardinfarkt), wobei die Einschränkung auf diese Subgruppen ebenfalls nicht durch solide Evidenz untermauert wird [1].

Bei Patienten nach Myokardinfarkt mit einer EF $\leq 35\%$ berichteten Epstein et al. in einem Kollektiv von ca. 8000 Patienten eine WCD-Ereignisrate von 1,6 % innerhalb der ersten 3 Monate nach Myokardinfarkt [23]. Sanders et al. konnten zum WCD-Einsatz bei Patienten nach Myokardinfarkt zeigen, dass diese Therapieform kosteneffizient ist [24].

Dieselben Überlegungen und letztlich ebenfalls eine IIb-Empfehlung gilt für den Einsatz des WCD bei Patienten mit reduzierter LVEF nach koronarer Revaskularisation, die in den ersten 3 Monaten nach PCI oder Bypass-OP zwar ein erhöhtes SCD-Risiko haben, eine ICD-Implantation aber erst nach 3 Monaten erfolgen sollte [1].

Für den Einsatz eines WCD in der frühen Phase nach Revaskularisation und einer EF $\leq 35\%$ gibt es derzeit jedoch keine ausreichende prospektive Evidenz für eine generelle Empfehlung, sodass der WCD in dieser Indikation ebenfalls im Einzelfall eine Therapieoption ist.

Einzelne Registerstudien berichteten in einem WCD-Beobachtungszeitraum von 61–90 Tagen Ereignisraten (appropriate WCD-Schocks aufgrund maligner ventrikulärer Arrhythmien) von 1,2–3 % [3, 18]. Eine weitere Arbeit verglich 809 Patienten mit EF $< 35\%$ und WCD nach Revaskularisation (PCI oder ACVB) mit vergleichbaren Patienten aus einem amerikanischen Register („matched cohort“, 4149 Patienten) und stellt eine signifikante absolute Risikoreduktion durch den Einsatz des WCD in der frühen Postrevaskularisationsphase (90 Tage) fest [25]. Die absolute Mortalität mit bzw. ohne Einsatz des WCD betrug nach ACVB 3 % gegenüber 7 % und nach PCI/Stent 2 % gegenüber 10 %. Aufgrund der Limitationen einer Matched-cohort-Analyse im Vergleich zu einer randomisierten Studie kann zum derzeitigen Zeitpunkt hieraus keine generelle Therapieindikation abgeleitet werden, obwohl die Ergebnisse für die Verwendung eines WCD sprechen.

Patienten mit ICD-Indikation und Vorliegen einer terminalen nicht-kardialen Erkrankung mit Lebenserwartung < 1 Jahr (Klasse III, Level of Evidence C)

In Anlehnung an rezente Guidelines, die für die Indikationsstellung zur ICD-Therapie eine minimale Lebenserwartung bei Vorliegen nicht-kardialer Erkrankungen empfehlen, erscheint auch eine Indikationsstellung zum WCD bei Vorliegen einer terminalen Erkrankung mit einer Lebenserwartung < 1 Jahr als nicht zielführend, von begründeten Einzelfällen abgesehen [1, 6].

Patienten, die aus persönlichen Gründen eine ICD-Implantation ablehnen (Klasse III, Level of Evidence C)

Wenn ein Patient eine ICD-Implantation aus prinzipiellen persönlichen Gründen (z. B. ethischen oder religiösen Gründen) trotz eingehender Aufklärung ablehnt, erscheint auch eine WCD-Versorgung nicht sinnvoll [1].

■ Interessenkonflikt

D. Scherr: Vortragshonorar, Zoll Medical.

D. Mörtl, H. Keller, C. Ebner: kein Interessenkonflikt

Literatur:

- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace* 2015; 17: 1601–87.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, 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). *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891–975.
- Kutyifa V, Moss AJ, Klein H, Biton Y, McNitt S, et al. Use of the Wearable Cardioverter Defibrillator in High-Risk Cardiac Patients: Data From the Prospective Registry of Patients Using the Wearable Cardioverter Defibrillator (WEARIT-II Registry). *Circulation* 2015; 132: 1613–9.
- Wälsnig NK, Gunther M, Quick S, Pfluecke C, Rottstadt F, et al. Experience with the wearable cardioverter-defibrillator in patients at high risk for sudden cardiac death. *Circulation* 2016; 134: 635–43.
- Odeneg T, Ebner C, Mörtl D, Keller H, Dirnig A, et al. Indications for and outcome in patients with the wearable cardioverter defibrillator (WCD) - results of the Austrian WCD registry. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128: S229.
- Piccini JP, Allen LA, Kudenchuk PJ, Page RL, Patel MR, Turakhia MP. Wearable Cardioverter-Defibrillator Therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death - A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 1715–27.
- Schwab JO, Bänsch D, Israel C, Novak B. Stellungnahme zum Einsatz des tragbaren Cardioverter/Defibrillators. *Kardiologie* 2015; 9: 165–70.
- Schmitt J, Abaci G, Johnson V, Erkapic D, Gemein C, et al. Safety of the Wearable Cardioverter Defibrillator (WCD) in Patients with Implanted Pacemakers. *PACE* 2017; 40: 271–7.
- Ellenbogen KA, Koneru JN, Sharma PS, Deshpande S, Wan C, Szymkiewicz SJ. Benefit of the Wearable Cardioverter-Defibrillator in Protecting Patients After Implantable Cardioverter Defibrillator Explant. *JACC EP* 2017; 3: 243–50.
- Healy CA, Carillo RG. Wearable cardioverter-defibrillator for prevention of sudden cardiac death after infected implantable cardioverter-defibrillator removal: A cost-effectiveness evaluation. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1565–73.
- Klein HU, Meltendorf U, Reek S, et al. Bridging a temporary high risk of sudden arrhythmic death. Experience with the wearable cardioverter defibrillator (WCD). *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 353–67.
- Da Rosa MR, Sapp JL, Howlett JG, et al. Implantable cardioverter-defibrillator implantation as a bridge to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 1336–9.
- Kindermann I, Kindermann M, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118: 639–48.
- Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009; 30: 1995–2002.
- Duncker D, et al. Risk for life-threatening arrhythmia in newly diagnosed peripartum cardiomyopathy with low ejection fraction: a German multi-centre analysis. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 582–9.
- Rao M, Goldenberg I, Moss AJ, Klein H, Huang DT, et al. Wearable defibrillator in congenital structural heart disease and inherited arrhythmias. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1632–8.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151–8.
- Singh M, Alluri K, Voigt A, Wang N, Jain S, Mendenhall G, et al. Utility of the wearable cardioverter-defibrillator for patients with newly diagnosed non-ischemic cardiomyopathy? *Circulation* 2014; 66: 2607–13.
- Salehi N, et al. The Wearable Cardioverter Defibrillator in Nonischemic Cardiomyopathy: A US National Database Analysis. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1247.

20. Duncker D, et al. Avoiding Untimely Implantable Cardioverter/Defibrillator Implantation by Intensified Heart Failure Therapy Optimization Supported by the Wearable Cardioverter/Defibrillator - The PROLONG Study. J Am Heart Assoc 2017; [E-pub ahead of print].

21. Pouleur AC, Barkoudah E, Uno H, Skali H, Finn PV, et al.; VALIANT Investigators. Pathogenesis of sudden unexpected death in a clinical trial of patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. Circulation 2010; 122: 597–602.

22. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, et al.; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351: 2481–8.

23. Epstein AE, Abraham WT, Bianco NR, Kern KB, Mirro M, et al. Wearable cardioverter-defibrillator use in patients perceived to be at high risk early postmyocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 2000–7.

24. Sanders GD, Owens DK, Hlatky MA. Potential cost-effectiveness of wearable cardioverter-defibrillator early post myocardial infarction. Innov Cardiac Rhythm Manag 2015; 6: 1929–40.

25. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, Blackstone EH, Ellis SG, et al. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013; 6: 117–28.

Anhang

Empfehlungen zum Einsatz des tragbaren Kardioverter Defibrillators (mit Empfehlungsklasse und Level of Evidence) der Task-Force „Tragbarer Kardioverter Defibrillator“ der Arbeitsgruppen Rhythmologie und Herzinsuffizienz der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

Temporäre Explantation des ICD, sofern eine sofortige Reimplantation nicht möglich ist (z. B. bei Infektion) oder Verzögerung (z. B. bei Infektion) der ICD-Erstimplantation bei Hochrisikopatienten **Ila C**

Patienten auf der Warteliste zur Herztransplantation, welche nicht mit einem ICD versorgt sind **Ila C**

Patienten mit akuter Myokarditis und höhergradig eingeschränkter LVEF und/oder maligner Arrhythmie **Ila C**

Patientinnen mit Schwangerschaftskardiomyopathie und höhergradig eingeschränkter LVEF und/oder maligner Arrhythmie **Ila C**

Patienten mit sonstiger möglicher ICD-Indikation (z. B. genetisch bedingte Kanalerkrankung) bei noch nicht abgeschlossener Diagnostik bzw. noch nicht abgeschlossener ICD-Evaluierung **Ilb C**

Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie, LVEF < 35 % und mit KHK in den ersten 40 Tagen nach Myokardinfarkt oder in den ersten 90 Tagen nach stattgehabter Revaskularisierung durch PCI oder aortokoronarem Bypass **Ilb C**

Erstdiagnose einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie (LVEF < 35 %) mit potentieller Besserung der linksventrikulären Funktion unter medikamentöser Therapie **Ilb C**

Patienten mit ICD-Indikation und Vorliegen einer terminalen nicht-kardialen Erkrankung mit Lebenserwartung < 1 Jahr **III C**

Patienten, die aus persönlichen Gründen eine ICD-Implantation ablehnen **III C**



Victoza® – Der einzige GLP-1 RA, der nachweislich kardiovaskuläre Ereignisse verhindert^{1,2,3}

Neu!



Verhinderung von CV-Ereignissen^{1,2}



Unübertroffene HbA_{1c}-Senkung⁴⁻¹⁰



Überlegene Gewichtsreduktion⁴⁻¹⁰



Nützen Sie die Vorteile des meistverschriebenen GLP-1 RA für Ihre Patienten¹¹

1. Victoza® Fachinformation Stand 7/2017. 2. Marso SP et al. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322. 3. Trujillo JM et al. Diabetes Technol Ther. 2016;18(12):749-758; AstraZeneca; May 23, 2017. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/bydureon-exscl-trial-meets-primary-safety-objective-in-type-2-diabetes-patients-at-wide-range-of-cardiovascular-risk-23052017.html>. Accessed May 24, 2017; Pfeffer MA et al. N Engl J Med 2015;373:2247-57. 4. Pratley R et al. Int J Clin Pract. 2011;65(4):397-407. 5. Nauck M et al. Diabetes Care. 2016;39(9):1501-1509. 6. Buse JB et al. Lancet. 2013;381(9861):117-124. 7. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):289-297. 8. Buse JB et al. Lancet. 2009;374(9683):39-47. 9. Dungan KM et al. Lancet. 2014;384(9951):1349-1357. 10. Pratley RE et al. Lancet. 2010;375(9724):1447-1456. 11. Interne Kalkulation auf Basis von IMS MIDAS Datenbank April 2017.

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. * Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet: - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist, - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Glucagon like Peptid 1 (GLP 1) Rezeptoragonisten. ATC-Code: A10BJ02. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 07/2017. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0. Victoza® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 2017© Novo Nordisk Austria. AT/LR/0817/0063

Complexity of the Patients' Perspective of Living with Atrial Fibrillation

V. Høgh¹, S. Riahi^{1, 2}, C. Delmar²⁻⁵

Kurzfassung: Patientenperspektive bei Vorhofflimmern. Die Perspektive von Patienten ist naturgemäß komplex. Aus diesem Grund erfordert die Untersuchung der Perspektive von Patienten mit Vorhofflimmern, die entscheidend für die Lebensqualität der Betroffenen ist, komplexe Forschungsprozesse.

Das vorliegende Manuskript verwendet qualitative und quantitative Datenquellen, um die Komplexität der Perspektive von Patienten mit Vorhofflimmern zu beschreiben. Es wird hier, bezogen auf ein Patientenjahr mit Vorhofflimmern, dargestellt, wie Scores aus Fragebögen, Scores aus qualitativen Daten aus dem täglichen Leben der Patienten sowie ihrem Familien- und Berufsleben unterstützen können. Diese Synergie wird eindrucksvoll anhand des aufbereiteten Fallbeispiels aufgezeigt. Daten aus Beobachtungen, aus der schwierigen Aufgabe, diverse Körperreaktionen dem Problem Vorhofflimmern zuzuordnen, sowie aus Scores von selbst beantworteten krankheitsspezifischen Fragebögen tragen dazu bei, Informationen darüber zu gewinnen, wie Patienten Einschränkungen bei den täglichen

Aktivitäten besser erkennen können, wie auch Einschränkungen, die durch die Symptome des Vorhofflimmerns erklärbar sind. Bedingt durch die Tatsache, dass Verbindungen und Kommunikation quer durch die verschiedenen Sektoren des Gesundheitssystems fehlen, steigt die Herausforderung für die nötige Unterstützung von Patienten mit Vorhofflimmern ständig.

Schlüsselwörter: Perspektive, Patient, Vorhofflimmern, Lebensqualität, Gesundheit, Verlaufsbeobachtung

Abstract: The patients' perspective is by nature complex. Investigating the patients' perspective, which is important for the quality of care for patients living with atrial fibrillation, therefore calls for complex research processes.

This article aims to illuminate the complexity of the patients' perspective of living with atrial fibrillation by combining qualitative and quantitative data sources and methods.

Related to a one-year patient journey of living with paroxysmal atrial fibrillation it is here illus-

trated how scores from questionnaires can be explored by supporting the scores with qualitative data on information related to the context of the patient's daily life, family life and work life.

The example provided in the article illustrates how the qualitative and quantitative information work as a synergy. Together, information gained from participant observations, on the challenge of recognizing bodily reactions related to AF, and scores from the self-administered disease specific questionnaire can contribute to enrich the details of information on how patients recognise their limitation in daily activity more than relating their limitation to symptoms on AF. Due to lack of connection and communication across organisational sectors in the healthcare system, the challenge of gaining the needed support for at patient living with AF, is further increased. **J Kardiol 2017; 24 (9–10): 212–5.**

Keywords: perspective, patient, atrial fibrillation, lived experience, health status, patient journey

■ Background

Atrial Fibrillation (AF) is a significant and serious health burden associated with an increased risk of stroke and other co-morbidities. With predictions of an expected expanding population of patients, AF is considered an epidemic [1, 2]. In clinical practice, patients with AF might be considered to be non-complex and easy patients when compared to patients living with other serious and immediate life threatening conditions. This may be one of the reasons for patients with AF reporting they are neglected and left alone with their doubts and questions, thereby experiencing marginalisation of their concerns [3–6]. As the patients are alone in experiencing their whole journey, quality of care relies not only on knowledge on AF, but also information on the patient's perspective of living with the disease [7]. The patients' perspective involves concepts as quality of life, self-reported health, and lived experience, and is therefore complex in nature [8]. This complexity is further increased with the population of patients with AF being heterogeneous in relation to age, gender, co-morbidities, and symptom burden [7, 9]. Patient reported outcomes are popular and widely applied for assessing the pa-

tient's perspective. But, the interpretation of results from the variety of assessment tools used can be a challenge [7]. The challenge related to interpretation of results and difficulties in comparing study populations are documented by reports as major methodological weaknesses in terms of low sample size, short-term follow-up, and use of non-validated assessment tools [10–12].

A holistic view on humans, understood as “humans are like all others, like some others, and like no other” is important when considering the patients' perspective. Humans are like all others, because all humans are in the world with their lived bodies. All human beings thereby contain universal biological components and patterns of existence [8, 13–15]. Humans share typical human patterns in specific life situations of living with a disease, as AF. Some patients receive the same treatment, have the same co-morbid conditions and symptoms, and live a daily life with AF. Therefore, humans are like some others. Nevertheless, despite typical human and biological patterns in the specific human's situation, a human's subjective lived experience will never reoccur in the exact same form, even for the same human being. The human uniqueness therefore implies that humans are like no others. The patients' perspective illustrated here is therefore complex and demands the use of a holistic view. Access to the patients' perspective therefore requires complex research processes. Based on experiences gained undertaking a research project on the patients' perspective of living with AF [8], the aim of this article is to exemplify the benefits of combining both qualitative and quantitative data and methods in order to understand the complexity of the patients' perspective of living with AF.

Received and accepted: May 22, 2017

From the ¹Aalborg Atrial Fibrillation Study Group, Department of Cardiology; the ²Faculty of Health Science, Aalborg University, Aalborg; the ³Institute of Public Health, Department of Nursing Science, Health Faculty, Aarhus University, Aarhus, Denmark; the ⁴Department of Health and Care Science, Arctic University of Norway, Tromsø; and the ⁵University College Diakonova, Oslo, Norway

Correspondence: Vibeke Høgh, RN, PhD, Post Doc, Aalborg Atrial Fibrillation Study Group, Department of Cardiology, Aalborg University Hospital, Sønder Skovvej 15, 9000 Aalborg, Denmark; e-mail: vih@rn.dk

Aim

To illuminate the complexity of the patients' perspective of living with AF by combining qualitative and quantitative data sources and methods.

Method

This article is based on an already published research project [8], designed as a case study [16] and with data sources, published in three separate papers [17–19]. The paper published in 2014, illustrates how the concept of quality of life appears to be taken for granted in the context of patients living with AF [18]. Based on a text analysis of 53 scientific research papers, we emphasised the need for defining and providing arguments when applying the concept of quality of life for a scientific purpose. The cross sectional study using data reporting health status from 42,598 individuals in the Danish Diet, Cancer, and Health cohort, illustrated how physical components of health status is lower when being diagnosed with AF and/or atrial flutter for both men and women, when comparing with participants without the diagnosis [17]. In contrast, we found no systematically significant difference on mental components of health status between the two groups. Based on these results questions remained in relation to: why and how the physical components of health status were affected by AF and how to explain the unexpected results of no systematic difference for mental components score of health status between the two groups. Therefore, we designed a study to illuminate how AF can impact on a person's daily life, family life and work life at an individual level [19]. One of the researchers followed a 55-year-old man in his one-year patient journey after being diagnosed with paroxysmal AF. The patient will be referred to as 'he' and the researcher as 'she' in the following.

The researcher followed the patient during his five outpatient visits, two radio frequency ablations in the hospital, and 38 visits in general practice for check-ups on International Normalised Ratio (INR) related to his anticoagulant treatment. Accordingly, the researcher conducted several home visits where she also talked to his wife and son. Approximately six months into the study, the researcher also gained access to visit him at his work. Data sources for the study consisted of: Participant observa-

tions; Generic and disease-specific self-administered questionnaires – Short Form 36 [20], Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-life – AFEQT [21], and AF-QOL-18 [22, 23]; Letters received from hospital; his medical records both from the hospital and from general practice. The patient filled in the three questionnaires five times during the one-year journey. Qualitative data were analysed inspired by a phenomenological inspired approach of meaning condensation [24, 25]. The results from questionnaires underwent inspection for exceptional patterns. Narrative weaving – a technique developed within mixed methods [26] – was used in order to integrate quantitative and qualitative data sources.

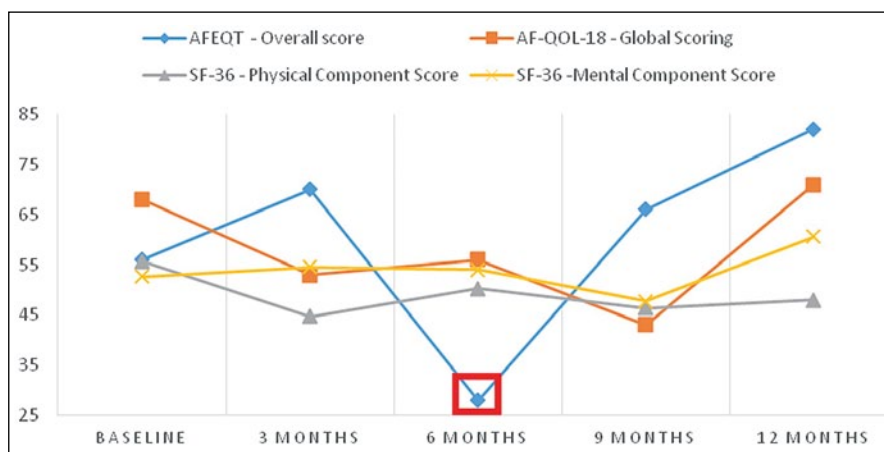


Figure 1. Display overall scores from AFEQT, global score from AF-QOL, physical component and mental component scores (PCS and MCS) from SF-36v2. Time on the x-axis and score on the y-axis. All scales range from 0–100, with a score of 100 being the best. © V. Høgh

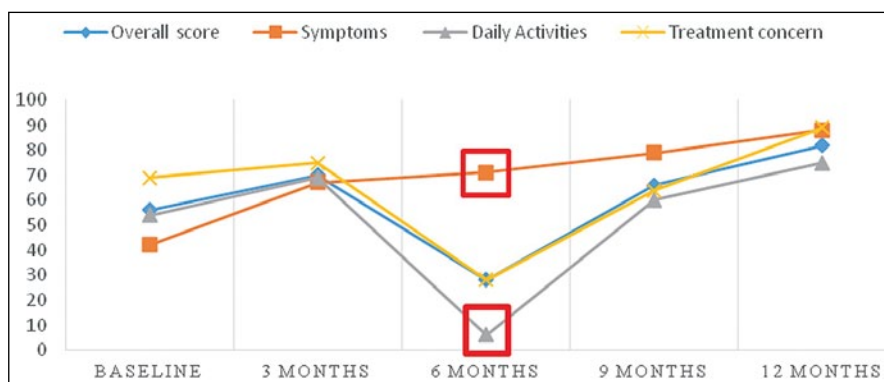


Figure 2. Display scores from subscales of AFEQT at five point in time of the one-year patient journey. Time on the x-axis and score on the y-axis. All scales range from 0–100, with a score of 100 being the best. © V. Høgh



Figure 3. Display scores from subscales of AF-QOL at five point in time of the one-year patient journey. Time on the x-axis and score on the y-axis. All scales range from 0–100, with a score of 100 being the best. © V. Høgh

■ Results

Illustrating the impact on the patient's daily life, family life and work life, the results from the qualitative analysis revealed four central themes: 'balancing responsibility', 'navigating the system', 'adjusting to the situation' and 'recognizing bodily reactions'. Lack of communication between sectors (hospital and general practice) left the patient alone with the responsibility for his journey, which increased his challenge of navigating the healthcare system. Adjusting to life with the condition of AF happened over time. Lack of acknowledgement of his own perspective on the situation when going to the general practitioner complaining on not being able to run and bike, resulted in blaming himself for showing up. Moreover, it was difficult for him to link his body's reactions to symptoms from AF. Further descriptions of the four central themes are provided in the published paper [19]. The results from the three questionnaires are displayed graphically in Figure 1. Specific results from the subscale scores from AFEQT and AF-QOL are displayed graphically in Figure 2 and Figure 3, respectively. The benefits of combining both qualitative and quantitative data sources are illustrated in the following examples.

Presentation of a Central Theme from the Qualitative Data Analysis

The central theme of 'Recognizing bodily reactions' illustrates the challenge for a patient to pose experience and knowledge to point on his body's reactions and symptoms due to AF. Despite gradually adjusting to life with AF, it was troublesome for the patient to recognize his own body's reactions. He just felt tired, but was it because of his AF, his 10-kilo weight gain or the flu? He found it hard to tell. He realised that he could use his sports watch with a basic heart-rate monitor to get an idea, but he was still in doubt. The expectation from healthcare professionals about knowing when and how to react in case of a new event of AF combined with the lack of connection and communication between sectors and the healthcare professionals in the hospital and in general practice increased the challenge of recognizing his bodily reactions.

Presentation of Exceptional Patterns from Questionnaires

Looking at the score results from the questionnaires displayed in Figure 1, it can be seen that across the one year three of the summary scores AF-QOL, SF-36 MCS and SF-36 PCS, did not have much of exceptional variation. In contrast, the overall score for AFEQT at six months is interesting. As displayed in Figure 2, the specific subscale scores for AFEQT reporting 'Daily Activities' are responsible for this low overall score at the stage of six months in the study and not the scale expressing 'Symptoms' as would have been expected to capture his physical limitation due to AF. As displayed in Figure 3, the patient's physical limitation was not captured from the AF-QOL. In contrast to the results from AFEQT, the scores in the subscale for 'Physical dimension' in AF-QOL were surprisingly high and progressed throughout the study.

■ Discussion

The issue of capturing the limitation in physical activity due to AF in the subscale of 'Daily Activities' instead of the subscale

of 'Symptoms' is in line with the central theme of 'Recognizing Bodily Reactions'. From the qualitative data, we know that the first ablation was conducted two months after entering the study. At six months, the patient was awaiting his second ablation. Between his first and second ablation the struggles with running and biking were worse than ever before. We also know from his medical journal, that the patient developed both AF and atrial flutter in the period between his first and second ablation. The questionnaire scores can thereby inform about the patient's overall perception of health status over time and can be related to other studies investigating health status in patients living with AF considering age, gender and co-morbidity. Integrating the knowledge gained from following the patient's journey and scores from questionnaires can then elaborate both on his overall impression and the context related to his one-year journey. Without knowledge of the context it is difficult to interpret the scores from questionnaires, and relying solely upon description of lived experiences gained from participant observations we cannot display his overall impression of health status. The patients' reported health status, as well as individual variation in lived experiences, is important for accessing his perspective of living with AF [7]. Integrating the qualitative and quantitative data sources can thereby enrich the level of details on the results.

The limitation on interpretation of results from questionnaires was illustrated in our cross sectional study on the 42,598 individuals from the Diet, Cancer and Health Study [17], because the study reveals no information on the specific context related to the results of self-reported health status. From this example, we illustrate that the AFEQT is more sensitive than the AF-QOL and the SF-36 for capturing the impact from AF regarding his physical limitation on the patient's life. From the qualitative data, we know that the patient reported, he found it hard to complete the questionnaires because his physical ability was constantly changing. Some days he was able to run 5 kilometres whilst having difficulties with climbing the stairs to second floor returning home. This issue is likely to illustrate how variable and dynamic health status can be. This is essential to keep in mind when interpreting results from standardised health status questionnaires. Regarding recognition of bodily reaction, it was hard for the patient to specify if it was his AF causing troubles. He just felt tired. He needed skills to relate his physical limitation to symptoms on AF. As illustrated, his search for support in relation to his physical limitations was impeded by the poor communication and connection between organisational sector boundaries – in the hospital and in general practice. In hospital, the healthcare professionals would ask him what he was told by his general practitioner, and in general practice, the general practice nurse would ask what they told him in the hospital. Fortunately, the patient recognised how important his small orange card with the results from his blood samples on INR could help him in the process of being in a patient journey across organisational sector boundaries. With the limited link between sectors, this card represented the link, even though he felt too much responsibility for his own journey. He still felt left alone.

The challenge relating to the journey across organisational sector boundaries is not a new one. Since 1975 it has been reported that there is room for improvement in the discharge

process from hospital to general practice [27]. Even though there has been significant improvement, it remains a challenge for healthcare professionals to collaborate across organisational sector boundaries [28]. The task of collaborating across organisational sector boundaries is thus challenged by institutional conditions in the society, which are supporting working with own sector and not across sectors [29]. Lack of dialogue and lack of knowledge on one another's clinical practice in the respective sectors can turn the collaboration related to discharge from hospital into a battlefield. For the future treatment and care of patients living with AF and development of a comprehensive patient education program, it is important to place the overall responsibility for the patient journey. Accordingly, to be responsible as a healthcare professional in order to support the patient to achieve the needed knowledge in the process of living with AF, human dignity and respect are important values for supporting the patient's autonomy and self-management. Likewise, providing the patient with a reflective support and standard information adjusted to the patient's specific situation – provides the health care system with a patient centred and holistic approach across organisational sector boundaries. This process may need involvement from the government level and the health care authorities.

Conclusion

The example provided illustrates how qualitative information gained from participant observations, on the challenge of recognising bodily reactions related to AF and scores from the self-administered AFEQT disease specific questionnaire together can contribute to enrich the details of information, and work as a synergy. This synergy is specified from this article by illuminating how qualitative descriptions on patients recognising their limitation in daily activity more than relating their limitation to what can be considered a symptom due to AF, are connected to scores from questionnaires. The qualitative and quantitative information can thereby work as a synergy. Lack of connection and communication across organisational sector boundaries in the healthcare system, increases the patient's challenge of gaining the needed support with responsibility and self-management when living with AF.

Acknowledgement

The study was financially supported by a research grant from the Danish Council of Strategic Research (grant number 09-066965).

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

- Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ V, et al. Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1807–24.
- Camm A, Lip G, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Hear J* 2012; 33: 2719–47.
- Withers KL, Wood KA, Carolan-Rees G, et al. Living on a knife edge-the daily struggle of coping with symptomatic cardiac arrhythmias. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 86.
- Altiock M, Yilmaz M, Rencusogullari I. Living with Atrial Fibrillation: An Analysis of Patients' Perspectives. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci)* 2015; 9: 305–11.
- McCabe PJ, Rhudy LM, DeVon H a. Patients' experiences from symptom onset to initial treatment for atrial fibrillation. *J Clin Nurs* 2015; 24: 786–96.
- Eklblad H, Rönning H, Fridlund B, et al. Patients' well-being: experience and actions in their preventing and handling of atrial fibrillation. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2012; 12: 132–9.
- Mark DB. Assessing quality-of-life outcomes in cardiovascular clinical research. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 286–308.
- Høgh V. Living with Atrial Fibrillation Exploring the Context, Complexity, and Magnitude of the Patient Perspective. Aalborg University, 2016 [Epub ahead of print].
- Rumsfeld JS, Alexander KP, Goff Jr DC, et al. Cardiovascular health: the importance of measuring patient-reported health status: a scientific statement from the american heart association. *Circulation* 2013; 127: 2233–49.
- Thrall G, Lane D, Carroll D, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006; 119: 448. e1–19.
- Zhang L, Gallagher R, Neubeck L. Health-related quality of life in atrial fibrillation patients over 65 years: A review. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 987–1002.
- Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, et al. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Europace* 2014; 16: 787–96.
- Merleau-Ponty M. Phenomenology of perception. Humanities Press, London, UK; 1962.
- Van Manen M. Phenomenology of practice : meaning-giving methods in phenomenological research and writing. Left Coast Press Inc., Walnut Creek, CA, USA; 2014.
- Løgstrup KE. Solidaritet og kærlighed og andre essays [Solidarity and love and other essays] [Danish]. Gyldendal, Copenhagen, DK; 1987.
- Yin R. Case study research : Design and Methods. 5th ed. SAGE Publication Inc., Thousand Oaks, CA, USA; 2014.
- Hoegh V, Lundbye-Christensen S, Delmar C, et al. Association between the diagnosis of atrial fibrillation and aspects of health status: a Danish cross-sectional study. *Scand J Caring Sci* 2016; 30: 507–17.
- Høgh V, Delmar C, Riahi S, et al. Quality of Life – Exemplified through Patients Living with Atrial Fibrillation. *J Nurs Care* 2014; 3: 2.
- Hoegh V, Cummings EA, Riahi S, et al. A year in the life of a person recently diagnosed with atrial fibrillation in Denmark. *Int J Pers Cent Med* 2015; 5: 166–81.
- Maruish ME (ed). NEW SF36v2 User Guide, 3rd ed. QualityMetric Incorporated, Lincoln, RI, USA; 2011.
- Spertus J, Dorian P, Buhien R, et al. Development and Validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-life (AFEQT) Questionnaire in Patients with Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 15–25.
- Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, et al. Validation of the AF-QoL, a disease specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *EUROPACE* 2010; 12: 364–70.
- Badia X, Arribas F, Ormaetxe JM, et al. Development of a questionnaire to measure health-related quality of life (HRQoL) in patients with atrial fibrillation (AF-QoL). *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 37.
- Giorgi A. The theory, practice, and evaluation of the phenomenological method as a qualitative research procedure. *J Phenomenol Psychol* 1997; 28: 235–60.
- Kvale S, Brinkmann S. *InterViews : learning the craft of qualitative research interviewing*. Sage Publications, Los Angeles, USA; 2009.
- Fetters MD, Curry L, Creswell JW. Achieving integration in mixed methods designs: principles and practices. *Health Serv Res* 2013; 48: 2134–56.
- Tulloch AJ, Fowler GH, McMullan JJ, et al. Hospital discharge reports: content and design. *Br Med J* 1975; 4: 443–6.
- Schultz EM, Pineda N, Lonhart J, et al. A systematic review of the care coordination measurement landscape. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 119.
- Høgsgaard D. Det muliges kunst. Om betingelserne for det tværsektorielle samarbejde i et New Public Management orienteret sundhedsvæsen. [The art of the possible. About the conditions for cross-sectoral collaboration in a New Public Management oriented Health Care System] [Danish]. Arbejdsliv 2016; 1: 64–80.

Antworten zu den Fragen auf Seite 204

Antwort 1: Etwa 1,8 % der erwachsenen Bevölkerung (absolut ca. 125.000)

Antwort 2: Aufgetrübte ACE-Hemmer (bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker bei Unverträglichkeit), Betablocker und Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten.

Antwort 3: Sacubitril/Valsartan wird in diesem Fall von den ESC-Leitlinien als Ersatz für ACE-Hemmer (bzw. Angiotensin-Rezeptorblocker bei Unverträglichkeit) empfohlen.

Antwort 4: Die Gesamtsterblichkeit, die Herzinsuffizienz-assoziierte Sterblichkeit, Krankenhausaufnahmen gesamt und Krankenhausaufnahmen durch Herzinsuffizienz werden deutlich reduziert.

Antwort 5: Ungefähr 27 % aller Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfkraft erhalten eine leitlinienkonforme Therapie (es könnten sogar nur 16 % sein, maximal wahrscheinlich höchstens 34 %).

Fallbericht: Kardiale Sarkoidose mit Normalisierung einer schwer reduzierten links- und rechtsventrikulären Pumpfunktion



M. Zangrando, A. Böhmer, F. Glaser

Aus dem Echokardiographielabor des Landeskrankenhauses Krems an der Donau

Ein 48-jähriger Patient kommt im Sommer auf die pneumologische Abteilung wegen Verschattungen im Thorax-Röntgen, weshalb ein CT-Thorax veranlasst wurde. Im Rahmen dessen zeigte sich neben bilären Lymphknotenvergrößerungen eine neu aufgetretene fleckige Verschattung mit Betonung beidseits apikal. Es besteht der Verdacht auf einen akuten Schub bei seit 12 Jahren bekannter Sarkoidose mit pulmonalem und extrapulmonalem Befall. Damals wurde die Diagnose histologisch mittels Lymphknotenexstirpation und einer partiellen Parotidektomie links gestellt.

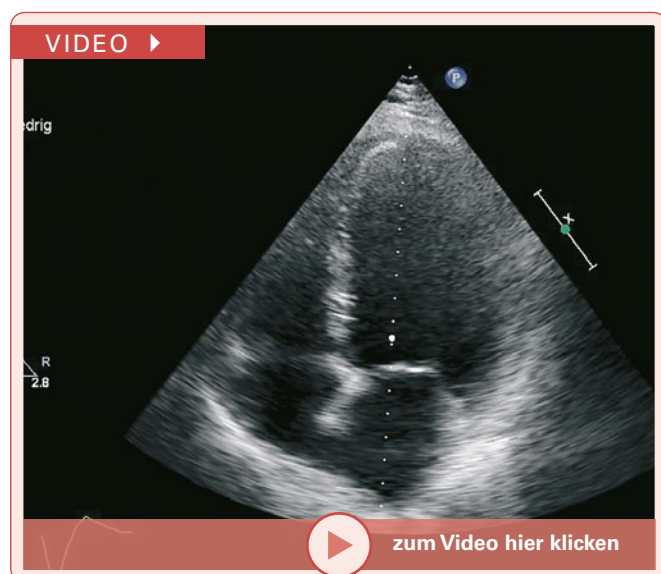
Bei geringer Belastbarkeitseinschränkung und geringer Diffusionsstörung in der Lungenfunktion wird ein akuter Schub diagnostiziert und es erfolgt erneut die Einleitung einer Standardtherapie mit systemischen Glukokortikoiden. Im Dezember desselben Jahres erfolgt eine Wiedervorstellung des Patienten wegen deutlich progredienter Dyspnoe und Hämoptysen, wobei eine Pulmonalembolie mittels Spiral-CT ausgeschlossen wird.

Im Rahmen der Abklärung zeigt sich in der Echokardiographie ein deutlich dilatierter linker Ventrikel (LV) mit hochgradig reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction (EF) von $< 20\%$ (Film 1, 2), auch der rechte Ventrikel (RV) verschlechtert sich im weiteren Verlauf. Das EKG zeigt einen Rechtsschenkelblock sowie einen überdrehten Linkstyp im Sinne eines bifaszikulären Blocks mit einer QRS-Breite von 160 msec.

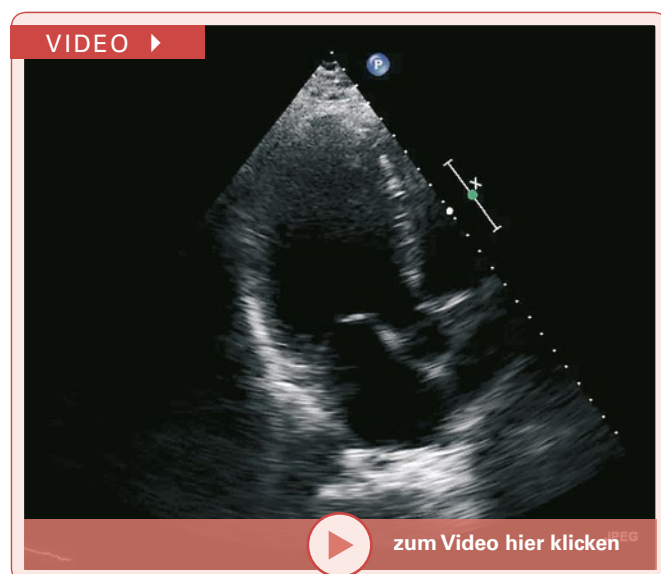
Die kardiale Magnetresonanztomographie zeigt eine biventrikuläre Kardiomyopathie mit höchstgradig reduzierter biventrikulärer Pumpfunktion (die linksventrikuläre EF beträgt 19% , die rechtsventrikuläre 19%) sowie bei dilatiertem LV eine geringe Hypertrophie. Es zeigen sich diskrete mögliche Hinweise hinsichtlich einer Sarkoidose: In den Cine-Sequenzen sieht man septal und anterior geringe unregelmäßige und leicht hypertrophe Wanddicken, in T2-TSE fleckige Signalintensitätsanhebung und außerdem in den Late-Enhancement-Sequenzen basal septal eine fleckige Signalanhebung (Abb. 1–3). Darüber hinaus zeigt sich zu diesem Zeitpunkt im EKG eine T-Dynamik (bei erhöhtem kardiovaskulärem Risikofaktorprofil).

In einer Sitzung werden eine Koronarangiographie sowie eine Myokardbiopsie durchgeführt. Eine signifikante KHK kann ausgeschlossen werden, eine kardiale Sarkoidose kann anhand einer Histologie aus dem linken Ventrikel bestätigt werden. Somit ist nun die Diagnose „kardiale Sarkoidose“ gesichert und diese trotz der immer noch laufenden Kortison-Basistherapie (12,5 mg Prednisolon) progredient. Es wird daher auf eine kombinierte immunsuppressive Therapie mit Methotrexat und Prednisolonstoß gewechselt: 50 mg Prednisolon über 3 Wochen, dann langsame Dosisreduktion; Methotrexat wird auf 15 mg pro Woche hochtitriert.

Wegen der schwer reduzierten biventrikulären Funktion bei gesicherter Sarkoidose wird die prophylaktische Deviceimplantation beschlossen, eine wesentliche Besserung der Linksven-



Film 1: Initiale Echokardiographie, Vierkammerblick: hochgradig reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion. Die Rechtsventrikelfunktion ist anfangs noch erhalten.



Film 2: Dreikammerblick, gleiche Untersuchung wie Film 1.

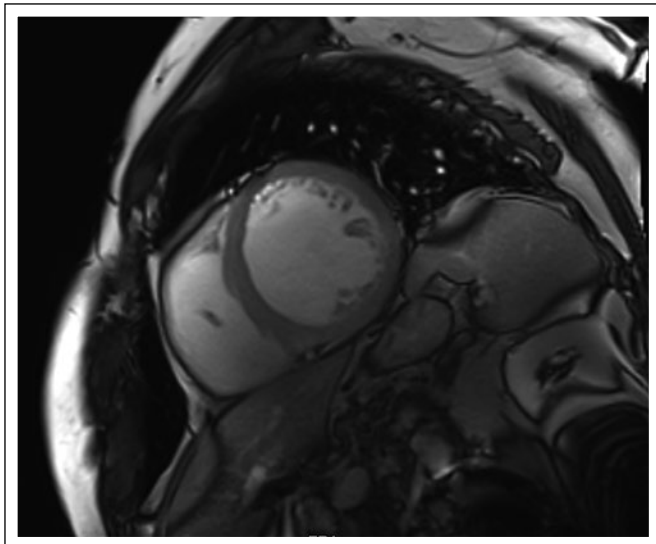


Abbildung 1: Cine-Sequenz, kurze Achse: leichte Wanddickenunterschiede, regional leichte LVH, septal etwas unregelmäßige „höckrige“ Wand (vermutlich durch Granulome bedingt).

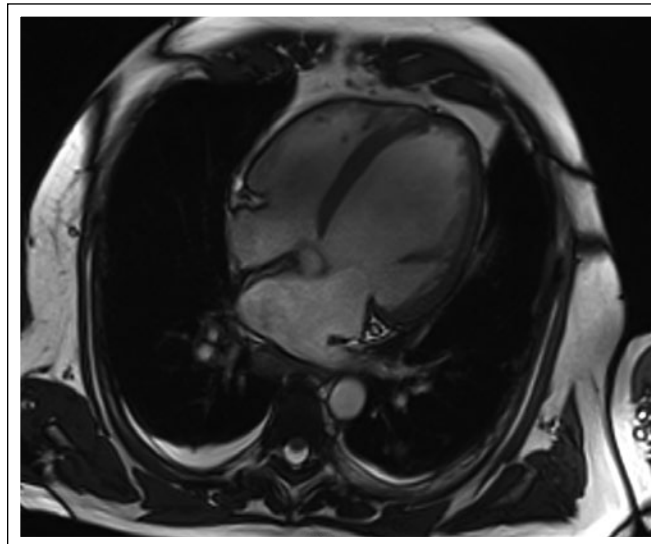


Abbildung 2: Cine-Sequenz, Vierkammerblick: dilatierter kugelförmiger LV, diffus reduzierte Pumpfunktion.

trikelfunktion scheint unwahrscheinlich. Bei QRS-Breite 160 msec und bifaszikulärem Block ist eine IIA-Indikation für einen ICD-CRT gegeben. Zusatzargumente hierfür sind der echokardiographische Nachweis einer minimalen Asynchronie auf ventrikulärer und knapp signifikanter Asynchronie auf atrioventrikulärer Ebene. Letztlich besteht auch die Befürchtung, dass sich eine höhergradige AV-Überleitungsstörung entwickeln könnte.

Bei der geplanten echokardiographiegesteuerten Deviceoptimierung 7 Wochen nach Implantation stellt sich die vom Optimierungsalgorithmus des Gerätes vorgeschlagene LV-Stimulation (Fusion der intrinsischen Überleitung mit LV-Stimulation) gegenüber biventrikulärer Stimulation und intrinsischer Überleitung als optimal heraus und bleibt daher programmiert. Die Linksventrikelfunktion ist zu diesem Zeitpunkt bereits nahezu normal, der Effekt der Resynchronisation bezüglich ventrikulärer Funktion im Vergleich zur intrinsischen Überleitung allerdings nur marginal (Film 3, 4). Die parallele Betreuung erfolgt über unsere Herzinsuffizienzambulanz, wo auch die neurohumorale Therapie (ACE-Hemmer, Beta-blocker) problemlos auf die Zieldosis mit 10 mg Bisoprolol sowie 10 mg Ramipril auftitriert wird. Auch die weiteren Kontrollechokardiographien nach 5 beziehungsweise 7 Monaten zeigen erfreulicherweise eine anhaltend gute LV ohne regionale Wandbewegungsstörung.

Der weitere Verlauf ist durch einen passageren septischen Infekt nach 2 Monaten kombinierter immunsuppressiver Therapie verkompliziert, den der Patient aber folgenlos übersteht. Der kardiale Verlauf ist bisher komplikationslos, der Patient war zuletzt im NYHA-Stadium I. Die Deviceabfragen ergaben den Ausschluss von Arrhythmien.

■ Diskussion

Die Sarkoidose ist eine entzündliche Systemerkrankung mit Ausbildung charakteristischer Granulome unklarer Ätiologie. Die bei Weitem am häufigsten befallenen Organe sind Lymphknoten und Lunge, seltener sind Herz, Leber, Auge, Haut und

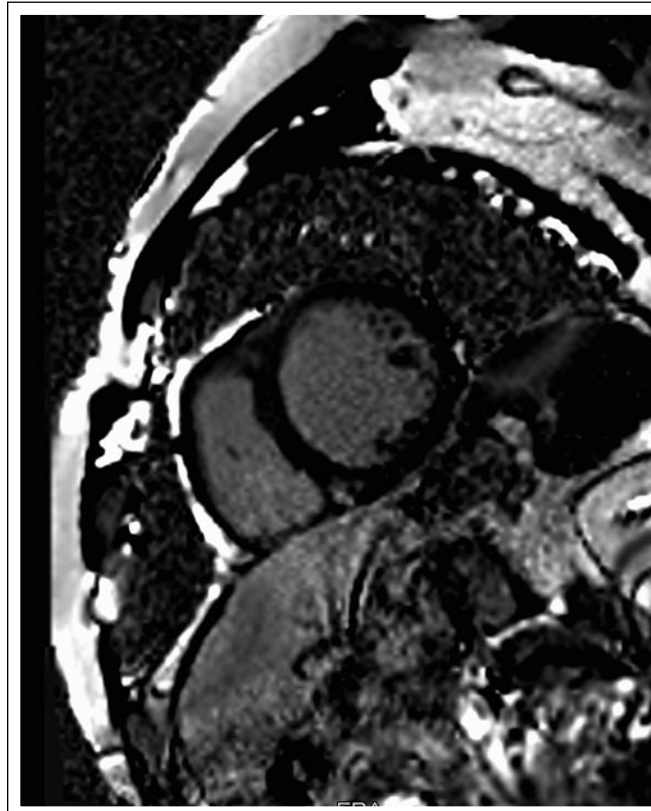
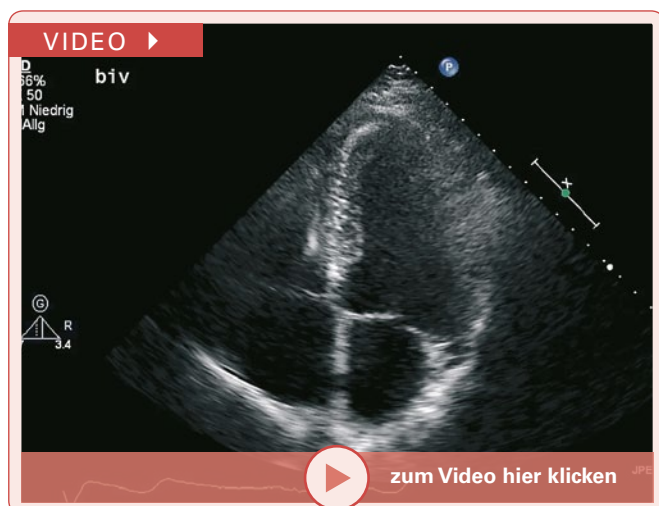


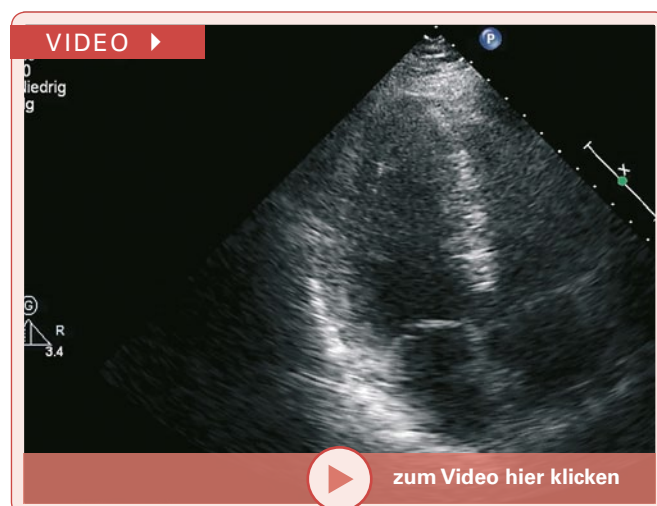
Abbildung 3: Late Enhancement: mittmyokardiales LE inferoseptal am Ansatz des RV.

zentrales Nervensystem betroffen. Im Bereich des Herzens können grundsätzlich alle Strukturen von der granulomatösen Entzündung betroffen sein, klinisch manifest wird in erster Linie die Schädigung des Vorhof- und Ventrikelmyokards sowie des Reizleitungssystems. In seltenen Fällen kommt es zur Vaskulitis im Bereich der Koronarien mit entsprechenden ischämischen Komplikationen oder im Bereich der aufsteigenden oder absteigenden Aorta. Gelegentlich besteht auch eine perikardiale Beteiligung mit Perikarderguss.

Die isolierte kardiale Sarkoidose ist selten, häufiger ist eine kardiale Beteiligung im Rahmen einer systemischen Sar-



Film 3: Echokardiographie 7 Wochen nach CRT-Implantation, 8 Wochen nach Beginn der intensivierten immunsuppressiven Therapie: Vierkammerblick



Film 4: Echokardiographischer Dreikammerblick (gleiche Untersuchung wie Film 3).

koidose. Eine klinisch manifeste Mitbeteiligung kommt in < 10 % aller Sarkoidosen vor. Eine subklinische Mitbeteiligung bei extrakardialer Sarkoidose dürfte in bis zu 30 % vorliegen. Dementsprechend ist der klinische Verlauf variabel, von einem asymptomatischen kardialen Befall bis zu lebensbedrohlichen Formen. Klinisch manifestiert sich die kardiale Sarkoidose durch atriale und ventrikuläre Tachyarrhythmien, Herzinsuffizienz, plötzlichen Herztod, AV-Überleitungsstörungen und Schenkelblockbildungen (links, rechts, bifaszikulär durch Schädigung des HIS-Purkinjesystems). Bei jungen Patienten mit progredienten Leitungsblockierungen ist eine kardiale Sarkoidose die häufigste Ätiologie.

Prognostisch gesehen ist ein symptomatischer kardialer Befall als schwerwiegend zu werten: Kardiale Komplikationen sind nach dem Lungenversagen die zweithäufigste sarkoidose-assoziierte Todesursache. Kardial symptomatische Patienten weisen ein hohes Risiko für plötzlichen Herztod, AV-Blockierungen oder ventrikuläre Tachykardien auf. Inwieweit kardial asymptomatische Sarkoidose-Patienten ein erhöhtes Risiko

aufweisen, ist unklar. Seit Langem ist bekannt, dass oben genannte Komplikationen die Erstmanifestation eines bisher asymptomatischen Befalles sein können. Neuere Studien weisen darauf hin, dass bei asymptomatischen Patienten mit Nachweis von Late-enhancement-Arealen in der Magnetresonanztomographie eine erhöhte kardiale Ereignisrate besteht. Die eingeschlossenen Patientenzahlen sind allerdings zu gering, um statistische Signifikanzen nachzuweisen.

■ Diagnostik

Eine Abklärung in Richtung kardialer Sarkoidose wird empfohlen (Abb. 4):

- bei bereits nachgewiesener extrakardialer Sarkoidose mit kardialen Symptomen oder Auffälligkeiten in der Echokardiographie, im EKG oder 24h-EKG,
- bei unklarer nicht-ischämisch bedingter Rhythmusstörung, Herzinsuffizienz oder nicht-ischämisch bedingten regionalen oder globalen ventrikulären Funktionseinschränkungen im jüngeren Lebensalter.

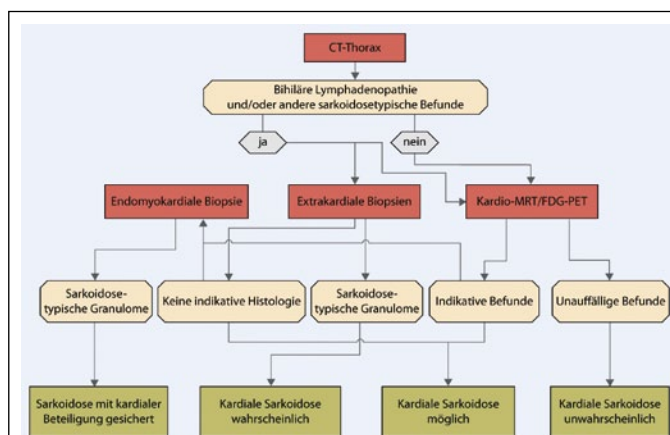
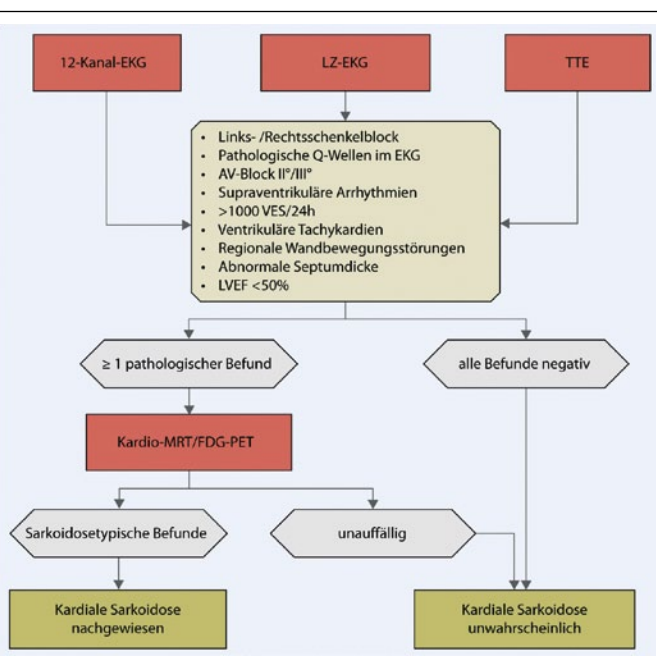


Abbildung 4: Von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorgeschlagener Diagnosepfad bei V. a. kardiale Sarkoidose ohne primäre Hinweise auf extrakardiale Sarkoidose (links), und Diagnose/Screeningpfad bei bereits nachgewiesener extrakardialer Sarkoidose. Nachdruck aus [4], © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V., sowie Costabel U, et al. Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose. Pneumologie 2014; 68: 124–32 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York mit freundlicher Genehmigung der Rechteinhaber.



EKG

Typisch sind Störungen der Reizleitung mit AV-Block, Rechtschenkelblock, Linkschenkelblock oder bifaszikuläre Blockbilder, weiters supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen bzw. Tachykardien. Ebenfalls häufig sind pathologische Q-Wellen und uncharakteristische Repolarisationsstörungen. Allerdings weisen etwa 25 % aller autopsisch gesicherten kardialen Sarkoidosefälle *ante mortem* keine EKG-Veränderungen auf.

24h-Holter-EKG

Im Langzeit-EKG finden sich in etwa 50 % der Fälle ventrikuläre oder atriale Arrhythmien, bei Sarkoidose-Patienten ohne kardialen Befall in ca. 3 %. Auch wenn die prognostische Wertigkeit des Langzeit-EKGs im Setting der kardialen Sarkoidose nicht prospektiv evaluiert ist, muss eine schlechte Prognose bei nachgewiesenen – auch asymptomatischen – ventrikulären Tachykardien oder infrahissären AV-Blockierungen angenommen werden. Immerhin wird vermutet, dass ein plötzlicher Herztod für 25–65 % der Todesfälle bei kardialer Sarkoidose ursächlich ist.

Echokardiographie

Interessanterweise ist die Sensitivität der Echokardiographie das am häufigsten angewendete bildgebende Verfahren zur Erfassung von funktionellen und strukturellen Anomalien bei kardialer Sarkoidose nicht bekannt. Häufig erhobene Befunde sind lokale Verdünnungen/Vernarbungen, oft (aber nicht immer) entsprechend einem nicht-koronaren Verteilungsmuster, umschriebene Verdickungen, gelegentlich mit „welliger“ Oberfläche des Endokards, seltener Perikarderguss oder Klappeninsuffizienzen. Neben den beschriebenen lokalen Wandauffälligkeiten kann auch eine diffuse links- oder rechtsventrikuläre Hypokinesie vorliegen. Die lokalen Veränderungen konzentrieren sich oft auf die basalen Wandabschnitte, insbesondere das basale interventrikuläre Septum.

MRT

Die Magnetresonanztomographie ist derzeit das bildgebende Verfahren der Wahl bei der kardialen Sarkoidose. Neben den auch echokardiographisch fassbaren funktionellen und morphologischen Anomalien kann mittels „Late-gadolinium-Enhancement“ (LE) auch Narbengewebe oder Fibrose objektiv nachgewiesen werden. Patienten mit LE hatten in mehreren Studien ein mehrfach erhöhtes Risiko für Tod, plötzlichen Herztod, ICD-Schocks oder AV-Block, verglichen mit LE-negativen Patienten. In Multivariationsanalysen, die die initiale Linksventrikelfunktion, initiales enddiastolisches LV-Volumen und das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz mit einbezogen, erwies sich das Vorhandensein von LE als der beste unabhängige Prädiktor für möglicherweise tödliche Ereignisse.

Nuklearmedizinische Untersuchungen

Die wichtigste nuklearmedizinische Untersuchung bei kardialer Sarkoidose ist die 18-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET). Diese Untersuchung weist den erhöhten Glukoseumsatz im entzündlichen Gewebe nach. Die Untersuchung weist wie die Magnetresonanztomographie eine hohe Sensitivität auf, mit vermutlich vergleichbarer prognostischer Aussage. FDG-PET darf daher als Reservemethode angesehen werden, wenn eine MRT nicht möglich ist. Eine KHK kann mittels Angiographie oder MDCT

ausgeschlossen werden. Die Kombination von Perfusionsdefekten in der Thallium-Myokardszintigraphie mit stenosefreien Kranzgefäßen gilt als typischer Befund bei kardialer Sarkoidose.

Biopsie

Goldstandard in der Diagnostik der Sarkoidose ist die histologische Detektion von nicht-einschmelzenden Granulomen. Eine endomyokardiale Biopsie ist dann indiziert, wenn die Gewinnung einer Histologie in einem anderen Organ nicht möglich ist. Allerdings weist die „ungezielte“ Biopsie nur eine geringe Sensitivität von ca. 20 % auf. Um die Sensitivität der Biopsie zu verbessern, kann diese mit vorheriger Bildgebung (PET oder MR) oder elektroanatomischem Mapping unterstützt werden: Die Biopsie kann dann in Arealen, die in der Bildgebung „zeichnen“, oder im Bereich von „Low-voltage-Arealen“ durchgeführt werden. Elektroanatomisches Mapping hat außerdem den Vorteil, dass das kardiale Reizleitungssystem markiert und so bei der Biopsie vermieden werden kann.

Elektrophysiologische Untersuchung (EPU)

Die beim symptomlosen Patienten mit kardialer Sarkoidose durchgeführte programmierte Ventrikulärstimulation ist vor allem dann positiv, wenn eine primärprophylaktische ICD-Indikation aufgrund der reduzierten Pumpfunktion gegeben ist, und bringt daher kaum eine therapeutische Konsequenz. Gelegentlich ist die EPU hilfreich, um eine suprahissäre von einer infrahissären AV-Leitungsstörung zu unterscheiden. Empfohlen ist die Elektrophysiologie dann, wenn ein Patient nicht die Kriterien der Primärprophylaxe erfüllt, aber aus anderen Gründen angenommen werden muss, dass er ein erhöhtes Arrhythmierisiko hat: Patienten mit Palpitationen, Synkopen oder Präsynkopen und/oder nicht-anhaltende ventrikuläre Tachykardien.

■ Therapie

In der Therapie der kardialen Sarkoidose gelten Glukokortikoide als Eckpfeiler der Therapie, wobei randomisierte klinische Studien fehlen. Die vorliegenden retrospektiven bzw. Beobachtungsstudien legen eine Prognosebesserung durch Steroidtherapie nahe, mit optimaler Wirkung bei noch erhaltener Linksventrikelfunktion bzw. frühem Therapiebeginn. In einer kleinen Studie bildete sich ein Teil der AV-Blockierungen zurück, bei den wenigen elektrophysiologisch Untersuchten sprachen nur die suprahissären AV-Blockierungen auf Steroidtherapie an. In einer kleinen Serie besserte sich die Linksventrikelfunktion und linksventrikuläre Dimensionen nur bei Patienten mit einer Auswurfraction > 35 %.

Unbekannt sind auch die optimale Dosis und die Dauer, wobei zu Beginn eine Dosis von 30–60 mg Prednisolon pro Tag empfohlen wird. Nach sukzessiver Dosisreduktion sollte eine Erhaltungsdosis von 10–15 mg für mindestens 6 Monate fortgesetzt werden, anschließend sollte die Therapie bei langsamer weiterer Dosisreduktion in 3–6-Monatsintervallen für zumindest weitere 12 Monate fortgesetzt werden. Die Kortikosteroide sollten nur ausgeschlichen werden, wenn sich in Verlaufskontrollen kein Hinweis auf Fortschreiten der Erkrankung ergibt. Während der Therapie und in weiterer Folge lebenslang sind zumindest klinische und echokardiographische Kontrollen nötig. Wenn Patienten auf die Glukokortikoidthe-

rapie nicht ansprechen oder die Nebenwirkungen nicht tolerieren, sind Chloroquin, Hydroxychloroquin, Cyclosporin und Methotrexat Alternativen bzw. Kombinationspartner der Kortikoidtherapie. In jedem Fall ist die Therapie der kardialen Sarkoidose eine interdisziplinäre Aufgabe, wobei vonseiten der Kardiologen zumindest die Pneumologen beizuziehen sind. Bei reduzierter Pumpfunktion mit und ohne klinisch manifeste Herzinsuffizienz ist die Herzinsuffizienztherapie laut den aktuellen Leitlinien erforderlich.

Schrittmachertherapie

Bei komplettem AV-Block oder „höhergradiger Erkrankung des Reizleitungssystems“ ist laut Richtlinien eine Schrittmacherimplantation empfohlen, auch wenn die Überleitungsstörung nur zeitweilig ist oder sich unter immunsuppressiver Therapie rückbildet. Die „höhergradige Erkrankung“ des Reizleitungssystems ist nicht näher spezifiziert. Aus elektrophysiologischer Sicht muss bei Hinweisen für einen infrahisären Block (= Mobitz-II-Block) auch bei nur einzelnen nichtgeleiteten P-Wellen eine Schrittmacherimplantation erfolgen.

ICD-Therapie

Bezüglich ICD-Therapie bei kardialer Sarkoidose besteht geringe Erfahrung. Als Minimum müssen die geltenden Guidelines betreffend primär- und sekundärprophylaktischer ICD-Implantation, die allerdings nicht speziell auf die Sarkoidose eingehen, befolgt werden. Darüber hinaus sollte doch eine über die Bestimmung der Linksventrikelfunktion hinausgehende Risikostratifizierung erfolgen: Bei jenen Patienten, bei denen im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung (Indikation hierfür siehe den entsprechenden Abschnitt) anhaltende ventrikuläre Tachykardien ausgelöst werden, ergibt sich als therapeutische Konsequenz die ICD-Implantation. Bei Patienten mit ausgedehnten LE-Arealen oder ausgedehnten Anreicherungen in der PET muss ebenfalls von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden. Patienten mit einer Schrittmacherindikation aufgrund von AV-Überleitungsstörungen weisen auch ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien auf. Gerade bei den letztgenannten Patientengruppen liegen betreffend ICD-Therapie keinerlei Daten vor. Daher ist hier die primärprophylaktische ICD-Implantation zu individualisieren (*Meinung der Autoren: Im Zweifel pro ICD*).

Die primärprophylaktische ICD-Implantation auf Basis der reduzierten Linksventrikelfunktion wird natürlich nur unter optimaler medikamentöser Therapie empfohlen. Eine Möglichkeit, die Wirkung der medikamentösen Therapie abzuwarten, und dennoch den Patienten vor malignen ventrikulären Arrhythmien zu schützen, steht seit einigen Jahren in Form des tragbaren Defibrillators (z. B. LifeVest®) zur Verfügung.

Selten wird aufgrund medikamentös nicht beherrschbarer ventrikulärer Tachykardien eine Hochfrequenzablation nötig. Bei therapierefraktär progredientem Verlauf besteht als *Ultima ratio* die Möglichkeit des „ventricular assist device“ oder eine Herztransplantation. Rezidive im Transplantat sind jedoch beschrieben.

Antiarrhythmika haben nur bei Deviceschutz eine Rolle in der symptomatischen Therapie ventrikulärer Arrhythmien, wobei Klasse-I-Antiarrhythmika zu vermeiden sind. Supraventrikuläre

Arrhythmien treten in etwa 1/3 der Patienten mit kardialer Sarkoidose auf: Die häufigste atriale Arrhythmie ist Vorhofflimmern (18 % der Patienten), gefolgt von fokalen atrialen Tachykardien (7 %), Vorhofflattern (5 %) und AV-nodaler Reentrytachykardie. Inwieweit die Pulmonalvenenisolierung zur Therapie des Vorhofflimmern effektiv ist, ist unklar. Die fokalen atrialen Arrhythmien bzw. Vorhofflattern sind naturgemäß einer Hochfrequenzablation gut zugänglich. Auch bei der Behandlung atrialer Tachykardien sind Klasse-I-Antiarrhythmika zu vermeiden.

■ Reflexion des Falles

Betrachtet man den Fall retrospektiv, kam es unter der medikamentösen Herzinsuffizienz- und erweiterten immunsuppressiven Therapie zu einer Normalisierung der linksventrikulären Pumpfunktion. Die kardiale Resynchronisationstherapie hat daran keinen oder einen nur geringen Anteil: Die Pumpfunktion ist bei intrinsischem Rhythmus nur minimal geringer. Inwieweit Ansprechen auf die medikamentöse Therapie zu erwarten war, geht aus der Literatur nicht hervor: Die wenigen Berichte sprechen dafür, dass die Therapie vor allem dann wirksam ist, wenn frühzeitig – bei noch erhaltener Linksventrikelfunktion – mit der Immunsuppression begonnen wird. Bei unserem Patienten lag ein nur geringes „late enhancement“ in der MRT vor und es wurde bei initialer Dokumentation der reduzierten Pumpfunktion sofort mit der Therapie begonnen, sodass sich trotz der initial stark reduzierten Pumpfunktion ein optimaler Therapieerfolg einstellte. Man kann entsprechend obiger Diskussion mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass nun (im Gegensatz zur akuten Phase der Erkrankung) ein geringes Risiko für Rhythmuskomplikationen vorliegt. Retrospektiv wurde somit mit der Implantation des ICD-CRT übertherapiert. Die Wirkung der medikamentösen Therapie hätte unter dem Schutz eines tragbaren Defibrillators abgewartet werden können.

■ Zusammenfassung

Die kardiale Sarkoidose zeigt unterschiedliche Verlaufsformen, wobei es insgesamt wichtig ist, die Diagnose frühzeitig zu stellen, um die Therapie möglichst umgehend einleiten zu können. Die Mortalität symptomatischer Patienten ist hoch, mit einer hohen Rate an arrhythmiebedingten Todesfällen durch AV-Blockierungen und maligne ventrikuläre Arrhythmien.

Hinweisend für das Vorhandensein einer kardialen Sarkoidose ist das Vorliegen eines extrakardialen Befalls, weiters nicht ischämiebedingte ventrikuläre Arrhythmien, AV-Blockierungen sowie Leitungsstörungen im Bereich des HIS-Purkinjesystems, vor allem bei jungen bzw. Patienten mittleren Alters. Echokardiographisch findet man vor allem regionale Hypo- oder Akinesien ohne Vorhandensein einer KHK oder eine globale Reduktion der links- und rechtsventrikulären Pumpfunktion, mit oder ohne klinisch manifeste Herzinsuffizienz. Insgesamt ist die initiale Präsentation somit unspezifisch. Für die frühe Diagnosefindung ist der initiale klinische Verdacht entscheidend, der sich bei entsprechender Wachsamkeit aus obigen Hinweisen ergibt. Der weitere Diagnoseweg ist der einer unklaren Kardiomyopathie, mit einem hohen Stellenwert der kardialen Magnetresonanztomographie. Aus therapeutischer Sicht bilden Gluko-

kortikoide die Basis, je nach Symptomatik und Linksventrikelfunktion, ergänzt durch klassische Herzinsuffizienztherapie. Aufgrund der der Erkrankung inhärenten hohen Rate an arrhythmogenen Ereignissen ist eine entsprechende diesbezügliche Risikoevaluierung und nötigenfalls Devicetherapie nötig.

Aufgrund der unterschiedlichen Verlaufsformen, der dünnen Datenlage und des individuell unterschiedlichen Ansprechens auf die Therapie ist eine entsprechende engmaschige Verlaufskontrolle und in vielen Fällen interdisziplinäre Zusammenarbeit nötig.

Weiterführende Literatur:

- McKenna W. Up to date – cardiac sarcoidosis. <http://www.uptodate.com/contents/cardiac-sarcoidosis> (zuletzt gesehen: 28.2.2017)
- Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, Buxton AE, Chung MK, et al. AHA consensus on the use of ICD in patients who are not included or not well represented in clinical trials. *Circulation* 2014; 130: 94–125.
- Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, Klem I, Parker MA, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 2009; 120: 1969–77.
- Costabel U, Skowasch D, Pabst S, et al. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung (DGK) zur Diagnostik und Therapie der kardialen Sarkoidose. *Kardiologie* 2014; 8: 13–25.
- Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: executive summary. *Heart Rhythm* 2008; 5: 934–55.
- Aizer A, et al. Usefulness of programmed ventricular stimulation in predicting future

arrhythmic events in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 276.

- Aizer A, Stern EH, Gomes JA, et al. Usefulness of programmed ventricular stimulation in predicting future arrhythmic events in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 276–82.
- Mehta D, Mori N, Goldbarg S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in silent cardiac sarcoidosis: role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 43–8.
- Smedema JP, Snoep G, Kroonenburgh MP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1683–90.
- Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, et al. Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 933–41.
- Pellegrino D, Bonab AA, Dragotakes SC, et al. Inflammation and infection: imaging properties of 18F-FDG-labeled white blood cells versus 18F-FDG. *J Nucl Med* 2014; 46: 1522–30.

- Tellier P, Valeyre D, Nitenberg A, et al. Cardiac sarcoidosis: reversion of myocardial perfusion abnormalities by dipyridamole. *Eur J Nucl Med* 1985; 11: 201–4.
- Tellier P, Paycha F, Antony I, et al. Reversibility by dipyridamole of thallium-201 myocardial scan defects in patients with sarcoidosis. *Am J Med* 1988; 85: 189–93.
- Hirose Y, Ishida Y, Hayashida K, et al. Myocardial involvement in patients with sarcoidosis. An analysis of 75 patients. *Clin Nucl Med* 1994; 9: 522–6.
- Mana J. Nuclear imaging. 67Gallium, 201thallium, 18F-labeled fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Clin Chest Med* 1997; 18: 799–811.
- Okayama K, Kurata C, Tawarahara K, et al. Diagnostic and prognostic value of myo-

cardial scintigraphy with thallium-201 and gallium-67 in cardiac sarcoidosis. *Chest* 1995; 107: 330–4.

- Le Guludec D, Menad F, Faraggi M, et al. Myocardial sarcoidosis. Clinical value of technetium-99m sestamibi tomoscintigraphy. *Chest* 1994; 106: 1675–82.
- Aizer A, Stern EH, Gomes JA, et al. Usefulness of programmed ventricular stimulation in predicting future arrhythmic events in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2005; 96: 276–82.
- Mehta D, Mori N, Goldbarg S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in silent cardiac sarcoidosis: role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 43–8.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Franz Glaser

Abteilung für Innere Medizin mit Kardiologie

NÖ Landeskrankenhaus Krems an der Donau

A-3500 Krems, Mitterweg 10

E-Mail: f.glaser@gmx.at



Victoza® – Der einzige GLP-1 RA, der nachweislich kardiovaskuläre Ereignisse verhindert^{1,2,3}

Neu!



Verhinderung von CV-Ereignissen^{1,2}



Unübertroffene HbA_{1c}-Senkung⁴⁻¹⁰



Überlegene Gewichtsreduktion⁴⁻¹⁰



Nützen Sie die Vorteile des meistverschriebenen GLP-1 RA für Ihre Patienten¹¹

1. Victoza® Fachinformation Stand 7/2017. 2. Marso SP et al. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. 3. Trujillo JM et al. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(12):749–758. AstraZeneca; May 23, 2017. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/bydureon-excel-trial-meets-primary-safety-objective-in-type-2-diabetes-patients-at-wide-range-of-cardiovascular-risk-23052017.html>. Accessed May 24, 2017. 4. Pfeiffer MA et al. *N Engl J Med*. 2015;373:2247–57. 5. Pratley R et al. *Int J Clin Pract*. 2011;65(4):397–407. 6. Nauck M et al. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1501–1509. 7. Buse JB et al. *Lancet*. 2013;381(9861):117–124. 8. Pratley RE et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(4):289–297. 9. Buse JB et al. *Lancet*. 2009;374(9683):39–47. 10. Dungan KM et al. *Lancet*. 2014;384(9951):1349–1357. 11. Pratley RE et al. *Lancet*. 2010;375(9724):1447–1456. 12. Interne Kalkulation auf Basis von IMS MIDAS Datenbank April 2017.

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. * Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet: - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Glucagon-like Peptid 1 (GLP 1) Rezeptoragonisten. ATC-Code: A10BJ02. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 07/2017. **Weitere Angaben** zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0. Victoza® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 2017© Novo Nordisk Austria. AT/LR/0817/0063

Clinical Shortcuts:

Linksventrikuläre Hypertrabekulierung/ „Noncompaction“: Kardiologische und neurologische Implikationen

C. Stöllberger, J. Finsterer

Aus der Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien

■ Definition von Hypertrabekulierung/ „Noncompaction“

- Der linke Ventrikel ist normalerweise, bis auf die Papillarmuskeln, innen glatt.
- Trabekel im linken Ventrikel sind eine Abnormität, die auch als „Noncompaction“ bezeichnet wird.
- Ätiologie und Pathogenese dieser Abnormität sind unklar.
- Eine morphologische Ähnlichkeit der Trabekel mit einem Stadium der Embryonalentwicklung des Herzens hat zur Bezeichnung „Noncompaction“ geführt.
- Es fehlen aber die Beweise für eine gestörte myokardiale Kompaktierung in der Pathogenese von linksventrikulärer Hypertrabekulierung/„Noncompaction“ (LVHT).

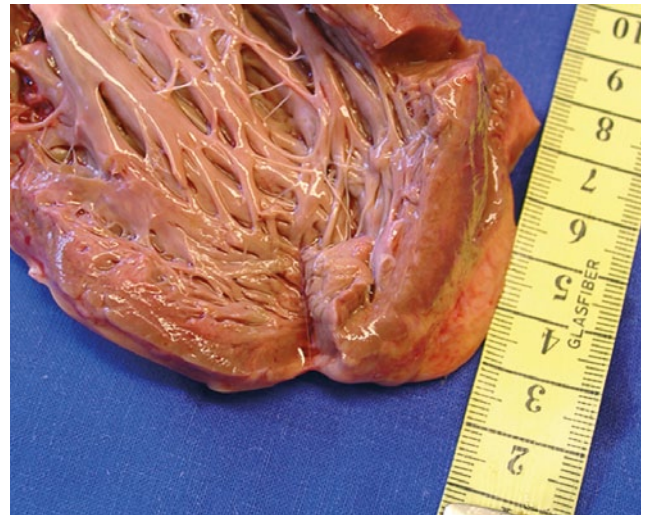
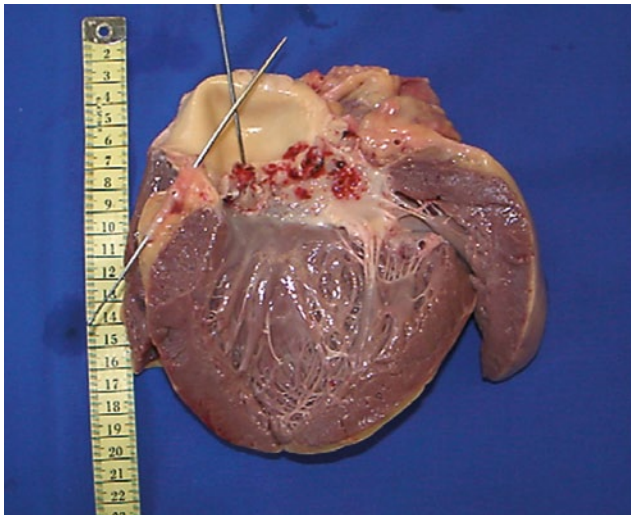


Abbildung 1: Normaler linker Ventrikel (links). Hypertrabekulierter linker Ventrikel (rechts).

■ Klassifizierung von LVHT

- LVHT findet sich bei Feten, Säuglingen, Kindern, Erwachsenen und bei hochbetagten Patienten.
- LVHT kann angeboren oder erworben sein. Erworbene Formen, die sich zum Teil wieder rückbilden, finden sich während der Schwangerschaft oder bei Athleten.
- LVHT tritt assoziiert mit Herzmissbildungen oder isoliert auf.
- LVHT findet sich in normal großen, gut kontraktiven Herzen, aber auch in dilatierten Herzen mit reduzierter systolischer Funktion. Auch in Herzen mit hypertropher oder restriktiver Kardiomyopathie kann LVHT gefunden werden.
- Wenn systematisch danach gesucht wird, ist LVHT häufig (bis zu 80 %) mit unterschiedlichen neuromuskulären Erkrankungen assoziiert.
- Eine familiäre Häufung von LVHT wird berichtet. Familienuntersuchungen von LVHT-Patienten finden manchmal auch hypertrophe oder dilatative Kardiomyopathien ohne LVHT.
- LVHT ist demnach keine distinkte Kardiomyopathie.

■ Genetik, familiäre Häufung und LVHT

Mittels genetischer Untersuchungen hat man bisher Mutationen in > 40 Genen bei LVHT gefunden.

LVHT tritt in Assoziation mit Chromosomendefekten auf.

Eine kausale Beziehung zwischen dem Defekt bzw. der Mutationen und LVHT wurde bisher nicht gefunden [4].

Eine genetische Untersuchung auf die bekannten, mit LVHT assoziierten Mutationen wird derzeit nicht empfohlen, weil 1. die genetische Testung weder therapeutische noch pathogenetische Implikationen hat und 2. bisher keine kausale Beziehung zwischen Mutation und LVHT bewiesen worden ist.

Eine familiäre Häufung von LVHT wurde in 13–50 % gefunden.

Eine Untersuchung der Verwandten 1. Grades von LVHT-Patienten mittels Anamnese, klinischer Untersuchung, EKG und Echokardiographie wird empfohlen. Sofern sich LVHT findet, ist eine neurologische Untersuchung indiziert, da eine neurologische Komorbidität die Prognose beeinflusst.

■ Diagnose – Echokardiographie

LVHT wird zumeist mittels Echokardiographie diagnostiziert. Bedauerlicherweise gibt es bis dato keine allgemein anerkannten diagnostischen Kriterien.

Echokardiographische Kriterien für LVHT

	Chin [5]	Jenni/ Ritter [6]	Stöllberger [7]
Zahl der Trabekel	NR	NR	> 3
X/Y-Ratio	< 0,5	NR	NR
NC/C-Ratio endsystolisch	NR	> 2,0	NR
Zweilagiges Myokard	Ja	Ja	Ja
Perfusion der Trabekel	NR	Ja	Ja
Keine andere kardiale Abnormität	NR	Ja	NR
NR: nicht relevant			

Auch erfahrene Untersucher haben manchmal Probleme mit der Diagnose [8]. Es besteht eine beträchtliche Interobserver-Variabilität und es kann einerseits zur Überdiagnose (siehe Liste der Differentialdiagnosen) und andererseits zum Übersehen von LVHT kommen, insbesondere wenn der Apex des linken Ventrikles nicht gut dargestellt ist.

Differentialdiagnosen von LVHT

- Aberrante Muskelbänder
- Abnormal verlaufende Papillarmuskeln
- Apikale Form der hypertrophen Kardiomyopathie
- Intramyokardiales Hämatom
- Intramyokardiale Abszesse
- Kardiale Metastasen
- Ventrikeltromben

■ Diagnose – Magnetresonanztomographie (MR)

Wenn Patienten echokardiographisch schlecht zu untersuchen sind oder Zweifel an der Diagnose besteht, ist eine MR-Untersuchung des Herzens zu empfehlen. Allerdings sind auch die diagnostischen Kriterien für LVHT im MR noch nicht vereinheitlicht:

MR-Kriterien für LVHT

- Ratio NC/C-Myokard
 - 2,3 Diastole
 - > 3 Diastole
 - > 2 Systole
- Trabekulierte Masse > 20 % der linksventrikulären Masse

Ein zusätzlicher Vorteil des MRs ist, dass mittels „late gadolinium enhancement“ eine myokardiale Fibrose dargestellt werden kann – ein Befund, der vermutlich prognostisch relevant sein dürfte.

■ Epidemiologie

Unter pädiatrischen Patienten mit Kardiomyopathie fanden sich 9 % mit LVHT [14].

Unter Erwachsenen, die einem Echolabor zugewiesen werden, ist die Prävalenz von LVHT 0,01–0,3 %.

LVHT wird häufiger bei männlichen als bei weiblichen Patienten gefunden.

LVHT dürfte unter Afrikanern häufiger als unter Kaukasiern vorkommen.

MR-Untersuchungen im Rahmen epidemiologischer Studien haben LVHT mit einer Häufigkeit bis zu 24 % bei gesunden Probanden gefunden.

■ Symptome

- Herzinsuffizienz: systolische oder diastolische Herzinsuffizienz
- Arrhythmien: Vorhofflimmern, AV-Block, ventrikuläre Tachykardien
- Embolische Ereignisse: Folge des Vorhofflimmerns oder Embolien aus dem Ventrikel

■ Therapie

- Neurohumorale Therapie der Herzinsuffizienz
- CRT, wenn Linksschenkelblock und NYHA III oder IV trotz optimaler neurohumoraler Therapie
- Frequenzkontrolle, ICD zur Sekundärprophylaxe, ICD zur Primärprophylaxe zurückhaltend
- Antikoagulation, wenn Vorhofflimmern, unabhängig von CHA₂DS₂-VASc-Score

■ Prognose

Folgende Parameter beeinflussen die Prognose von Patienten mit LVHT:

- Herzinsuffizienz
- Ventrikuläre Arrhythmien

- Systolische Dysfunktion
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Linksventrikulärer Durchmesser
- Vorhofflimmern
- Schenkelblock

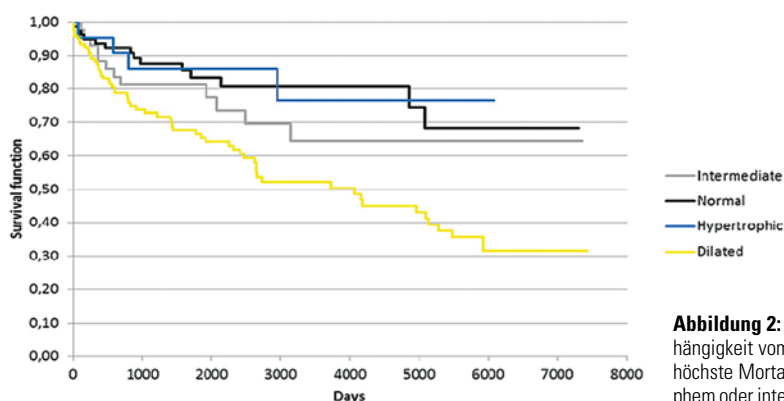


Abbildung 2: Prognose von 273 Patienten mit LVHT aus der Rudolfstiftung in Abhängigkeit vom kardialen Phänotyp. Patienten mit dilatativem Phänotyp haben die höchste Mortalitäts- und Transplantationsrate, Patienten mit normalem, hypertrophem oder intermediärem Phänotyp haben eine bessere Prognose. © C. Stöllberger

■ Einige offene Fragen

- Wann wird es endlich einheitliche diagnostische Kriterien geben?
- Ist „late gadolinium enhancement“ ein Indikator für Arrhythmien?
- Wie ist der Langzeit-Verlauf von Patienten mit LVHT in normalen Herzen?
- Ist die Assoziation zwischen LVHT und neuromuskulären Erkrankungen eine pure Koinzidenz oder weist sie auf einen pathogenetischen Zusammenhang hin?
- Ist LVHT eine distinkte Kardiomyopathie oder eine Laune der Natur?

Literatur: bei der Autorin

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Claudia Stöllberger
II. Medizinische Abteilung,
Krankenanstalt Rudolfstiftung Wien
A-1030 Wien, Juchgasse 25
E-Mail: claudia.stoellberger@wienkav.at

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

 **Efient**[®]
prasugrel



Fachkurzinformation siehe Seite 253

EFT-L-0416, April 2016

Engagiert in der Forschung.
Im Einsatz für den Patienten.



Echokardiographie aktuell: Paradoxe Low-flow-low-gradient-Aortenstenose – immer eine Challenge?



W. Weihs

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

■ Anamnese

Eine 81-jährige Patientin wird zur weiteren Beurteilung einer auswärts diagnostizierten Aortenstenose zugewiesen. Sie klagt über zunehmende Atemnot bei bereits mäßigen Belastungen. Eine Angina pectoris oder Synkopen werden negiert. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren bestehen eine langjährige arterielle Hypertonie sowie ein oral eingestellter Diabetes mellitus Typ II.

Im EKG finden sich ein normokarder Sinusrhythmus 55/min, ein Linkslagetyp sowie diskrete Hinweise auf eine Linkshypertrophie mit unspezifischen Erregungsrückbildungsstörungen.

■ Echokardiographie

Im parasternalen biplanen Schnitt zeigt sich ein kleiner gut kontraktiler linker Ventrikel (LVEDD 37 mm). Die Aortenklappe ist hochgradig sklerosiert und weist eine deutlich verminderte Separation der Klappentaschen auf. Zwischen einer bi- oder trikuspiden Klappe kann aufgrund der Verkalkung nicht mehr unterschieden werden (Abb. 1). Die Quantifizierung der Aortenstenose erbringt folgende Parameter: $V_{\max}$ 3,1 m/s, P_{mean} 30 mm Hg, Öffnungsfläche 0,5 cm² (Abb. 2). Unter Miteinbeziehung der normalen systolischen Linksventrikelfunktion mit einer LVEF von 69 % (Abb. 3) liegt definitionsgemäß eine paradoxe Low-flow-low-gradient-Aortenstenose vor.

Bei Vorliegen einer paradoxen Low-flow-low-gradient-Aortenstenose empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

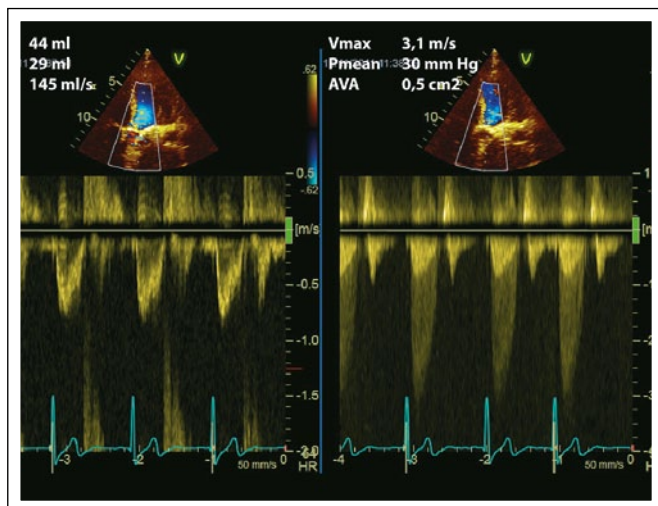


Abbildung 2: Die Quantifizierung der Aortenstenose anhand der Dopplerparameter ergibt eine paradoxe Low-flow-low-gradient-Aortenstenose.

Die erhobenen Parameter (LVOT-Weite, Geschwindigkeit im LVOT, maximale Geschwindigkeit über der stenosierten Klappe) sollten noch einmal überprüft werden. Bei sehr kleinen Patienten (Körpergröße < 135 cm, BMI < 22 kg/m², Körperoberfläche < 1,5 m²) sollte der Index der Klappenöffnungsfläche berechnet werden. Weiters muss die Ursache für den erniedrigten Fluss im LVOT erkannt werden. Sehr häufig findet sich ein vermindertes Schlagvolumen durch sehr kleine linksventrikuläre Volumina. Auch im vorliegenden Fall ist der linke Ventrikel deutlich hypertrophiert und weist kleine Diameter (LVEDD 37 mm) und Volumina (LVEDV 60 ml) auf. Dadurch ist das Schlagvolumen mit 44 ml bzw. 29 ml/m² beträchtlich

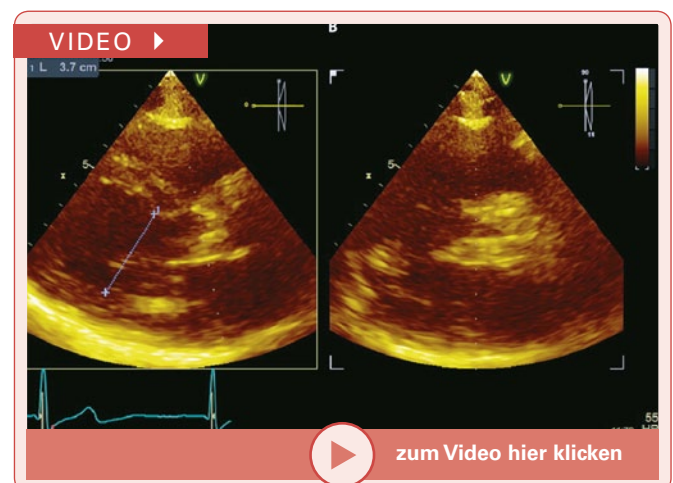


Abbildung 1: Parasternaler Längs- und Querschnitt (biplan). Linksventrikuläres konzentrisches Remodelling (LVEDD 37 mm). Hochgradig verkalkte Aortenklappe mit deutlich verminderter Öffnungsfunktion.



Abbildung 3: Apikaler 4-, 2-, 3-Kammerblick (tripplan). Gute globale systolische Linksventrikelfunktion bei ausgeprägter Linkshypertrophie.

Tabelle 1: Echokardiographische Parameter, die für eine „echte“ paradoxe Low-flow-low-gradient-Aortenstenose sprechen

Parameter

- stark verkalkte Klappe
- LVEDD < 47 mm
- LVEDVI < 55 ml/m²
- hochgradige Linkshypertrophie
 - relative Wall-thickness-Ratio > 0,5
- valvuloarterielle Impedanz > 4,5
- restriktive LV-Füllung
- longitudinaler Strain < -16 %

reduziert. Der Cut-off für ein reduziertes Schlagvolumen liegt bei 35 ml/m². Es errechnet sich auch eine erniedrigte Flussrate von 145 ml/s (normal > 250 ml/s).

Um die hämodynamische Bedeutung der Aortenstenose beurteilen zu können, sollte auf zusätzliche Parameter abseits der Gradienten und Öffnungsfläche der Aortenklappe geachtet werden (Tab. 1). Im vorliegenden Fall liegt eine gute systolische Linksventrikelfunktion vor, jedoch auch eine beträchtliche Linkshypertrophie (Abb. 3). Wenngleich die systolische Linksventrikelfunktion visuell eindeutig als normal befundet werden kann, zeigt sich im Speckle-Tracking ein reduzierter longitudinaler Strain, typischerweise in den basalen Segmenten (Abb. 4D). Die linksventrikulären Füllungsdrücke sind anhand der Dopplerparameter mit Sicherheit erhöht (Abb. 4A und 4B). Das spiegelt sich auch im deutlich vergrößerten linken Vorhof und der erhöhten Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz wieder (Abb. 4C).

Alle Parameter sind jedoch prinzipiell auch mit dem Bild einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction (HFPEF) vereinbar. Um das weitere Prozedere, insbesondere einen Aortenklappenersatz, festlegen zu können, kann daher eine Stressechokardiographie veranlasst werden. Im vorliegenden Fall gelingt es, die Flussrate mittels Dobutamin auf 275 ml/s zu steigern. Die Gradienten steigen dabei massiv an ($V_{\max}$ 5,0 m/s, P_{mean} 57 mmHg), während die Öffnungsfläche mit 0,6 cm² deutlich < 1,0 cm² bleibt (Abb. 5). Eine Alternative zur Stressechokardiographie ist das Kalzium-Scoring der Aortenklappe in der kardialen Computertomographie.

In Zusammenschau aller Befunde kann im vorliegenden Fall von einer echten hochgradigen paradoxen Low-flow-low-gradient-Aortenstenose gesprochen und ein Klappenersatz veranlasst werden.

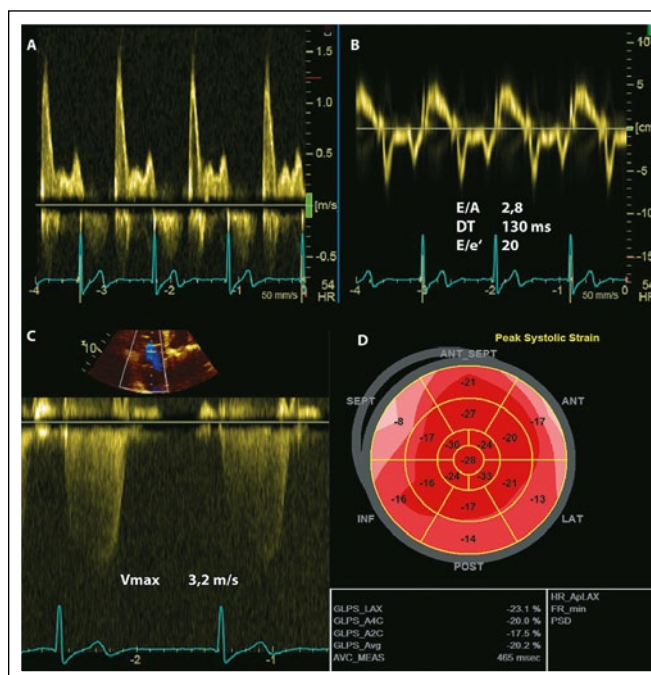


Abbildung 4: Hinweise auf erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke anhand des transmittalen Flusses (A), des Tissue-Dopplers (B) und der Trikuspidalinsuffizienz. Reduzierter longitudinaler Strain (Speckle-Tracking) in den basalen Segmenten.

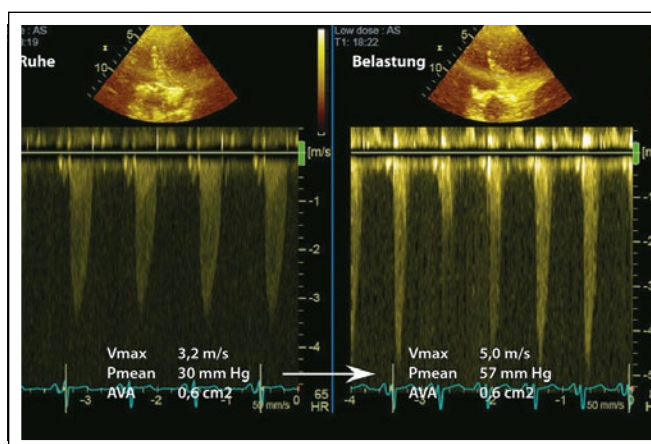


Abbildung 5: Deutlicher Anstieg der Gradienten über der Aortenklappe in der Stressechokardiographie (Low-Dose-Dobutamin).

Korrespondenzadresse:

DeptL Dr. Wolfgang Weihs

Abteilung für Innere Medizin/Department für Kardiologie und Intensivmedizin – LKH Graz Süd-West/Standort West
A-8020 Graz, Göstinger Straße 22

E-Mail: wolfgang.weihs@kages.at

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A14027
oder mittels Eingabe von A14027 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Kongressbericht:

SOPHIA-Studie [1] beim Jahressymposium der SSIEM* zur Früherkennung von Organschäden bei Morbus Fabry präsentiert:

Mehrzahl aller Patienten mit Morbus Fabry weist bereits im Frühstadium der Erkrankung Anzeichen von Myokardfibrose auf

S. Fisch

Die mangelhafte Aktivität der α -Galactosidase A bei Patienten mit Morbus Fabry führt zu einer Akkumulation von Glykosphingolipiden (insbesondere von Globotriaosylceramiden, Gb3) in Zellen im gesamten Organismus. Dies führt zu Organschäden und frühzeitigem Tod. Morbus Fabry manifestiert sich üblicherweise in der Kindheit/Adoleszenz. Männer sind deutlich häufiger betroffen. Im Krankheitsverlauf treten bis zur 50. Lebensdekade schwere renale, kardiale und ZNS-Schäden auf [2]. Die Europäischen Guidelines schlagen einen möglichst frühen Beginn einer Enzymersatztherapie (EET) vor. Der Beginn einer EET im frühen Krankheitsstadium zeigt – dafür besteht Evidenz – klinisch deutlich bessere Ergebnisse als ein Therapiebeginn erst bei fortgeschrittener Erkrankung [3].

Zu den therapeutischen Herausforderungen bei Morbus Fabry zählen das häufig heterogene Krankheitsbild, ein später Krankheitsbeginn, der oft mildere Verlauf bei Frauen [4, 5] sowie eine spätere Entstehung kardialer und renaler Schäden [6–8].

Die SOPHIA-Studie (The Sophisticated Assessment of Disease Burden in Patients With Fabry Disease) wurde konzipiert, um klinische und diagnostische Assessments zur Früherkennung von Organschäden bei Morbus Fabry umfassend zu evaluieren. SOPHIA ist eine prospektive, diagnostische Beobachtungsstudie, die zwischen Oktober 2010 und September 2013 in 7 Zentren in Belgien, Dänemark, Finnland, Deutschland und Schweden durchgeführt wurde.

In die Studie wurden 35 Patienten eingeschlossen (29 Frauen, mittleres Alter zur Baseline 45 Jahre), 30 Studienteilnehmer nahmen bis zur Zwölfmonatsvisite teil, 13 bis zum Studienende nach 24 Monaten. Drei Patienten beendeten die Teilnahme aufgrund des Beginns einer EET, 4 widerriefen ihre Zustimmung zur Teilnahme.

Die Patienten unterzogen sich einer Cine- und Gadolinium-angereicherten kardialen Magnetresonanztomographie (cMRT). „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) wurde angewendet um festzustellen, ob im linken Ventrikel Gewebeveränderungen aufgetreten waren, die auf eine Myokardfibrose hinweisen [9]. Ebenso wurde die Anzahl der fibrotischen Anteile im linken Ventrikel untersucht. Zur Feststellung des Fibrose-Schweregrades wurde das LGE herangezogen, wobei eine LGE-Anreicherung von Null keine Fibrose bedeutet. Ein Wert von 2,5 weist auf milde Fibrosesymptome hin, bei einem Wert > 2,5 lag eine mäßige Myokardfibrose vor. Zur Baseline zeigten 11 Studienteilnehmer kein LGE, 22 (66 %) waren LGE-positiv. Bei 12 Patienten fand sich eine leichte Myokardfibrose, bei 10 Teilnehmern war diese bereits fortgeschritten.

Zur Bestimmung der Level der Fibrose-Biomarker wurden Blutproben entnommen, die unter Blindbedingungen analysiert wurden. Die Untersuchungen inkludierten auch die Messung der Plasma Globotriaosylsphingosine (Gb3).

Bei einem Großteil der unbehandelten Studienteilnehmer mit milder Symptomatik zeigten sich bereits Anzeichen einer Myokardfibrose. Dies könnte ein nützlicher Parameter sein, um jünge-

re Patienten, insbesondere Kinder, zu testen. Plasma-lyso-Gb3 und kardiales LGE sind sensitive Testverfahren zur Früherkennung von Morbus Fabry im Frühstadium und sollten bei allen Patienten mit mildem Morbus Fabry angewendet werden, um Organschäden so früh wie möglich zu detektieren. Eine solche Früherkennung und die daraus resultierende Therapie könnte die Krankheitsprogression verlangsamen.

Die Studie weist hinsichtlich der geringen Anzahl der Teilnehmerinnen und Teilnehmer Limitationen auf. Die angewendeten Untersuchungsmethoden und Assessments waren allerdings differenziert und sensitiv.

Literatur:

1. Weidemann F, et al. Assessment of diagnostic parameters and disease biomarkers for detecting early-stage Fabry disease and monitoring its progression – results from the SOPHIA study. *J Inher Metab Dis* 2016; 39 (Suppl 1): S35–S284; P-470.
2. MacDermot KD, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750–60.
3. Biegstraaten M, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 36.
4. Whybra C, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 715–24.
5. Mehta A, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236–42.
6. Lin HY, et al. Enzyme assay and clinical assessment in subjects with a Chinese hotspot late-onset Fabry mutation (IVS4+919G→A). *J Inher Metab Dis* 2010; 33: 619–24.
7. Chimenti C, et al. Prevalence of Fabry Disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1047–53.
8. Nakao S, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288–93.
9. Beer M, et al. Impact of enzyme replacement therapy on cardiac morphology and function and late enhancement in Fabry's cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1515–8.

Korrespondenzadresse:

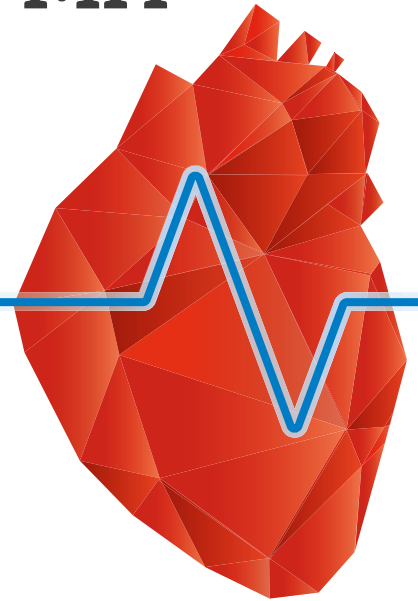
Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

*Quelle: Jahressymposium der Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM), 6.–9. September 2016, Rom, Italien

HABEN SIE PATIENTEN MIT EINER UNGEKLÄRTEN HERZERKRANKUNG?

Könnte es Morbus Fabry sein?



WAS IST MORBUS FABRY?

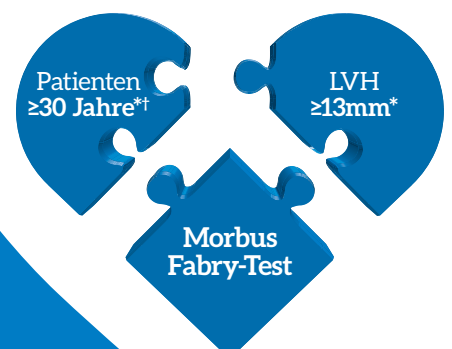
Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die sowohl Männer als auch Frauen betreffen kann.¹

Eine Mutation des α -Galactosidase-A-Gens auf dem X-Chromosom führt zu einem Mangel an α -Galactosidase A (α -Gal A).²

Der α -Gal A-Mangel führt zu einer fortschreitenden Anreicherung des Glykolipids Gb₃ in den Lysosomen, wodurch es zu ausgedehnten Organschädigungen und einem vorzeitigen Tod kommt.^{3,4}



Im Verdachtsfall können Sie ein kostenloses Diagnostik-Kit unter diagnostikservice.at@shire.com anfordern.



*ELLIOTT, PM. et al. Eur Heart J 2014; 35(39): 2733-79.

†BECK, M. et al. In: Mehta, A. et al (eds). Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.

Aktuelles: Der Diabetische Fuß – Problem gelöst? – Ja, aber...*

G.-H. Schernthaner

Key Message:

- Bei nicht optimalem Blutfluss (Knöcheldrücke > 80 mmHg, Zehendrücke > 50 mm Hg) muss dieser so schnell wie möglich wieder hergestellt werden.
- Konsequente lebenslange Pharmakotherapie mit Erreichen der Zielwerte von HbA_{1c}, LDL-Cholesterin und Blutdruck.

Aufschlag

Immer noch werden in Österreich pro Jahr mindestens 6000 Diabetiker an den unteren Extremitäten amputiert. Diese Zahlen sind allerdings nicht verlässlich, die Schätzungen beruhen auf Hochrechnungen deutscher Zahlen auf österreichische Verhältnisse. Die letzten offiziellen Zahlen Österreichs stammen aus dem Jahr 2006.

Wie wohl auch prominente Persönlichkeiten des öffentlichen Lebens beidseits des Atlantiks ihre unteren Extremitäten wegen des diabetischen Fußsyndroms (DFS) verlieren, konzentrieren sich die behandelnden Fächer noch immer nicht genug auf die Lösung des Problems. Der diabetische Fuß ist quasi das unansehnliche und ungeliebte Stiefkind der ausgezeichneten und lobenswerten Erfolge in der Primär- und Sekundärprävention des Herzinfarktes und des Schlaganfalles bei Menschen mit Diabetes mellitus.

Bis zu 100 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und einem Ulkus (T2DM + PAVK + Ulkus = gefährlichste Variante des DFS) versterben innerhalb von 4 Jahren. Dies ist inakzeptabel.

Wiewohl das individuelle Risiko eines Menschen mit T2DM für die Entwicklung eines DFS sinkt, nimmt die Gesamtzahl der Fälle infolge der Diabetespandemie immer noch zu. Die in manchen Gegenden immer noch verbreitete Primärampputation ist keine Lösung – bei einer Oberschenkelamputation bei > 60-jährigen Patienten beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit nur 60 % innerhalb von 30 Tagen und 30 % nach 1 Jahr. Auch das kontralaterale Amputationsrisiko von > 50 % nach einer einseitigen Major-Amputation sollte nicht unterschätzt werden.

Das lebenslange Risiko eines Diabetikers für ein Ulkus beträgt 25 %. Laut International Diabetes Federation wurden im Jahr 1997 70 % aller globalen Amputation bei Diabetes-mellitus-Patienten durchgeführt. Man kann also postulieren, dass das DFS die größte Landmine der Welt ist.

Wie konnte das passieren?

*Dieser Artikel ist eine Kurzzusammenfassung eines Vortrages des Autors vom 24. Juni 2017 in Salzburg

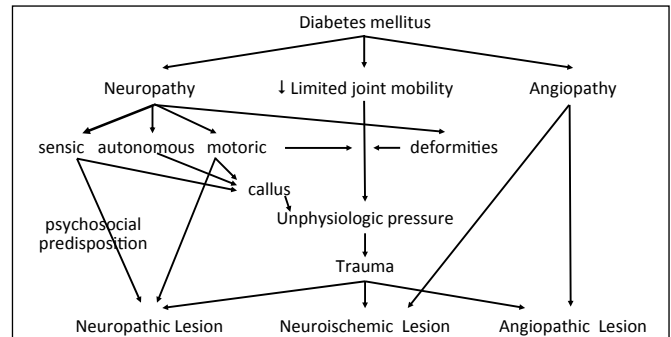


Abbildung 1: Pathogenese von Fußulzerationen. © G.-H. Schernthaner.

Möglicherweise ist zumindest in der westlichen Welt die Veränderung der Erkrankung über die vergangenen 40 Jahre mit schuld an den nicht zufriedenstellenden Erfolgen. Durch die Absenkung des mittleren HbA_{1c} in der Population der T2DM hat das „prä-mature“ Auftreten der „diabetischen“ Polyneuropathie (PNP) massiv abgenommen: Im Westen ist die PNP nur mehr für 9–16 % aller Ulzera bei DFS allein verantwortlich, die Mehrzahl der nicht von selbst heilenden Fälle ist heute nicht mehr neuropathischer, sondern angiopathischer (40–60 %) oder gemischter, sogenannter neuro-ischämischer Genese (Abb. 1). Diese neuro-ischämische Genese ist die gefährlichste, da die Patienten die Blutunterversorgung ihrer Extremitäten nicht spüren (Tab. 1).

Die diagnostischen Probleme bei PAVK und PNP bei T2DM sind wohl bekannt (Tab. 2), dennoch wird auch von Spezialisten die Gefahr unterschätzt.

Auf der anderen Seite wurden die beiden häufigsten Manifestationen kardiovaskulärer Erkrankungen (seit Framingham 1973 bekannt) bei Diabetes mellitus aufgrund des Erfolges bei koronarer Herzerkrankung und Schlaganfall in den Hintergrund gedrängt: PAVK und Herzinsuffizienz (Abb. 2) [1]. Final ist die Verringerung des DFS und damit assoziierter Amputation und Tod das letzte Ziel der St. Vinzenz-Deklaration von 1989, welches bis dato nicht verwirklicht wurde.

Tabelle 1: Graduierung Risikoeinschätzung.
© G.-H. Schernthaner.

0	normal sensibility	normal circulation	no foot deformity
1	normal sensibility	normal circulation	foot deformity
2	abnormal sensibility	normal circulation	no foot deformity
3	abnormal sensibility	normal circulation	foot deformity
4	abnormal sensibility	normal circulation	acute or st.p. ulcer
5	abnormal sensibility	abnormal circulation	no foot deformity
6	abnormal sensibility	abnormal circulation	foot deformity/ulcer

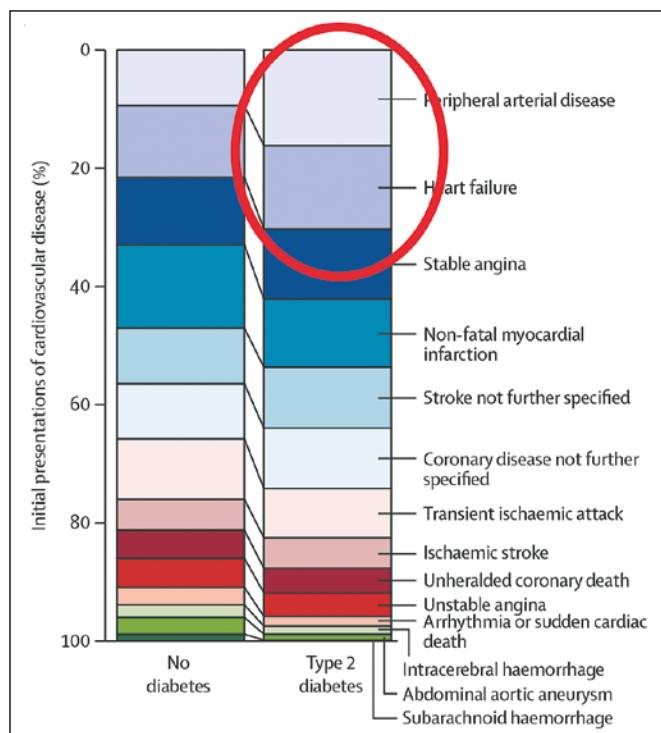


Abbildung 2: Typ-2-Diabetes und Inzidenz für kardiovaskuläre Erkrankungen: Kohorten-Studie an 1,9 Mio. Patienten. Nachdruck aus [1]; mit Genehmigung von Elsevier.

Satz

Break

„Das Blut muss fließen“

Eine exemplarische Arbeit aus Italien [2] zeigte die absolute Wichtigkeit eines wiederhergestellten Blutflusses: Die Odds-Ratio für den Beinerhalt erfolgreich revaskularisierter Extremitäten betrug unglaubliche 36 (Tab. 3)! Auch die damals, 2009, berichtete Major-Amputationsrate von ca. 25 % und die Mortalitätsrate von 50 % über 8 Jahre kann und muss als Erfolg gesehen werden.

Aber die Zeit blieb nicht stehen. Studien mit mehreren 100 Patienten zeigen einen primären Revaskularisationserfolg von > 80 %, ein Absinken der 5-Jahres-Amputationsrate auf < 5 % und eine 2-Jahres-Überlebensrate von > 80 % [3] – dies alles zumeist bei Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten sehr herausfordernd in der Behandlung sind.

Ein spezielles Problem der PAVK bei Menschen mit T2DM besteht darin, dass sich > 50 % der relevanten Stenosen im Unterschenkelbereich befinden. Doch auch hier ist seit ca. 5 Jahren Fortschritt zu vermelden: Medikamentenbeschichtete Ballone und Stents wurden entwickelt, um das Problem der häufigeren Restenosen zu bekämpfen. Die medikamentenbeschichteten Ballone scheinen derzeit hierfür besser geeignet zu sein [4].

Tie-Break

Ein weiteres Problem bei Patienten mit PAVK besteht in der mangelnden „awareness“ durch Patienten, aber auch betreuende Ärzte. Dies resultiert in einer massiv ungenügenden Pharmakotherapie. Als eines von vielen Beispielen der vergangenen 5 Jahre sei hier nur das REACH-Registry [5] erwähnt: Bei PAVK- (ABI < 0,90) Patienten fand sich in 70 % KEINE adäquate sekundäre Präventionstherapie: nur 30,5 % Statine, nur

Tabelle 2: Diagnostische Probleme bei Diabetes-mellitus-Patienten mit PAVK und PNP. © G.-H. Scherthner.

- frequent coincidence of PAD with senso-motoric PNP no typical claudication symptoms
- opened AV-Shunts in case of autonomous PNP warm, rosy skin although severe ischemia is present
- Mönckeberg'sche Mediasklerose in 32 % of diabetics ABI uncertain

Tabelle 3: Wichtigkeit eines wiederhergestellten Blutflusses. Erstellt nach Daten aus [2]. © G.-H. Scherthner.

At 30 days no difference between PTA and bypass group but during follow-up

Multivariate Analysis revealed independent roles of revascularisation OR: 36 [95% CI 13–100], p < 0.001

Crural artery occlusion OR: 8 [95% CI 1–50], p = 0.022

Dialysis OR: 5 [95% CI 2–12], p = 0.001

Wound infection OR: 2 [95% CI 1–4], p = 0.004

High TcPO₂ after treatment protective effect OR: 0.8 [95% CI 0.74–0.87], p = 0.004

24,9 % ACE-I/ARBs, nur 35,8 % Aspirin. Die Verwendung dieser Medikamente bei PAVK-Patienten ohne KHK war mit einer niedrigeren „all-cause mortality“ (HR: 0,35; p = 0,02) assoziiert als bei KHK-Patienten ohne PAVK. Es steht außer Frage, wie schädlich so eine unzulängliche Pharmakotherapie für Patienten mit DFS sein muss.

Sieg

Wenn man nun eine rasche Revaskularisation mit einer stringenten Pharmakotherapie kombinieren würde, müsste sich dies für die Patienten positiv bemerkbar machen. Drei Studien, die in den vergangenen 12 Monaten publiziert wurden [6–8], haben ein solches Vorgehen getestet. Im 5-Jahres-Überleben zeigte sich erstmals zwischen Patienten mit PAVK und normalem Glukosestoffwechsel, Prädiabetes und T2DM kein Unterschied mehr (95,3 % vs. 90,2 % vs. 7,9 %; p = 0,142) [8].

Die Therapieziele, die in diesen 3 Studien verfolgt wurden, waren am Anfang nicht sehr unterschiedlich. In der Wiener Studie [8] wurde allerdings über die Jahre nachgeschärft, der jetzige Therapieverschlus (Tab. 4) ist strenger als selbst die neuen Guidelines der American Heart Association [9]. Eine detailliertere Betrachtung zum Hintergrund der Studie kann man in einem Buchartikel nachlesen [10].

Ein entscheidender Grund für den Erfolg der österreichischen Studie soll aber nicht verschwiegen werden: im Schnitt wurden 50 % aller Medikamente bei den zumindest 6-monatigen Studienvisiten getauscht oder zumindest Dosis angepasst.

Zukunftsaussicht

In der österreichischen Studie [8] wurden die Patienten weiters bei jeder Visite anhand eines vorgehenden Rasters gescreent,

Tabelle 4: Sekundärprävention bei DFS.
© G.-H. Schernthaner.

Lipid-lowering therapy	Treatment with statin for all patients to target LDL cholesterol < 70 mg/dl, for progressive disease (=ulcer) < 55 mg/dl
Hypertension treatment	Treatment with ACE inhibitor for all patients to target blood pressure < 140/85 mmHg
Diabetes Control	Target HbA _{1c} < 7.0% (or 7.5% in elderly patients with co-morbidity, or when not achievable with a hypoglycemia free treatment)
Smoking cessation	Provide comprehensive smoking intervention program
Antiplatelet therapy	Treatment with clopidogrel 75 mg for all PAD patients

ihre Medikamente, Gewohnheiten, rezenten gesundheitlichen Ereignisse etc. erhoben. Dann wurde ein allgemeiner notwendiger Therapieplan erörtert, der dann in einer 3. Runde individualisiert mit den Patienten besprochen und vereinbart wurde. Dies verstehen wir unter „Individualisation through Generalization“.

Drei neue Studien lassen hoffen, dass weitere Verbesserungen für die Patienten mit DFS möglich sind:

1. Bis dato haben kardiovaskuläre Outcome-Studien bei T2DM meistens Patienten mit PAVK, also mit DFS, ausgeschlossen. Die EMPA-REG-OUTCOME-Studie [11] hingegen schloss auch PAVK-Patienten ein. Diese profitierten ebenfalls von der Medikation mit Empagliflozin. Anders hingegen die Ergebnisse des CANVAS-Programms: Canagliflozin zeigte eine Zunahme der Amputationen.
2. Patienten mit T2DM zeigen eine schlechtere Aspirin-Wirksamkeit, aber auch eine gesteigerte Clopidogrel-Resistenz. In manche Studien kann letztere > 25 % der Studienpopulation betragen. In diesem Licht müssen auch die Daten der EUCLID-Studie [12] gesehen werden. Diese verglich Ticagrelor mit Clopidogrel zur Sekundärprävention bei PAVK-Patienten. Ticagrelor erwies sich als gleich gut wie Clopidogrel und wäre somit eine hervorragende Option für DFS-Patienten mit nachgewiesener Clopidogrel-Unwirksamkeit.
3. Bei Patienten mit PAVK/DFS dürfte auch aufgrund des herabgesetzten mitochondrialen Muskelstoffwechsels die Rate an Statinunverträglichkeiten von Muskelschmerzen bis hin zur Rhabdomyolyse gesteigert sein. Vielleicht wurden auch deswegen bis dato in den meisten Studien die LDL-Zielwerte bei PAVK-Patienten schlechter erreicht. Alternative Möglichkeiten der LDL-Senkung sind daher mehr als nur erwünscht. Eine weitere Option öffnet sich nun mit Alirocumab und Evolocumab, den ersten beiden „proprotein convertase subtilisin-kexin type 9“-Inhibitoren (PCSK9i). Die FOURIER-Studie untersuchte, ob der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt (Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall) durch Gabe von Evolocumab vs. Placebo „on top off“ einer aggressiven Statintherapie abgesenkt werden kann. Der Endpunkt konnte um relativ 20 %, absolut 2 % gesenkt werden. Am effektivsten war die Evolocumab-Therapie bei Patienten mit PAVK. Bei diesen 1505 Patienten betrug die „number needed to treat“ nur 21. Das Absenken des LDL-Zielwertes auf > 55 mg/dl insbesondere auch für Patienten mit dem höchsten kardiovaskulären Risiko [14] – also insbesondere auch solche mit

DFS – wird die Verwendung dieser Medikamentenklasse eben für diese Patienten notwendig machen.

Alle diese Fortschritte haben die österreichische Gefäßmedizinischen Gesellschaften – die Österreichische Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA), die Österreichische Gesellschaft für Gefäßchirurgie (ÖGG), die Österreichische Gesellschaft für Interventionelle Radiologie (ÖGIR) und den Österreichischen Verband für Gefäßmedizin (ÖVG) – veranlasst, in einer erstmalig gemeinsam abgehaltenen Pressekonferenz am 25. April 2017 einen nationalen Call-to-Action zu lancieren. „Wir wissen jetzt, was zu tun ist“ war das Motto der Konferenz.

■ Resümee

Letztlich muss es das Ziel sein, dass die kanadischen, slowenischen und österreichischen Daten in einer EU-weiten Multicenter-Studie überprüft und bestätigt werden. Erst dann wäre das fehlende Ziel der St. Vinzenz-Deklaration als erledigt zu betrachten.

Bis dahin können auch die am 25. April 2017 gemeinsam von ÖGIA, ÖGG, ÖGIR und ÖVG verabschiedeten **ABC-Sofortmaßnahmen** helfen:

Aufmerksamkeit: Wer beim Gehen oft stehenbleiben muss oder eine Wunde hat, die nicht heilt, soll zur Abklärung rasch einen Arzt aufsuchen!

Behandlung akut: Bei Verdacht auf ein Durchblutungsproblem bei Patienten mit Diabetes mellitus muss rasch abgeklärt und revaskularisiert werden!

Chronisch-konsequente medikamentöse Therapie: Die neuen wirksamen Substanzen sollen rasch für Patienten mit PAVK und Diabetes/Diabetischem Fuß verfügbar gemacht werden!

Literatur

1. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 105–13.
2. Faglia E, Clerici G, Clerissi J, Gabrielli L, Losa S, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 822–7.
3. Pedrajas FG, Cafasso DE, Schneider PA. Endovascular therapy: Is it effective in the diabetic limb? *Semin Vasc Surg* 2012; 25: 93–101.
4. Fusaro M, Cassese S, Ndrepepa G, Tepe G, King L, et al. Drug-eluting stents for revascularization of infrapopliteal arteries: updated meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 1284–93.
5. Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, Creager MA. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004. *Circulation* 2011; 124: 17–23.
6. Bliinc A, et al. Survival and event-free survival of patients with peripheral arterial disease undergoing prevention of cardiovascular disease. *Int Angiol* 2017; 36: 216–27.
7. Hussain MA, et al. Efficacy of a Guideline-Recommended Risk-Reduction Program to Improve Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Peripheral Arterial Disease. *JAMA Surg* 2016; 151: 742–50.
8. Höbaus C, Herz CT, Obendorf F, Howanietz MT, Wrba T, et al. Center-based patient care enhances survival of elderly patients suffering from peripheral arterial disease. *Ann Med* 2017; 49: 291–8.
9. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, et al. 2016 AHA/ACC Guidelines on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. *Circulation* 2017; 21: 135: e726–e779.
10. Schernthaner RE, Schernthaner GH, Schernthaner G. Management of Peripheral Arterial Disease. In: Betteridge DJ, Nichols S (eds). *Managing Cardiovascular Complications of Diabetes*. John Wiley Sons, Hoboken, 2014.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
12. Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, Berger JS, Baumgartner I, et al.; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 32–40.
13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.
14. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2017; 23 (Suppl 2): 1–87.

Korrespondenzadresse:

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

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;

Aktuelles: Paradigmenwechsel bei Diabetesmedikamenten

C. Tatschl

Neben der blutzuckersenkenden Wirkung steht heute vor allem das Potential zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse als Bewertungskriterium für antihyperglykämische Medikamente im Vordergrund. Liraglutid (Victoza®) ist die einzige zugelassene Substanz aus dem Bereich der Inkretin-basierten Therapien (DPP-4-Hemmer, GLP1-Rezeptoragonisten), für die der signifikante kardiovaskuläre Benefit für Patienten mit Typ-2-Diabetes in einer kardiovaskulären Outcome-Studie gezeigt und von der Europäischen Zulassungsbehörde bestätigt wurde [1–6].

Typ-2-Diabetes gilt allgemein als Risikoäquivalent einer koronaren Herzkrankung (KHK) [7, 8]. Besonders gefährdet sind jüngere Patienten und solche, bei denen bereits eine manifeste KHK oder Endorganschäden vorliegen [7]. Durch die intensive Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren ist es gelungen, die Inzidenz solcher Komplikationen deutlich zu reduzieren, wobei jedoch ein signifikantes Restrisiko bestehen bleibt [1–4, 9]. Umso bedeutender wird dies vor der Tatsache, dass trotz sinkender Inzidenz die absolute Zahl kardiovaskulärer Komplikationen aufgrund der dramatischen Erhöhung der Diabetesprävalenz weiterhin ansteigt [9].

■ Liraglutid reduziert makro- und mikrovaskuläres Risiko

In der Liraglutid-Outcomestudie (LEADER: Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) [10] wurden 9340 Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko randomisiert und erhielten entweder Liraglutid oder Placebo zusätzlich zu einer adaptierbaren Standardtherapie zur Behandlung von Blutzucker und kardiovaskulären Risikofaktoren. Der primäre zusammengesetzte Endpunkt war die Zeit bis zum Auftreten von kardiovas-

kulärem Tod, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall. Die Ereignisse aus dem primären Endpunkt traten bei 13 % der Patienten in der Liraglutid-Gruppe und bei 14,9 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf (Hazard Ratio = 0,87; 95%-CI: 0,78–0,97; $p < 0,001$ für Noninferiority, $p = 0,01$ für Superiority). Todesfälle kardiovaskulärer Ursache traten bei 4,7 % unter Liraglutid und bei 6,0 % im Placebo-Arm auf (HR = 0,78; 95%-CI: 0,66–0,93; $p = 0,007$). Die Gesamtmortalität betrug in der Liraglutid-Gruppe 8,2 %, unter Placebo 9,6 % (HR = 0,85; 95%-CI: 0,74–0,97; $p = 0,02$).

Die Zeit bis zum Auftreten eines mikrovaskulären Ereignisses (Nephropathie oder Retinopathie) war als ein sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Dieser zusammengesetzte Endpunkt trat in der Liraglutid-Gruppe signifikant seltener auf (HR 0,84; 95%-CI: 0,73–0,97; $p = 0,02$). Getrieben wurde diese Reduktion durch eine signifikante Reduktion der Nephropathie um –22 % (HR = 0,78; 95%-CI: 0,67–0,92; $p = 0,003$).

■ Liraglutid-Outcome-Daten von EMA bestätigt

Die Liraglutid-Outcome-Studie steht in einer Reihe von zahlreichen Untersuchungen, die zur Überprüfung der kardiovaskulären Sicherheit von blutzuckersenkenden Medikamenten initiiert wurden und zu einem Paradigmenwechsel in der Bewertung der einzelnen Substanzen geführt haben. Die Ergebnisse dieser Studien erlauben nun eine differenziertere Betrachtung dieser Pharmaka nicht nur bezüglich ihrer Wirkung auf die Glukoseeinstellung, das Hypoglykämierisiko oder den Gewichtsverlauf, vielmehr lassen sich die Substanzen jetzt auch bezüglich ihres Potentials zur kardiovaskulären Risikoreduktion unterscheiden [11]. Die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) folgt dieser Sichtweise und definiert nun sowohl die Verbesserung der glykämischen Kontrolle als auch die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität

als integrale Bestandteile der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus. Im Zuge der Aktualisierung der Liraglutid-Zulassung [6] wurden die Ergebnisse der LEADER-Studie von der EMA geprüft und mit Juli 2017 in die Victoza®-Fachinformation aufgenommen [6].

■ Fazit

Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bleiben trotz intensiver Behandlung von Hyperglykämie und anderen Risikofaktoren eine Herausforderung bei Typ-2-Diabetes. Liraglutid kann solche Ereignisse bei Hochrisikopatienten mit Typ-2-Diabetes signifikant reduzieren [6, 10].

Literatur:

- Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2013; 369: 1317–26.
- White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2013; 369: 1327–35.
- Green JB, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 232–42.
- Pfeiffer MA, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015; 373: 2247–57.
- No authors listed. Bydureon EXSCEL trial meets primary safety objective in type-2 diabetes patients at wide range of cardiovascular risk. AstraZeneca; 23. Mai 2017. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2017/bydureon-exscele-trial-meets-primary-safety-objective-in-type-2-diabetes-patients-at-wide-range-of-cardiovascular-risk-23052017.html>. Zuletzt gesehen: 29.8.2017.
- Victoza®-Fachinformation. Stand: 7/2017
- Piepoli MF, 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.
- Toplak H, 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; (Suppl 2): 128: S216–28.
- Gregg EW, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States. N Engl J Med 2014; 371: 286–7.
- Marso SP, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311–22.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. Can J Diabetes 2016; 40: 484–6.

Fachkurzinformation und Kontakt siehe Seite 211

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Tatschl

E-Mail: christian.tatschl@hotmail.com

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ A randomized clinical trial evaluating a proprietary mixture of *Lactobacillus plantarum* strains for lowering cholesterol.

Fuentes MC et al. Med J Nutrition Metab 2016; 9: 125–35.

Kardiovaskuläre Erkrankungen zählen weltweit zu den führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität. Die Entwicklung neuer Ansätze basierend auf dem Darmmikrobiom hat sich als vielversprechend herausgestellt.

Die vorliegende Studie untersucht die Wirksamkeit einer Kombination von 3 *Lactobacillus plantarum*-Stämmen auf die LDL-Cholesterin- (LDL-C-) Werte und weitere Parameter des Fettstoffwechsels bei erwachsenen Personen mit Hypercholesterinämie.

Für einige Bakterienstämme konnte bereits die Fähigkeit zur Reduktion von

Cholesterin- und Triglyzeridspiegeln (TG) nachgewiesen werden. Es werden für Probiotika mehrere mögliche LDL-C-senkende Mechanismen angenommen:

- Dekonjugation von Gallensalzen durch Produktion von Gallensalzhydrolase.
- Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Cholesterin durch Absorption in die Zellwand der Darmbakterien.
- Erhöhung der Produktion kurzkettiger Fettsäuren durch vermehrte Fermentation unverdauter Kohlenhydrate, dadurch Hemmung der Cholesterinsynthese und verminderte Freiset-

zung freier Fettsäuren aus Fettdepots und daraus folgende Verminderung der Substrate für die TG-Synthese.

Lactobacillus plantarum (L. plantarum) ist die vorherrschende Lactobacillen-Spezies in der menschlichen Mund- und Darmmukosa. Drei L. plantarum-Stämme (CECT 7527, 7528 und 7529) sind in der Lage, Gallensäuren abzubauen, Cholesterin aufzunehmen und kurzkettige Fettsäuren zu produzieren. Durch den Abbau von Gallensalzen, die zur Verdauung von Fett und Cholesterin in den Dünndarm abgegeben werden, wird deren Re-Absorption verhindert, was eine Neubildung von Gallensalzen aus Cholesterin erforderlich macht und zu einer Senkung des Cholesterinspiegels führt. Eine Mischung dieser 3 Stämme zeigt dabei bessere Ergebnisse als jeder einzelne und wurde daher als cholesterinsenkendes Probiotikum patentiert.

ARTERIOprotect

AB-LIFE®

Cholesterinsenkung MIT DER KRAFT DES MIKROBIOMS

- Natürliche Cholesterinsenkung auf Basis von Milchsäurebakterien
- Durch Verstärkung physiologischer Stoffwechselprozesse
- LDL-C: -14,65 %¹

Geeignet für PatientInnen:

- mit leichtem bis mittlerem Cholesterin-Risiko
- wenn andere cholesterinsenkende Maßnahmen nicht möglich sind
- Keine Neben- und Wechselwirkungen bekannt – mit Statinen kombinierbar



 **Sanova**
Gesundheit richtig bewegen

Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät) zur diätetischen Behandlung erhöhter Cholesterinwerte.

¹ Fuentes MC et al., Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 9 (2016) 125–135

www.arterioprotect.at

Tabelle 1: Signifikante Verbesserung des Lipidprofils. Erstellt nach Daten aus [Fuentes, Med J Nutrition Metab 2016; 9: 125–35].

Faktor	Baseline	ARTERIOprotect	Reduktion	p-Wert
LDL (mg/dl)	166,6	142,2	– 14,65 %	< 0,001
CHOL (mg/dl)	247,4	213,7	– 13,62 %	< 0,001
HDL (mg/dl)	44,2	47,1	+ 6,65 %	< 0,001
LDL:HDL (mg/dl)	3,9	3,1	– 20,51 %	< 0,001
TRIG (mg/dl)	179,8	150,7	– 16,18 %	< 0,05

LDL: Low-Density Lipoprotein; CHOL: Gesamtcholesterin; HDL: High-Density-Lipoprotein; LDL:HDL: LDL/HDL-Quotient; TRIG: Triglyzeride

Methode

Es handelt sich dabei um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie, in die insgesamt 60 Probanden eingeschlossen wurden. Einschlusskriterium für Patienten mit < 2 kardiovaskulären Risikofaktoren war ein Gesamtcholesterin zwischen 200 und 300 mg/dl sowie ein LDL-C-Wert zwischen 130 und 190 mg/dl. Für Patienten mit ≥ 2 kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung galt ein LDL-C-Spiegel zwischen 100 und 190 mg/dl als Einschlusskriterium.

Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 1× tägl. eine Kapsel AB-Life® oder Placebo. Nüchtern-Blutabnahmen erfolgten zu Studienbeginn, nach 6, 12 und 16 Wochen, wobei die letzten 4 Wochen eine Wash-out-Phase darstellten. Unter-

suchte Parameter waren Gesamtcholesterin, LDL-C, oxidiertes LDL-C (OX-LDL-C), HDL-C, die LDL-C/HDL-C-Ratio sowie die TG.

Resultate

Bei der ersten Untersuchung nach 6 Wochen waren LDL-C, Gesamtcholesterin, die LDL-C/HDL-C-Ratio sowie das OX-LDL-C in beiden Studienarmen reduziert, wobei jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der AB-Life®- und der Placebogruppe bestand.

Nach 12 Wochen zeigten sich allerdings signifikante Vorteile für AB-Life® gegenüber Placebo. So betrug die LDL-C-Senkung im Verumarm im Mittel 24,4 mg/dl und unter Placebo 9,8 mg/dl ($p < 0,001$). Der Response hinsichtlich Gesamtcholesterin, die LDL-C/HDL-C-Ratio sowie das OX-LDL-C glichen jenem des LDL-C und waren unter AB-Life® im Vergleich zu Placebo nach 12 Wochen signifikant ausgeprägter ($p < 0,001$ für alle). Im AB-Life®-

Arm war nach 12 Wochen im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Anstieg des HDL-C zu beobachten. Die TG-Spiegel waren nach 12 Wochen unter AB-Life® signifikant reduziert, während dies in der Placebogruppe nicht der Fall war ($p < 0,05$) (Tab. 1).

Die Vorteile für die AB-Life®-Gruppe gegenüber dem Placeboarm waren auch bei der Kontrolle in Woche 16 unverändert, nachdem die Studienteilnehmer für 4 Wochen keine Studienmedikation mehr erhalten hatten. Das und das Einsetzen der maximalen Wirkung nach mehr als 6 Wochen spricht für die Hypothese, dass es mehrere Wochen erfordert, bis Probiotika ihre Wirkung voll entfalten. Allerdings scheinen die Veränderungen des Mikrobioms – zumindest für einige Zeit – auch nach Absetzen des Probiotikums weiter zu bestehen.

Fazit

Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass die Einnahme dieses aus drei *L. plantarum*-Stämmen bestehenden Probiotikums zu einer signifikanten Reduktion des LDL-C, des Gesamtcholesterins, des OX-LDL-C sowie der TG sowie zu einer Erhöhung des HDL-C führt. Die Einnahme von AB-Life® war sicher und gut verträglich.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

*In Österreich als „ARTERIOprotect AB-Life® Kapseln“ erhältlich.

Fachkurzinformation zum Inserat und zum Text auf Seite 243

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 4000, Povidon, wasserfreies, kolloidales Siliziumdioxid, 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 eingeschränkter Nierenfunktion:** 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 Spitalweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **Wechselwirkungen*:** **Schwangerschaft*:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **Stillzeit*:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **Fertilität*:** **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen*:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **Nebenwirkungen*:** Häufig: Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. Selten: Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. Nicht bekannt: Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-leg-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Vertigo, Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **Überdosierung*:** **Pharmakologische Eigenschaften*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **Packungsgrößen*:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **Wirkstoffgruppe*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB15 **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen 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.netgrs.com **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht*:** Rezept- und apothekenpflichtig.

*Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Schwangerschaft und Stillzeit, Fertilität, Nebenwirkungen, Überdosierung sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Juli 2017

Apixaban (Eliquis®): NOAK versus Phenprocoumon im Therapiealltag: Geringeres Blutungsrisiko unter Apixaban

Erstmals wurden drei NOAKs mit dem auch in Österreich gebräuchlichen Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern verglichen. Patienten unter Apixaban (Eliquis®) hatten ein signifikant niedrigeres Blutungsrisiko als Patienten unter Phenprocoumon.

Mittlerweile stehen vier nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK) zur Verfügung, die in klinischen Studien Schlaganfälle und systemische Embolien bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (VHF) mindestens so effektiv verhindern wie Warfarin. Dies bei einem gleichzeitig günstigeren Sicherheitsprofil verglichen mit den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) – wobei hier je nach Substanz Unterschiede zu verzeichnen sind [1–4]. In Deutschland wie auch in Österreich ist aber nicht Warfarin, sondern Phenprocoumon der meistverwendete VKA, der mit rund 160 Stunden eine deutlich längere Eliminationshalbwertszeit als Warfarin (35–45 Stunden) aufweist [5]. Bisher fehlten publizierte Daten zum direkten Vergleich von Phenprocoumon mit einem der NOAKs.

CARBOS-Studie: Blutungsprofil von Phenprocoumon vs. NOAKs unter Alltagsbedingungen

Die retrospektive CARBOS-Analyse (CompArative Risk of major Bleeding with new Oral anticoagulantS [NOACs] and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation) [6] aus Deutschland liefert nun erstmals Hinweise zum Sicherheitsprofil von drei NOAKs im Vergleich zu Phenprocoumon.

Studiendesign: Die CARBOS-Studie ist eine bei der EMA registrierte Post-Authorisation Safety Study (PASS). Die Bereitstellung der Daten erfolgte durch das Health Risk Institute (HRI), das un-

abhängige statistische Analysen von anonymisierten Versicherungsdaten auf Patientenniveau durchführt. Die HRI-Datenbank umfasst eine nach Alters- und Geschlechtsverteilung repräsentative Stichprobe von rund 4 Millionen Krankenversicherten in Deutschland.

Studienpopulation: Ausgewertet wurden die Daten von Patienten ≥ 18 Jahren mit nicht-valvulärem VHF, die zwischen 01.01.2013 und 31.12.2014 neu auf Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban oder Phenprocoumon eingestellt worden waren. Zu Edoxaban waren aufgrund der noch nicht erfolgten Zulassung im Studienzeitraum keine Daten verfügbar.

Patienten mussten vor dem 01.01.2013 zumindest ein Jahr lang durchgehend in der Datenbank erfasst gewesen sein. Ausgeschlossen waren Patienten mit valvulärem VHF, tiefer Venenthrombose, Hämodialyse, Schwangerschaft oder unter Antikoagulation mit Heparin, niedermolekularen Heparinen, VKA oder NOAK aufgrund einer anderen Indikation.

Studienendpunkte: Primärer Endpunkt der Analyse waren dokumentierte schwere Blutungen (Notfallaufnahme mit einer entsprechenden Entlassungsdiagnose gemäß ICD-10-GM^{*}). Sekundäre Endpunkte waren gastrointestinale Blutungen (ICD-10-GM-Entlassungsdiagnose) und jegliche Blutung (vordefiniert laut primären oder sekundären ICD-10-GM-Entlassungsdiagnosen). Als tertiärer Endpunkt wurde der klinische Netto-Outcome ermittelt, ein kombinierter Endpunkt aus ischämischem Schlaganfall, systemischer Embolie und schwerer Blutung.

Als Behandlungsperiode galt die Zeit von der ersten Verschreibung bis zum errechneten Ende des Medikationsvorrats. Die Lücke zwischen zwei Behandlungsperioden durfte maximal 30 Tage betragen. Erfolgte in dieser Zeit keine Weiterverordnung, galt die Behandlung als nicht fortgesetzt.

*Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification

Ungünstigeres Risikoprofil bei Patienten der Apixaban-Gruppe

Von 35.013 Patienten waren 3633 (10,4 %) auf Apixaban, 3138 (9,0 %) auf Dabigatran, 12.063 (34,5 %) auf Rivaroxaban und 16.179 (46,2 %) auf Phenprocoumon eingestellt worden.

Die Patientengruppen wiesen gewisse Unterschiede im Risikoprofil auf. So waren die Patienten, die Apixaban oder Phenprocoumon erhalten hatten, im Mittel älter als Patienten des Dabigatran- oder Rivaroxaban-Kollektivs, ihr durchschnittlicher CHA₂DS₂-VASc-Score war höher und sie wiesen mehr Komorbiditäten auf. Apixaban-Patienten hatten zudem den höchsten HAS-BLED-Score und standen am häufigsten unter einer zusätzlichen Therapie mit Medikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen (Thrombozytenfunktionshemmer oder nicht-steroidale Antirheumatika). Außerdem wiesen sie anamnestisch am häufigsten einen ischämischen Schlaganfall oder eine transiente ischämische Attacke (TIA) auf. Um eine Verzerrung des Ergebnisses durch diese Unterschiede möglichst gering zu halten, wurden die Hazard Ratios (HR) im Hinblick auf vorab festgelegte demographische und klinische Faktoren adjustiert.

Die durchschnittliche Follow-up-Periode lag für Apixaban bei 218 Tagen, für Dabigatran bei 261 Tagen, für Rivaroxaban bei 258 Tagen und für Phenprocoumon bei 280 Tagen.

Geringeres Blutungsrisiko unter Apixaban als unter Phenprocoumon

Nach der oben beschriebenen Adjustierung für etliche potenzielle Störfaktoren (Confounder) aus den Basischarakteristika der Patientengruppen war das Blutungsrisiko unter Apixaban geringer als unter Phenprocoumon (Abb. 1):

- relative Risikoreduktion für schwere Blutungen: 32 % (HR: 0,68; 95%-CI: 0,51–0,90; $p = 0,008$)
- relative Risikoreduktion für gastrointestinale Blutungen: 47 % (HR: 0,53; 95%-CI: 0,39–0,72; $p < 0,001$)
- relative Risikoreduktion für jegliche Blutung: 20 % (HR: 0,80; 95%-CI: 0,70–0,92; $p = 0,002$).

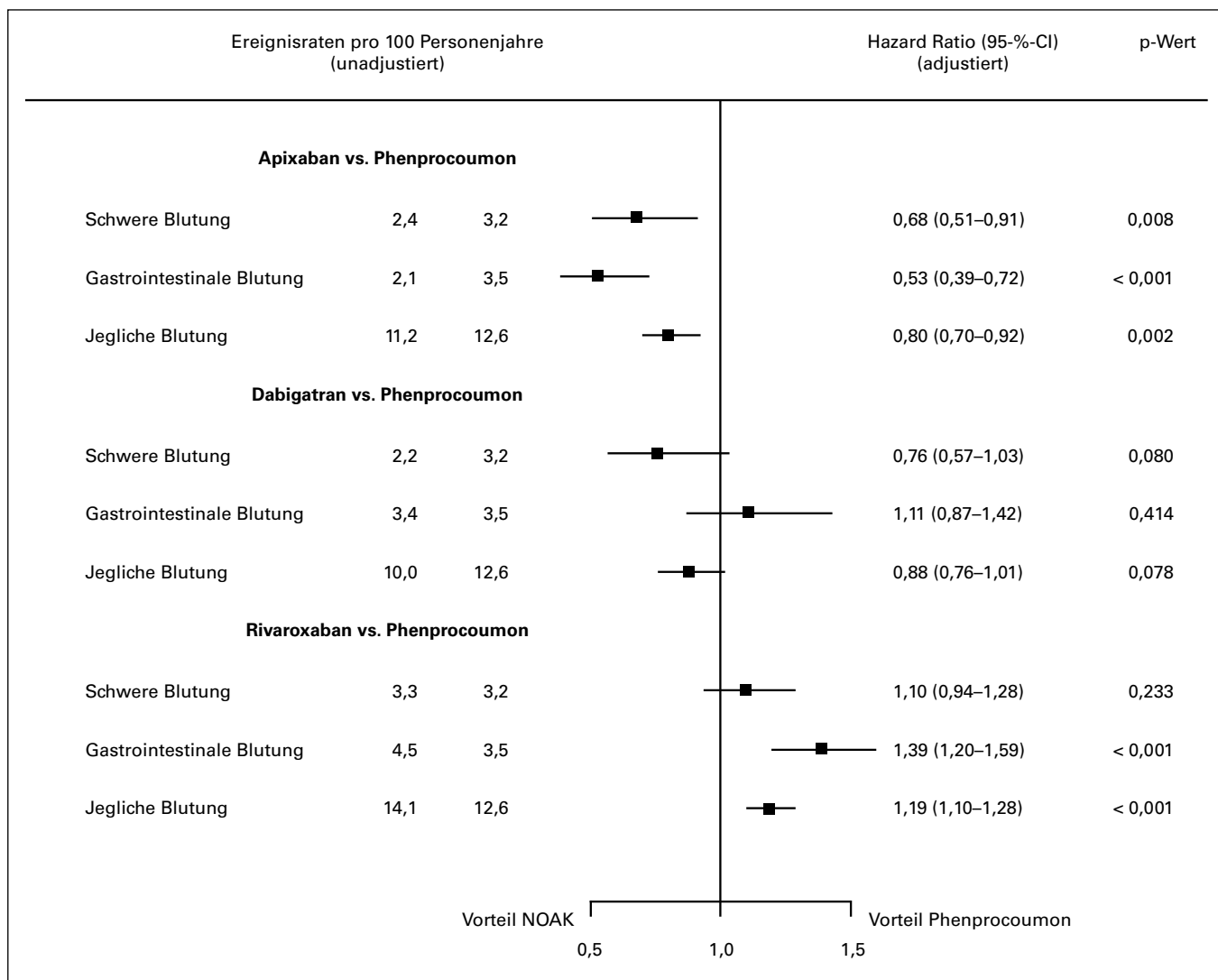


Abbildung 1: Blutungsprofile von Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban jeweils im Vergleich zu Phenprocoumon im Real World Setting (Analyse von Versicherungsdaten aus Deutschland). Nachdruck aus [6]*** mit Genehmigung von Springer ©2017.

Unter Dabigatran war die Inzidenzrate der verschiedenen Blutungstypen nicht signifikant unterschiedlich zu den jeweiligen Raten unter Phenprocoumon. Für schwere oder jegliche Blutungen war ein Trend zu einer geringeren Inzidenzrate, für gastrointestinale Blutungen ein Trend zu einer höheren Inzidenzrate feststellbar.

Bei Patienten unter Rivaroxaban traten deutlich mehr gastrointestinale Blutungen auf als unter Phenprocoumon (HR: 1,39; 95%-CI: 1,21–1,60; $p < 0,001$), die Inzidenzrate jeglicher Blutung war ebenfalls erhöht (HR: 1,19; 95%-CI: 1,10–1,28; $p < 0,001$) und die schwerer

Blutungen war vergleichbar mit der Inzidenzrate unter Phenprocoumon.

Im klinischen Netto-Outcome bestand kein signifikanter Unterschied zwischen einem der drei NOAKs und Phenprocoumon.

Sensitivitätsanalyse untermauert das geringere Blutungsrisiko unter Apixaban

Die Sensitivitätsanalyse unter Einschluss jener Patienten, die jeweils die empfohlene Standarddosierung** der NOAKs erhalten hatten (Apixaban: 61 %; Dabigatran: 48 %; Rivaroxaban: 69 %), untermauerte die Ergebnisse der

Hauptanalyse zu Apixaban sowie zu Rivaroxaban.

Für Dabigatran erreichten die Endpunkte „schwere Blutung“ und „jegliche Blutung“ in dieser Subgruppe statistische Signifikanz zugunsten des NOAK, ebenso wie beim Netto-Outcome.

Auch das Ergebnis des Propensity-Score-gematchten Vergleichs[#], in dem die Unterschiede in den Baseline-Charakteristika und in den Risiko-Scores $< 10 \%$ lag, bestätigte für Apixaban das Ergebnis der Hauptstudie. Für Dabigatran zeigt diese Analyse ein signifikant geringeres Risiko für schwere Blutun-

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

[#]Aus den jeweiligen Behandlungsgruppen werden Patienten, die möglichst geringe Unterschiede in den Basischarakteristika aufweisen, paarweise verglichen

***Unadjustierte Ereignisraten (pro 100 Personenjahre) und adjustierte HR mit 95%-CI für jeden paarweisen Vergleich (Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban versus Phenprocoumon)

gen gegenüber Phenprocoumon. Patienten der Rivaroxaban-Gruppe wiesen ein erhöhtes Risiko für alle drei Blutungstypen und für den klinischen Netto-Outcome auf.

Limitationen von Real-World-Daten

Bei der Interpretation der Ergebnisse der CARBOS-Studie ist zu beachten, dass Real-World-Analysen generell einige Limitationen aufweisen. Ganz grundsätzlich kann aus solchen Erhebungen eine allfällige statistische Assoziation, jedoch keine Kausalität abgeleitet werden. Da eine Randomisierung fehlt, kann das Ergebnis durch sogenannte Confounder beeinflusst sein. Auch mit Propensity-Score-Matching ist es nicht möglich, alle Störfaktoren vollständig zu eliminieren. Speziell bei Real-World-Daten zu NOAKs ist zu beachten, dass die Definition von Blutungen unterschiedlichen Schweregrades

von der Definition in klinischen Studien abweichen kann. Es stehen auch keine Informationen zur TTR (Zeit im therapeutischen Bereich) unter Phenprocoumon, keine Daten zum Grad einer Nierenfunktionseinschränkung oder zum Gewicht der Patienten zur Verfügung. Auch Kodierungsfehler und fehlende Daten können das Ergebnis beeinflussen.

Unter Berücksichtigung dieser Unschärfen lassen sich aus Real-World-Daten aber dennoch wichtige Erkenntnisse zur Anwendung der Substanzen im klinischen Alltag gewinnen.

Die Daten zu Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban aus der Real-World-Studie CARBOS ergänzen die Daten aus den großen, randomisierten klinischen Phase-III-Studien zu diesen NOAKs [1–3]. Zu Apixaban ist hier die Studie

ARISTOTLE (n = 18.201) zu nennen. Diese hatte über einen Zeitraum von median 1,8 Jahren gezeigt, dass Apixaban das Risiko für Schlaganfall oder systemische Embolie gegenüber Warfarin statistisch signifikant verringerte, dies bei signifikant geringerem Blutungsrisiko und signifikant niedrigerer Mortalität [3].

Literatur:

1. Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
2. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
3. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
4. Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
5. Fachinformation Marcoumar® Stand: 04/2017, Coumadin® (Deutschland) Stand: 10/2016
6. Hohnloser SH et al. Comparative risk of major bleeding with new oral anticoagulants (NOACs) and phenprocoumon in patients with atrial fibrillation: a post-marketing surveillance study. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 618–28.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH
Mag. Karin Kucera
A-1210 Wien,
Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail: karin.kucera@pfizer.com
Bristol-Myers Squibb GesmbH
Rivergate Gate 1/5. OG
A-1200 Wien, Handelskai 92
E-Mail: pharma.austria@bms.com
www.eliquis.at

CARBOS-Studie: Blutungsprofil von Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban und Phenprocoumon unter Alltagsbedingungen [6]

- Unter Alltagsbedingungen wies Apixaban ein günstigeres Sicherheitsprofil auf als Phenprocoumon (weniger schwere Blutungen, weniger gastrointestinale Blutungen, weniger Blutungen jeglicher Art, gemessen an im Krankenhaus angewandten, präspezifizierten Diagnosecodes).
- Unter Dabigatran war die Rate der verschiedenen Blutungstypen nicht signifikant unterschiedlich zu den Raten unter Phenprocoumon.
- Unter Rivaroxaban waren gastrointestinale Blutungen und jegliche Blutung häufiger als unter Phenprocoumon, die Rate schwerer Blutungen war vergleichbar.
- Die Ergebnisse der CARBOS-Studie [6] ergänzen die Ergebnisse der klinischen Studien [1–3]. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind die prinzipiellen Limitationen von Real-World-Daten zu berücksichtigen.

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, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** **Eliquis 2,5 mg 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.**

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-Density-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.“

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 Parallelgruppen-Studie, die Alirocumab bei 517 Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes unter Insulinbehandlung, mit hohem kardiovaskulären 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.

*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/>

- 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.
- 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 Paris (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 Infek-

- 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-Cholesterin 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.

tionserkrankungen. 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-alirocumb-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/#.WRXYVEXyviU (zuletzt gesehen 28.6.2017).

2. Cariou B, Leiter LA, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumb 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.diabetes-metabolism.com/article/S1262-3636\(17\)30008-3/fulltext](http://www.diabetes-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 alirocumb 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 alirocumb 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 untenstehend

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 Alirocumb.

SAAT.ALI.1706.0307

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text 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 Alirocumb in 1 ml Lösung. Alirocumb 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.wiesen **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.

Vastarel®: Mehr Energie fürs Herz

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

Trimetazidin besitzt ein völlig anderes Wirkungskonzept als die herkömmlichen Antianginosa: Als metabolischer Wirkstoff greift Trimetazidin **nur im myokardialen Stoffwechsel** ein, jedoch nicht in die Regulation von Herzarbeit oder Gefäßtonus. Die Energieproduktion steigt um 33 %, auch bei niedrigen Sauerstoffspiegeln. Aus diesem Grund und nicht zuletzt auch wegen der fehlenden Wechselwirkungen eignet sich Trimetazidin hervorragend als Kombinationspartner zur konventionellen pharmakologischen Therapie der KHK.

Vastarel® – zahlreiche Studien bestätigen klinische Wirksamkeit

Die Kombination mit Betablockern ist besonders vorteilhaft, da **Trimetazidin die Energiezufuhr erhöht** und Betablocker den Energiebedarf der Myokardzellen senken. Dies resultiert in einer Reduktion der Anzahl der wöchentlichen Angina-Attacken um 77 %. Bei Angina-Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz konnten ähnlich gute klinische Ergebnisse gezeigt werden. Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten wurden gesteigert.

Dass Trimetazidin auch bei speziellen Patientengruppen hoch wirksam ist, zeigt eine Studie zu Diabetikern mit KHK: eine signifikante Reduktion der AP-Episoden ($p < 0,001$) und eine Steigerung der Belastungsfähigkeit gegenüber Baseline wurde nachgewiesen ($p < 0,02$).

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

Trimetazidin zeigt – bestätigt durch zahlreiche klinische Studien und Meta-Analysen – signifikante Verbesserungen folgender ischämischer Parameter:

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

Weiterführende Literatur:

- Chen J, et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation. A 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174: 634–9.
- Dezi CA, et al. Trimetazidine in practice: review of the clinical and experimental evidence. *Am J Ther* 2016; 23: e871–9.
- Fachinformation Vastarel® Österreich, Stand: 07.2017
- Lopatin YM, et al. Beneficial effects of long-term trimetazidine modified release therapy in patients having undergone coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 2010; 31(Suppl): 58.
- Nesukay E, et al. Treatment of stable angina in Ukraine: CLASSICA study. *Ukr J Cardiol* 2014; 2: 43–7.
- Rodriguez PL, 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.

Fachkurzinformation siehe Seite 236

Weitere Informationen:

Sanova Pharma GmbH

Mag. Gerhard Leopold

A-1110 Wien, Haidestraße 4

E-Mail: gerhard.leopold@sanova.at

VAS_2017_007

VASTAREL® 35mg
1-0-1¹

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
empfiehlt Vastarel®

2013

Management of stable coronary artery disease⁴

2016

Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure⁵

1 Fachinformation Vastarel, Stand 07.2017.

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.

Olmesartan (Mencord®): Potente Blutdrucksenkung [1] plus Gefäßschutz [2] – jetzt auch für Kinder zugelassen [4])

Der AT₁-Antagonist Olmesartan ist ein hoch-potenter Blutdrucksenker [1], der zusätzlich protektive Eigenschaften für das Gefäßsystem bietet [2]: Die Therapie mit Olmesartan führt weiters zu einer signifikanten Volumenreduktion atherosklerotischer Plaques [4], unabhängig von der Blutdrucksenkung.

Olmesartan (Mencord®) wurde per 19.05.2017 von den zuständigen Behörden der EU Mitgliedstaaten (für Österreich BASG) zur Behandlung für Kinder ab 6 Jahren zugelassen [3].

Literatur:

1. Fabia MJ, et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT₁ receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2007; 25: 1327–36.



2. Fliser D, et al. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103–7.
3. Stumpe KO, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2007; 1: 97–106.
4. Fachinformation Mencord®, Stand: März 2017.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

A. Menarini Pharma Ges. m. b. H.
Jasmin Loder
A-1120 Wien,
Pottendorfer Straße 25–27
E-Mail: jloder@menarini.at

AT-MEN-03-07-2017

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Bezeichnung des Arzneimittels: Mencord 10 mg Filmtabletten, Mencord 20 mg Filmtabletten, Mencord 40 mg Filmtabletten **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 10 mg bzw. 20 mg bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Magnesiumstearat. Filmüberzug: Titandioxid (E 171), Talkum, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Behandlung essentieller Hypertonie bei Erwachsenen. Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Mencord Filmtabletten, zweites und drittes Schwangerschaftstrimester, Gallenwegsobstruktion. Die gleichzeitige Anwendung von Mencord mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin II-Antagonisten, ATC-Code C09CA08. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 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. Mencord wird unter der Lizenz von Daiichi Sankyo Europe GmbH vermarktet.

Stand der Information: März 2017

Neue Freiheit.



Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.¹

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



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite



Trinomia® – seit 1. Juni 2017 NEU in der Grünen Box

Trinomia® 100 mg Acetylsalicylsäure/20 mg Atorvastatin/10 mg Ramipril (28 Stück) und Trinomia® 100 mg Acetylsalicylsäure/20 mg Atorvastatin/5 mg Ramipril (28 Stück) sind jetzt frei verschreibbar in der Grünen Box.



* Kapselabbildung
in Originalgröße



Hand aufs Herz! Nehmen Ihre Patienten tatsächlich alle Medikamente, die Sie ihnen verordnet haben, regelmäßig ein? Besonders in der kardiovaskulären Sekundärprävention beinhaltet das empfohlene Therapieschema mehrere Substanzen [1]. Ein komplexes Einnahmeschema und eine hohe Tablettenzahl führen jedoch in vielen Fällen dazu, dass Patienten Tabletten weglassen. Diese mangelnde Therapieadhärenz geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher, selbst wenn Patienten nur gelegentlich auf die Einnahme ihrer Medikamente vergessen [2]. Die Stärkung der Therapieadhärenz stellt daher den wichtigsten Faktor im Kampf gegen kardiovaskuläre Erkrankungen dar [3].

Stellen Sie jetzt um! Die FOCUS-2-Studie zeigte, dass eine Polypille die Adhärenz signifikant steigern kann [4]. Eine Kapsel Trinomia® ent-

hält 100 mg ASS, 20 mg Atorvastatin und 10 mg bzw. 5 mg Ramipril [5]. Trinomia® ist als Substitutionstherapie für Patienten geeignet, die diese drei Substanzen bereits in der entsprechenden Dosierung einnehmen. Für Ihre Patienten hat Trinomia® den Vorteil, dass nur mehr eine Kapsel täglich (vorzugsweise nach einer Mahlzeit) einzunehmen ist [5]. Nur einmal täglich daran denken – das erleichtert die regelmäßige Tabletteneinnahme ungemein! Als zusätzliche Erinnerungshilfe dient der praktische Trinomia®-Blister, auf dem jede Kapsel einem Wochentag zugeordnet ist.



Kostengünstig therapieren! Trinomia® revolutioniert die kardiovaskuläre Sekundärprävention – und bleibt dabei auch noch günstig! Zusätzlich sparen (sich) Ihre Patienten mit Trinomia® bis zu zwei Rezeptgebühren im Monat!

Literatur:

1. WHO: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en>, Stand 06/2017
2. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68: 789–801.
3. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redón J, Mancía G. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective – position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2017; 35: 1546–53.
4. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, et al. A Polypill Strategy to Improve Adherence: Results from the FOCUS Project. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 2071–82.
5. Trinomia® Fachinformation, Stand Dezember 2016

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Gebro Pharma
Gebro Pharma GmbH
E-Mail: pharma@gebro.com
www.gebro.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln*. **Zusammensetzung:** Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 10 mg Ramipril. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 5 mg Ramipril. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 2,5 mg Ramipril. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** 73,61 mg Lactose-Monohydrat und 0,48 mg Sojalecithin. **Hilfsstoffe:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearyl fumarat, Filmüberzug, Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, gelbes Eisenoxid (E 172), schwarzes Eisenoxid (E 172), Gelatine, Titandioxid, Schellack-Glasur, Ethanol (Spuren), schwarzes Eisenoxid, Propylenglycol (Spuren), Ammoniumhydroxid (Spuren). Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln zusätzlich: rotes Eisenoxid Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln zusätzlich: schwarzes Eisenoxid, rotes Eisenoxid Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln zusätzlich: schwarzes Eisenoxid **Anwendungsgebiete:** Trinomia wird angewendet zur Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe der Monokomponenten in äquivalenten therapeutischen Dosierungen ausreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, oder einen der sonstigen Bestandteile, gegen andere Salicylate, gegen nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR), gegen andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme) oder gegen Tartrazin – Überempfindlichkeit gegen Soja oder Erdnuss – Bei anamnestisch bekannten Asthmaanfällen oder anderen allergischen Reaktionen auf Salicylsäure oder andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika – Akutes oder anamnestisch gesichertes rezidivierendes peptisches Ulkus und/oder Magen-/Darm-Blutungen oder andere Blutungen wie zerebrovaskuläre Blutungen – Hämophilie und andere Blutungsstörungen – Stark eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion – Hämodialyse-Patienten – Schwere Herzinsuffizienz – Gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche – Gleichzeitige Anwendung von Trinomia mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min/1,73 m²) ist kontraindiziert – Patienten mit Nasenpolypen im Zusammenhang mit Asthma, das durch Acetylsalicylsäure ausgelöst oder verschlimmert wird – Aktive Lebererkrankung oder unerklärte anhaltende Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwerts – Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden – Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Tipranavir oder Ritonavir – Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin – Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem bei Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [AIIAs]) – Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt – Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere – Ramipril darf nicht bei Patienten mit hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Zuständen angewendet werden. – Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren mit Fieber, Grippe oder Windpocken besteht die Gefahr für die Entwicklung des Reye-Syndroms. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, ATC-Code: C10BX06 **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** 14 Stück, 28 Stück **Kassenstatus:** 14 Stück: No Box 28 Stück: Green Box (ab Juni 2017) **Zulassungsinhaber:** Ferrer International SA, Gran Via de Carlos III, 94, 08028 Barcelona, Spanien **Vertrieb in Österreich:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn **Stand der Information:** Dezember 2016

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

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

1 x täglich dran denken - das schaff' ich!



neu

1 x täglich



ab 1. Juni 2017
28 Stück
greenbox



trinomia®

Acetylsalicylsäure • Atorvastatin • Ramipril

die **Drei in Eins** Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse

Behandlung des Typ-2-Diabetes neu definiert

Jardiance® Indikationserweiterung durch die Europäische Zulassungsbehörde EMA: Kardioprotektion als neues Therapieziel für Antidiabetika

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkte, Schlaganfälle oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit sind nicht nur der größte Kostentreiber bei Typ-2-Diabetes, sondern stellen – viel dramatischer – nach wie vor die Haupttodesursache bei betroffenen Patienten dar [1]. Weltweit versterben 50 % der Typ-2-Diabetes-Patienten an kardiovaskulären Erkrankungen [2]. Zudem kommt es zu einer deutlich verkürzten Lebenserwartung. Im altersstandardisierten Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung leben Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Vorerkrankung bei einem Alter von 60 Jahren um 12 Jahre kürzer [3] (Abb. 1).

In vielen nationalen wie internationalen Leitlinien wird daher neben einer individualisierten Blutzuckerkontrolle der kardiovaskuläre Schutz als eines der Hauptziele bei der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes empfohlen [4, 5]. Diese Sichtweise hat die Europäische Zulassungsbehörde EMA bei der Aktualisierung der Jardiance® Fachinformation nun eindrucksvoll bekräftigt und einen neuen Standard gesetzt. Demnach wird die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität neben der Blutzuckerkontrolle als ein integraler Bestandteil der Typ-2-Diabetes-Therapie durch ein Antidiabetikum verankert [6].

Die Aktualisierung der Fachinformation geschah auf Basis der Resultate der EMPA-REG OUTCOME® Meilensteinstudie [6]. Hier wurde der selektive SGLT2-Hemmer Empagliflozin (Handelsname Jardiance®) der Firma Boehringer Ingelheim mit der gegenwärtigen Standardtherapie hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse verglichen. Empagliflozin senkte als erstes und einziges orales Antidiabetikum in einer dezierten, groß angelegten Endpunktstudie das kardiovaskuläre Risiko durch eine 38%ige Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Dieser Benefit zeigte sich bereits früh

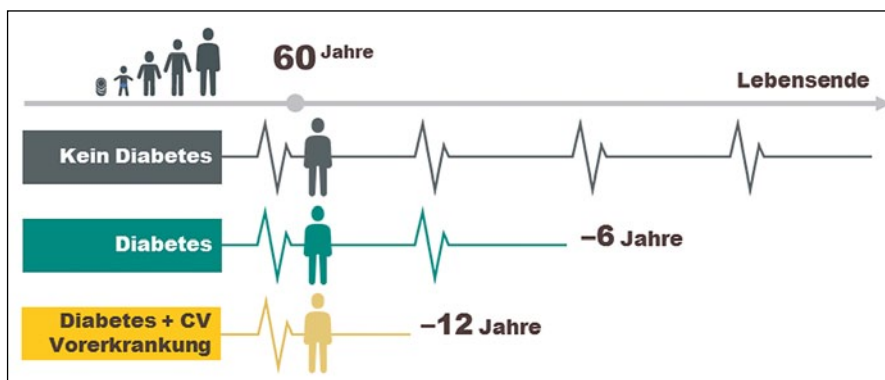


Abbildung 1: Erheblich verkürzte Lebenserwartung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Vorerkrankung. Erstellt nach Daten aus [3]. © Boehringer Ingelheim.

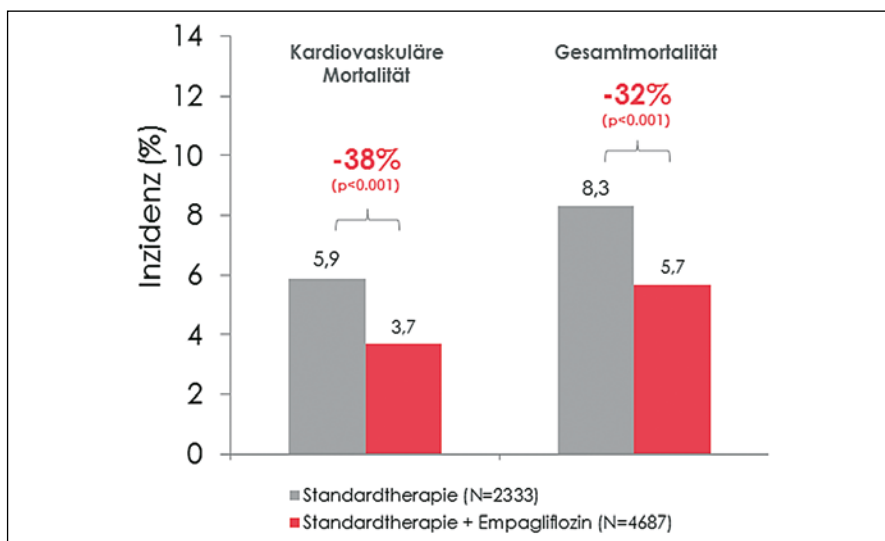


Abbildung 2: Reduktion der Sterblichkeit bei Behandlung mit Jardiance® bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung. Aus [6]. © Boehringer Ingelheim.

im Therapieverlauf. Auch die Gesamtmortalität wurde mit einer Senkung um 32 % positiv beeinflusst (Abb. 2). Umgerechnet wurde somit einer von 3 Todesfällen durch Jardiance®, verglichen mit der Standardtherapie, verhindert. Die Substanz wurde dabei gut vertragen, unerwünschte Ereignisse traten auf Placeboniveau auf. Lediglich Genitalinfekte waren leicht erhöht, was auf den Wirkmechanismus der Substanzgruppe zurückzuführen ist: Jardiance® senkt den Blutzucker und das Gewicht, indem in der Niere die Rückresorption von Glukose aus dem Harn gehemmt und der Zucker ausgeschieden wird.

Diese beeindruckenden Ergebnisse veranlassten die EMA, die Zulassung für Jardiance® zu erweitern: Jardiance® kann nun als erstes und einziges Antidiabetikum bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes neben der Blutzuckerkontrolle auch zur Reduktion der kardiovaskulären Mortalität eingesetzt werden [6].

Somit wird Jardiance® dem neuen Standard für ein Antidiabetikum – Blutzuckerkontrolle und zusätzlicher kardiovaskulärer Schutz in einem – gerecht. Jardiance® hat das Potenzial, das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Vorerkrankung, die von ihren Ärzten ohnehin bereits optimal therapiert werden, weiter zu senken. Der medizinische Bedarf ist – wie anfangs erwähnt – sehr groß.

In den USA hat die Zulassungsbehörde FDA bereits im Dezember 2016 ähnlich entschieden und Jardiance® eine separate Indikation zur Senkung des kardiovaskulären Mortalitätsrisikos erteilt [7]. Die Entscheidungen von EMA und FDA werfen nun die Frage auf, wie antidiabetische Substanzen im Zulassungsprozess zukünftig von den Behörden bewertet werden und welchen Stellenwert ein positiver Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko dabei erhält. Zuletzt bleibt auch spannend, ob, beziehungsweise welche Auswirkungen diese Behörden-

entscheidungen auf die Bewertung der Antidiabetika in nationalen wie internationalen Leitlinien nach sich ziehen.

Literatur:

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2016. Diabetes Care 2016; 39 (Suppl 1): S1–S112.
2. Morrish NJ, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001; 44 (Suppl 2): S14–21.
3. The Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, et al. Association of Cardiometabolic

Multimorbidity With Mortality. JAMA 2015; 314: 52–60.

4. Österreichische Diabetes Gesellschaft. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Überarbeitete und erweiterte Fassung 2016. Wien Klin Wochenschr 2016; 128 (Suppl 2): S37–S228.

5. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2015; 58: 429–42.

6. Jardiance® Fachinformation. Stand: Jänner 2017

7. Jardiance® Prescribing Information. Stand: Dezember 2016

Fachkurzinformation siehe Seite 253

Weitere Informationen:

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

A-1121 Wien, Dr.

Boehringer-Gasse 5–11

Tel.: 01/80105-7870

E-Mail: [MEDmedicalinformation.AT@](mailto:MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com)

boehringer-ingelheim.com

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 –20 € 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 252

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,
© rh 2010 – Fotolia.com,
2017_07_CandAm_PR_01

*Basis DPMÖ 03/2017, MAT 1 in Units und Euro; **CandAm® 16 mg/5 mg zu 30 Stk. vs. Blopress® 16 mg zu 28 Stk. (umgerechnet auf 30 Stk.) und Norvasc® 5 mg zu 28 Stk. (umgerechnet auf 30 Stk.), Stand KKP 07/2017; ***Vergleich CandAm® zu 30 Stk. laut KKP 07/2017 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 07/2017

CASTLE-AF-Studie könnte Katheterablation als Standardverfahren für Herzinsuffizienz-Patienten mit Vorhofflimmern etablieren

Signifikante Reduktion der Mortalität und Krankenhauseinweisungen nach Herzinsuffizienzereignissen durch RF-Ablation.



Die Ergebnisse der CASTLE-AF- (Catheter Ablation versus Standard Conventional Treatment in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation) Studie haben gezeigt, dass Herzinsuffizienz-Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) signifikant von der Katheterablation profitieren: Der kombinierte primäre Studienendpunkt aus Gesamtmortalität und Krankenhausaufenthalten bedingt durch eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz fiel bei Patienten nach einer Radiofrequenzkatheterablation (RF-Katheterablation) um 38 % niedriger aus als bei den nach aktuellen Therapierichtlinien medikamentös behandelten Patienten. Die Ergebnisse wurden erstmals im Rahmen einer Late Breaking Clinical Trials Session auf dem diesjährigen Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) in Barcelona (24.–31.08.2017) präsentiert.

Die von BIOTRONIK gesponserte CASTLE-AF-Studie wurde unter der Leitung von Professor **Dr. Nassir Marrouche**, Universität Utah, Salt Lake City, USA und Professor **Dr. Johannes Brachmann**, Klinikum Coburg, Deutschland, durchgeführt. CASTLE-AF ist die erste randomisierte klinische Studie, die die Effektivität der RF-Katheterablation in der

Behandlung von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz-Patienten mit ICD oder CRT-D untersucht hat. Sie ist zugleich die größte Langzeitstudie in diesem Bereich, die über einen mittleren Beobachtungszeitraum von mehr als drei Jahren die Gesamtmortalität und herzinsuffizienzbedingte Krankenhauseinweisungen mit einem kombinierten Endpunkt analysiert hat. Zwischen 2008 und 2016 wurden 398 Patienten aus 33 Kliniken in Europa, Australien und den USA in die Studie eingeschlossen.

„CASTLE-AF ist heute die einzige Studie, die den Effekt der Katheterablation im Vergleich zur konventionellen Therapie bei herzinsuffizienten Vorhofflimmer-Patienten mit einem harten primären Endpunkt untersucht hat“, erklärte Professor Marrouche. „Die Studienergebnisse untermauern nicht nur die Bedeutung der RF-Ablation als Therapieverfahren, sie deuten zudem darauf hin, dass die Prozedur auch möglichst frühzeitig und als Standardverfahren für solche Patienten angeboten werden sollte.“

Neben einer signifikanten Reduktion des kombinierten Endpunktes zeigt die Auswertung, dass die Vorhofflimmer-Ablation auch die jeweiligen Parameter einzeln betrachtet verbessert. So konn-

te die Gesamtmortalität um 44 % reduziert werden, herzinsuffizienzbedingte Klinikaufenthalte um 47 %.

„Bislang wurde in der Wissenschaft kontrovers diskutiert, was die beste Behandlungsmethode für Herzinsuffizienz-Patienten mit Vorhofflimmern ist“, erklärte Professor Brachmann. „Die zukunftsweisenden Ergebnisse der CASTLE-AF-Studie könnten den Weg für eine breitere Anwendung der Katheterablation ebnen und eine Anpassung der aktuellen Leitlinien nach sich ziehen – dies wiederum dürfte die Therapie für Herzinsuffizienz-Patienten mit Vorhofflimmern deutlich verbessern.“

Weitere Informationen:

 **BIOTRONIK**
excellence for life

BIOTRONIK Vertriebs-GmbH
Dipl.-Ing. Georg Schöning
Marketing Manager CRM
EURO PLAZA Gebäude G
A-1120 Wien, Am Euro Platz 2, Stiege 2
E-Mail: georg.schoenig@biotronik.com

www.biotronik.at, www.castle-af.org
www.linkedin.com/company/biotronik
Twitter: [@BIOTRONIK_News](https://twitter.com/BIOTRONIK_News)

TrueFusion*

Revolutionieren Sie Ihre Therapie struktureller Herzerkrankungen

Die Behandlungsmöglichkeiten bei strukturellen Herzerkrankungen entwickeln sich mit atemberaubender Geschwindigkeit. Der multidisziplinäre und multimodale Ansatz der neuen interventionellen Verfahren stellt jedoch hohe Anforderungen an Kardiologieteams und ihre Bildgebungssysteme. Meistern Sie diese Herausforderungen mit einer Lösung, die ein effizientes Teamwork und eine nahtlose Integration von Ultraschall- und Angiographiebildgebung ermöglicht.

Interdisziplinäre Expertenteams verlassen sich auf vollständig integrierte Bildgebung

Bei der Therapie struktureller Herzerkrankungen werden Echtzeit-3D-TEE und True Volume Farbdoppler-Bildgebung benötigt, um Form, Funktion und Fluss ohne Kompromisse in einer Volumenansicht zu visualisieren. Bei kathtergestützten Verfahren beruht die Navigation jedoch zusätzlich auf Live-Fluoroskopie. Mit TrueFusion* können Sie die relevanten anatomischen und funktionellen Orientierungspunkte, die mit der marktbestimmenden True Volume-TEE-Lösung von Siemens Healthineers definiert wurden, einfach zu Ihrer Live-Fluoroskopie hinzufügen.

Mehrere Perspektiven effizient nutzen

Multimodale Bildgebung und multidisziplinäre Klinikteams erfordern ein hohes Maß an Koordination, damit hochwertige Ergebnisse erzielt werden können. syngo TrueFusion führt die relevanten Bildgebungsdaten in einer Ansicht zusammen und ermöglicht so eine übergreifende, gemeinsame Orientierung. Dank der leistungsfähigen Koregistrierung von Aufnahmen des Ultraschallsystems ACUSON SC2000 PRIME und des Angiographiesystems aus der Artis



Familie, die auf eSie sync, einem speziellen Schallkopfdesign und der automatischen Aktualisierung der koregistrierten Daten basiert, können überlagerte Bilder effizient in komplexe interventionelle Verfahren integriert werden. Die Synchronisierung der TEE- und Angiographiebilder erleichtert die Kommunikation und die Orientierung für das gesamte Team.

Mit verbesserter Orientierung navigieren

Durch nahtlose Integration mit der TrueFusion-Echo-Fluoro-Navigation können TEE-Orientierungspunkte direkt auf dem Ultraschallsystem ACUSON SC2000 PRIME markiert und für die Überlagerung mit den Artis-Live-Fluoroskopie-Bildern gesendet werden. Dank der zielorientierten Navigation können sich Interventionalisten ganz auf die erfolgreiche Platzierung der Implantate konzentrieren. Zur Unterstützung der anatomischen Orientierung kann jederzeit die eSie Valves™-Modellierung per Einzelklick verwendet werden, um die Aorten- oder Mitralklappenstruktur mit der Live-Fluoroskopie zu überlagern. Die Implantationswinkel können allein mithilfe von TEE abgeleitet werden, wodurch sich Möglichkeiten zur Einsparung von Zeit und Kontrastmittel bei der Fluoroskopie eröffnen.

Ultraschall

Verbessern Sie Ihre Bildgebungsoptionen und Ihre Effizienz mit der einzigen Plattform, die TTE-, TEE- und ICE-

Bildgebung in 2D und 3D bereitstellen kann. Das Ultraschallsystem ACUSON SC2000 PRIME stellt eine umfassende Lösung für kardiovaskulären Ultraschall dar, die basierend auf hochentwickelter Bildgebung und Automatisierung schnell klinisch relevante Ergebnisse liefert.

Angiographie

Verlassen Sie sich auf Angiographie-Lösungen, die Ihnen mit nahtlosen Workflows und hochwertiger 2D- und 3D-Bildgebung helfen, die wachsende Zahl und zunehmende Komplexität von Therapieverfahren bei strukturellen Herzerkrankungen zu bewältigen. Ganz gleich, welches Modell der Artis with PURE®-Familie sich am besten für Ihr spezielles klinisches Umfeld eignet – Sie profitieren von der aktuellen PURE®-Softwareplattform, um die Effizienz zu erhöhen und die Behandlungsergebnisse zu verbessern.

Weitere Informationen:

Siemens Healthcare Diagnostics GmbH
Oliver Svec

E-Mail: oliver.svec@siemens-healthineers.com

Gerald Ferrari
E-Mail: gerald.ferrari@siemens-healthineers.com

<https://www.healthcare.siemens.at/angio/options-and-upgrades/clinical-software-applications/syngo-true-fusion/features>

*TrueFusion stellt einen Workflow dar, der sich aus syngo TrueFusion (syngo X Workplace) und TrueFusion-Echo-Fluoro-Navigation (Ultraschallsystem ACUSON SC2000™ PRIME) zusammensetzt.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite und zum Text auf Seite 249

CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Lactose Monohydrat; Maisstärke; Carmellose-Calcium; Macrogol 8000; Hydroxypropylcellulose; Magnesiumstearat. **Kapselhülle von CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln:** Chinolingelb (E104); Eisenoxid, gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. **Kapselhülle von CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Chinolingelb (E104); Titandioxid (E171); Gelatine. **Kapselhülle von CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln:** Titandioxid (E171); Gelatine. Schwarze Drucktinte bei CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Schellack (E904); Eisenoxid, schwarz (E172); Propylen-glycol; 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_09_CandAm_I_JK_01

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 196

▼ 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, 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.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 199

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, Hyprolose, 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 (NVAf) 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 und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung 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:** Juli 2017. 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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 225

Efient 10 mg Filmtabletten. Efient 5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Efient 10 mg: Jede Tablette enthält 10 mg Prasugrel (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 2,1 mg Lactose. Efient 5 mg: Jede Tablette enthält 5 mg Prasugrel (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 2,7 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose (E464), Magnesiumstearat. Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titaniumdioxid (E171), Triacetin (E1518), Eisen(III)-oxid (E172) [nur für Efient 10 mg], Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Talkum. **Anwendungsgebiete:** Efient ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht ST (Strecken)-Herbungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST (Strecken)-Herbungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI). Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Aktive pathologische Blutung, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese. Schwere Leberfunktionsstörung (Child Pugh Class C). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin. ATCCode: B01AC22. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand der Information:** Mai 2017

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 233

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

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

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

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 205 und zum Text auf Seite 248f

Jardiance 10 mg Filmtabletten. Jardiance 25 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Jardiance 10 mg Filmtabletten* Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. *Jardiance 25 mg Filmtabletten* Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BK03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** April 2017

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten* Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten* Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten* Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten* Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten* Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). *Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten* Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD20. **Anwendungsgebiete:** Synjardy ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt: – bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind – in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind – bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. – Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose). – Diabetisches Präkoma. – Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min). – Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. – Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock. – Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** März 2017


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

