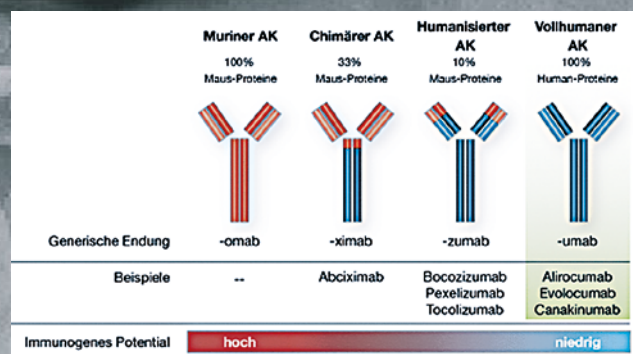


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Monoklonale Antikörper und Antisense-Oligonukleotide – Biologika als Zukunft in der Kardiologie?

K. A. Krychtiuk, S. P. Kastl, W. S. Speidl

Herzinsuffizienz: Psychopathologische Interdependenzen und psychosoziale Relevanz – eine kommentierte Übersichtsarbeit

W. Mastnak

Data Sharing: A New Editorial Initiative of the International Committee of Medical Journal Editors. Implications for the Editors' Network

F. Alfonso et al.

RUBRIKEN

Case Report

Pacemaker Mimics Ventricular Extrasystoles?

B. Bellmann, I. Deppe, P. Nagel, M. Roser, B. G. Muntean

Echo

Kardiologie im Zentrum – Abstracts

Buchbesprechung

Kongressbericht

Aktuelles

Für Sie gelesen

Pharma-News

Medizintechnik



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

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the  DOAJ
DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

Lisa mag LisAm®



③ Stärken

10 mg/5 mg

20 mg/5 mg

20 mg/10 mg

② Substanzen kombiniert
Lisinopril + Amlodipin

① - fach verordnen



Inhalt

Brief des Herausgebers	259
K. Huber	
Monoklonale Antikörper und Antisense-Oligonukleotide – Biologika als Zukunft in der Kardiologie?	261
K. A. Krychtiuk, S. P. Kastl, W. S. Speidl	
Herzinsuffizienz: Psychopathologische Interdependenzen und psychosoziale Relevanz – eine kommentierte Übersichtsarbeit	272
W. Mastnak	
Data Sharing: A New Editorial Initiative of the International Committee of Medical Journal Editors. Implications for the Editors' Network	280
F. Alfonso et al.	
RUBRIKEN	
Case Report	
Pacemaker Mimics Ventricular Extrasystoles?	286
B. Bellmann, I. Deppe, P. Nagel, M. Roser, B. G. Muntean	
Echo	288
Kardiologie im Zentrum, 20.–31. Oktober 2017, Abstracts	292
Buchbesprechung	300
Kongressbericht	
Thromboseforum Wien 2017	301
S. Eichinger, P. A. Kyrle	
Apixaban (Eliquis®) – Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern: ältere und multimorbide Patienten im Fokus	303
C. Uhlir	
Aktuelles	306
Für Sie gelesen	310
Pharma-News	312
Medizintechnik	318
Hinweise für Autoren	320
Impressum	259

Titelbild: Antikörper-Nomenklatur. Aus K. A. Krychtiuk, S. P. Kastl, W. S. Speidl, Monoklonale Antikörper und Antisense-Oligonukleotide – Biologika als Zukunft in der Kardiologie? S. 262, Abb. 1.

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

Neue Freiheit.



Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.¹

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



Fachkurzinformation siehe Seite 322



Herausgeber:

K. Huber, Wien

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

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

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2016/2017:

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

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

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die letzte Ausgabe des JOURNALES 2017 birgt unterschiedliche Schwerpunkte mit hohem Informationsgrad: **K. Krychtiuk** et al. (MUW, Wien) berichten über Biologika als Zukunft in der Kardiologie; **W. Mastnak** (Präsident des Österreichischen Herzverbandes, Graz) beschreibt psychopathologische Interdependenzen und psychosoziale Relevanz bei Herzinsuffizienz und **F. Alfonso** et al. publizieren erneut einen Bericht des International Committee of Medical Journal Editors der European Society of Cardiology (ESC), dem auch ich als Editor des J KARDIOLOGIE angehöre, zur neuen Initiative „Data Sharing“.

Die allseits beliebten Rubriken ergänzen den Inhalt dieser Ausgabe des J KARDIOLOGIE.

Ich möchte die Gelegenheit nützen und Ihnen schon jetzt schöne Feiertage und einen guten Rutsch ins neue Jahr wünschen.

*Ihr,**Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber*

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 6× im Jahr

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

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information und Weiterbildung, Veröffentlichung von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem In- und Ausland.

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

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern²

**SIGNIFIKANTE
REDUKTION**

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

**SIGNIFIKANTE
REDUKTION**

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

ELIQUIS[®]
Apixaban

NUR ELIQUIS[®] VERBINDET BEIDES

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



Bristol-Myers Squibb



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

* Warfarin

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

Literaturangaben: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992. 2. ELIQUIS[®] (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version.
Fachkurzinformation siehe S. 305

Monoklonale Antikörper und Antisense-Oligonukleotide – Biologika als Zukunft in der Kardiologie?

K. A. Krychtiuk, S. P. Kastl, W. S. Speidl

Kurzfassung: Biologika begründen eine neue Medikamentenklasse, werden biotechnologisch hergestellt und greifen gezielt in molekularbiologische Mechanismen ein. Lange Zeit eine Domäne der Hämatologie, Onkologie sowie der Rheumatologie, treten monoklonale Antikörper als Therapeutika nun auch langsam in der Kardiologie ihren Siegeszug an. Neben dem schon seit mehr als zwei Jahrzehnten erfolgreich eingesetzten Thrombozytenaggregationshemmer Abciximab wurden rezent zwei weitere Felder in der kardiovaskulären Medizin als vielversprechende Einsatzgebiete für monoklonale Antikörper entdeckt. Die sogenannten PCSK9-Inhibitoren zeigen in den ersten Phase-II- und -III-Studien äußerst potente Effekte im Sinne einer LDL-Cholesterinsenkung um rund 50 % unabhängig von der Basistherapie, große Outcomestudien befinden sich derzeit in der Rekrutierungsphase. Ein weiteres Einsatzgebiet könnten monoklonale Antikörper als anti-inflammatorische Agenzien z. B. durch Hemmung von Interleukin-1 und Interleukin-6 bei Patienten sowohl mit stabiler atherosklerotischer Erkrankung als auch im ACS-Setting darstellen.

Eine weitere neue Substanzklasse, welche im Vergleich zur Antikörpertherapie noch in den Kinderschuhen steckt, sind die sogenannten Antisense-Oligonukleotide, welche mittels künstlicher einzelsträngiger Nukleinsäuren an die mRNA binden und dadurch bereits die Translation des Zielproteins hemmen. Neben einem interessanten neuen anti-koagulatorischen Ansatz, die

Produktion des Gerinnungsfaktors XI zu hemmen, konzentrierte sich die Entwicklung in diesem Gebiet bisher primär auf die Lipidologie. So beleuchten wir hier die bisherige Evidenz zur Antisense-Oligonukleotid-Therapie gegen Apolipoprotein B, Apolipoprotein A sowie Apolipoprotein CIII, die sich in sehr unterschiedlichen Phasen der Entwicklung befinden, aber teilweise bereits sehr vielversprechende frühe Daten liefern.

Schlüsselwörter: Antikörper, Immuntherapie, Fettstoffwechsel, Inflammation, Antisense-Therapie

Abstract: Monoclonal antibodies and antisense technology on the rise – The future of cardiovascular therapy? Biologicals are a new class of drugs that are produced using biotechnological methods and that have specific molecular biological targets. For a long time, the use of monoclonal antibodies as therapeutic agents was primarily a domain of hematology, oncology, as well as diseases within the rheumatic and autoimmune sphere. This seems to be changing this decade, as biologicals are on the rise within cardiology and ready for prime-time. Besides the antiplatelet agent Abciximab that has been successfully used for more than two decades, two novel fields have been discovered as promising for antibody therapy. Representing one of the

hottest topics in cardiovascular medicine today, PCSK9-inhibition which has just been released to the European market, results in LDL-reduction of about 50% independent from baseline values and standard of care therapy. Big outcome studies including more than 60,000 patients are currently on the way to examine whether this will result in improved outcomes. A second promising field is interference with the immune system in both patients with stable atherosclerotic disease as well as patients suffering from an ACS. Both Inhibition of IL-1 and IL-6 represent promising targets, with IL-1 Inhibition currently tested in a major randomized controlled outcome trial.

Another substance class on the rise in cardiovascular medicine are so-called anti-sense oligonucleotides, single strands of DNA or RNA binding complementary to a chosen mRNA sequence, thereby preventing protein translation. Besides a fascinating novel anti-coagulatory approach by inhibiting coagulation factor XI production, the biggest focus of this novel therapeutic approach lies on lipidology. Within this review we will highlight the current evidence on antisense therapy against apolipoprotein B, apolipoprotein A as well as apolipoprotein CIII, that are in very different stages of development, however, with some exciting early data. **J Kardiologie 2017; 24 (11–12): 261–71.**

Key words: antibodies, immunotherapy, lipid metabolism, inflammation, antisense therapy

■ Einleitung

Als Biologika oder Biopharmazeutika werden Arzneistoffe bezeichnet, welche mittels modernster Biotechnologie hergestellt werden. Die so entstandenen Therapeutika sollen direkt in den menschlichen Stoffwechsel eingreifen. Die bekanntesten Vertreter sind monoklonale Antikörper sowie Antisense-Nukleinsäuren. Diese Arzneimittel begründeten Ende des 20. Jahrhunderts eine vollkommen neue Medikamentenklasse, die ihren Siegeszug zu allererst in der Hämatologie und Onkologie, sowie Rheumatologie angetreten haben. Nun sind diese neuen, modernen und vielversprechenden Therapieformen auch in der Kardiologie angekommen und erste Therapien in unterschiedlichen Feldern bereits zu-

gelassen. Zeit also für uns, einen kleinen Überblick über den aktuellen Status der Biologika-Therapie in der Kardiologie zu geben.

■ Antikörper

Monoklonale Antikörper spielen in der Diagnostik, aber auch in der biomedizinischen Forschung bereits seit Längerem eine große Rolle. Ihr Einsatz als Therapeutika gestaltete sich jedoch initial als schwierig. Die verwendeten Maus-Antikörper wirkten im menschlichen Organismus selbst als Antigen; auch die Spezifität, die ja mit dieser Art der Therapie erreicht werden sollte, war aufgrund der unterschiedlichen Spezies nicht optimal. Wesentliche Fortschritte wurden mittels modifizierter, dem menschlichen Organismus besser angepasster Antikörper bis hin zu vollständig humanen Antikörpern erreicht. Am Namen des respektiven Antikörpers kann der Ursprung sowie der Anteil nicht-menschlicher Proteine erkannt werden: So bezeichnet die Endung „-omab“ einen rein murinen Antikörper, „-ximab“ steht für einen chimären Antikörper, bei dem der variable Teil des Antikörpers murinen Ursprungs ist, „-zumab“ bezeichnet einen sogenannten humanisierten Antikörper, bei dem nur die direkten Antigenbin-

Eingelangt am 28.10.2016; angenommen am 02.11.2016, Pre-Publishing Online am 19.12.2016

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

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

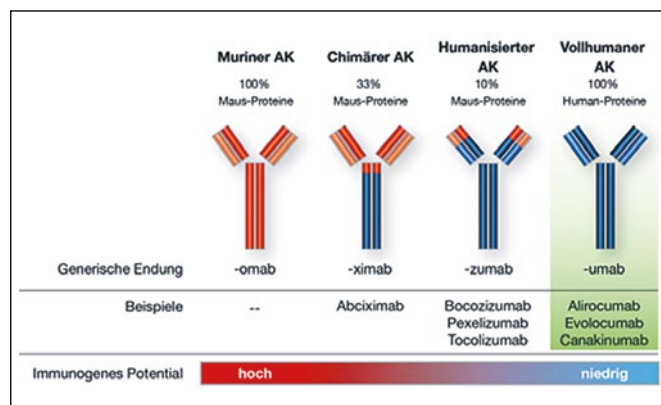


Abbildung 1: Antikörper-Nomenklatur.

Die Antikörpertherapie hat in den wenigen Jahren seit Einführung eine stetige Modernisierung und Optimierung erlebt. Bis auf wenige Ausnahmen wie z. B. dem bereits deutlich älteren Abciximab werden heute, wie im Artikel erläutert, beinahe ausschließlich humanisierte oder vollhumane Antikörper verwendet. © S. P. Kastl et al.

ungsstellen aus Mausproteinen bestehen, während die Endung „-umab“ an vollständig humane Antikörper vergeben wird (Abb. 1).

Vorteile der Antikörpertherapie im Vergleich zur klassischen Therapie mittels „small molecules“ sind die hohe Spezifität, lange Halbwertszeit, in der Regel fehlende Passage der Blut-Hirn-Schranke sowie die von Leber und Niere weitgehend unabhängige Elimination. Eine Einschränkung ergibt sich aus der parenteralen Gabe [1] (Tab.1).

Abciximab

Die Geschichte der Antikörpertherapie in der Kardiologie begann mit Abciximab vor mehr als 20 Jahren. Abciximab ist das Fab-Fragment (das Antigen-bindende Element) eines monoklonalen Antikörpers gegen den Glykoprotein-IIb/IIIa-(GpIIb/IIIa-) Rezeptor auf der Thrombozyten-Oberfläche und wirkt somit als Thrombozytenaggregationshemmer. Plättchen setzen nach Aktivierung sowohl Thromboxan A2 (TXA2) als auch ADP frei, welche wiederum in einem positiven Feedback über ihre jeweiligen Rezeptoren intrazelluläres Kalzium erhöhen, was in Folge den GpIIb/IIIa-Rezeptor in seine aktive Form bringt und Fibrinogen binden kann. Plättchen „kleben“ dadurch aneinander, die Initiierung der Koagulationskaskade bringt Thrombin an den Ort des Geschehens, wodurch Fibrinogen zu Fibrin gespalten wird und ein stabiler Thrombus entstehen kann [2]. Die beiden erstgenannten Mechanismen werden heute routinemäßig durch duale Plättcheninhibition (DAPT) mittels Aspirin (Hemmung der Cyclooxygenasen mit konsekutiver Inhibition der Thromboxan-Bildung) sowie ADP-Rezeptorblockern (wie z. B. Clopidogrel, Prasugrel oder Ticagrelor) ins Visier genommen.

Abciximab entstammt der Zeit vor routinemäßiger, potenter DAPT nach Myokardinfarkt, viele der zulassungsrelevanten Phase-III-Studien sind somit heute nur mehr von untergeordneter Relevanz. Die relevanten Richtlinien der ESC zu STEMI, NSTEMI und koronarer Revaskularisation empfehlen eine Abciximab-Therapie als sogenannte „Bail-out“-Therapie bei Patienten mit großer Thrombusmasse, langsamem oder fehlendem Fluss nach Intervention oder thrombotischen Komplikationen, sowie bei Transfer von Hochrisiko-Patienten mit STEMI in ein PCI-Zentrum [3–5].

Tabelle 1: Übersicht über die wichtigsten Unterscheidungsmerkmale zwischen der „klassischen“ Medikamentenklasse der „small molecules“ sowie der modernen Klasse der monoklonalen Antikörper, aus welchen sich die jeweiligen Vor- und Nachteile ergeben. © K. A. Krychtiuk et al.

Art	„Small Molecules“	Monoklonale Antikörper
Spezifität	Relativ hoch	Sehr hoch
Verabreichungsform	Meist oral	Parenteral
Elimination	Meist Leber und Niere	Endozytose und Phagozytose
Halbwertszeit	Kurz	Lang
Blut-Hirn-Schranke	Teilweise Passage	Keine Passage

PCSK9-Hemmer

Neue Biologika sind die sogenannten PCSK9-Hemmer. Jedes Jahr erscheinen neue klinische Daten zur Anwendung dieser Substanzgruppe in verschiedenen Patientengruppen. Die Ergebnisse groß angelegter Outcome-Studien an > 60.000 Patienten werden in Kürze erwartet. Bemerkenswert ist, dass lediglich 13 Jahre nach Entdeckung einer „Gain-of-function“-Mutation im PCSK9-Gen als Ursache für autosomal dominante Hypercholesterinämie [6] eine gezielte Antikörper-gesteuerte Therapie zugelassen wurde, welche selbst zusätzlich zur maximal tolerierten Statintherapie eine LDL-Senkung um 45–65 % erreicht. Derzeit befinden sich rund 60.000 Patienten in Phase-III-Outcomestudien, welche weitere Evidenz für den Nutzen dieser Therapie schaffen sollen.

Nach Publikation der „Gain-of-function“-Mutation wie oben beschrieben wurden 2006 schließlich „Loss-of-function“-Mutationen des PCSK9-Gens nachgewiesen, welche neben deutlich erniedrigten LDL-Cholesterinspiegeln mit einer verminderten KHK-Inzidenz einhergehen [7]. LDL-Cholesterin wird in der Leber gemeinsam mit LDL-Rezeptoren per Endozytose in die Zelle geschleust, wo LDL vom Rezeptor getrennt wird und weiter abgebaut wird. Normalerweise wird der LDL-Rezeptor anschließend wieder an die Zelloberfläche befördert, um weitere LDL-Partikel aufzunehmen. PCSK9 reguliert den LDL-Cholesterinspiegel, indem es an den LDL-Rezeptor bindet und dieser somit gemeinsam mit dem LDL-Partikel im Lysosom abgebaut wird. Wenn weniger LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche exprimiert werden, wird weniger LDL in die Hepatozyten aufgenommen und die intrazelluläre Cholesterinkonzentration sinkt. Dies führt zu einer vermehrten endogenen Cholesterinproduktion und steigenden LDL-Plasmaspiegeln (Abb. 2).

Schon bald wurde erkannt, dass eine Hemmung von PCSK9 über einen reduzierten Abbau und somit eine vermehrte Oberflächenexpression des LDL-Rezeptors zu einer Reduktion der LDL-Cholesterinspiegel führt. Bei der Entwicklung der PCSK9-Hemmer konzentrierte man sich schon früh auf blockierende monoklonale Antikörper. Zurzeit befinden sich drei Präparate in Phase-III-Studien: Alirocumab (Praluent®, Fa. Sanofi), Evolocumab (Repatha®, Fa. Amgen) und Bococizumab (Fa. Pfizer). Für alle drei Antikörper gibt es multiple Phase-II-Studien, für Alirocumab und Evolocumab sind auch schon einige Phase-III-Studien abgeschlossen. Potentielle Anwendungsgebiete dieser neuen Substanzklasse, welche bereits untersucht wurden bzw. sich in Untersuchung befinden, sind

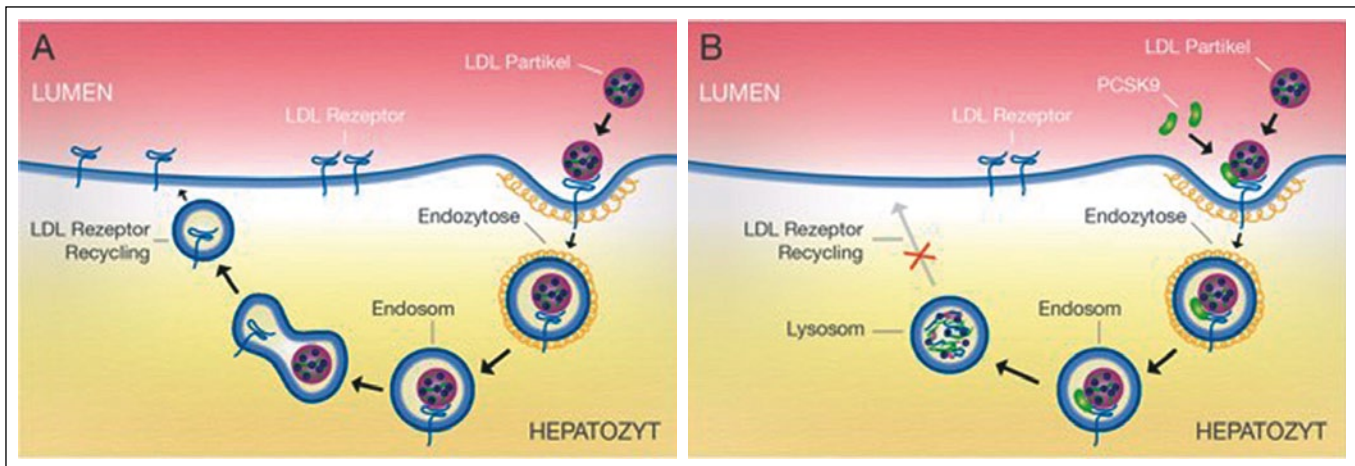


Abbildung 2: Physiologische Bedeutung von PCSK9 im Cholesterinstoffwechsel. **(A):** Das Schlüsselprotein im Cholesterinstoffwechsel, der LDL-Rezeptor, wird gemeinsam mit LDL-Cholesterin per Endozytose in den Hepatozyten aufgenommen und nach Abgabe von LDL recycelt und wieder an der Oberfläche der Leberzelle exprimiert. **(B):** Bindet nun PCSK9 an den LDL-Rezeptor, wird dieser gemeinsam mit dem LDL-Partikel im Lysosom abgebaut. In Folge werden weniger LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche exprimiert. Konsequenz: weniger LDL-Cholesterin aufgenommen, der intrazelluläre Cholesteringehalt sinkt, wodurch einerseits LDL-Cholesterin im Plasma ansteigt und andererseits die endogene Cholesterinproduktion angeregt wird. © S. P. Kastl et al.

Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH), Hochrisiko-Patienten im Rahmen der Sekundärprävention, welche die angestrebten LDL-Zielwerte mit herkömmlicher Therapie nicht erreichen können sowie Patienten mit Statinunverträglichkeit.

So konnte beispielsweise Alirocumab bei einigen hundert Patienten mit heterozygoter FH zusätzlich zu maximaler Statintherapie zirkulierendes LDL-Cholesterin um 50 % senken; mehr als 70 % der Patienten erreichten so ihren LDL-Zielwert [8]. Vergleichbare Daten lieferte die RUTHERFORD-2-Studie, hier konnte Evolocumab bei > 300 Patienten mit heterozygoter FH das LDL-Cholesterin um rund 60 % senken, womit 65 % der Patienten ihren Zielwert erreichten [9]. In diesen Studien zeigte sich auch, dass Lipoprotein(a), ein kardiovaskulärer Risikofaktor, der bisher medikamentös kaum zu beeinflussen war, um ca. 30 % gesenkt werden konnte. Für Patienten mit Statinunverträglichkeit gibt es überzeugende Daten für beide Substanzen bei guter Verträglichkeit [10, 11]. In der Evolocumab-Langzeitstudie OSLER-2 mit einer LDL-Senkung um 61 % fand sich auch eine mehr als 50%ige Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse (HR 0,47; 95 %-CI: 0,28–0,78; $p = 0,003$) [12]. In der ODYSSEY-LONG-TERM-Studie war der mittlere LDL-Spiegel mit Alirocumab 53 mg/dl, während mit maximaler Statindosis ein LDL von 123 mg/dl erreicht wurde. Auch hier zeigte eine *Post-hoc*-Analyse eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse um über 50 % (HR 0,46; 95 %-CI: 0,26–0,88; $p < 0,01$) [13]. Es ist jedoch zu beachten, dass beide Studien keine prospektiven, doppelblinden Outcome-Studien waren, weshalb der Beweis für eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen noch aussteht.

Soweit bisher beurteilbar, ist das Sicherheitsprofil dieser neuen Therapieform günstig. Die häufigsten Nebenwirkungen waren bisher, wie bei einer solchen Therapie zu erwarten, lokale Reaktionen an der Einstichstelle. Antikörperbildung konnte nur in geringem Ausmaß gezeigt werden und auch in den Langzeitbeobachtungen brachen nur rund 4 % der Patienten die Therapie ab. Aufgrund der ZNS-Expression von PCSK9 wird besonderes Augenmerk auf neurokognitive Nebenwirkungen gelegt. Die bisher diesbezüglich beobachteten Raten

waren sehr niedrig, jedoch in beiden Langzeitstudien numerisch gering erhöht (Evolocumab 0,9 % vs. 0,3 %; Alirocumab 1,2 % vs. 0,5 %) [12, 13].

Zusammengefasst handelt es sich bei der PCSK9-Inhibition um einen äußerst vielversprechenden Therapieansatz, von dem vor allem Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, Patienten in der Sekundärprävention, die trotz maximaler Statintherapie ihren Zielwert von 70 mg/dl nicht erreichen, und Patienten mit Statinunverträglichkeit profitieren können. Die soeben erschienenen Dyslipidämie-Guidelines der ESC geben für PCSK9-Hemmer bei Patienten mit sehr hohem Risiko, welche trotz maximal tolerierter Statindosis in Kombination mit Ezetemib den LDL-Zielwert nicht erreichen können, oder bei Patienten mit Statintoleranz eine IIb-Empfehlung aus. Für Patienten mit heterozygoter FH und sehr hohem Risiko wird eine IIa-Empfehlung ausgesprochen [14].

Komplementsystem

Das Komplementsystem spielt, als wichtiger Bestandteil der angeborenen Abwehr, eine Schlüsselrolle sowohl in der stabilen Atherosklerose wie auch im akuten Myokardinfarkt [15–19]. Die umgehende koronare Revaskularisation mittels primärer koronarer Stentintervention stellt heute die Therapie der Wahl bei Patienten mit STEMI und rascher Verfügbarkeit eines Herzkatheterlabors dar [4]. Mittels frühzeitiger Intervention können die Infarktgröße minimiert und somit schwerwiegende Folgen wie Herzinsuffizienz begrenzt werden. Paradoxerweise löst die Reperfusion selbst einen Myokardschaden aus, die Bildung reaktiver Sauerstoffradikale mit konsekutiver Entzündungsreaktion im ischämischen Myokard scheint hierbei eine wichtige Rolle zu spielen [20]. Einige experimentelle Arbeiten weisen auf eine Rolle des Komplementsystems im Reperfusionsschaden hin, so zeigt sich z. B. eine deutliche Erhöhung an Komplementbestandteilen in der Infarktarterie, aber auch im infarzierten Myokard [21, 22]. Anaphylatoxine, allen voran C5a, sind chemotaktisch für neutrophile Granulozyten, deren frühe Einwanderung ins Myokard einen zusätzlichen Myokardschaden auslösen kann [23]. Bereits sehr früh konnte in experimentellen Modellen eine Rolle des Komplementsystems im Reperfusionsschaden ausgemacht werden

[24]. So führte eine Behandlung mittels C5a-Antikörper im Tiermodell zu einer deutlichen Reduktion der Infarktgröße, die Einwanderung neutrophiler Granulozyten wurde stark behindert [25]. Diese vielversprechenden Ergebnisse aus dem Tiermodell führten zu großen Anstrengungen, diese Ergebnisse in klinische Realität umzusetzen.

Pexelizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher spezifisch an C5-Komplement bindet, seine Spaltung behindert und damit die Bildung des Anaphylatoxins C5a sowie des Membran-Angriffskomplexes verhindert. Die COMMA-Studie testete Pexelizumab an 960 STEMI-Patienten, welche 1:1 zu Placebo, Pexelizumab-Bolus oder Pexelizumab-Bolus und 20-Stunden-Infusion randomisiert wurden [26]. Interessanterweise zeigte sich hierbei weder ein Effekt auf zirkulierende CK-MB als Marker für Myokardgröße noch auf den zusammengesetzten Endpunkt aus 90-Tage-Mortalität, Herzinsuffizienz, Schock und Schlaganfall. Allerdings zeigte die Gruppe mit Pexelizumab-Bolus + Infusion eine deutlich reduzierte 90-Tage-Mortalität (1,8 % vs. 5,9 %) im Vergleich zu Placebo. In einer vergleichsweise sehr großen Studie wurden 3099 Patienten, welche sich einer koronaren Bypassoperation mit oder ohne Klappeneingriff unterzogen hatten, 1:1 zu Placebo oder Pexelizumab-Bolus mit 24-Stunden-Infusion randomisiert und im Hinblick auf einen zusammengesetzten Endpunkt aus Tod oder Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen untersucht [27]. Es konnte kein Unterschied im Hinblick auf den primären Endpunkt innerhalb der Bypassgruppe gezeigt werden, in der Gesamtgruppe (Bypass + Klappeneingriff) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für jene Patienten, welche Pexelizumab erhielten (11,5 % vs. 14,5 % für Pexelizumab gegen Placebo im Hinblick auf den zusammengesetzten Endpunkt).

Diese initial durchwachsenen, aber doch auch vielversprechenden Ergebnisse führten schließlich zur APEX-AMI-Studie, einer prospektiven, doppelblinden und placebokontrollierten Multicenter-Studie, in welcher > 5000 Patienten mit STEMI 1:1 einer Therapie mit Pexelizumab als Bolus und über 24 h oder einer Placebothherapie zugewiesen wurden. Als primärer Endpunkt wurde die 30-Tage-Mortalität definiert, als Sekundärendpunkte 90-Tage-Mortalität sowie der zusammengesetzte Endpunkt aus Tod, kardiogenem Schock sowie Herzinsuffizienz bis 90 Tage nach Einschluss [28]. Die Therapie mit Pexelizumab führte zu keinerlei Unterschieden im Hinblick auf den primären oder die sekundären Endpunkte. Die Studie wies eine überraschend niedrige Mortalitätsrate auf, trotz spezifischem Einschluss an Hochrisiko-Patienten. Ob eine längerdauernde Infusion mit Pexelizumab einen signifikanten Effekt zeigen könnte, bleibt reine Hypothese. APEX-AMI stellt somit eine der ersten negativen Studien im Bereich des Reperfusionsschaden dar, auf welche leider noch viele weitere folgen sollten.

Tocilizumab

Ein weiteres pro-inflammatorisches Zytokin, welches sowohl in der Destabilisierungsphase der chronischen Atherosklerose, aber auch in der inflammatorischen Aktivierung nach akutem Myokardinfarkt sowie dem Reperfusionsschaden eine tragende Rolle spielt, ist Interleukin-6 (IL-6) [29]. IL-6 gilt als wichtiger Initiator der Akute-Phase-Reaktion, die bedeutend-

ste Rolle im Infarktgeschehen und der konsekutiven Reperfusion dürfte die Aktivierung angelockter neutrophiler Granulozyten darstellen. Ebenso scheint IL-6 wichtig für die Induktion sogenannter Adhäsionsmoleküle, welche die granulozytäre Einwanderung ermöglichen [30]. Aus klinischen Beobachtungen weiß man, dass IL-6 mit Myokardschaden und Mortalität bei ACS-Patienten assoziiert ist [31].

IL-6 kann sowohl an einen membrangebundenen IL-6-Rezeptor (IL-6R) als auch einen löslichen „soluble Interleukin-6-Rezeptor“ (sIL-6R) binden. Bindung an den IL-6R löst eine Homodimerisierung der Rezeptoruntereinheit gp130 aus, welche zu einem hochaffinen Rezeptorkomplex aus gp130, IL-6 und IL-6R führt [32, 33]. Bindung an sIL-6R führt zu einem IL-6/sIL-6R-Komplex, welcher an das in Zellmembranen von Zellen ohne IL-6R vorhandene gp130 bindet und eine Aktivierung auslösen kann (sogenanntes IL-6-„trans-signalling“).

Tocilizumab ist ein humanisierter anti-IL-6R-Antikörper, welcher sowohl den membrangebundenen IL-6R als auch den löslichen sIL-6R bindet und bereits in Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wie z. B. rheumatoider Arthritis, angewandt wird [34]. In einer an 2 Zentren durchgeführten, doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Studie wurde der Effekt einer einmaligen Gabe von Tocilizumab bei Patienten mit NSTEMI auf entzündliche Biomarker sowie hochsensitives Troponin T (hsTnT) getestet. 117 Patienten wurden 1:1 zu Placebo oder Tocilizumab, welches am Tag der Koronarangiographie verabreicht wurde, randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde die „area under the curve“ (AUC) für hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP) an den Tagen 1–3 gewählt, als wichtigster sekundärer Endpunkt die AUC für hsTnT als Marker für das Ausmaß des myokardialen Schadens [35]. Die mediane AUC für hsCRP innerhalb der Hospitalisierungsphase war in der Placebogruppe um 2,1× höher (4,2 vs. 2,0 mg/L/h für Placebo vs. Tocilizumab, $p < 0,001$). Ebenso zeigten die Patienten in der Tocilizumab-Gruppe signifikant niedrigere hsTnT-Werte (234 vs. 159 ng/L/h für Placebo vs. Tocilizumab, $p = 0,007$). Diese Unterschiede waren vor allem bei jenen Patienten zu finden, welche innerhalb der ersten 2 Tage nach Symptombeginn eingeschlossen wurden sowie bei jenen, welche einer PCI unterzogen wurden. Das Sicherheitsprofil über 6 Monate nach Gabe des Antikörpers zeigte sich weitgehend unauffällig. Es handelt sich hier um erste, interessante Daten zu einer möglichen Anwendung dieser Substanz bei Patienten mit Myokardinfarkt.

Als Limitation sollte die kleine Fallzahl, welche eine Evaluierung klinischer Ereignisse unmöglich macht, erwähnt werden. Die hsTnT-Erhöhung war in dieser Studie nur sehr gering ausgeprägt. Weiters, wie bereits weiter oben erwähnt, waren die Effekte primär in der PCI-Gruppe zu sehen. Somit könnte man die Hypothese aufstellen, dass Tocilizumab insbesondere den PCI-assoziierten hsTnT-Anstieg reduzieren kann, im Gegensatz zum Anstieg durch den Infarkt an sich. Dies könnte für einen möglichen abschwächenden Effekt auf den Schaden durch die Reperfusion sprechen, eine Hypothese welche noch vieler weiterer, adäquat gepowerter Untersuchungen bedarf. Derzeit befindet sich eine weitere, kleine Studie ($n = 125$) in der Rekrutierungsphase, in welcher Patienten mit NSTEMI oder STEMI (STAT-MI, NCT02419937; www.clinicaltrials.gov)

zu einer einmaligen Therapie mit Tocilizumab oder Placebo randomisiert werden. Als primärer Endpunkt wurde die MACE-Rate innerhalb der ersten 30 Tage nach Antikörpergabe definiert. Eine große, randomisiert-kontrollierte Open-label-Studie randomisierte insgesamt etwas mehr als 3000 Patienten mit rheumatoider Arthritis und entweder bestehender KHK oder Risikofaktoren für Atherosklerose zu entweder Tocilizumab oder Etanercept und soll den kombinierten Endpunkt eines kardiovaskulären Ereignisses evaluieren (NCT01331837, www.clinicaltrials.gov). Die Studie, welche über 5 Jahre gelaufen ist, wurde bereits im Juni 2016 beendet, die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet. Weitere Multi-center-RCTs, insbesondere an rein kardiologischen Patienten, sind nötig, um die Effekte dieses Antikörpers in der klinischen Praxis beurteilen zu können.

Canakinumab

Das Konzept der Atherosklerose als chronisch inflammatorische Erkrankung der arteriellen Gefäßwand wurde bereits vor über 2 Jahrzehnten postuliert [36]. Neben Daten aus klinischen Beobachtungs- wie auch Autopsiestudien war vor allem die Möglichkeit gezielter Genmodifikation im Tiermodell ausschlaggebend für die detaillierte Beschreibung entzündlicher Prozesse in allen Phasen der Atherogenese, von der Plaque-Initiation zur Progression und schließlich Destabilisierung mit Plaqueruptur und Gefäßverschluss [37].

Limitationen des Tiermodells sowie Unterschiede in der Pathophysiologie der atherosklerotischen Gefäßkrankheit erschwerten bisher die Umsetzung dieser umfassenden experimentellen Ergebnisse in die klinische Praxis. Die Implementation inflammatorischer Biomarker zur Risiko- und Behandlungsüberwachung sowie zur Unterstützung bei Therapieentscheidungen ist bereits weit fortgeschritten [38]. hsCRP ist ein stabiler Biomarker, der sowohl bei stabilen KHK-Patienten als auch nach Myokardinfarkt erhöht ist, mit Aktivierung der Gerinnung und Fibrinolyse assoziiert ist und auch nach Korrektur auf bekannte Risikofaktoren einen prädiktiven Marker für kardiovaskuläre Ereignisse hat [39]. Daten aus Interventionsstudien mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (Statinen) lieferten deutliche Hinweise auf anti-inflammatorische Effekte von Statinen, aber etablierten auch hsCRP als eigenen Marker zur Therapieüberwachung. Die JUPITER-Studie testete die CRP und Statin-Hypothese in einer eleganten Studie an 17.000 Patienten frei von kardiovaskulärer Erkrankung und LDL-Werten < 130 mg/dL, somit unter den Therapieempfehlungen, aber hsCRP-Werten > 2 mg/dL. Diese Patienten wurden zu einer Rosuvastatin-Therapie oder Placebo randomisiert. Aufgrund einer 44%igen relativen Risikoreduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts wurde die Studie vorzeitig beendet [40].

Es fehlt allerdings weiterhin an gezielten anti-inflammatorischen Optionen im Armamentarium der Atherosklerosetherapie. Um die „Inflammations-Hypothese“ am Patienten zu bestätigen, sind multinationale randomisiert-kontrollierte Studien nötig, welche rein anti-inflammatorische Substanzen auf ihre kardiovaskulären Effekte testen. Eine interessante Antikörper-Studie ist aktuell in der Rekrutierungsphase. Die Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome (CANTOS-) Studie soll den therapeutischen Effekt des huma-

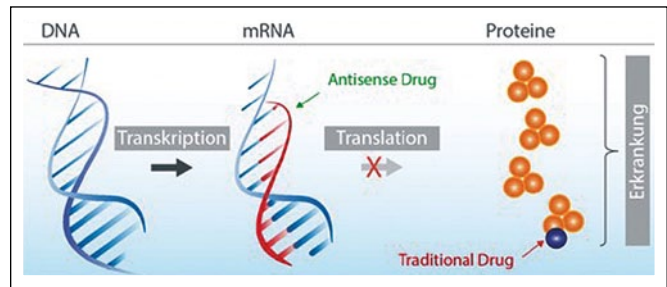


Abbildung 3: Wirkprinzip der Anti-Sense-Oligonukleotide: Anti-Sense-Oligonukleotide sind künstlich hergestellte, kurzkettige einzelsträngige, der jeweiligen Ziel-mRNA entgegengesetzte Nukleinsäuren, welche über Basenpaarung an jene bindet und schließlich zum Abbau dieser führt. Dieser elegante Ansatz verhindert somit bereits die Translation des Proteins, im Gegensatz zu klassischen Arzneistoffen, deren Ziel die Hemmung der Proteinfunktion oder Rezeptorbindung ist. © S. P. Kastl et al.

nen monoklonalen IL-1 β -Antagonisten Canakinumab in der Therapie stabiler KHK-Patienten testen [41]. In diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Event-gesteuerte Studie sollen mehr als 17.000 Patienten mit stabiler KHK nach Myokardinfarkt und Hinweis auf chronische Inflammation mit einem hoch sensitiven C-reaktiven Protein (hsCRP) von > 2 mg/L trotz optimaler Sekundärprävention (Statine, andere Lipidsenker, ACE-Hemmer, Betablocker sowie Thrombozytenaggregationshemmer) eingeschlossen werden. Die Patienten werden entweder zu Placebothherapie oder einer von 3 unterschiedlichen Dosierungen Canakinumab randomisiert und für 4 Jahre nachverfolgt. Es wurde ein kombinierter Endpunkt aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod gewählt.

Daten aus einer Phase-IIb-Studie, die Patienten mit gut eingestelltem Diabetes mellitus und hohem kardiovaskulärem Risiko zu Placebo oder unterschiedlichen Dosierungen von Canakinumab randomisiert hat, zeigte eine deutliche, dosisabhängige Reduktion zirkulierender Spiegel von Fibrinogen, IL-6 und hsCRP [42]. Die Therapie hatte keinen Einfluss auf HbA1c, Glukose, Insulin sowie HDL- und LDL-Werte. Dieser Umstand bestätigt Canakinumab als gezielten anti-inflammatorischen Therapieansatz in der Behandlung der stabilen atherosklerotischen Gefäßerkrankung.

■ Antisense-Oligonukleotide

Eine neue Therapieform sind die sogenannten Antisense-Oligonukleotide. Bei diesen handelt es sich um künstlich hergestellte, kurzkettige einzelsträngige Nukleinsäuren, deren Basensequenz entgegengesetzt zur zu inhibierenden Messenger-RNA (mRNA) ist. Über Watson-Crick-Basenpaarung wird diese an die Ziel-mRNA gebunden und schlussendlich abgebaut. Im Gegensatz zu den klassischen Arzneistoffen, deren primäres Ziel die Hemmung der Funktion bestimmter Proteine darstellt, verhindern Antisense-Oligonukleotide bereits die Translation des Proteins (Abb. 3). Derzeit befinden sich einige Antisense-Oligonukleotide im kardiovaskulären Bereich, insbesondere der Lipidologie, in klinischer Entwicklung und Erprobung, auf welche im Nachfolgenden genauer eingegangen werden soll [43, 44].

Mipomersen

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine autosomal dominant vererbte genetische Erkrankung, vorwiegend ausge-

löst durch Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen, seltener auch durch Mutationen im Gen für Apolipoprotein B, einem wichtigen Strukturelement von LDL, sowie Mutationen im Gen für PCSK9. Patienten, welche an einer homozygoten Form der FH (HoFH) leiden (Prävalenz etwa 1:1.000.000), fallen durch massiv erhöhte LDL-Werte sowie Ausprägung einer generalisierten Atherosklerose bereits im juvenilen Alter auf [45]. Die wichtigste Therapiesäule in diesem Patientenkollektiv betrifft die möglichst starke LDL-Senkung, meist durch eine Kombination aus Statinen und Resorptionshemmern. Bei homozygoter FH zeigen auch die PCSK9-Hemmer aufgrund ihres Wirkmechanismus nur einen geringen Effekt.

Mipomersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, welches gegen die Apolipoprotein-B100-mRNA gerichtet ist und das derzeit vermutlich am ausführlichsten studierte Antisense-Oligonukleotid im kardiovaskulären Bereich. Apolipoproteine stellen den Proteinanteil der Lipoproteine dar, welche für den Transport der wasserunlöslichen Lipide in der Blutzirkulation notwendig sind. Apo-B100 stellt das primäre Apolipoprotein von LDL dar, an welches der LDL-Rezeptor binden kann und somit für die Rezeptor-gesteuerte Endozytose in die Leber verantwortlich ist. Apo-B100 ist überdies das primäre Apolipoprotein von IDL sowie VLDL, aber auch Lipoprotein(a), welches aus einem Apolipoprotein(a) – das kovalent an Apo-B100 gebunden ist – besteht. Mipomersen ist ein Zweitgenerations-Antisense-Oligonukleotid, welches komplementär über Watson-Crick-Basenpaarung an die Apo-B100-kodierende mRNA bindet und somit RNase-H-mediiert die Degradation dieser mRNA verursacht und dadurch die Translation des Apo-B100-Proteins verhindert [43].

Erste Versuche im Tiermodell konnten den propagierten Therapieeffekt bestätigen, in Phase-I-Studien zeigte sich eine LDL-Reduktion von bis zu 35 % ohne nennenswerte Interaktion mit etablierten lipidsenkenden Therapiekonzepten [46–48]. Diese ersten vielversprechenden Daten führten zu einem Dosis-eskalierenden Phase-II-Studienprogramm. Dosis-abhängig führte eine mehrwöchige Therapie mit Mipomersen zu einer LDL-Reduktion zwischen 20 und 40 % sowohl als Monotherapie als auch als Zusatz zur Statintherapie bei Patienten mit Hyperlipidämie unterschiedlichen Ausmaßes inklusive heterozygoter FH [49–51]. Als wichtigste Nebenwirkungen zeigten sich Reaktionen an der Einstichstelle, aber auch Erhöhungen der Leber-Transaminasen.

Im Phase-III-Studienprogramm wurde die Substanz in der 200 mg/Woche-Dosis systematisch auf seine LDL-reduzierenden Kapazitäten in verschiedenen Patientenpopulationen getestet. Die bisher durchgeführten Phase-III-Studien haben als Gemeinsamkeit ihre relativ geringe Patientenzahl, wohl auch bedingt durch seltene Krankheitsbilder, wie auch die relativ spärlichen Daten über 6 Monate hinaus. In der ersten Studie wurde Mipomersen in der 200-mg-Dosis (n = 34) bei Patienten mit homozygoter FH (HoFH) mit Placebo (n = 17) verglichen. Der primäre Endpunkt wurde als prozentuelle LDL-Reduktion definiert und betrug 24,7 % in der Verumgruppe und 3,3 % in der Placebogruppe. Die Ausgangswerte waren aufgrund des eingeschlossenen Kollektivs sehr hoch (mittlere LDL-Werte bei Einschluss zwischen 400 und 440 mg/dL). Es sollte erwähnt bleiben, dass in dieser rela-

tiv kleinen Studie 6 Patienten (17,6 %) die Therapie vorzeitig abbrechen, davon 4 aufgrund Nebenwirkungen. 12 % der nachverfolgten Patienten zeigten einen Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) von mehr als 3× dem oberen Normalwert, eine weitere häufige Nebenwirkung waren Grippe-ähnliche Symptome [52]. Eine weitere Phase-III-Studie, diesmal bei HeFH-Patienten mit stabiler KHK unter maximaler Statintherapie, konnte eine ähnliche LDL-Reduktion von 28 %, bei einem deutlich niedrigeren Ausgangswert von 153 mg/dL zeigen. Auch in dieser Studie zeigte sich eine hohe Diskontinuations-Rate von 12 %, eine Erhöhung der ALT auf mehr als den 3fachen oberen Normalwert konnte bei 14,5 % der Patienten nachgewiesen werden. Diese zeigten auch die stärkste Apo-B100-Reduktion sowie eine Erhöhung des Leberfett-Anteils [53]. Eine dritte Phase-III-Studie an Patienten mit schwerer Hyperlipidämie (definiert als LDL > 300 mg/dL oder > 200 mg/dL sowie nachgewiesener KHK) zeigte ebenfalls eine ähnliche Reduktion von rund 36 % in der 200-mg-Dosierung (n = 39) im Vergleich zu Placebo (n = 19). In dieser Studie besonders auffällig war die hohe Rate an Diskontinuationen von 30 % (12 Patienten, davon 8 aufgrund Nebenwirkungen). 12 Patienten (31 %) zeigten ALT-Werte über dem 3fachen oberen Normalwert, eine numerische Häufung kardiovaskulärer Ereignisse in der Verumgruppe war überdies auffällig [54].

Weitere ähnlich designte Studien konnten diese Ergebnisse bestätigen, wie zum Beispiel eine Studie, welche 33 Hochrisiko-Patienten mit Statintoleranz in einem 2:1-Muster zu Mipomersen (200 mg/Woche) oder Placebo über 26 Wochen Beobachtungsdauer zuteilte. Die Ergebnisse waren den vorangegangenen Studien ähnlich, die Therapie mit Mipomersen führte zu einer signifikanten Reduktion zirkulierender LDL-Partikel (– 47 %), allerdings brachen 19 % der mit Mipomersen behandelten Patienten die Studie vorzeitig ab, 33 % zeigten über den 3fachen oberen Normalwert erhöhte Leber-Transaminasen, bei einigen Patienten konnte eine Fettleber diagnostiziert werden [55]. Zusammengefasst lässt sich daher sagen, dass Mipomersen zwar in einigen kleineren Phase-III-Studien in verschiedenen Patientenkollektiven signifikant zirkulierende LDL-Werte reduzieren konnte, allerdings zum Preis eines deutlichen Anstiegs an Leber-Transaminasen, numerisch erhöhten kardiovaskulären Ereignissen sowie dem Auftreten an Leber-Steatose in einzelnen Fällen. Prospektiv randomisierte Studien mit harten Endpunkten fehlen.

Rezente wurden auch interessante Daten zur Langzeitbeobachtung publiziert. Patienten aus insgesamt 3 placebokontrollierten Phase-III-Studien zu Mipomersen (n = 142; HeFH n = 103; HoFH n = 38) wurden in einer Langzeit-Beobachtungsstudie mit Mipomersen 200 mg/Woche weiterbehandelt. Die Therapie mit Mipomersen führte zu einer LDL-Reduktion im Vergleich zu Studienbeginn von ungefähr 27 % zu allen Zeitpunkten (bis zu 2 Jahren). Zu erwähnen ist auch hier, dass 55 % der Patienten (n = 77) bereits vor der Interims-Analyse nach 2 Jahren die Studie beendet hatten, davon 61 aufgrund von Nebenwirkungen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren auch in dieser Studie lokale Reaktionen an der Einstichstelle, einige Patienten zeigten einen Anstieg der Leber-Transaminasen sowie des Fettgehalts in der Leber [56]. Die oben zusam-

mengefassten Ergebnisse führten zu einer Zulassung von Milpomersen für den amerikanischen Markt durch die FDA als Zusatztherapie bei Patienten mit homozygoter FH. Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat jedoch aufgrund der hohen Raten an Studienabbrüchen, Transaminasenanstieg unklarer Signifikanz, einer numerisch erhöhten ungeklärten Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen sowie spärlicher Langzeitdaten die Zulassung zweimal verwehrt.

Apolipoprotein(a)-Antisense-Oligonukleotid

Lipoprotein(a) (Lp[a]) ist ein Lipoprotein bestehend aus Apolipoprotein(a) (Apo[a]), welches kovalent an Apolipoprotein-B100 (Apo-B) gebunden ist. Von Aufbau und Molekülmasse her ist es dem Low-Density-Lipoprotein (LDL) sehr ähnlich, welches ebenfalls durch Apo-B gekennzeichnet ist. Das an Apo-B gekoppelte Glykoprotein Apo(a) weist eine hohe Ähnlichkeit zu Plasminogen auf und kann an dessen Bindungsstellen binden und somit dessen Hauptaktivität, die Thrombolyse, abschwächen [57].

Lp(a)-Plasmaspiegel zeigen eine starke Variabilität mit Werten von < 0,1 bis > 250 mg/dL, welche primär genetisch determiniert sind und sich robust gegenüber Umwelt- oder Diätfaktoren zeigen [58]. Bis zu 30 % der Weltbevölkerung zeigen erhöhte Lp(a)-Werte, definiert als Plasma-Konzentration > 30 mg/dL. Lp(a) wird kausal mit der Entstehung atherosklerotischer Gefäßerkrankungen wie stabiler KHK, vermehrter entzündlicher Aktivierung und akutem Myokardinfarkt, aber auch Schlaganfall und kalzifizierender Aortenklappenstenose in Verbindung gebracht [59–62]. Rezente Ergebnisse aus epidemiologischen und genetischen Untersuchungen scheinen dieses Konzept zu bestätigen. Diese Lp(a)-Hypothese konnte bisher aufgrund fehlender spezifischer Medikamente nicht getestet werden, weshalb routinemäßige Lp(a)-Messungen bisher nicht in der klinischen Routine angekommen sind. Die Antisense-Technologie könnte hier einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz darstellen.

Eine international viel beachtete Phase-I-Studie untersuchte Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von ISIS-APO(a)Rx [63]. In diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurden insgesamt 47 gesunde Probanden mit Lp(a)-Konzentrationen von > 100 mg/L eingeschlossen. Die Studie testete sowohl die Effekte einer Einzeldosis verschiedener Konzentrationen ISIS-APO(a)Rx zwischen 50 mg und 400 mg sowie einer 6-maligen Verabreichung von ISIS-APO(a)Rx in Dosierungen zwischen 100 mg und 300 mg innerhalb eines Monats. Als Endpunkt für die Wirksamkeit wurde der Prozentabfall vom Ausgangs-Lp(a)-Wert nach 30 bzw. in der Multi-Dosis-Gruppe nach 36 Tagen gewählt. Im Einzeldosis-Arm der Studie konnten keine Effekte auf Lp(a) gezeigt werden, während im Multidosis-Arm eine starke, dosisabhängige Reduktion der Lp(a)-Werte um 39,6 % mit 100 mg, um 59 % mit 200 mg sowie um 77,8 % mit 300 mg ISIS-APO(a)Rx am Tag 36 erreicht werden konnte. Eine ähnlich dramatische Reduktion konnte auch für zirkulierende, an Apo(a) oder Apo-B gebundene pro-inflammatorische oxidierte Phospholipide gezeigt werden, während Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyceride und Apo-B unbeeinflusst blieben. Die häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der

Einstichstelle. Nachdem die Firma ISIS Pharmaceuticals zu IONIS Pharmaceuticals umbenannt wurde, wurden rezent die vielversprechenden Ergebnisse einer ersten internationalen Phase-II-Studie präsentiert, in welcher insgesamt 64 Personen (51 mit Lp[a]-Werten zwischen 125 und 437 nmol/L [Kohorte A] sowie 13 Personen mit Lp[a]-Werten > 438 nmol/L [Kohorte B]) in einer Dosis-Eskalationsstudie zu IONIS-APO(a)Rx oder Placebo randomisiert wurden [64]. Ähnlich den Ergebnissen aus der Phase-I-Studie zeigte sich eine umfangreiche Lp(a)-Senkung um 2/3 (Kohorte A) bzw. 72 % in Kohorte B, dies bei guter Verträglichkeit.

Aktuell beschränkt sich die Therapie von erhöhtem Lp(a) einzig auf die Lipidapherese. Durch selektive Entfernung Apo-B-haltiger Lipoproteine kommt es zu einem akuten Lp(a)-Abfall von 60–70 %, im Mittel senkt eine konsequente Apherese-Therapie Lp(a)-Werte um rund 30 %. Die österreichischen Richtlinien empfehlen einen Apherese-Start bei Lp(a)-Werten von > 100 mg/dL auch bei normalen Cholesterin- und LDL-Werten bei Progression der Atherosklerose [65]. Einsatz-limitierende Nachteile sind die mangelnde Verfügbarkeit sowie die doch erheblichen Kosten dieser Therapie. Diverse nicht-randomisierte Studien demonstrierten eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Apherese-Therapie, was eine Wirksamkeit für therapeutische Lp(a)-Senkung zumindest nahelegt [66, 67]. Trotz der bereits deutlich besseren Wirksamkeit und Effektivität des Zweitgenerations-Antisense-Oligonukleotids IONIS-APO(a)Rx wurde an einer veränderten, noch potenteren Substanz gearbeitet. IONIS-APO(a)-LRx weist eine deutlich erhöhte Potenz auf, in einer Phase-I/IIa-Studie an 58 gesunden Probanden wurde die Substanz in den Dosierungen 10 mg, 20 mg oder 40 mg insgesamt 6x subkutan verabreicht und führte zu einer Lp(a)-Reduktion von 66 %, 80 % sowie 92 % in den unterschiedlichen Dosierungen nach 36 Tagen – ein Effekt, der auch noch deutlich länger anhielt und somit einen äußerst vielversprechenden neuen Therapieansatz darstellt [64].

Die hier zusammengefassten Daten bieten somit die Basis, die beschriebene Kausalität zwischen genetisch determinierten erhöhten Lp(a)-Werten und atherosklerotischer Gefäßkrankheit sowie kalzifizierter Aortenklappenstenose zu testen.

Volanesorsen

Hypertriglyceridämie geht mit unterschiedlichen Pathologien einher, unter anderem Insulin-Resistenz, Diabetes mellitus, dem metabolischen Syndrom, kardiovaskulären Erkrankungen sowie familiären Dyslipidämien. Patienten mit besonders hohen Werten > 1000 mg/dL haben ein hohes Risiko, eine Pankreatitis zu entwickeln, weshalb in solchen Fällen eine notfallsmäßige Kontrolle der erhöhten Werte erfolgen muss. Patienten mit moderat erhöhten Triglyceriden (TG) weisen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Aufgrund von Populationsstudien wird eine Normalisierung auf < 200 oder < 150 mg/dL angestrebt [68, 69].

Apolipoprotein CIII ist ein wichtiger Regulator zirkulierender TG-Werte, welcher in der Leber synthetisiert wird und einen wichtigen Bestandteil TG-haltiger Lipoproteine darstellt. Dieser inhibiert die Lipoprotein-Lipase-medierte Hydrolyse dieser Partikel und reduziert die Aufnahme in die Leber. In

hohen Konzentrationen wird sogar die hepatale Lipase inhibiert, ein Enzym, das eine wichtige Rolle in der Konversion von VLDL-Partikel in IDL und LDL hat und auch eine Rolle im HDL-Remodelling spielt [70]. Erhöhte Apo-CIII-Werte führen dadurch zu einer Akkumulation von VLDL und Chylomikron-Remnants in der Zirkulation und stellen einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Patienten mit „Loss-of-function“-Mutationen weisen hingegen eine niedrigere Rate an kardiovaskulären Erkrankungen auf [71–73]. Ob jedoch eine therapeutische Intervention mit gezielter Apo-CIII-Reduktion einen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse hat, konnte bisher nicht evaluiert werden.

ISIS304801 ist ein Zweitgenerations-Antisense-Oligonukleotid, welches spezifisch Apo-CIII-mRNA reduziert und somit den Apo-CIII-Proteinaufbau verhindert. In einer Phase-I-Studie an gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass ISIS304801 tatsächlich zirkulierende TG-Werte reduzieren kann [74]. Dies wurde in einer Studie an Patienten mit dem familiären Chylomikron-Syndrom bestätigt [75].

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-II-Studie wurde ISIS304801 in verschiedenen Konzentrationen an Patienten mit Hypertriglyceridämie im Vergleich zu Placebo auf Wirksamkeit, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik sowie Nebenwirkungen getestet [76]. Eingeschlossen werden konnten unbehandelte Patienten mit Nüchtern-TG-Werten zwischen 350 und 2000 mg/dL, sowie Patienten unter Fibrat-Therapie mit Nüchtern-TG-Werten zwischen 225 mg/dL und 2000 mg/dL. Die Patienten aus der ersten Gruppe wurden 3:1 zu ISIS304801 in der Dosis 100–300 mg (1:1:1) oder Placebo randomisiert, die mit Fibrat behandelten Patienten wurden 2:1 zu ISIS304801 in 2 Dosierungen (1:1; 200 mg und 300 mg) sowie Placebo randomisiert. Die Patienten erhielten eine einmalige Injektion 1×/Woche für insgesamt 13 Wochen, der primäre Endpunkt wurde als Prozent-Veränderung zirkulierender Apo-CIII-Werte nach 13 Wochen Therapie gewählt. Insgesamt wurden 57 Patienten in die Monotherapie-Kohorte eingeschlossen und 28 in die Fibrat-Kohorte. Bei Studieneinschluss betrugen die TG-Werte 581 ± 291 mg/dL bzw. 376 ± 188 mg/dL in den beiden Kohorten. Es konnte ein dosisabhängiger Effekt von ISIS304801 auf zirkulierende Apo-CIII-Werte gezeigt werden, in der Monotherapie-Kohorte betrug die Reduktion dosisabhängig zwischen 40 und 79 %, in der Fibratgruppe zwischen 60 und 70 %. Dazu kommt eine Reduktion zirkulierender TG-Werte zwischen 31 und 71 %. Es kam zu einer signifikanten Steigerung von sowohl HDL als auch LDL-Werten, nennenswerte schwerwiegende Nebenwirkungen konnten nicht detektiert werden.

Zusammenfassend zeigt diese Studie, dass eine auf Apo-CIII zielgerichtete Antisense-Therapie dosisabhängig Triglycerid-Werte um bis zu 80 % senken kann. Ob diese ersten vielversprechenden Ergebnisse auch in eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse mündet, werden zukünftige großangelegte randomisierte Multicenter-Studien zeigen müssen.

Faktor-XI-Antisense-Oligonukleotide

Das bisher unerreichte Idealziel jeglicher Antikoagulation stellt die Reduktion etwaiger Thrombosen ohne Beeinflussung der Blutstillung dar. Die Einführung der Gruppe der Nicht-

Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOACs) stellte im Vergleich zu den klassischen Vitamin-K-abhängigen Antikoagulantien wie Warfarin und Phenprocoumon einen ersten vorsichtigen Schritt in diese Richtung dar [77]. Rezente Forschungen führten den Fokus weg von Thrombin und Faktor X, hin zur intrinsischen Aktivierung über Faktor XI und Faktor XII [78]. Patienten mit kongenitaler Defizienz an Faktor XII zeigen keine erhöhte Blutungsneigung, Patienten mit kongenitaler Defizienz an Faktor XI lediglich eine leicht erhöhte Blutungsneigung. Die letztgenannten Patienten zeigten sich jedoch geschützt gegenüber venöser Thromboembolie (VTE) sowie ischämischen Insult, während Patienten mit erhöhten Faktor-XI-Werten eine erhöhte Rate an VTE sowie Insult aufwiesen [79–82]. Dieser Umstand macht Faktor-XI-Inhibition zu einem attraktiven Ziel einer Antikoagulantientherapie. Im Mausmodell zeigten Knock-out-Studien eine in etwa idente Wichtigkeit von FXI und FXII in der Thrombusformation [83, 84], während bei nicht-humanen Primaten FXI eine deutlich wichtigere Rolle spielen dürfte [85]. In diesem Modell führte ein Knockdown von Faktor XI zu einer dramatischen Reduktion an Thromboembolien [86, 87]. Insgesamt erscheint Faktor XI aufgrund der wichtigeren Rolle in der Thrombusformation trotz leichter Anhebung der Blutungsneigung auf dem Weg, das ideale Antikoagulans zu finden, ein passendes Ziel darzustellen – gekennzeichnet durch Schutz vor Thrombusbildung ohne oder mit nur geringer Erhöhung der Blutungsraten.

Unterschiedliche Therapiestrategien kommen in Frage, um Faktor XI zu inhibieren, wie z. B. „small molecules“, direkte Antikörper, aber vor allem auch die Antisense-Therapie, die einzige Faktor XI-gerichtete Therapie, welche bereits an Menschen getestet wurde. ISIS-416858, ein subkutan zu applizierendes Faktor-XI-Antisense-Oligonukleotid (FXI-ASO), wurde in einer Phase-I-Studie an gesunden Probanden in Dosen zwischen 50 und 300 mg, welche in den ersten 3 Wochen 3× wöchentlich und anschließend 1× wöchentlich appliziert wurden, getestet [88]. Ähnlich den Daten im Tierexperiment war der maximale Abfall an Faktor XI nach 3 Wochen zu beobachten, ein Rückgang zu normalen Werten war jedoch um einige Wochen verzögert. Abgesehen von lokalen Reaktionen an der Einstichstelle wurden keine nennenswerten Nebenwirkungen beobachtet, insbesondere war kein Anstieg an Blutungen zu verzeichnen. In einer „open-label“-Parallelgruppen-Phase-II-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von FXI-ASO in 2 unterschiedlichen Dosierungen an insgesamt 300 Patienten getestet, welche sich einer Kniegelenkersatzoperation unterzogen [89]. Die Therapie mit FXI-ASO wurde 36 Tage vor dem chirurgischen Eingriff gestartet, die ersten 3 Wochen wurde FXI-ASO 3×/Woche verabreicht, gefolgt von 4 wöchentlichen Dosen. Am Tag des Eingriffs erhielten die Patienten eine Injektion 6 Stunden postoperativ sowie eine letzte Dosis 3 Tage nach dem Eingriff. Patienten, welche in den Enoxaparin-Arm randomisiert wurden, erhielten 40 mg 1× täglich für 10 Tage nach dem Eingriff. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Auftreten einer venösen Thromboembolie in einer routinemäßigen bilateralen Venographie 8–12 Tage nach dem Eingriff, der Sicherheitsendpunkt setzte sich aus großen sowie klinisch relevanten nicht-großen Blutungen zusammen. Beide FXI-ASO-Dosierungen führten zu einer deutlichen, signifikanten Reduktion der Faktor-XI-Wer-

te, während nur die höhere 300-mg-Dosierung eine signifikante Reduktion an VTE aufwies. So trat der primäre Endpunkt bei lediglich 4 % der Patienten in der 300-mg-Dosierung auf (einer Enoxaparin-Therapie überlegen), während in der 200-mg-Dosierung zu 27 % und im Enoxaparin-Arm zu 30 % eine VTE nachweisbar war (die 200-mg-Dosierung zeigte sich nicht-inferior im Vergleich zu Enoxaparin). Die Blutungsrate betrug 3 % in beiden FXI-ASO-Dosierungen sowie 8 % in der Enoxaparin-Gruppe, ein Unterschied, der allerdings statistisch nicht signifikant war.

Diese ersten Ergebnisse klingen vielversprechend, ein Nachteil der Antisense-Therapie in diesem Zusammenhang ist sicherlich die Zeitverzögerung bis zum Auftreten eines messbaren Effekts von mehreren Wochen. Bei einer akuten Indikation zur Antikoagulation müsste daher initial überlappend eine alternative Strategie zum Tragen kommen. Somit bietet sich das große Feld der chronischen Antikoagulation als Anwendungsmöglichkeit an, wie z. B. Sekundärprävention bei VTE-Rezidiv oder aber auch Patienten mit terminalem Nierenversagen unter chronischer Hämodialyse, was gerade im Rahmen einer Phase-II-Studie an knapp 50 Patienten getestet wird (NCT02553889, www.clinicaltrials.gov).

Der zugrundeliegende Mechanismus der Thrombusbildung an künstlichen Oberflächen läuft über Kontaktaktivierung, weshalb eine Faktor-XI-gezielte Therapie bei Patienten mit extrakorporaler Membran-Oxygenierung (ECMO) oder linksventrikulären Assist-Devices (LVAD) eine interessanten neuen Zugang darstellen könnte, der bisher lediglich mittels Vitamin-K-abhängiger Antikoagulation oder Heparintherapie abzudecken war.

Das besondere Potential ergibt sich aus der Erkenntnis, dass Faktor-XI-Depletion die durch mechanische Klappen induzierte Thrombingeneration hemmt [90–92]. Ein weiteres großes Feld stellt die chronische Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflimmern dar. Ob der antikoagulatorische Effekt ausreichend ist, werden zukünftige Studien beweisen müssen. Interessant könnte ebenso der Einsatz im Rahmen einer Triple-Therapie nach Koronarintervention aufgrund eines Myokardinfarkts sein. Wir wissen, dass Patienten nach Myokardinfarkt über längere Zeit erhöhte Thrombinwerte aufweisen, bisherige Versuche etwa mit niedrig dosiertem Rivaroxaban zeigten eine Reduktion ischämischer Ereignisse inklusive Stentthrombosen, allerdings mit dem Nachteil einer deutlich erhöhten Blutungsneigung [93]. Hier könnte ein Agens mit moderatem antithrombotischen Effekt, ohne die Blutungsrate zu erhöhen, ideal sein. Bei aller Begeisterung muss eingeräumt werden, dass wir noch ganz am Beginn der Antisense-Therapie im Bereich der Antikoagulation stehen.

Ausblick

Die eingangs im Titel gestellte Frage kann aus unserer Sicht nach der Zusammenfassung der aktuellen Datenlage zu Biologika in der Kardiologie eindeutig mit „Ja“ beantwortet werden – ja, Biologika werden zukünftig eine wichtige Rolle in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen spielen. Am weitesten fortgeschritten ist wohl auch in diesem Bereich die Antikörper-Therapie, welche mit > 60.000 Patienten in

PCSK9-Hemmer-Outcomestudien sowie beinahe 20.000 Patienten in der IL-1-Antikörper-Studie möglicherweise kurz vor ihrem Durchbruch steht. Mit solch beeindruckenden Zahlen können die Hersteller der Antisense-Oligonukleotide noch nicht aufwarten, in diesem Bereich gibt es allerdings erste vielversprechende Daten zu Stiefkindern der Lipidologie, wie etwa der Hypertriglyceridämie, aber auch der Lipoprotein(a)-Senkung. Direkte Faktoren-Inhibierung auf mRNA-Level könnte eine elegante neue Methode in der Antikoagulations-Therapie darstellen. In jedem Fall bleibt die Zukunft weiter spannend – sehen wir, was uns die Zukunft der medikamentösen Therapie in der kardiovaskulären Medizin bringen wird.

Interessenkonflikt

W. S. Speidl erhielt Vortragshonorare von Amgen und Sanofi. K. A. Krychtiuk, S.P. Kastl: keine

Danksagung

Diese Arbeit wurde vom „Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research“ und vom „Verein zur Förderung der Forschung im Bereich Atherosklerose, Thrombose und vaskuläre Biologie“ unterstützt und gefördert.

Literatur:

- Gencer B, Laaksonen R, Buhayer A, Mach F. Use and role of monoclonal antibodies and other biologics in preventive cardiology. *Swiss medical weekly* 2015; 145: w14179.
- Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011; 32: 2922–32.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–619.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
- Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Gen* 2003; 34: 154–6.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–72.
- Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015; 36: 2996–3003.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–40.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipol* 2015; 9: 758–69.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2541–8.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–9.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; [Epub ahead of print].
- Speidl WS, Kastl SP, Huber K, Wojta J. Complement in atherosclerosis: friend or foe? *JTH* 2011; 9: 428–40.
- Speidl WS, Exner M, Amighi J, Kastl SP, Zorn G, et al. Complement component C5a predicts future cardiovascular events in pa-

- tients with advanced atherosclerosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 2294–9.
17. Speidl WS, Kastl SP, Hutter R, Katsaros KM, Kaun C, et al. The complement component C5a is present in human coronary lesions in vivo and induces the expression of MMP-1 and MMP-9 in human macrophages in vitro. *FASEB J* 2011; 25: 35–44.
18. Kastl SP, Speidl WS, Kaun C, Katsaros KM, Rega G, et al. In human macrophages the complement component C5a induces the expression of oncostatin M via AP-1 activation. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 498–503.
19. Kastl SP, Speidl WS, Kaun C, Rega G, Assadian A, et al. The complement component C5a induces the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human macrophages via NF-kappaB activation. *JTH* 2006; 4: 1790–7.
20. Frohlich GM, Meier P, White SK, Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury: looking beyond primary PCI. *Eur Heart J* 2013; 34: 1714–22.
21. Distelmaier K, Adlbrecht C, Jakowitsch J, Winkler S, Dunkler D, et al. Local complement activation triggers neutrophil recruitment to the site of thrombus formation in acute myocardial infarction. *Thromb Haemosta* 2009; 102: 564–72.
22. Rossen RD, Swain JL, Michael LH, Weakley S, Giannini E, et al. Selective accumulation of the first component of complement and leukocytes in ischemic canine heart muscle. A possible initiator of an extra myocardial mechanism of ischemic injury. *Circ Res* 1985; 57: 119–30.
23. Chenoweth DE. The properties of human C5a anaphylatoxin. The significance of C5a formation during hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1987; 59: 51–71.
24. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, Marsh HC, Jr., Carson GR, et al. Soluble human complement receptor type 1: in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. *Science* 1990; 249: 146–51.
25. Vakeva AP, Agah A, Rollins SA, Matis LA, Li L, et al. Myocardial infarction and apoptosis after myocardial ischemia and reperfusion: role of the terminal complement components and inhibition by anti-C5 therapy. *Circulation* 1998; 97: 2259–67.
26. Granger CB, Mahaffey KW, Weaver WD, Theroux P, Hochman JS, et al. Pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, as adjunctive therapy to primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the COMPLEMENT inhibition in Myocardial infarction treated with Angioplasty (COMMA) trial. *Circulation* 2003; 108: 1184–90.
27. Verrier ED, Sherman SK, Taylor KM, Van de Werf F, Newman MF, et al. Terminal complement blockade with pexelizumab during coronary artery bypass graft surgery requiring cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *JAMA* 2004; 291: 2319–27.
28. Investigators AA, Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 43–51.
29. Sawa Y, Ichikawa H, Kagisaki K, Ohata T, Matsuda H. Interleukin-6 derived from hypoxic myocytes promotes neutrophil-mediated reperfusion injury in myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 511–7.
30. Gwechenberger M, Mendoza LH, Youker KA, Frangogiannis NG, Smith CW, et al. Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions. *Circulation* 1999; 99: 546–51.
31. Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Bao W, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study I: Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e003103.
32. Demyanets S, Huber K, Wojta J. Vascular effects of glycoprotein130 ligands – part II: pathophysiological role. *Vascul Pharmacol* 2012; 56: 34–46.
33. Demyanets S, Huber K, Wojta J. Vascular effects of glycoprotein130 ligands – part I: biomarkers and therapeutic targets. *Vascul Pharmacol* 2012; 57: 29–40.
34. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987–97.
35. Kleaveland O, Kunszt G, Bratlie M, Ueland T, Broch K, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 2406–13.
36. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
37. Krychtiuk KA, Kastl SP, Speidl WS, Wojta J. Inflammation and coagulation in atherosclerosis. *Hamostaseologie* 2013; 33: 269–82.
38. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016; 118: 145–56.
39. Speidl WS, Zeiner A, Nikfardjam M, Geppert A, Jordanova N, et al. An increase of C-reactive protein is associated with enhanced activation of endogenous fibrinolysis at baseline but an impaired endothelial fibrinolytic response after venous occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 30–4.
40. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
41. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162: 597–605.
42. Ridker PM, Howard CP, Walter V, Everett B, Libby P, et al. Effects of interleukin-1beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012; 126: 2739–48.
43. Lee RG, Crosby J, Baker BF, Graham MJ, Crooke RM. Antisense technology: an emerging platform for cardiovascular disease therapeutics. *J Cardiovasc Transl Res* 2013; 6: 969–80.
44. Philippen LE, Dirx E, Wit JB, Burggraaf K, de Windt LJ, et al. Antisense microRNA therapeutics in cardiovascular disease: quo vadis? *Molec Ther* 2015; 23: 1810–8.
45. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262–8.
46. Crooke RM, Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, Koo S, et al. An apolipoprotein B antisense oligonucleotide lowers LDL cholesterol in hyperlipidemic mice without causing hepatic steatosis. *J Lipid Res* 2005; 46: 872–84.
47. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, Su J, Bradley JD, et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2006; 114: 1729–35.
48. Yu RZ, Geary RS, Flaim JD, Riley GC, Tribble DL, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of mipomersen sodium (ISIS 301012), a 2'-O-methoxyethyl modified antisense oligonucleotide targeting apolipoprotein B-100 messenger RNA, with simvastatin and ezetimibe. *Clin Pharmacol* 2009; 48: 39–50.
49. Akdim F, Tribble DL, Flaim JD, Yu R, Su J, et al. Efficacy of apolipoprotein B synthesis inhibition in subjects with mild-to-moderate hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2011; 32: 2650–9.
50. Akdim F, Stroes ES, Sijbrands EJ, Tribble DL, Trip MD, et al. Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1611–8.
51. Akdim F, Visser ME, Tribble DL, Baker BF, Stroes ES, et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1413–9.
52. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Chang MJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
53. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2012; 126: 2283–92.
54. McGowan MP, Tardif JC, Ceska R, Burgess LJ, Soran H, et al. Randomized, placebo-controlled trial of mipomersen in patients with severe hypercholesterolemia receiving maximally tolerated lipid-lowering therapy. *PLoS one* 2012; 7: e49006.
55. Visser ME, Wagener G, Baker BF, Geary RS, Donovan JM, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 1142–9.
56. Santos RD, Duell PB, East C, Guyton JR, Moriarty PM, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J* 2015; 36: 566–75.
57. Spence JD, Koschinsky M. Mechanisms of lipoprotein(a) pathogenicity: prothrombotic, proatherosclerotic, or both? *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 1550–1.
58. Tsimikas S, Hall JL. Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 716–721.
59. Krychtiuk KA, Kastl SP, Hofbauer SL, Wannerth A, Goliasch G, et al. Monocyte subset distribution in patients with stable atherosclerosis and elevated levels of lipoprotein(a). *J Clin Lipidol* 2015; 9: 533–41.
60. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 470–77.
61. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–53.
62. Kostner KM, Marz W, Kostner GM. When should we measure lipoprotein(a)? *Eur Heart J* 2013; 34: 3268–76.
63. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, Singleton W, Graham MJ, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015; 386: 1472–83.
64. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, Xia S, Tami JA, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet* 2016; 388: 2239–53.
65. Derfler K, Steiner S, Sinzinger H. Lipoprotein-apheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 655–63.
66. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, Vogt A, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nature Clin Practice Cardiovasc Med* 2009; 6: 229–39.
67. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013; 128: 2567–76.
68. European Association for Cardiovascular Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–18.
69. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
70. Huff MW, Hegele RA. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target. *Circ Res* 2013; 112: 1405–8.
71. Pollin TI, Damcott CM, Shen H, Ott SH, Shelton J, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science* 2008; 322: 1702–5.
72. Jorgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *New Engl J Med* 2014; 371: 32–41.
73. Ginsberg HN, Brown WV. Apolipoprotein CIII: 42 years old and even more interesting. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 471–3.
74. Graham MJ, Lee RG, Bell TA, 3rd, Fu W, Mullick AE, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res* 2013; 112: 1479–90.
75. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 2200–6.
76. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, Brisson D, Tremblay K, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 438–47.
77. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015; 17: 1467–507.

78. Weitz JI. Factor XI and factor XII as targets for new anticoagulants. *Thromb Res* 2016; 141 (Suppl 2): S40–S45.

79. Salomon O, Steinberg DM, Koren-Morag N, Tanne D, Seligsohn U. Reduced incidence of ischemic stroke in patients with severe factor XI deficiency. *Blood* 2008; 111: 4113–7.

80. Salomon O, Steinberg DM, Zucker M, Varon D, Zivelin A, et al. Patients with severe factor XI deficiency have a reduced incidence of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2011; 105: 269–73.

81. Seligsohn U. Factor XI deficiency in humans. *JTH* 2009; 7 (Suppl 1): 84–7.

82. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous

thrombosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 696–701.

83. Renne T, Oschatz C, Seifert S, Muller F, Antovic J, et al. Factor XI deficiency in animal models. *JTH* 2009; 7 (Suppl 1): 79–83.

84. Renne T, Pozgajova M, Gruner S, Schuh K, Pauer HU, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 2005; 202: 271–81.

85. Cheng Q, Tucker EI, Pine MS, Sisler I, Matafonov A, et al. A role for factor XIIa-mediated factor XI activation in thrombus formation in vivo. *Blood* 2010; 116: 3981–9.

86. Zhang H, Lowenberg EC, Crosby JR, MacLeod AR, Zhao C, et al. Inhibition of the intrinsic coagulation pathway factor XI by antisense oligonucleotides: a novel an-

tithrombotic strategy with lowered bleeding risk. *Blood* 2010; 116: 4684–92.

87. Crosby JR, Marzec U, Revenko AS, Zhao C, Gao D, et al. Antithrombotic effect of antisense factor XI oligonucleotide treatment in primates. *ATVB* 2013; 33: 1670–8.

88. Younis HS, Crosby J, Huh JI, Lee HS, Rime S, et al. Antisense inhibition of coagulation factor XI prolongs APTT without increased bleeding risk in cynomolgus monkeys. *Blood* 2012; 119: 2401–8.

89. Buller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2015; 372: 232–40.

90. Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, Weitz JI. Medical device-induced thrombosis: what

causes it and how can we prevent it? *JTH* 2015; 13 (Suppl 1): S72–S81.

91. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206–214.

92. Jaffer IH, Stafford AR, Fredenburgh JC, Whitlock RP, Chan NC, Weitz JI. Dabigatran is less effective than warfarin at attenuating mechanical heart valve-induced thrombin generation. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002322.

93. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, Bassand JP, Bhatt DL, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9–19.

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

Herzinsuffizienz: Psychopathologische Interdependenzen und psychosoziale Relevanz – eine kommentierte Übersichtsarbeit

W. Mastnak

Kurzfassung: Herzinsuffizienz (HI) zählt global zu den großen medizinischen Herausforderungen. Der hohe interdisziplinäre Forschungsbedarf ergibt sich aus der Komplexität von Komorbiditäten, der Unterschiedlichkeit des subjektiven Krankheitserlebens und den Wechselwirkungen mit der sozialen Eingebundenheit der Betroffenen.

Herzinsuffizienz zieht häufig Probleme wie Depression, Angst, Schlafstörungen, kognitive Dysfunktion und Progress von Demenz nach sich. Diese können sich sowohl direkt als auch indirekt auf die Grunderkrankung auswirken und hier negativ Einfluss nehmen. Umgekehrt dürften verschiedene psychische Störungen wie zum Beispiel die Schizophrenie eine erhöhte Anfälligkeit für Herzinsuffizienz mit sich bringen. Klinisch sollten derartige multifaktorielle pathologische Konstellationen nicht übersehen werden, was interdisziplinäre Kooperation und komplexe Screeningverfahren erforderlich macht.

Therapeutische Zugänge umfassen standardisierte pharmakologische Interventionen ebenso wie Psychotherapie, verhaltensmedizinische Verfahren, Psychoedukation, selbstgesteuertes Krankheitsmanagement, sportbasierte Aktivitäten und Musiktherapie. Diese werden idealer Weise durch Unterstützung seitens der Familien sowie in spezialisierten Selbsthilfegruppen ergänzt.

Aufgrund fast ausschließlich evidenzbasierter quantitativer Forschungsdesigns bleiben wissenschaftliche Erkenntnisse über HI-assoziierte psy-

chopathologische Dynamiken, die patientenseitige Krankheitssicht sowie Veränderungen der Ich-Identität, des Selbsterlebens und der Perspektiven von Lebenssinn auf der Strecke und zugrunde liegende Mechanismen unklar. Um dieses empfindliche Desiderat auszugleichen, sind qualitative psychologische und psychosomatische Forschungen ebenso wichtig wie die Entwicklung adäquater Modelle, die Zusammenhänge mit präventiver und therapeutischer Relevanz zu klären vermögen.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Psychokardiologie, Komorbidität, Selbsthilfegruppen, Österreichischer Herzverband

Abstract: Heart failure: psychopathological interdependencies and psychosocial relevance. A critical narrative review. Heart failure is one of the big global challenges in medicine and requires interdisciplinary research. A main scientific focus concerns complex co-morbidities, modes of subjective experience of the condition and interdependencies with social inclusion and socio-cultural issues.

Heart failure also causes a broad spectrum of risks of psychopathological conditions such as depression, anxiety disorders, cognitive dysfunctions, and various forms of dementia which can also aggravate the primary illness. The statistically high rate of various co-morbidities such as schizophrenia and other psychotic disorders gives

rise to the hypothesis of common pathogenic causes. This requires interdisciplinary efforts and calls for appropriate screening facilities to control multi-factorial pathological constellations.

Therapeutic approaches encompass not only standardised pharmacological interventions but also a multitude of non-pharmacological means such as psychotherapy, behavioural medicine, psychoeducation, self-administered disease management, sports and physical activities, and music therapy. Community-based assistance and heart support groups should complement the clinical and medical *modus operandi*.

Because of mainly evidence based, quantitative research, there is a huge lack of scientific knowledge about psychopathological dynamics, the subtle changes of the patient's self-experience and of his/her views of the fatal disease. This also involves remaining life-perspectives, personal life philosophies and the sense of existence. Moreover, quantitative evidence-based research cannot discover and elucidate underlying mechanisms. A thorough knowledge of the nature of polymorbid developments requires profound research and the development of adequate models that also elucidate preventive and therapeutic functions. **J Kardiol 2017; 24 (11–12): 272–9.**

Key words: heart failure, psycho-cardiology, co-morbidity, heart support groups, Austrian Heart Association

■ Einleitung

Herzinsuffizienz (HI) ist international von hoher epidemiologischer Relevanz. Schätzungen, die auch die vermutlich hohen Dunkelziffern mit ins Kalkül ziehen, sprechen von ca. 300.000 HI-Patienten in Österreich [1]. Das ist etwa das Dreifache von dem, was mit harten Daten aus der industrialisierten Welt belegt ist. Ähnliche Zahlen liegen aus der Bundesrepublik Deutschland vor [2], wo man von bis zu 3 Millionen Betroffenen spricht und HI „eine der drängendsten medizinischen und sozioökonomischen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts“ nennt.

Nach den Heart Disease and Stroke Statistics von 2016 der American Heart Association [3] schien 2013 in jedem neunten Totenschein der Begriff Herzinsuffizienz auf, wobei das Risiko zur HI bei positiver Familienanamnese als um 70 % erhöht angegeben wird. Mit zunehmendem Alter beeinflus-

sen Komorbiditäten wie Myokardinfarkt, Nierenerkrankungen und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen die ohnedies schon ungünstige Prognose von HI, wobei insbesondere Infarkte, Diabetes, Karzinome, Depression und Demenz die Mortalität erhöhen [4].

Der Begriff Herzinsuffizienz bzw. „heart failure“, im ICD-10 unter I50 klassifiziert, hat eine wechselreiche Geschichte [5, 6] hinter sich, was bei der Lektüre älterer Arbeiten leicht zu Missverständnissen führen kann. Heute geht man allerdings in der Regel von 2 komplementären Definitionen der HI aus, einer pathophysiologischen und einer klinischen. Pathophysiologisch fasst die American Heart Association für Betroffene prägnant zusammen: „Heart failure occurs when the heart muscle is weakened and cannot pump enough blood to meet the body's needs for blood and oxygen.“ [7]. Den klinischen Begriff beschreibt Mörtl als Syndrom, „bei dem die Patienten typische Symptome (zum Beispiel Atemnot, Knöchelödeme, Erschöpfung) und klinische Zeichen (wie beispielsweise Halsvenenstauung, feuchte Rasselgeräusche über der Lunge, verlagerte Herzspitzenstoß) aufweisen und diese Veränderungen durch eine strukturelle oder funktionelle Abnormität des Herzens verursacht sind.“ [1].

Eingelangt am 17. Oktober 2016; angenommen nach Überarbeitung am 10. Jänner 2017; Pre-Publishing online am 20. März 2017

Korrespondenzadresse: o. Univ.-Prof. DDDR. Wolfgang Mastnak, Präsident des Österreichischen Herzverbandes, Statteggerstraße 35, A-8045 Graz; E-Mail: wolfgang.mastnak@hmtm.de

Diese epidemiologisch bedenklichen Entwicklungen werden darüber hinaus von einem erhöhten Risiko psychopathologischer und psychiatrisch relevanter Störungen begleitet. Das sind zum Beispiel Angst, Depression, Benommenheit oder ein generelles Unwohlsein [8]. Insgesamt verstärken dabei Gebrechlichkeit [9], allgemeine Schwäche und Osteoarthritis [10] die mit dem Alter ohnedies konstant zunehmende [11] polymorbide Problematik. Die virulenten psychopathologischen Manifestationen wirken sich oft einschneidend auf die Persönlichkeit aus. Dabei ändern sich durch den näher rücken den Horizont des Lebens vielfach auch die Werthierarchien und rufen den Sinn des eigenen Seins in seiner Zeitlichkeit ins Bewusstsein.

Ansichten, wonach subjektive psychische Probleme von Menschen mit Herzinsuffizienz im Behandlungsgesamt eine wichtige Rolle spielen, gehen Jahrzehnte zurück. Das wurde beispielsweise 1997 in einer italienischen Studie [12] zu klinischen Erfahrungen mit 218 Patienten deutlich artikuliert. Bei Primärdiagnose „chronic heart failure“ wurden nicht nur höhere Werte von Angst, Depression und verschiedenen psychophysiologischen Störungen gemessen, sondern individuell nuancierte Zusammenhänge von kardialen und psychischem Status hervorgehoben. Das trifft nun aber genau den Kern der vorliegenden Übersichtsarbeit, die die Herzinsuffizienz aus medizinischer und subjektiver Perspektive beleuchten und Fragen zur Integration beider Sichten im Sinne humanistischer Therapien und patientenzentrierter Ansätze diskutieren will.

Darüber hinaus greift dies auch stark in die medizinische Psychologie ein und stellt zudem Angehörige sowie das erweiterte soziale Umfeld inklusive Herz-Selbsthilfe vor komplexe Aufgaben. Um hier sowohl für die klinische Praxis als auch im Sinne von Psychoedukation [13] – Betreuende [14] und semiprofessionelle Hilfe mit eingeschlossen – Orientierungen zu geben, liefert dieser Artikel einen diagnostisch gefächerten Überblick zum Forschungsstand über den Zusammenhang von Herzinsuffizienz, psychischen Störungen und Veränderungen der Persönlichkeit.

Die Auswahl der Komorbiditäten wurde nach deren Häufigkeit getroffen, wobei allerdings, nicht zuletzt auch im internationalen Kontext, Verteilungen aufgrund der unterschiedlich profunden Quellenlage, der Dunkelziffern und der oft nicht entsprechend psychiatrisch und klinisch-psychologisch abgeklärten Symptomaten vielfach als vage zu verstehen sind. Die einzelnen Abschnitte rücken dabei vor allem Symptomatik und Prävalenz, Mechanismen und pathogene Regelkreise, die Herzinsuffizienz und Psyche verzahnen, sowie Perspektiven von Prävention und Therapie ins Blickfeld.

Die enge Verbindung von Herzinsuffizienz und psychischer Problematik unterstreicht dabei die hohe Bedeutung umfassender psychokardiologischer Betreuung von Patienten mit HI. In Österreich ist, psychosomatisch gesehen, ein kardiologisch integrativer bio-psycho-sozialer Ansatz Thema. Patientenzentrierung wird dabei ganzheitlich verstanden und Behandlung auf die physiologischen, psychischen und sozialen Bedürfnisse des einzelnen abgestimmt. Dieser interdisziplinäre Zugang berücksichtigt gleichermaßen internistische, palliativmedizinische, psychopathologische und humanitäre Perspektiven.

■ Depression

Jüngste Vergleichsstudien [15] bezeichnen HI nicht nur als massive Bürde, die schätzungsweise 20 Millionen Menschen weltweit betrifft, sie heben auch die hohe Rate von Depressionen bei den betroffenen Patienten hervor und betonen ihre dadurch noch zusätzlich verringerte Lebensqualität. Das kann so weit gehen, dass Depression, chronische Zustände von Erschöpfung und Schmerz die positiven Effekte kardiologischer Therapie und die damit einhergehende Verlängerung der Lebenszeit ethisch und im Hinblick auf Sinnfindung im Sein in Frage stellen [16].

Die Kombination von Depression und HI hat ihre eigene nachteilige Dynamik, ist risikoreich [17] und führt nicht nur zu äußerst minderer Lebensqualität, sondern bedingt auch verschiedenste problematische Verhaltensweisen, wie etwa mangelnde Compliance, die solche Teufelskreise noch verstärken. Bei vorhandener Herzinsuffizienz liegt das Risiko, an einer Depression zu erkranken, in etwa 4–5-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung [18]. Diese Konstellation hebt bei einer linksventrikulären Auswurf fraktion von $\leq 35\%$ das Mortalitätsrisiko noch deutlich an. Umgekehrt gibt es evidenzbasierte Annahmen, dass sich eine Reduktion der depressiven Symptomatik auch physiologisch positiv auf den Verlauf der HI auswirkt [19].

Dies ist klinisch in zweifacher Hinsicht von Relevanz. Zum einen stellt sich die Frage nach eventuell zugrunde liegenden Interdependenz-Mechanismen, deren funktionelles Verstehen therapeutische Implikationen nach sich ziehen könnte. Zum anderen stellt sich nicht zuletzt auch auf internationaler Ebene die Frage, wie sehr Begleitung im Sinne von Psychotherapie, von Counselling und von empathischer Stützung durch Selbsthilfegruppen zur Kontrolle der depressiven Symptomatik und ihrer Entwicklungsdynamik zum Einsatz kommen sollte. Ein Ansatz, den Koenig [20] bereits 1998 deutlich anmahnte: „*the majority of depressed CHF patients did not receive treatment for their depression with either antidepressants or psychotherapy*“ [20]. Was diese Kritik anspricht, dürfte sich allerdings bis heute nur sehr inhomogen gebessert haben.

Insgesamt besteht Evidenz dafür, dass sich Depression beziehungsweise eine Kumulation depressiver Symptomaten [21] negativ auf die Prognose der Herzinsuffizienz auswirken. Eine Verschlechterung des depressiven Status geht dabei mit einer schlechteren Prognose der HI einher [22]. Dabei dürfte die Schwere der Depression prognostisch für die HI eine wichtige Rolle spielen [23]. Depression kann also als ein Promotor von HI angesehen werden und dürfte zudem die Mortalität erhöhen beziehungsweise beschleunigen [24, 25]. Damit dürfte auch multimodaler Handlungsbedarf gegeben sein.

Im Hinblick auf psychiatrische Therapie wird hier allerdings ein heikler Punkt zur Diskussion gestellt. Wir können zwar davon ausgehen, dass Depression besonders in Verbindung mit Angst ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz nach sich zieht, es kann allerdings auch sein, dass sich Psychopharmaka negativ auf das kardiovaskuläre System auswirken und damit iatrogene Faktoren ins Spiel kommen [26]. So führte in einer US-amerikanischen Studie antidepressive Medikation nicht

zu Verbesserungen, sondern zu Verschlechterungen der Herzinsuffizienz, weshalb die Autoren bei robuster Indikation für Antidepressiva für ein besonders genaues Monitoring der Patienten plädieren [27].

Diese Problemlage ist zwar nicht neu, richtet sich aber je nach dem pharmakologischen Entwicklungsstand immer wieder neu aus. Ziemlich konstant bleiben dabei allerdings die Standardfragen nach dem medikamentösen Einfluss auf die Funktionen des Herzsystems, die hämodynamische Stabilität und die Herzratenvariabilität [28]. Das bringt nun Ansätze, die synthetische Antidepressiva vermeiden, ins Spiel. Darunter fallen Methoden, die mit Sport, asiatischen Bewegungssystemen, Musik, Licht, Psychoedukation und Counselling arbeiten.

Insgesamt dürften bei Herzinsuffizienzpatienten mit psychiatrisch relevanter Depressions- und Angstsymptomatik kombinierte Behandlungsformen, wie zum Beispiel mit Verhaltens-, Bewegungs- und genau kontrollierter Pharmakotherapie [29], optimal sein. Zieht man zudem aktuelle psychiatrische Entwicklungen der Psychoedukation sowie einer extramuralen und sozial-integrativen Unterstützung in Betracht, dürfte die Bedeutung von Selbsthilfe deutlich zulegen.

■ Angststörungen

Während früher Herzangst oftmals unmittelbar in die Kategorie einer psychischen Störung geschoben und teils sogar als Ausschlusskriterium für Herzerkrankungen angesehen wurde, haben in den vergangenen Jahrzehnten interdisziplinäre Forschungen die engen Zusammenhänge von Angst und Herzkrankheit in den klinischen Fokus gerückt [30], so zum Beispiel, wenn auch zunächst noch heterogen diskutiert [31], von Panikstörungen und Kardiomyopathien. Heute geht man von der Annahme aus, dass unter 10 Patienten mit chronischer HI einer unter Panikattacken leidet, die zudem auch von anderen Angststörungen oder depressiven Erscheinungsbildern begleitet werden können [32].

Insgesamt erleben HI-Patienten mit Tendenz zur Ausprägung von Angst („anxiety sensitivity“) vermehrt Horrorgedanken, dass sich der Herzrhythmus bedrohlich ändern oder psychische Erregung Herzereignisse auslösen könnte. Das wiederum begünstigt das Auftreten von Panikattacken und senkt die Lebensqualität [33].

Solche Erscheinungsbilder dürften sich, abhängig von Diagnosen und Persönlichkeit, zwar stark unterscheiden, die hohe Prävalenz von Angstsymptomen bei Herzinsuffizienzpatienten legt allerdings mit Nachdruck deren routinemäßige Abklärung nahe [34]. Das könnte auch helfen, die unkontrollierte Selbstmedikation mit Anxiolytika zu bremsen. Grundsätzlich sollte im Sinne einer integrativ-psychokardiologischen Betreuung auch die Realangst von Patienten menschlich sehr ernst genommen und nicht bloß mit einer psychopathologischen Diagnose belegt werden. Das betrifft beispielsweise die klinisch bekannten Befürchtungen, keine Luft mehr zu bekommen, nicht mehr leistungsfähig zu sein (was sich zudem nachteilig auf das Selbstbild und das Selbstwertgefühl niederschlagen kann) oder einen quälenden Tod zu erleiden.

Angst steht dabei oft auch mit sozialer Isolation in Verbindung [35]. Diese Problematik kann klinisch kaum adäquat aufgefangen werden und verlangt nach komplementären Strukturen zur Inklusion sowie nach effizientem Management der betreffenden psychosozialen Bedingungen. Im Hinblick darauf, dass Ängste und Depressionen bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig sind, zeigt eine britische Studie [36] den hohen Bedarf an Hilfe zur mentalen Anpassung auf und fordert folgerichtig „community CHF disease management programmes“, was deutliche Analogien zu den Programmen des Österreichischen Herzverbands aufweist.

Angst und Depression von Patienten mit Herzinsuffizienz wirken sich nicht nur negativ auf deren Lebensqualität aus, sondern beeinflussen auch das soziale Umfeld, vor allem engste Angehörige und Ehepartner [37]. Dabei sind solche Ängste auch unter dem Gesichtspunkt von Selbst-Effizienz und Selbstwert sowie des Verlustes von Selbstvertrauen zu sehen. Das betrifft unterschiedliche Lebensbereiche und Ich-Faktoren wie etwa die Sexualität, die zwar bislang bei HI noch unzureichend untersucht ist, allerdings eine wichtige Rolle für die Entwicklung eines brüchigen Selbstbildes spielen dürfte. Versagensängste [38] und die Unterdrückung beziehungsweise Abspaltung des Triebverlangens stehen damit in enger Verbindung.

■ Schlafstörungen

HI-Patienten haben häufig Schlafschwierigkeiten [39]. Dabei wird die obstruktive Schlafapnoe vielfach als Ursache von, die zentrale Schlafapnoe hingegen als Reaktion auf kongestive Herzinsuffizienz angesehen [40]. Sauerstofftherapie ist hier Thema und wird multifaktoriell diskutiert [41].

In diesem Beitrag interessieren allerdings mehr die psychiatrisch relevanten Schlafstörungen. So ist Insomnie unter HI-Patienten häufig [42] und wird darüber hinaus als unabhängiger Prädiktor kardialer Events bei HI-Patienten angesehen [43]. Grundsätzlich sind nicht nur bei HI Auswirkungen von Schlafstörungen auf die Lebensqualität ins Kalkül zu ziehen. Das betrifft beispielsweise Tagesschläfrigkeit, Erschöpfungszustände und Depressivität [44], wobei die Korrelation von Schlafstörung und depressiver Symptomatik bei HI Klasse IV besonders hoch ansiedelt [45].

Kurativ haben sich sportkardiologisch eine Kombination von Ausdauer- und Krafttraining [46] sowie Selbstmanagement-Programme mit Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie [47] als effizient erwiesen. Generell sollte auch die Möglichkeit der komorbiden Ausbildung von Parasomnien im Auge behalten werden, wobei nach qualitativ-informellen Erhebungen im Österreichischen Herzverband insbesondere symbolbesetzte Angst- und Alpträume einen Häufungcluster bei Herzpatienten bilden dürften.

■ Schizophrenie und der psychotische Formenkreis

Obwohl kardiovaskuläre und klassische psychiatrische Störungen weit auseinander zu liegen scheinen, zeigt sich doch eine Reihe verblüffender Bezüge. So wirft zum Beispiel die

hohe Prävalenz des Brugada-Syndroms bei schizophrenen Patienten [48] Fragen auf, die nach einer Erforschung der zugrunde liegenden Mechanismen rufen.

Insgesamt dürften komplexe wechselseitige Einflussfaktoren für die zufällige Häufung polymorbider Komplexe von Psychose und Herzinsuffizienz eine wesentliche Rolle spielen. Da Schizophrenie mit einem erhöhten Risiko von Adipositas einhergeht, ist sie so etwa auch indirekt über die metabolische Schiene ein Risikofaktor für kongestive Herzinsuffizienz. Eine duale Clusterbildung, die den Komplex von Schizophrenie, Übergewicht, CHF, Demenz und Depression von einem polymorbiden Gesamt mit affektiver Psychose, Diabetes und Demenz unterscheidet, bietet eine klinische Orientierung [49].

Aus interdisziplinärer, Psychiatrie und Kardiologie verbindender Perspektive sind in einem zweidimensionalen Raster im Grunde alle diagnostischen Kombinationen aus den beiden Disziplinen klinisch relevant, bilden allerdings sehr unterschiedliche Häufungen aus. Stellen wir auf der psychiatrischen Achse die Diagnose auf Schizophrenie und den psychotischen Formenkreis ein, dann kommen verschiedenste Zusammenhänge mit kardialen Risiken wie etwa der dreifachen Häufigkeit von plötzlichem Herztod [50] zur Sprache. Insgesamt verortet die interdisziplinäre Forschung eine Zunahme der Problematik, die eng mit dem Lebensstil der Patienten und ihren potentiell pathogenen Verhaltensweisen zusammenhängt [51, 52].

Das rückt auch nicht-klinische soziale Hilfen zur Verhaltensmodifikation ins Relevanzfeld, in dem etwa sportkardiologisch abgestimmter physischer Aktivität [53] in Selbsthilfegruppen eine zentrale Bedeutung zukommt. Das komplementäre Interventionsprofil, das medizinische Dienstleistungen und soziale sowie selbsthilfeorientierte Arbeit verbindet, stimmt dabei mit aktuellen Tendenzen der ätiologischen Forschung, die einen ganzheitlichen biopsychosozialen Ansatz [54] verfolgt, überein. Das betrifft beispielsweise die Integration so unterschiedlicher Momente wie jene der genetischen Faktoren, der QT-Verlängerung durch Antipsychotika und eines erhöhten verhaltensabhängigen Risikos zum Metabolischen Syndrom. Integrales Denken ist sowohl bei theoretischen Überlegungen als auch im interventionellen Bereich die Kunst der Stunde.

Insgesamt ist die Forschungslage zur Herzinsuffizienz bei Schizophrenie auch international noch defizitär. Dennoch kann bei Schizophrenie als Primärerkrankung ein erhöhtes Risiko von Herzinsuffizienz mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden [55]. Aufgrund multipler Herzrisiken bei der Gabe antipsychotischer Medikation fokussiert die Forschung heute auf Methoden zur Minimierung kardiologisch negativer Effekte von Psychopharmaka. Das betrifft klassische [56] ebenso wie atypische Antipsychotika [57] wie etwa Clozapin [58]. Diese diffizile Problemkonstellation rückt zudem auch nicht-pharmakologische Methoden in der Behandlung von Schizophrenien und Psychosen in den Mittelpunkt des Interesses. Add-on-Therapien wie beispielsweise das therapeutisch akzentuierte Singen mit Patienten gewinnen hier an Bedeutung.

■ Persönlichkeitstypen & Persönlichkeitsstörungen

Psychiatrische Diagnosen, insbesondere solche, deren Symptomatik massiv soziale und kommunikative Prozesse zu irritieren vermag, sind in kardiologischen Settings häufig eine empfindliche Herausforderung und erfordern interdisziplinär ausgerichtete Interventionen.

Das ist seit Langem bekannt und wurde früher meist in Form von Kasuistiken beschrieben, etwa im Fall eines 63-jährigen Patienten mit einer Borderline-Persönlichkeit im terminalen Stadium einer Kardiomyopathie [59]. Dennoch blieb es bis zum Jahr 2014 um die Idee, Herzinsuffizienzpatienten routinemäßig einem Check auf Persönlichkeitsstörungen zu unterziehen, eher stumm, obwohl bereits seit geraumer Zeit Screenings zur Abklärung von Depression bei dieser Klientel durchgeführt werden. Häufigkeitsdaten sprechen allerdings dafür, Entsprechendes auch für Persönlichkeitsstörungen einzurichten. So wurden in einem Sample von HI-Patienten 8,2 % mit selbstunsicher-vermeidender, 6,8 % mit Borderline- und 4,1 % mit zwanghafter Persönlichkeitsstörung diagnostiziert [60].

Diese psychiatrisch-kardiologische Problematik eröffnet ein weites interdisziplinäres Feld. So finden sich bei Borderline-Persönlichkeitsstörungen, die allgemein durch eine Dysregulation des Affekts und teilweise Tendenz zu Selbstverletzungen und Drogenkonsum charakterisiert sind, zusätzlich zu einem erhöhten Risiko von Arteriosklerose und Hypertonie auch vermehrt Erkrankungen der Leber und des Gastrointestinaltrakts sowie Arthritis und Diabetes [61].

Ähnlich besitzt auch die selbstunsicher-vermeidende Persönlichkeitsstörung, bei der innere Anspannung, tiefes Besorgtsein, Gehemmtheit und Selbstunsicherheit, die Unfähigkeit, sich durchzusetzen und eine Neigung zur sozialen Isolation oft ein typisches Bild zeichnen, ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoniveau, was insbesondere ischämische Herzerkrankungen betrifft [62]. Ebenso wird ein Zusammenhang von zwanghafter Persönlichkeitsstörung, in der Patienten zu inadäquatem Perfektionismus, psychischer Starrheit und stereotypen Ritualen, Kontrollmechanismen, Zweifel, Übervorsichtigkeit und Entscheidungsproblemen neigen, mit Herzerkrankungen diskutiert. Hier besteht allerdings selbst zur Klärung grundlegender Fragen noch beträchtlicher Forschungsbedarf.

Um das Beziehungsgefüge zwischen Persönlichkeit und Herzinsuffizienz zu studieren, dürfte es methodologisch sinnvoll sein, sich auf drei Fragen zu konzentrieren: Warum entwickeln manche Patienten mit manifester Persönlichkeitsstörung später eine HI? In welcher Weise machen Patienten mit manifester HI eine Persönlichkeitsveränderung durch und ist diese als pathologisch oder als nicht-pathologisch zu bewerten? Gibt es pathogene Dispositionen, die sowohl zur Ausbildung einer Persönlichkeitsstörung als auch einer Herzinsuffizienz führen?

Im Kontext von Depression spielen Typ-D-Persönlichkeitsprofile, die zu Negativbewertungen und negativ gefärbtem Erleben ebenso neigen wie zu Verschlossenheit und Selbstun-

sicherheit, eine wichtige Rolle [63, 64]. Diese Persönlichkeitstypen sind nicht mit den 3 Clustern A, B und C, in die Persönlichkeitsstörungen [65] unterteilt werden, zu verwechseln, können aber in ähnlicher Weise mit Herzerkrankungen in Zusammenhang gebracht werden. Dabei wurde die Typ-A-Persönlichkeit oft mit koronaren Erkrankungen [66–68] und Hypertonie [69] assoziiert, während Typ-D-Persönlichkeiten eher zur Herzinsuffizienz neigen dürften. Die Typ-A-Persönlichkeit wurde in ihrer kardiologischen Relevanz allerdings über längere Zeit als unwissenschaftlich abgelehnt und ist heute wieder in Diskussion.

Die Mechanismen sind vielgestaltig und therapeutisch differenziert zu betrachten. So zeigen etwa HI-Patienten mit Typ-D-Persönlichkeit oftmals inadäquate Reaktionen auf akuten sozialen Stress [70], was sich nicht nur unmittelbar negativ auf den koronaren Status auswirken kann, sondern über das Stress-Regulationssystem auch den Hämoglobinspiegel reduziert [71], wobei Anämie ihrerseits wiederum zu einer verschlechterten Prognose der HI führt. Zudem haben Menschen mit Typ-D-Persönlichkeit eine klar erhöhte soziale und emotionale Verletzlichkeit. Negativempfinden wirkt sich allerdings nachteilig auf die kardiale Prognose aus, wobei Komplikationen vor allem mit Hyperreaktivität in der HPA-Achse, autonomer inflammatorischer Dysregulation und einem erhöhten oxidativen Stress in Verbindung gebracht werden [72, 73].

Die Typ-D-Persönlichkeit wird als virulenter Faktor mit Negativwirkung auf die Lebensqualität von Menschen mit Herzinsuffizienz [74] beschrieben. Im Zusammenhang mit Depression und Angst [75] wird dabei die Wichtigkeit sozialer Unterstützung in den Vordergrund gerückt. Typ-D-Patienten mit HI tendieren insgesamt zu mangelhafter Selbstfürsorge [76, 77], brüchiger Medikationscompliance [78, 79] und defizitärer Selbsteffizienz [80]. International wird dabei gerade in komplexen Behandlungskonzepten von HI die Bedeutung adäquater Selbstfürsorge und gesundheitsorientierter Selbstverantwortung unterstrichen [81], was selbstredend auch Selbsthilfemaßnahmen inkludiert. Interdisziplinäre Studien aus unterschiedlichen Kulturkreisen müssen allerdings im Sinne transkultureller und kultursensibler Psychiatrie auch im Hinblick auf mögliche Einflüsse der Enkulturation des Patienten auf pathologische Phänomene und hinsichtlich kulturimmanenter Sichtweisen von Verhalten und Krankheit differenziert und kritisch interpretiert werden.

Zur Beantwortung der Frage, in welcher Weise und wie stark Herzinsuffizienz und das subjektive Erleben der Erkrankung mit seiner letalen Charakteristik die Persönlichkeit, die Identität und das Selbstbild von Patienten verändern, besteht massiver Forschungsbedarf. Ziehen wir die vielschichtigen Interdependenzen von psychischer und kardialer Dynamik ins Kalkül, so ist dieser Aspekt von therapeutisch hoher Relevanz und spielt zudem sensibel in den Umgang mit terminaler Lebensgestaltung, in persönliche Sinnerfahrung und in palliative Betreuung hinein.

■ Kognitive Störung und Demenz

Dass die Verbindung von kardiovaskulärer Erkrankung und Demenz besonders in der älteren Generation ein virulentes

Problem darstellt und häufig Pflegebedürftigkeit nach sich zieht, ist seit Langem bekannt und hat zudem zur Bildung der Begriffe der „cardiogenic dementia“ [82] und der „cardiovascular dementia“ [83] geführt. Neuere Forschungen [84] deuten auf einen genuinen Zusammenhang und auf gemeinsame Risikofaktoren hin und betonen folglich die Funktion eines effizienten Managements kardiovaskulärer Risiken und Erkrankungen für das Einbremsen von Demenz. Mangelnde Vorsorge und defizitäre Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen scheint insbesondere mit Morbus Alzheimer und assoziierten Störungen zu korrelieren [85].

Die Diskussion möglicher kausaler und messbarer statistischer Zusammenhänge ist aber keineswegs neu. Bereits vor Jahrzehnten [86] wurde die Wahrscheinlichkeit für „heart failure“ bei Multiinfarktdemenz als 5-mal höher als in der Normalbevölkerung angegeben. Bereits hier kommen 2 Perspektiven, die heute mehr und mehr an Bedeutung erlangen, ins Spiel: zum einen gemeinsame Ursachen und zum anderen pathogene Mechanismen mit wechselseitiger Beeinflussung. Studien [87] zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko von Demenz und Morbus Alzheimer bei Patienten mit Herzinsuffizienz, was die Brisanz kardiologischer und neurogeriatrischer Kooperation vor Augen führt.

Dieser Aspekt betrifft gezielte psychosoziale Intervention, die bereits früh in ihrer Bedeutung erkannt und entsprechend für eine gelingende Vorsorge und Behandlung angemahnt wurde [35]. Auch im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen neurokognitiven Dysfunktionen und HI wird die Gefahr des Verlusts von Eigenständigkeit hervorgehoben [88], was wesentlich auch die Möglichkeiten von Selbsthilfegruppen mit ihren sozial-inklusive Maßnahmen betrifft. Die Effizienz von Bewegungsprogrammen und Psychoedukation [89], wie sie in der kardiologischen Langzeitrehabilitation lebensbegleitend durchgeführt werden, wird aus der Sicht der Forschung unterstrichen.

Bereits früh wurden Vermutungen laut [90], dass kardiovaskuläre Erkrankungen sogar die Zerstörung von Hirnsubstanz nach sich ziehen und damit einen Verfall kognitiver Funktionen bedingen könnten. Diese Hypothesen sind mit neueren Untersuchungen zur Reduktion des Volumens des Hippocampus bei Herzinsuffizienz [91, 92] verträglich und rufen erneut zu einer interdisziplinären Sicht dieses pathologischen Formenkreises auf. Ziehen wir zudem die zentrale Funktion des Hippocampus für die Neuroplastizität sowie für Steuerungen im psychosomatischen Bereich und bei psychiatrisch relevanten Störungen ins Kalkül, dann werden interdisziplinäre Zugänge gefragt. Wenn etwa nach Forschungen an der Medical School in Harvard sowie an der Kardiologie der Ruhr-Universität in Bochum Musik sowohl die Neuroplastizität fördert als auch den Blutdruck positiv beeinflussen kann, dann eröffnen sich unkonventionelle Perspektiven, die medizinisch noch sehr an Bedeutung zulegen könnten.

Sprechen wir in diesem Abschnitt von kognitiven Störungen und Demenz, so dürfen beide freilich nicht verwechselt oder gar gleichgesetzt werden. Kognitive Dysfunktionen treten bei Herzinsuffizienz deutlich vermehrt auf [93] und verschlimmern sich bei fortschreitendem Krankheitsausmaß. Obwohl

zugrunde liegende Mechanismen erst unvollständig geklärt sind, kann davon ausgegangen werden, dass hier zerebrale Hypoperfusion [94] eine entscheidende Rolle spielt.

Klinisch wertvoll stehen heute gut aufgearbeitete Klassifizierungen kognitiver Dysfunktionen bei HI zur Verfügung [95]. Diese gehen detailliert auf Fragen zur Prävalenz und Pathophysiologie ein und schlagen Behandlungsmöglichkeiten vor. Forschungspfade dieser Art dürften in Zukunft an klinischem Interesse noch dazu gewinnen.

International wird außerdem die Komplexität von Polymorbiditäten als Herausforderung für die interdisziplinäre Kooperation betont. Dabei spielen soziale Faktoren, die in der klinischen Praxis in der Regel nicht adäquat berücksichtigt werden können, eine wichtige Rolle: Klinik und allgemeiner Lebensraum sind ebenso different wie das Rollenverhalten des einzelnen, je nachdem, ob er als Patient im therapeutischen Setting oder als Privatperson in ihm vertrauten Umfeld agiert. Hier geht es um eine klare Verortung therapeutisch relevanter Möglichkeiten und um deren Integration in komplexe Interventionsmodi, die auf das Individuum und seine psychische wie auch soziale Lebenswirklichkeit abgestimmt sein müssen.

Eine aktuelle australische Studie [96] unterstreicht dazu die Bedeutung von Maßnahmen zur relativen Optimierung von Lebensqualität bei Patienten mit HI. Das betrifft wesentlich auch die multimodale soziale Unterstützung von Betroffenen in ihrem gewohnten Lebensraum („*social support [...] in community dwelling*“), wobei dort insbesondere Menschen ohne Demenz, aber mit kognitiver Problematik besprochen wurden. Hier müssen Medizin, Familienumfeld und Selbsthilfe eng kooperieren und ihre spezifischen Beiträge abgleichen. Eine japanische Studie [97] beschreibt dazu drastisch das humanitäre Problem überalternder Gesellschaften und prangert das defizitäre gesundheitspolitische Bewusstsein für komplexe sozial unterstützende Netzwerke an.

Dabei stellt sich die heute immer brisanter werdende Frage, was sich Patienten mit Blick auf ihr nahendes Lebensende wünschen. Zunächst zeigte sich mehr medizinisch orientiert [98], dass sich Menschen mit kongestiver Herzinsuffizienz mehr kardiologische Effizienz, solche mit Demenz aber eher palliative Intervention und eine einfühlsame Vorbereitung auf den Tod erwarten. Aus nicht-ärztlichen Gesprächen mit diesen Menschen wird jedoch eine immens breite Palette von (letzten) Lebensperspektiven, die noch einer genaueren Forschung bedürfen, deutlich. Allein biologisch- und technisch-medizinische Intervention ist aus medizinethischer Sicht nicht genug [99]. Integrative psycho-kardiologische Ansätze, humanistisch orientierte Palliativmedizin, psycho-soziale Begleitung von Angehörigen und Selbsthilfeeinrichtungen sind gefragt.

■ Diskussion

Der weitaus überwiegende Teil von Forschungsarbeiten zu psychischen Problemen bei Herzinsuffizienz folgt Prinzipien der evidenzbasierten Medizin und damit einer Art von Black-Box-Methode, die Ein- und Ausgangsdaten misst, nicht aber 2 essentielle Fragen behandelt.

Das ist zum einen die Frage nach den Mechanismen, die den pathologischen Phänomenen zugrunde liegen. Hier dürften komplexe psychosomatische Regelkreise und physiologische Mikrodynamiken eine zentrale Rolle spielen. Genauere Einblicke in diese Zusammenhänge dürften weitreichende Konsequenzen für Prävention und Therapie haben und würden dem Wesen dessen näher kommen, was sonst nur durch statistische Korrelation belegt wird.

Zum anderen nehmen solche Black-Box-Designs nicht oder nur sehr bedingt die Dynamiken von Krankheitsentwicklungen in den Blick und blenden psychische Prozesse weitgehend aus. Aus klinischer Praxis kennen wir hingegen das nuancierte Wechselspiel von Physis und Psyche sowie die subjektive Bedeutung, mit der Betroffene Krankheit und Therapie belegen, was im Sinne patientenzentrierter Medizin elementar und unabdingbar ist.

Hier spielen nun stark Aspekte der qualitativen Forschung herein. Allein eine diagnostische Zuordnung zu psychiatrisch relevanten Störungsbildern beschreibt noch nicht das subjektive Erleben des kranken Ich und die sich oft neu verortenden Identitäten und Seinsperspektiven. Diagnosen können als relative Abschätzungen und Approximationen verstanden werden, die zwar die Aussagen der Patienten zur Basis haben, diese aber in einem zumeist nicht weiter evaluierten Kategorisierungsprozess mit einem Etikett belegen. Dieses weicht mitunter aber deutlich von der Erfahrungswirklichkeit des Patienten ab.

Genau hier wird die Frage virulent, wie dieses Forschungsdefizit konkret beseitigt werden kann. Nach Erfahrungen im Österreichischen Herzverband (ÖHV) kann chronische HI eine Persönlichkeitsveränderung nach sich ziehen, die allerdings nicht unbedingt pathologisch ist, sondern oft mit einer Umorientierung von Lebenssinn und Werten des Seins einhergeht. Ob es bei solchen Persönlichkeitsveränderung Typenbildungen gibt oder jeder Fall individuell zu betrachten ist, wird gegenwärtig im ÖHV qualitativ-empirisch untersucht. Ergebnisse könnten eventuell zu einem verbesserten Umgang mit Patienten mit chronischer HI beitragen.

Insgesamt werfen die Schnittflächen zwischen Klinik und zu Hause Forschungsfragen auf, in denen sich Compliance nicht nur auf die Medikation, sondern auch auf weitere Verhaltensdimensionen bezieht. Hier werden individuell abgestimmte, Ich-syntone körperliche Aktivität, psychisches Krankheitsmanagement, Regulation von Angst, Modulation von Stress, die Ernährung und der Lebensstil der letzten Phase des In-der-Welt-seins Thema.

Hier dürften die Betreuung von Angehörigen und effiziente Hilfen, um psychische sowie physische Belastungen selbst kontrollieren zu lernen, ebenso an Bedeutung gewinnen. Das bindet sowohl psychoedukative als auch verhaltensmedizinische Maßnahmen mit ein. Hier ist eine Synthese der Kompetenzen gefragt. Die diesbezüglichen Ressourcen dürften noch weit nicht ausgeschöpft sein. Ausbalancierte Kooperation zwischen den beteiligten Berufsgruppen, den familiären und ehrenamtlichen Helfern und den Betroffenen selbst dürfte Optimierungen bestimmen.

Fragen zum Text

- 1.) Welche Probleme ergeben sich aus psychologisch-psychiatrischer Perspektive bei rein quantitativen Forschungen zur Psychopathologie bei Herzinsuffizienz für die Praxis?
- 2.) Wie hoch ist die Prävalenz von Herzinsuffizienz einzuschätzen?
- 3.) Wie hängen Herzinsuffizienz und psychische beziehungsweise psychiatrisch relevante Störungen zusammen?
- 4.) Warum ist eine Kooperation von kardiologischer Intervention und Selbsthilfegruppen sinnvoll?

Antworten siehe Seite 299

Interessenkonflikt

Der Autor ist Präsident des Österreichischen Herzverbands.

Literatur:

1. Mörtl, D. Herzinsuffizienz. ÖÄZ 2016; 8: 20–9.
2. Ertl G, Störk S, Börste R. Kompetenznetz Herzinsuffizienz. Gemeinsam gegen Herzschwäche. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 2016; 59: 506–5.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AE, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update. A report from the American Heart Association. Circulation 2016; 133: e38–360.
4. Ahluwalia SC, Gross CP, Chaudhry SI, Ning YM, Leo-Summers L, et al. Impact of comorbidity on mortality among older persons with advanced heart failure. J Gen Intern Med 2012; 27: 513–9.
5. Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH. ABC of heart failure. History and epidemiology. BMJ 2000; 320: 39–42.
6. Katz AM. The “modern” view of heart failure: how did we get here? Circ Heart Fail 2008; 1: 63–71.
7. American Heart Association AHA. About heart failure. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/HeartFailure_UCM_002019_SubHomePage.jsp (zuletzt gesehen: 9.2.2017)
8. Yu DS, Chan HY, Leung DY, Hui E, Sit JW. Symptom clusters and quality of life among patients with advanced heart failure. J Geriatr Cardiol 2016; 13: 408–14.
9. Goodlin SJ. Heart failure in the elderly. Expert Rev Cardiovasc Ther 2005; 3: 99–106.
10. van der Wel MC, Jansen RW, Bakx JC, Bor HH, Oudekirk MG, van Weel C. Non-cardiovascular co-morbidity in elderly patients with heart failure outnumbers cardiovascular co-morbidity. Eur J Heart Fail 2007; 9: 709–15.
11. Ahluwalia SC, Gross CP, Chaudhry SI, Leo-Summers L, Van Ness PH, Fried TR. Change in comorbidity prevalence with advancing age among persons with heart failure. J Gen Intern Med 2011; 26: 1145–51.
12. Majani G, Callegari S, Pierobon A, Viola L, Manera M, et al. The psychological side of chronic heart failure. A plurianual experience. G Ital Cardiol 1997; 27: 244–54.
13. Bäuml J, Behrendt B, Henningsen P, Pitschel-Walz G (Hrsg.). Handbuch der Psychoedukation für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin. Stuttgart, Schattauer, 2016.
14. Liljeroos M, Ågren S, Jaarsma T, Årstedt K, Strömberg A. Long-term effects of a dyadic psycho-educational intervention on caregiver burden and morbidity in partners of patients with heart failure: a randomized controlled trial. Qual Life Res 2016; [Epub ahead of print].
15. Ghosh RK, Ball S, Prasad V, Gupta A. Depression in heart failure: Intricate relationship, pathophysiology and most updated evidence of interventions from recent clinical studies. Int J Cardiol 2016; 224: 170–77.
16. Alpert CM, Smith MA, Hummel SL, Hummel EK. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. Heart Fail Rev 2016; [Epub ahead of print].
17. Piepenburg SM, Ertl G, Angermann CE. Depression and Herzinsuffizienz – eine gefährliche Kombination. Dtsch med Wochenschr 2016; 141: 1222–7.
18. Adelborg K, Schmidt M, Sundbøll J, Pedersen L, Videbech P, et al. Mortality risk among heart failure patients with depression: A nationwide population-based cohort study. J Am Heart Assoc 2016; 7: 5.
19. Bhatt KN, Kalogeropoulos AP, Dunbar SB, Butler J, Georgiopoulos VV. Depression in heart failure: Can PHQ-9 help? Int J Cardiol 2016; 221: 246–50.
20. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. Gen Hosp Psychiatry 1998; 20: 29–43.
21. Vaccarino V, Kasl SV, Abramson J, Krumholz HM. Depressive symptoms and risk of functional decline and death in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 199–205.
22. Sherwood A, Blumenthal JA, Hinderliter AL, Koch GG, Adams KF, et al. Worsening depressive symptoms are associated with adverse clinical outcomes in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 418–23.
23. Freedland KE, Carney RM, Rich MW. Effect of depression on prognosis in heart failure. Heart Fail Clin 2011; 7: 11–21.
24. Jiang W, Kuchibhatla M, Clary GL, Cuffe MS, Christopher EJ, et al. Relationship between depressive symptoms and long-term mortality in patients with heart failure. Am Heart J 2007; 154: 102–8.
25. Sokoreli I, de Vries JJ, Rijstama JM, Pauws SC, Steyerberg EW, et al. Depression as an independent prognostic factor for all-cause mortality after a hospital admission for worsening heart failure. Int J Cardiol 2016; 220: 202–7.
26. Garfield LD, Scherrer JF, Hauptman PJ, Freedland KE, Chrusciel T, et al. Association of anxiety disorders and depression with incident heart failure. Psychosom Med 2014; 76: 128–36.
27. Sherwood A, Blumenthal JA, Trivedi R, Johnson KS, O'Connor CM, et al. Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. Arch Intern Med 2007; 167: 367–73.
28. Nezafati MH, Vojdanparast M, Nezafati P. Antidepressants and cardiovascular adverse events. A narrative review. ARYA Atheroscler 2015; 11: 295–304.
29. Tully PJ, Selkowitz T, Bengel J, Rafanelli C. A dynamic view of comorbid depression and generalized anxiety disorder symptom change in chronic heart failure: the discrete effects of cognitive behavioral therapy, exercise, and psychotropic medication. Disabil Rehabil 2015; 37: 585–92.
30. Vongmany J, Hickman LD, Lewis J, Newton PJ, Phillips JL. Anxiety in chronic heart failure and risk of increased hospitalizations and mortality: A systematic review. Eur J Cardiovasc Nurs 2016; 15: 478–85.
31. Griez EJ, Mammars N, Loirat JC, Djega N, Trochut JN, Bouhour JB. Panic disorder and idiopathic cardiomyopathy. J Psychosom Res 2000; 48: 585–7.
32. Müller-Tasch T, Frankenstein L, Holzapfel N, Schellberg D, Löwe B, et al. Panic disorder in patients with chronic heart failure. J Psychosom Res 2008; 64: 299–303.
33. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M, Khairy P, Dorian P, et al. Anxiety sensitivity moderates prognostic importance of rhythm-control versus rate-control strategies in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure: insights from the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Trial. Circ Heart Fail 2012; 5: 322–30.
34. Easton K, Coventry P, Lovell K, Carter LA, Deaton C. Prevalence and measurement of anxiety in samples of patients with heart failure: Meta-analysis. J Cardiovasc Nurs 2016; 31: 367–79.
35. Freedland KE, Carney RM. Psychosocial considerations in elderly patients with heart failure. Clin Geriatr Med 2000; 16: 649–61.
36. Haworth JE, Moniz-Cook E, Clark AL, Wang M, Waddington R, Cleland JG. Prevalence and predictors of anxiety and depression in a sample of chronic heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. Eur J Heart Fail 2005; 7: 803–8.
37. Chung ML, Moser DK, Lennie TA, Rayens MK. The effects of depressive symptoms and anxiety on quality of life in patients with heart failure and their spouses: testing dyadic dynamics using Actor-Partner Interdependence Model. J Psychosom Res 2009; 67: 29–35.
38. Steinke EE, Wright DW, Chung ML, Moser DK. Sexual self-concept, anxiety, and self-efficacy predict sexual activity in heart failure and healthy elders. Heart Lung 2008; 37: 323–33.
39. Parati G, Lombardi C, Castagna F, Mattaliano P, Filardi PP, et al. Heart failure and sleep disorders. Nat Rev Cardiol 2016; 13: 389–403.
40. Naughton MT. Respiratory sleep disorders in patients with congestive heart failure. J Thorac Dis 2015; 7: 1298–310.
41. Bordier P, Lataste A, Hofmann P, Robert F, Bourenane G. Nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a systematic review. Sleep Med 2016; 17: 149–57.
42. Tsuchihashi-Makaya M, Matsuoka S. Insomnia in heart failure. Circ J 2016; 80: 1525–6.
43. Kanno Y, Yoshihisa A, Watanabe S, Takiguchi M, Yokokawa T, et al. Prognostic significance of insomnia in heart failure. Circ J 2016; 80: 1571–7.
44. Jeon S, Redeker NS. Sleep disturbance, daytime symptoms, and functional performance in patients with stable heart failure: A mediation analysis. Nurs Res 2016; 65: 259–67.
45. Nasir U, Shahid H, Shabbir MO. Sleep quality and depression in hospitalized congestive heart failure patients. J Pak Med Assoc 2015; 65: 264–9.
46. Suna JM, Mudge A, Stewart I, Marquart L, O'Rourke P, Scott A. The effect of supervised exercise training programme on sleep quality in recently discharged heart failure patients. Eur J Cardiovasc Nurs 2015; 14: 198–205.
47. Redeker NS, Jeon S, Andrews L, Cline J, Jacoby D, Mohsenin V. Feasibility and efficacy of a self-management intervention for insomnia in stable heart failure. J Clin Sleep Med 2015; 11: 1109–19.
48. Blom MT, Cohen D, Seldenrijk A, Penninx BW, Nijpels G, et al. Brugada syndrome ECG is highly prevalent in schizophrenia. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014; 7: 384–91.
49. McDermott S, Moran R, Platt T, Isaac T, Wood H, Dasari S. Heart disease, schizophrenia, and affective psychoses: epidemiology of risk in primary care. Community Ment Health 2005; 41: 747–55.
50. Jindal R, MacKenzie EM, Baker GB, Yeragani VK. Cardiac risk and schizophrenia. J Psychiatry Neurosci 2005; 30: 393–5.
51. Holt RI. The prevention of diabetes and cardiovascular diseases in people with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 2015; 132: 86–96.
52. Azad MC, Shoesmith WD, Al Mamun M, Abdullah AF, Naing DK, et al. Cardiovascular diseases among patients with schizophrenia. Asian J Psychiatry 2016; 19: 28–36.
53. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise improves cardiorespiratory fitness in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2015; 169: 453–7.
54. Emul M, Kalelioglu T. Etiology of cardiovascular disease in patients with schizophrenia: current perspectives. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11: 2493–504.
55. Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. J Psychiatry Res 2013; 47: 1549–56.
56. Shinoda Y, Tagashira H, Bhuiyan MS, Hasegawa H, Kanai H, et al. Haloperidol aggravates transverse aortic constriction-induced heart failure via mitochondrial dysfunction. J Pharmacol Sci 2016; 131: 172–83.
57. Khasawneh FT, Shankar GS. Minimizing cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. Cardiol Res Pract 2014; 2014: 273060.
58. Alawami M, Wasylych C, Cicovic A, Kenedi C. A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. Int J Cardiol 2014; 176: 315–20.
59. McDaniel JS, Stoudemire A, Riether AM, Firestone S, Cohen-Cole SA, Cobbs BW Jr.

- Terminal cardiomyopathy, splitting, and borderline personality organization. *Gen Hosp Psychiatry* 1992; 14: 277–84.
60. Tully PJ, Selkowitz T. Personality disorders in heart failure patients requiring psychiatric management: comorbidity detections from a routine depression and anxiety screening protocol. *Psychiatry Res* 2014; 220: 954–9.
61. El-Gabalawy R, Katz LY, Sareen J. Comorbidity and associated severity of borderline personality disorder and physical health conditions in a nationally representative sample. *Psychosom Med* 2010; 72: 641–7.
62. Moran P, Stewart R, Brugha T, Bebbington P, Bhugra D, et al. Personality disorder and cardiovascular disease: results from a national household survey. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 69–74.
63. Roppel M, Herrmann-Lingen C, Vesper JM, Grande G. Type D personality and persistence of depressive symptoms in a German cohort of cardiac patients. *J Affect Disord* 2012; 136: 1183–7.
64. Smith OR, Michielsen HJ, Pelle AJ, Schiffer AA, Winter JB, Denollet J. Symptoms of fatigue in chronic heart failure patients: clinical and psychological predictors. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 922–7.
65. Oldham JM, Skodol AE, Bender DS (eds.). *Textbook of Personality Disorders*. 2nd ed. American Psychiatric Publishing, Washington DC, London, UK, 2014.
66. Ikeda A, Iso H, Kawachi I, Inoue M, Tsugane S, JPHC Study Group. Type A behaviour and risk of coronary disease: the JPHC Study. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 1395–405.
67. Sirri L, Fava GA, Guidi J, Porcelli P, Rafanelli C, et al. Type A behaviour: a reappraisal of its characteristics in cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 854–61.
68. Jamil G, Haque A, Namawar A, Jamil M. Personality traits and heart disease in the Middle East. Is there a link? *Am J Cardiovasc Dis* 2013; 3: 163–9.
69. Al-Asadi N. Type A behaviour pattern: is it a risk factor for hypertension? *East Mediterr Health J* 2010; 16: 740–5.
70. Kupper N, Denollet J, Widdershoven J, Kop WJ. Type D personality is associated with low cardiovascular reactivity to acute mental stress in heart failure patients. *Int J Psychophysiol* 2013; 90: 44–9.
71. Kupper N, Pelle AJ, Szabo BM, Denollet J. The relationship between Type D personality, affective symptoms and hemoglobin levels in chronic heart failure. *PLoS One* 2013; 8: e58370.
72. Kupper N, Gidron Y, Winter J, Denollet J. Association between type D personality, depression, and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Psychosom Med* 2009; 71: 973–80.
73. Denollet J, Conraads VM. Type D personality and vulnerability to adverse outcomes in heart disease. *Cleve Clin J Med* 2011; 78 (Suppl 1): S13–S19.
74. Pedersen SS, Herrmann-Lingen C, de Jonge P, Scherer M. Type D personality is a predictor of poor emotional quality of life in primary care heart failure patients independent of depressive symptoms and New York Heart Association functional class. *J Behav Med* 2010; 33: 72–80.
75. Staniute M, Brozaitiene J, Burkauskas J, Kazukauskienė N, Mickuviene N, Bunevicius R. Type D personality, mental distress, social support and health-related quality of life in coronary artery disease patients with heart failure: a longitudinal observational study. *Health Qual Life Outcomes* 2015; 13: 1.
76. Oosterom-Calo R, van Ballegoijen AJ, Terwee CB, te Velde SJ, Brouwer IA, et al. Determinants of heart failure self-care: a systematic literature review. *J Heart Fail Rev* 2012; 17: 367–85.
77. Widdershoven J, Kessing D, Schiffer A, Denollet J, Kupper N. How are depression and type D personality associated with outcomes in chronic heart failure patients? *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10: 244–53.
78. Wu JR, Moser DK. Type D personality predicts poor medication adherence in patients with heart failure in the USA. *Int J Behav Med* 2014; 21: 833–42.
79. Wu JR, Song EK, Moser DK. Type D personality, self-efficacy, and medication adherence in patients with heart failure. A mediation analysis. *Heart Lung* 2015; 44: 276–81.
80. Cao X, Wang XH, Wong EM, Chow CK, Chair SY. Type D personality negatively associated with self-care in Chinese heart failure patients. *J Geriatr Cardiol* 2016; 13: 401–7.
81. Riegel B, Moser DK, Anker SD, Appel LJ, Dunbar SB, et al. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1141–63.
82. Polidori MC, Marvadi M, Cherubini A, Senin U, Mecocci P. Heart disease and vascular risk factors in the cognitively impaired elderly: implications for Alzheimer's dementia. *Aging (Milano)* 2001; 13: 231–9.
83. Kumari U, Heese K. Cardiovascular dementia – a different perspective. *Open Biochem J* 2010; 4: 29–52.
84. Muqtadar H, Testai FD, Gorelick PB. The dementia of cardiac disease. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14: 732–40.
85. Rattinger GB, Dutcher SK, Chhabra PT, Franey CS, Simoni-Wastila L, et al. The effect of dementia on medication use and adherence among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10: 69–80.
86. Tresch DD, Folstein MF, Rabins PV, Hazard WR. Prevalence and significance of cardiovascular disease and hypertension in elderly patients with dementia and depression. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 530–7.
87. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastborn J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1003–8.
88. Sangha SS, Uber PA, Park MH, Scott RL, Mehra MR. Difficult cases in heart failure: the challenge of neurocognitive dysfunction in severe heart failure. *Congest Heart Fail* 2002; 8: 232–4.
89. Polidori MC, Mariani E, Mecocci P, Nelles G. Congestive heart failure and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006; 28: 588–94.
90. Acanfora D, Trojano L, Iannuzzi GL, Furgi G, Picone C, et al. The brain in congestive heart failure. *Arch Gerontol Geriatr* 1996; 23: 247–56.
91. Abouzeid CM, Macey PM, Kumar R, Woo MA, Harper RM. Brain Hippocampal volumes are reduced in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28 (2 Suppl): S94.
92. Woo MA, Ogren JA, Abouzeid CM, Macey PM, Sairafian KG, et al. Regional hippocampal damage in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 494–500.
93. Heckman GA, Patterson CJ, Demers C, St Onge J, Turpie ID, McKelvie RS. Heart failure and cognitive impairment: challenges and opportunities. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 209–18.
94. Cohen MB, Mather PJ. A review of the association between congestive heart failure and cognitive impairment. *Am J Geriatr Cardiol* 2007; 16: 171–4.
95. Ampadu J, Morley JE. Heart failure and cognitive dysfunction. *Int J Cardiol* 2015; 178: 12–23.
96. Gallagher R, Sullivan A, Burke R, Hales S, Sharpe P, Tofler G. Quality of life, social support and cognitive impairment in heart failure patients without diagnosed dementia. *Int J Nurs Pract* 2016; 22: 179–88.
97. Kawai Y, Inoue N, Onishi K. Clinical picture and social characteristics of super-elderly patients with heart failure in Japan. *Congest Heart Fail* 2012; 18: 327–332.
98. Haydar ZR, Lowe AJ, Kahveci KL, Weatherford W, Winucane T. Differences in end-of-life preferences between congestive heart failure and dementia in a medical house calls program. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 736–40.
99. Formiga F, Olmedo C, López-Soto A, Navarro M, Culla A, Pujol R. Dying in hospital of terminal heart failure or severe dementia: the circumstances associated with death and the opinions of caregivers. *Palliat Med* 2007; 21: 35–40.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 285

▼ 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 %, Polysorbit 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.**

Data Sharing: A New Editorial Initiative of the International Committee of Medical Journal Editors. Implications for the Editors' Network*

F. Alfonso¹, K. Adamyan², J.-Y. Artigou³, M. Aschermann⁴, M. Boehm⁵, A. Buendia⁶, P.-H. Chu⁷, A. Cohen⁸, L. Dei Cas⁹, M. Dilic¹⁰, A. Doubell¹¹, D. Echeverri¹², N. Eng¹³, I. Ferreira-González¹⁴, K. J. Filipiak¹⁵, A. Flammer¹⁶, E. Fleck¹⁷, P. Gatzov¹⁸, C. Gingham¹⁹, L. Goncalves²⁰, H. Haouala²¹, M. Hassanein²², G. Heusch²³, K. Huber²⁴, I. Hulin²⁵, M. Ivanusa²⁶, R. Kittayaphong²⁷, C.-P. Lau²⁸, G. Marinkis²⁹, F. Mach³⁰, L. Felipe Moreira³¹, T. Nieminen³², L. Oukerraj³³, S. Perings³⁴, L. Pierard³⁵, T. Potpara³⁶, W. Reyes-Caorsi³⁷, S.-J. Rim³⁸, O. Rødevand³⁹, G. Saade⁴⁰, M. Sander⁴¹, E. Shlyakhto⁴², B. Timuralp⁴³, D. Tousoulis⁴⁴, D. Ural⁴⁵, J. J. Piek⁴⁶, A. Varga⁴⁷, T. F. Lüscher⁴⁸,
on behalf of the Editors' Network European Society of Cardiology Task Force

Kurzfassung: Das internationale Komitee der „Medical Journal Editors“ (ICMJE) legt Empfehlungen zur Verbesserung von Herausgeber-Standards und der wissenschaftlichen Qualität biomedizinischer Fachzeitschriften vor. Diese Empfehlungen bewegen sich zwischen einfachen technischen Voraussetzungen bis zu mehr komplexen Themen und inkludieren u. a. auch ethische Aspekte des wissenschaftlichen Prozesses. Erst kürzlich wurden die Registrierung klinischer Studien, der Ausschluss von Interessenkonflikten sowie neue Kriterien für die Autorenschaft als Standards festgelegt – alles Themen, welche mit der Verantwortung für und der Zählfbarkeit von Publikationen zu tun haben. Vergangenes Jahr wurde eine neue Heraus-

geber-Initiative zur gemeinsamen Nutzung klinischer Studiendaten initiiert. Die vorliegende Übersichtsarbeit diskutiert diese neue Initiative, um die Aufmerksamkeit dafür unter Lesern, klinischen Prüfern sowie Autoren und Editoren im Netzwerk der Editoren der ESC zu erhöhen.

Abstract: The International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) provides recommendations to improve the editorial standards and scientific quality of biomedical journals. These recommendations range from uniform technical requirements to more complex and elusive editorial issues including ethical aspects of the scientific process. Recently, registration of clinical trials, conflicts of inter-

est disclosure, and new criteria for authorship – emphasizing the importance of responsibility and accountability –, have been proposed.

Last year, a new editorial initiative to foster sharing of clinical trial data was launched. This review discusses this novel initiative with the aim of increasing awareness among readers, investigators, authors and editors belonging to the Editors' Network of the European Society of Cardiology. *J Kardiol* 2017; 24 (11–12): 280–4.

Key words: editorial ethics, scientific process, data sharing, clinical trial, trial registration, authorship, conflict of interest, big data, scientific journals.

■ Introduction

The Editors' Network of the European Society of Cardiology (ESC) is committed to promoting the implementation of high-

quality editorial standards among ESC National Societies Cardiovascular Journals (NSCJ) [1–4]. NSCJ play a major role in disseminating high-quality scientific research. However, they also play a relevant role in education and harmonization of clinical practice [3]. Most NSCJ are published in local languages, but many have English editions and have gained international scientific recognition [1–4]. NSCJ well complements official ESC journals and, altogether, provide an effective means to disseminate European cardiovascular research. In a globalized and highly competitive editorial environment, promoting high quality editorial standards remains of paramount importance to increase the scientific prestige of NSCJ [1–4]. From its conception, the Editors' Network strongly advocated for the adherence to the uniform recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [1]. In its mission statement document the Editors' Network committed to adapt NSCJ to follow these general editorial recommendations [1]. However, NSCJ are highly heterogeneous in scope and contents and these new recommendations should be embraced progressively, considering currently existing editorial policies and the editorial freedom of the NSCJ [1–4].

Ethical issues play a growing role in ensuring the credibility of the scientific process [5–13]. Biomedical research relies on trust. However, transparency also represents a major tenet in the scientific process [5–8]. This review will discuss the new editorial recommendations on data sharing issued by the ICMJE [14]. Novel ICMJE recommendations always appear as provocative, and often as too ambitious, when initially presented. Moreover, implementation of editorial changes is rather demanding from a technical and logistical viewpoint. Adherence to novel editorial initiatives is challenging not only for editors, but also for the entire scientific community. Therefore,

This is a joint simultaneous publication initiative involving all interested National and Affiliated Cardiovascular Journals of the European Society of Cardiology Affiliations: ¹Chairman Editors' Network; ²Editor in Chief Armenian Journal of Cardiology; ³Editor in Chief Archives des maladies du cœur et des vaisseaux Pratique; ⁴Editor in Chief Cor et Vasa; ⁵Editor in Chief Clinical Research in Cardiology; ⁶Editor in Chief Archivos de Cardiología de México; ⁷Editor in Chief Acta Cardiologica Sinica; ⁸Editor in Chief Archives of Cardiovascular Diseases; ⁹Editor in Chief Journal of Cardiovascular Medicine; ¹⁰Editor in Chief Medicinski Zurnal; ¹¹Editor in Chief SA Heart; ¹²Editor in Chief Revista Colombiana de Cardiología; ¹³Editor in Chief Kardiologisk Hemsirelik Dergisi; ¹⁴Editor in Chief Revista Española de Cardiología; ¹⁵Editor in Chief Cardiologia Polska; ¹⁶Editor in Chief Cardiovascular Medicine; ¹⁷Editor in Chief Cardio News; ¹⁸Editor in Chief Bulgarian Journal of Cardiology; ¹⁹Editor in Chief Romanian Journal of Cardiology; ²⁰Editor in Chief Revista Portuguesa de Cardiologia; ²¹Editor in Chief Cardiologie Tunisienne; ²²Editor in Chief The Egyptian Heart Journal; ²³Editor in Chief Basic Research in Cardiology; ²⁴Editor in Chief Austrian Journal of Cardiology; ²⁵Editor in Chief Cardiology Letters; ²⁶Editor in Chief Cardiologia Croatica; ²⁷Editor in Chief Thai Heart Journal; ²⁸Editor in Chief Journal of the Hong Kong College of Cardiology; ²⁹Editor in Chief Seminars in Cardiovascular Medicine; ³⁰Editor in Chief Cardiovascular Medicine; ³¹Editor in Chief Arquivos Brasileiros de Cardiologia; ³²Editor in Chief Sydänääni (Heart Beat); ³³Editor in Chief La Revue Marocaine de Cardiologie; ³⁴Editor in Chief Der Kardiologie; ³⁵Editor in Chief Acta Cardiologica; ³⁶Editor in Chief Heart and Blood Vessels; ³⁷Editor in Chief Revista Uruguaya de Cardiologia; ³⁸Editor in Chief Korean Circulation Journal; ³⁹Editor in Chief Hjerterforum; ⁴⁰Editor in Chief Heart News; ⁴¹Editor in Chief Kardiologisk Forum; ⁴²Editor in Chief Russian Journal of Cardiology; ⁴³Editor in Chief Anatolian Journal of Cardiology; ⁴⁴Editor in Chief Hellenic Journal of Cardiology; ⁴⁵Editor in Chief Archives of the Turkish Society of Cardiology; ⁴⁶Editor in Chief Netherlands Heart Journal; ⁴⁷Editor in Chief Cardiologia Hungarica; ⁴⁸Editor in Chief European Heart Journal

*Affiliations correct at time of acceptance

Correspondence to: Fernando Alfonso MD, PhD, FESC. Department of Cardiology, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación sanitaria IIS-IP, Universidad Autónoma de Madrid. C/ Diego de León 62, E-28006 Madrid, Spain; e-mail: falf@hotmail.com

many Editors have a natural tendency to avoid stepping ahead as early adopters of new “editorial experiments” and usually prefer to keep moving within their comfort zone until the “sea change” has matured [1–4]. However, experience has taught us that all editorial initiatives developed by the ICMJE eventually prevailed and played a critical role in maintaining the credibility of the scientific process [9–13]. Highly successful recent examples include trial registration, a conflicts of interest initiative and the new requirements for authorship [9–13].

The novel ICMJE recommendations on data sharing [14] are discussed herein from a didactic perspective with the aim to provide new editorial insights and, hopefully, to be progressively adopted and implemented by the NSCJ.

■ Sharing Clinical Trial Data: The New ICMJE Proposal

The ICMJE considers that there is a moral obligation to responsibly share the data generated by clinical trials [14]. The rationale underlying this global endeavor is that patients have assumed a risk by accepting to participate in a trial. Accordingly, making the obtained data publicly available represents a responsible initiative to facilitate the advancement of science. Sharing the data would increase trust in the conclusions reached by trials. Indeed, data sharing allows confirmation of the results by independent research [14]. Furthermore, new hypotheses may be pursued by different groups of investigators. This initiative may foster the leveraging of data to answer different research questions not contemplated in the original study. If science becomes an open process, then many researchers would benefit by taking advantage of reliable data generated somewhere else. Therefore, data sharing emerges as the best way to ensure that all the information gathered by trials is made freely and widely available, so that it can be readily used to advance scientific knowledge [14]. The use of previously collected data to further advance science is difficult to criticize. As discussed, this honours the volunteerism of the patients who signed up and consented to participate in a trial.

Governments, funding agencies, scientific societies, the industry and even the lay society growingly demand sharing clinical trial data. Therefore, the ICMJE suggests that editors should help to meet this ethical obligation by devising new editorial policies specifically addressing this issue [14]. Proponents of “open science” should be pleased by this new editorial requirement of sharing clinical trial data [14].

The first consideration is to clarify what a clinical trial is exactly. According to the ICMJE definition, a clinical trial is a study that prospectively assigns people to an intervention in order to assess the cause-and-effect relationship between that intervention and the ensuing health outcome [5].

The ICMJE considers that sharing “*de-identified*” individual patient data should become part of the publication process of clinical trials [14]. This strategy protects patient’s confidentiality rights. The requirement, however, is restricted to the individual-patient data underpinning the results presented in the published article. Importantly, a clear plan for data sharing should be disclosed at the time of initial trial registration and

should be also presented at the time of manuscript submission. The proposal requires clinical trialists to declare that they will share their data publically as a prerequisite for publishing the trial [14]. They should promise to freely release individual patient raw data at the time they submit the manuscript for consideration.

It is important to keep in mind that clinical trial registration was a previous ICMJE editorial initiative aimed to address problems related to publication bias (selective publication of positive trials), endpoints inconsistency and redundant research [9, 10]. Potentially, public repositories provide an optimal tool not only for initial trial registration but also for individual-patient data sharing. From now on the plan for data-sharing would be an important step of the clinical trial registration initiative [9, 10, 14]. Details on whether the data would be freely available upon request, or only after a formal application that eventually will be approved after an agreement is reached on data use conditions, should be presented. Finally, it has been proposed that the data should be made public no more than 6 months after publication of the original study in the journal [9, 10, 14]. Clinicaltrials.com, a widely used non-for profit scientific repository [9, 10], has already adapted its registration platform to specifically clarify data-sharing plans at the time of clinical trial registration.

Obviously, this editorial initiative may have profound consequences on the planning, conduction and reporting of clinical trials and, in fact, may deeply influence research and publication strategies [14]. As a result, the idea is to implement this requirement for any clinical trial that begins to enroll patients 1 year after the official adoption of this editorial policy by the corresponding journal [14]. The initiative will also have major implications for the editorial process. Indeed, Editors are supposed to monitor the data sharing process and, eventually, address potential irregularities. These might include requests of clarification to the authors, notification to academic institutions, publication of expressions of concern or even retractions.

Finally, the ICMJE acknowledges that the rights of the investigators and sponsors should be protected [14]. Moreover, credit to the original report should be granted by including a unique identifier of the data set. It is emphasized that credit should be always given to the original investigators that posted the data after publication of their research. Furthermore, additional investigators using these databases should request collaboration of the investigators that originally collected the data to ensure adequate data interpretation, management and analysis.

■ Challenges of Data Sharing

Although it appears clear that this initiative will further improve transparency and the overall integrity of the scientific literature, some remaining issues need to be addressed. There is inherent resistance to embrace open science initiatives from some academic institutions or investigators that defend the idea of exploiting their “own” data [15, 16]. Until now clinical researchers were discouraged from working with clinical trial data they did not generate themselves [15, 16]. Likewise, trialists tended to see trial data as their personal property and would routinely refuse requests for data sharing. In fact, un-

til very recently most researchers and pharmaceutical industry groups were opposed to making raw data available after trial publication. This practice, however, differs from other disciplines (as genomics or economics) where data sharing has been commonplace for a long time [15, 16].

Obtaining reliable, high-quality original data requires a major research effort. Allowing a sufficient period of time from the time of article publication to the need to share the raw data would give original investigators the possibility of publishing additional subgroup analyses from their own data [14]. This new proposal will further increase the pressure on academic investigators that frequently do not have the required resources to publish their subsequent analyses and require time to prepare the new manuscripts [14]. Notably, most researchers have no experience with the process of releasing or dealing with public data. Furthermore, the effort and resources required to organize the raw data in a way that would be comprehensible to other investigators remain a cause of major concern [14]. This would require technical support and adequate funding.

Data-access to non-trial researchers may disclose problems not recognized by the initial investigators. Although this will increase transparency and, therefore, trust in trial results, it might also generate confusion and undue scientific controversies. It is difficult to envision how the new researchers will gain the required detailed knowledge of the complicated datasets enjoyed by the original trial investigators [14]. A reliable assessment of the data requires a deep knowledge on the study background and to be able to properly address many nuances and practical considerations. These include precise information on the way variables were defined, how data was collected and how results were finally coded and entered into the database. The initiative might be fraught with problems related to incorrect analysis resulting in inaccurate results and erroneous interpretations, potentially damaging science [14].

Finally, Editors, already deluged with work, will need to check that all of the raw data of the published articles eventually has been released as promised. Different results may emerge from misconceptions regarding what data should be analysed to answer specific questions [14]. If there are differences in results, it will be difficult to decide which analysis provides the most accurate reflection of the data. This could generate undue “*scientific noise*”, with contradictory results and rectifications, which may generate confusion and frustration in the scientific community. Finally, this may also promote the simultaneous publication in several journals of conflicting results from the same database by different groups [14].

As many issues still should be clarified, the ICMJE asked for feedback on its preliminary editorial proposal on clinical trial data sharing [14]. Obviously, the initiative will only gain the required maturity from the experience gained during its adoption and implementation.

■ Previous initiatives on Data Sharing

Several leading academic entities previously have worked in this field. The *British Medical Journal* pioneered an editorial

initiative of data sharing [17]. In 2012 this policy took effect only for trials on drugs and devices but, in 2015, the requirement of data sharing “on request” was extended to all submitted clinical trials [17]. It has been proposed that individual patient data may also be of major value during the “*peer review*” process by permitting independent verification of the results before final publication [18]. Although this initiative might be of potential value most reviewers are already deluged with work and this extra task could generate fatigue and burn out phenomena. In addition, many good clinical reviewers do not have the expertise required to manage data and to perform confirmatory statistical analyses [18]. Some journals, as JAMA, previously developed some related editorial initiatives including the request for independent statistical analyses by an academic statistician of industry-sponsored trials [19].

The World Health Organization (WHO) and the Institute of Medicine (IOM) previously made important declarations on clinical trial transparency. In this regard, the IOM issued specific guidelines for trial data sharing [20]. WHO initially presented a statement on public disclosure of clinical trial results and, subsequently, encouraged sharing of research datasets whenever appropriate [21–23]. More recently, the WHO developed global norms for sharing data and results during public health emergencies, with special focus on clinical, epidemiologic, and genetic features of new infectious diseases and experimental therapeutics and vaccines. In emergency situations, data needs to be shared quickly before the information is formally published [23].

Finally, the National Health, Lung and Blood Institute (NHLBI) presented detailed data-sharing practices allowing public access to trial raw data and developed a data repository currently including over half a million patients from over 100 trials and observational studies [24]. In 2015 the NHLBI discussed its intent to make public the digital data from its funded trials [24].

■ Platforms and Repositories

Up to 30,000 clinical trials are conducted annually worldwide generating a huge volume of patient-level raw data [25]. Currently, however, available portals for data sharing are still not adequate. Most of them require a time consuming request, including a detailed research proposal with the study design, main endpoints and a statistical plan [25]. The submitted proposal is then reviewed by an independent research panel that decides whether to approve the request for data [21, 25, 26]. Currently, this process takes too long and when eventually the data is obtained oftentimes it is not readily usable [25]. However, the means to facilitate data sharing from the data holder to the researcher may be cumbersome and challenging to implement. Some systems provide an electronic form or template [21]. Nevertheless, when these are not available a “*de novo*” proposal should be generated outlining the purpose, the statistical analysis plan, the research team, and potential conflicts of interest. The review process may come from an internal or external review panel selected by the data holder or by a third party [25–27]. Finally, data can be shared through a public website or by direct communication between the data holder and the researcher. In most cases, however, controlled access is re-

quired. Before any analysis is started reviewing all the accompanying documentation to assist the researcher in the understanding of the original clinical trial and the methodology used, remains critical. Furthermore, the data holder may require a legally binding data sharing agreement and should be available to provide the required support should questions arise [27].

Major care should be taken to prevent the perils that may undermine the value of data sharing [14]. Data from trials should be responsibly used [28]. A recent survey from UK Clinical Trial Units disclosed some potential risks associated with data sharing [29]. These basically included a) misuse of data, b) incorrect secondary analyses, c) resource requirements and d) identification of patients [29, 30]. Researchers are responsible for presenting the data in a format amenable for external secondary use. Repositories should be prepared to make raw data available in standardized platforms in a fully comprehensive manner. Data sharing from trials with anonymized patient-level data with associated metadata and supporting information should be made available to other researchers following an independent analysis of the research proposals. Developing and adopting standard approaches to protecting patient privacy are urgently required [14]. Finally, an adequate infrastructure should be organized to support effective data sharing. In this regard, the role of the industry is significantly growing as demonstrated by some joint initiatives, such as the Yale University Open Data (YODA) project [16, 31].

Some academic research organization consortiums particularly focussed on the study of cardiovascular diseases [32] have developed interesting tools for data sharing. This cardiovascular initiative requires presentation of a standardized request in a Web portal. Proposals are to be analyzed by a scientific committee, including members designated by the consortium and a statistician along with the trial's principal investigator. The idea is to ensure an adequate use of the data base and correct statistical analyses, while averting the problem of multiple investigators proposing the same analyses [32].

■ Statistical Issues

Statisticians play a key role in developing data sharing strategies [19]. They should be involved from the very beginning to organize the research strategy and the required analytical techniques [19]. In this scenario statisticians should move from their classical role as data "gate-keepers" to that of data "facilitators" [19]. A data sharing working group of medical research statisticians has been recently created from the pharmaceutical and biotechnological industry and from academia. The idea was to address the technical and statistical challenges of accessing research data for re-analyses. Specific techniques are required to ensure adequate data manipulation to convert the data initially collected and entered in the data base into data that is analytically usable. Converting raw data into standardized formats may be challenging. Moreover, familiarity with the required statistical programming language is necessary. Independent statisticians should play a major role in guiding the principles of re-analysis based on the researchers' request while, at the same time, guarding against misleading conclusions. They should be fully aware that additional analysis may yield different results compared with the original anal-

yses. Accordingly, they should be prepared to face criticism but, at the same time, they should be able to openly challenge previous statistical methods [19].

Statistical guidance may be required for appropriate interpretation of results from re-analyses where different methods have been utilized. In particular, it is important to keep in mind the inherent risk of over-interpretation of the results from multiple subgroup analyses [33]. Likewise, documents for best practices in data anonymization have been developed [34]. Statisticians should be also familiar with this methodology. Risk to patient privacy can be mitigated by data reduction techniques. Data holders are responsible for generating de-identified datasets to offer protection for patient privacy through masking or generalization of main identifiers. In addition, legally binding data sharing agreements should include a compromise not to attempt to identify patients [34]. In particular, it is recommended that data use agreements are signed by the data holder and researchers. Only appropriately qualified "named" researchers should be granted access to the data. Finally, high security levels should be implemented for data transferring. Resources, costs and effort required to make patient-level data available for third party research may be considerable and, therefore, adequate funding should be organized [34].

■ Credit to the Original Authors

A clear motivation for researchers to conduct randomized clinical trials is the opportunity to publish different studies in addition to the main manuscript with the primary endpoint. These secondary analyses may be of major value to unravel new findings from the original dataset [35, 36]. Many have proposed that the time to open the process of data sharing should be extended to 2 years, or even to 5 years in selected complex or large studies. This will allow a precious time for original investigators to further scrutinize and analyze in depth their own data. As blinding is necessary during trial execution, once the study is completed the research teams concentrate on publishing the primary findings as soon as possible. Following this, usually there is a series of pre-planned additional analyses. These studies are organized by collaborative research teams from different institutions, but usually with relatively poor support. Secondary analyses are also very important for co-investigators and junior scientists. To respect this legitimate interest an extension from the 6 month-period after the primary data has been published has been advocated [35, 36].

Academia rewards scientists with recognition for making their discoveries public. Credit should be granted to the original researchers that create data sets that other investigators find useful [14, 15]. Otherwise, original investigators may be tempted to consider "research parasites", those performing secondary analyses of their data. Furthermore, mechanisms are required to ensure that the external analyses are conducted adequately and not merely to undermine the original findings. Direct collaboration between primary and secondary researchers is, therefore, necessary to ensure proper data analysis and interpretation [14, 15]. The original investigators who designed and conducted the trial and obtained sources of founding deserve to receive the adequate scientific credit [28].

Conclusions

The data transparency revolution is here to stay. This is just another step ahead into a culture of "open science" and it is clear that we are at the dawn of a new age [37, 38]. Several European National Societies have already developed registry programs in which the registries databases are public for the use of their members [39]. Major challenges and hurdles in the adoption and implementation of the new ICMJE recommendation should still be overcome [40]. Experience gained by leading journals will eventually allow a balanced compromise between the interests of the original researchers and that of the scientific community as a whole. NSCJ should progressively adapt their policies to increase awareness of the importance of data sharing and promote policies designed to enhance transparency in biomedical research.

Acknowledgements

We are grateful for the support and assistance of Ismahen Ouertani and Michael Alexander from the ESC Publications Department at the European Heart House.

Disclosures

None of the Editors or authors of this paper has any potential conflict of interest that needs to be disclosed in relation to this manuscript

References

- Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Van der Wall EE, Kondili A, et al. European National Society cardiovascular journals. Background, rationale and mission statement of the „Editors' Club". *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 644–50.
- Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Ector H, Vardas P, et al; Editors' Network ESC Task Force. European Society of Cardiology national cardiovascular journals: the „Editors' Network". *Eur Heart J* 2010; 31: 26–8.
- Mills P, Timmis A, Huber K, Ector H, Lancellotti P, et al. The role of European national journals in education. *Heart* 2009; 95: e3.
- Alfonso F. The Editors' Network of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 919–21.
- International Committee of Medical Journals Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals Updated December 2015. <http://www.icmje.org>. (last seen 6.2.2017)
- Council of Science Editors. White Paper on Publication Ethics. CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update. <http://www.CouncilScienceEditors.org> (last seen 6.2.2017)
- World Association of Medical Editors. WAME Professionalism Code of Conduct The new WAME Professionalism Code of Conduct for medical journal editors. <http://www.wame.org> (last seen 6.2.2017)
- Committee On Publication Ethics. COPE. Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors. <http://publicationethics.org/resources/guidelines> (last seen 6.2.2017).
- De Angelis CD, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, et al; International Committee of Medical Journal Editors. Is this clinical trial fully registered?—A statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2005; 352: 2436–8.
- Alfonso F, Segovia J, Heras M, Bermejo J. Publication of clinical trials in scientific journals: Editorial issues. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1206–14.
- Drazen JM, Van der Weyden MB, Sahni P, Rosenberg J, Marusic A, et al. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *N Engl J Med* 2009; 361: 1896–7.
- Alfonso F, Timmis A, Pinto FJ, Ambrosio G, Ector H, et al; Editors' Network European Society of Cardiology Task Force. Conflict of interest policies and disclosure requirements among European Society of Cardiology National Cardiovascular Journals. *Eur Heart J* 2012; 33: 587–94.
- Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Nicholls MG, Hoey J, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med* 2001; 345: 825–6.
- Taichman DB, Backus J, Baethge C, Bauchner H, de Leeuw PW, et al. Sharing Clinical Trial Data—A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2016; 374: 384–6.
- Merson L, Gaye O, Guerin PJ. Avoiding Data Dumpsters—Toward Equitable and Useful Data Sharing. *N Engl J Med* 2016; 374: 2414–5.
- Krumholz HM, Waldstreicher J. The Yale Open Data Access (YODA) Project—A Mechanism for Data Sharing. *N Engl J Med* 2016; 375: 403–5.
- Loder E, Groves T. The BMJ requires data sharing on request for all trials. *BMJ* 2015; 7: h2373.
- Kavak PA. The International Committee of Medical Journal Editors proposal for sharing clinical trial data and the possible implications for the peer review process. *Ann Transl Med* 2016; 4: 115.
- Manamley N, Mallett S, Sydes MR, Hollis S, Scrimgeour A, et al. Data sharing and the evolving role of statisticians. *BMC Med Res Methodol* 2016; 16 (Suppl 1): 75.
- Institute of Medicine. Sharing clinical trial data: maximizing benefits, minimizing risk. Washington, DC, The National Academies Press; 2015.
- Vallance P, Freeman A, Stewart M. Data Sharing as Part of the Normal Scientific Process: A View from the Pharmaceutical Industry. *PLoS Med* 2016; 13: e1001936.
- No authors listed. WHO Statement on Public Disclosure of Clinical Trial Results. www.who.int/ictpr/results/WHO_Statement_results_reporting_clinical_trials.pdf?ua=1 (last seen: 6.2.2017).
- Modjarrad K, Moorthy VS, Millet P, Gsell PS, Roth C, Kieny MP. Developing global norms for sharing data and results during public health emergencies. *PLoS Med* 2015; 13: e1001935.
- Coady SA, Wagner E. Sharing individual level data from observational studies and clinical trials: a perspective from NHLBI. *Trials* 2013; 14: 201.
- Geifman N, Bollyky J, Bhattacharya S, Butte AJ. Opening clinical trial data: are the voluntary data-sharing portals enough? *BMC Med* 2015; 13: 280.
- Van Tuyl S, Whitmire AL. Water, Water, Everywhere: Defining and Assessing Data Sharing in Academia. *PLoS One* 2016; 11: e0147942.
- Sudlow R, Branson J, Friede T, Morgan D, Whately-Smith C. EFSP/PSI working group on data sharing: accessing and working with pharmaceutical clinical trial patient level datasets - a primer for academic researchers. *BMC Med Res Methodol* 2016; 16 (Suppl 1): 73.
- Drazen JM. Data Sharing and the Journal. *N Engl J Med* 2016; 374: e24.
- Hopkins C, Sydes M, Murray G, et al. UK publicly funded Clinical Trials Units supported a controlled access approach to share individual participant data but highlighted concerns. *J Clin Epidemiol* 2016; 70: 17–25.
- Lo B. Sharing clinical trial data: maximizing benefits, minimizing risk. *JAMA* 2015; 313: 793–4.
- Ross JS, Krumholz HM. Open Access Platforms for Sharing Clinical Trial Data. *JAMA* 2016; 316: 666.
- Academic Research Organization Consortium for Continuing Evaluation of Scientific Studies—Cardiovascular (ACCESS CV). Sharing Data from Cardiovascular Clinical Trials—A Proposal. *N Engl J Med* 2016; 375: 407–9.
- Fletcher C, Hollis S, Burger HU, Gerlinger C. Statistical guidance for responsible data sharing: an overview. *BMC Med Res Methodol* 2016; 16 (Suppl 1): 74.
- Tucker K, Branson J, Dilleen M, Hollis S, Loughlin P, Nixon MJ, Willis et al. Protecting patient privacy when sharing patient-level data from clinical trials. *BMC Med Res Methodol* 2016; 16 (Suppl 1): 77.
- International Consortium of Investigators for Fairness in Trial Data Sharing. Devoreaux PJ, Guyatt G, Gerstein H, Connolly S, Yusuf S. Toward Fairness in Data Sharing. *N Engl J Med* 2016; 375: 405–7.
- Hayes R, Ayles H, Binka F, Cowan F, Kamali A, et al. Sharing clinical trial data. *Lancet* 2016; 387: 2287.
- Strom BL, Buyse M, Hughes J, Knoppers BM. Data sharing, year 1 — access to data from industry-sponsored clinical trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 2052–4.
- Navar AM, Pencina MJ, Rymer JA, Louzao DM, Peterson ED. Use of open access platforms for clinical trial data. *JAMA* 2016; 315: 1283–4.
- Gonçalves LM, Seabra-Gomes R. Celebrating the 10th anniversary of the Portuguese Cardiology Data Collection Center: a reflexion on its past, present, and future. *Rev Port Cardiol* 2012; 31: 763–8.
- Horton R. Offline: Data sharing why editors may have got it wrong. *Lancet* 2016; 388: 1143.



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-Niveau¹,²*
-  Einfach eine 140 mg Dosis³ s. c. alle 2 Wochen**



AMGEN®
Cardiovascular

1. Robinson JG, et al. JAMA. 2014; 311:1870-882
 2. Sabatine MS et al. 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)

Case Report: Pacemaker Mimics Ventricular Extrasystoles?

B. Bellmann¹, I. Deppe², P. Nagel¹, M. Roser¹, B. G. Muntean¹

From the ¹Department of Cardiology, Charité Berlin Campus Benjamin Franklin, and the

² Department of Radiology, OVGU Universitätsklinikum Magdeburg, Germany

■ Introduction

We report about a 78 year old patient who presented himself to our clinic. He reported about palpitations, dizziness and dyspnea since dual chamber pacemaker implantation because of a bradycardia-tachycardia syndrome. The prepared resting ECG revealed an intermittent atrio-ventricular sequential pacing and ventricular premature beats. These premature beats had a left bundle-branch-block morphology and an inferior axis and were causing a peripheral pulse deficit. Under temporary deactivation of the pacemaker ventricular premature beats could not longer be documented. In the assumption that the premature beats were caused by the ventricular pacing lead, the patient was scheduled for right ventricular lead revision. Preoperatively a therapeutic approach/attempt with amiodarone was started to relieve the symptoms. The drug treatment was intended only for a short time, until an operation was scheduled. A holter electrocardiogram after amiodarone saturation showed a reduction of premature-beat burden to 1.3% with 1100 premature beats during 24 hours. At the 6-week follow up 1500 premature beats per 24 hours were documented. Under this low rate of ventricular premature beats the patient remained asymptomatic. Considering

this and respecting the wish of the patient, we decided at this time to continue the antiarrhythmic therapy and to not revise the right ventricular pacing lead.

This case imposes by a rare consequence of a pacemaker implantation consisting in induced ventricular premature beats. These were probably due to an electrical irritation in the region of the right ventricular outflow tract.

■ Case Report

History

We report about a 78 year old patient who presented to our clinic earlier this year. He reported about palpitations, dizziness and dyspnea. Relevant pre-existing conditions were a coronary artery disease with status post bypass surgery. A coronary angiography in 2014 showed a good long-term outcome. In addition there was an ablation of symptomatic left ventricular extrasystoles from the region of posterolateral papillary muscle in the history of the patient. Transthoracic echocardiography showed normal systolic left ventricular function with an ejection fraction of 60% without relevant cardiac valve disorders. Because of tachyarrhythmic atrial fibrillation medication with a beta-blocker (metoprolol 47.5 mg bid) was started in the past. During the further course a dual chamber pacemaker (RELIA REDR01, Medtronic) was implanted to treat bradycardia-tachycardia-syndrome. Since the pacemaker implantation, the described symptoms like palpitations, dizziness and dyspnea occurred significantly stronger. The currently recorded resting ECG revealed an intermittent atrio-ventricular sequential pacing and ventricular premature beats (VPB). These VPB had a left bundle-branch-block morphology and an inferior axis and were causing a peripheral pulse deficit (Fig. 1). The chest X-ray brought an inconspicuous finding, with a high septal location of the ventricular lead (Fig. 2). The current pacemaker readings showed good and stable measured values. After reprogramming the pacemaker with a maximum

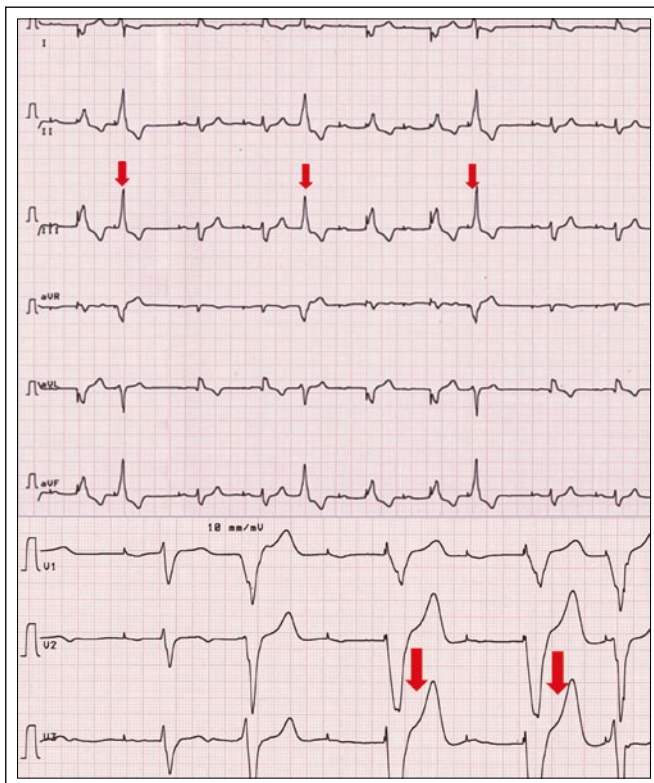


Figure 1. Resting ECG with recordings of ventricular premature beats with left bundle-branch block morphology. These are marked by the red arrow and show a partial pseudo-fusion.

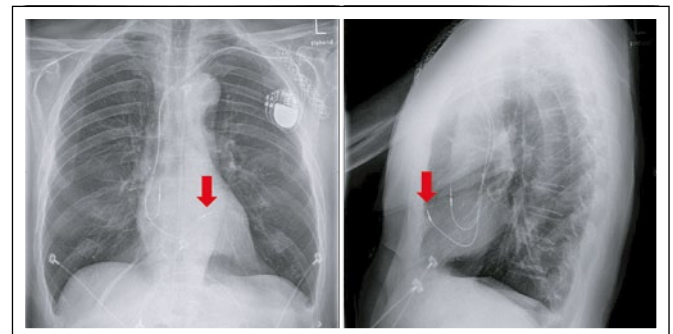


Figure 2. X-ray image of the thorax in posterior-anterior and lateral radiation direction. It shows no pathological signs and the proper position of the pacemaker leads. The high septal ventricular lead is marked by a red arrow.

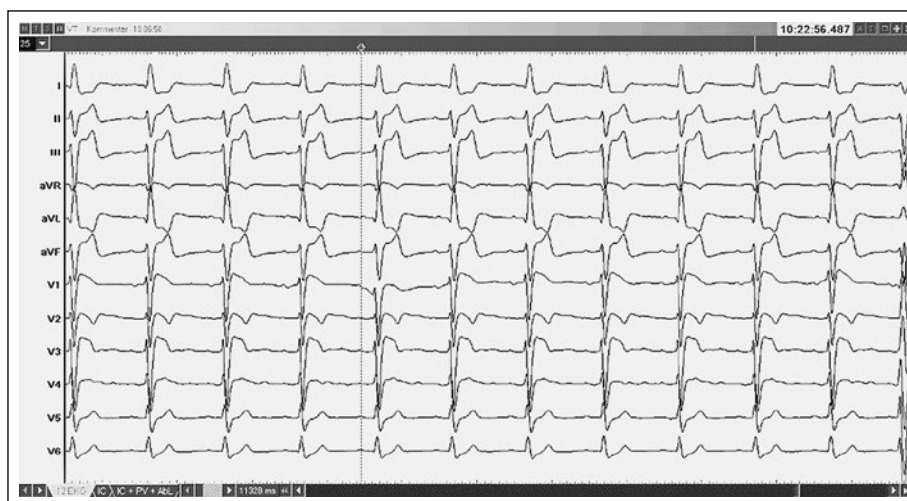


Figure 3. 12-lead ECG with no documentation of ventricular premature beats after temporary deactivation of the pacemaker.

atrioventricular delay of 350 ms and reduction of the right ventricular pacing percentage almost no premature beats were recorded. The patient reported about a significant symptom relief under the reprogramming and was discharged.

Treatment and Course

After a few weeks the patient presented once more in our out-patient clinic with reoccurring palpitations, dizziness and dyspnea. The ECG revealed the previously documented premature beats with left bundle branch block morphology and inferior axis. The pacemaker interrogation showed 45% premature beats in all ventricular contractions. Under temporary deactivation of the pacemaker no ventricular premature beats could be documented (Fig. 3). Based on the assumption that the premature beats are caused by the ventricular pacing lead, the patient was scheduled for right ventricular lead revision. Preoperatively a therapeutic attempt with amiodarone was started. A holter electrocardiogram after amiodarone saturation showed a premature-beat burden of 1.3% with 1100 premature beats during 24 hours. A 6-week-follow up showed 1500 premature beats per 24 hours. The ventricular pacing rate was 100%; the programmed lower rate limit was 70 beats per minute. The patient is still asymptomatic, so that no revision of the ventricular lead was performed as of now.

Discussion

Our case describes the possibility that premature ventricular contractions could be triggered by a septal location of the pacing lead. The patient was highly symptomatic with significant reduction in the quality of life. In the literature, the septal position is controversial. In general it is assumed that right ventricular septal pacing from mid septum improves left ventricular systolic ejection fraction and left ventricular synchrony [1]. The right ventricular apex has been the traditional position for lead placement in patients scheduled for pacemaker implantation. Pacing at the right ventricular apex may have long-term deleterious effects on left ventricular function, promoting heart failure and increasing mortality [2]. It may be difficult to distinguish between idiopathic and pacemaker induced extrasystoles. In our case, the disappearance of extrasystoles after inhibition of the pacemaker has led to the assumption that the premature beats were caused by the electric impulses of the pacemaker. In case of a mechanical trigger,

premature beats would have been expected to persist even after inhibiting the pacemaker. However, patients with ischemic cardiomyopathy appear, in general, more susceptible to ventricular arrhythmias by the modified heart muscle tissue [3].

Preoperatively a therapeutic trial with amiodarone was undertaken. A holter electrocardiogram after amiodarone saturation showed a premature-beat-burden of 1.3% with 1100 premature beats in 24 hours. A 6-week-follow up showed 1500 premature beats per 24 hours. The patient was still asymptomatic, so that no revision of the ventricular lead was performed.

Finally, we must conclude that it is still unclear whether the arrhythmia is induced by pacing or is idiopathic. The fact that the deactivation of the pacemaker abolished the extrasystoles, argues against the idiopathic mechanism. Anyway, a ventricular lead revision has been omitted in an asymptomatic patient and a reduction of premature beats under amiodarone. Due to an asymptomatic patient and a reduction of premature beats under amiodarone, a ventricular lead revision has been omitted.

Summary

This case demonstrates a rare consequence of a pacemaker implantation consisting in induced ventricular premature beats. These were very probably due to an electrical irritation in the region of the right ventricular outflow tract.

References

1. Alhous MH, Small GR, Hannah A, Hillis GS, Frenneaux M, Broadhurst PA. Right ventricular septal pacing as alternative for failed left ventricular lead implantation in cardiac resynchronization therapy candidates. *Europace* 2015; 17: 94–100.
2. Åkerström F, Pachón M, Puchol A, Jiménez-López J, Segovia D, et al. Chronic right ventricular apical pacing: adverse effects and current therapeutic strategies to minimize them. *Int J Cardiol* 2014; 173: 351–60.
3. Zeidan-Shwiri T, Yang Y, Lashevsky I, Kadmon E, Kagal D, et al. Magnetic resonance estimates of the extent and heterogeneity of scar tissue in ICD patients with ischemic cardiomyopathy predict ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm* 2015; 12: 802–8.

Correspondence:

Barbara Bellmann, MD
Department of Medicine-Cardiology
Charité Berlin Campus Benjamin Franklin
D-12203 Berlin, Hindenburgdamm 30
Germany
e-mail: barbara.bellmann@charite.de

Echokardiographie aktuell: Linksventrikulärer Thrombus peripartal

K. Riedl¹, N. Fiegl², A. Stadler¹, I. Aydin¹, A. Strouhal¹

Aus dem ¹KH Hietzing und dem ²Zentrum für Innere Medizin – zim9 – Internistische Gruppenpraxis Fitscha und Partner OG, Wien

■ Fallpräsentation

Bei einer 21-jährigen Frau erfolgt im niedergelassenen Bereich aufgrund von Schmerzen in den Beinen und Thorax eine internistische Abklärung. Zu diesem Zeitpunkt ist die junge Frau Mutter eines 2 Monate alten Säuglings.

Schwangerschaft und Geburt verliefen abgesehen von starken Schmerzen in den unteren Extremitäten und Dyspnoe bei geringster Anstrengung komplikationslos. Diesbezüglich wurde die Patientin schon vor der Geburt auf einer Notaufnahme vorstellig, eine Pulmonalembolie wurde in einem Serumtest (negatives D-Dimer) und durch einen Beinvenenschall ausgeschlossen.

Einige Wochen nach der Entbindung hatte sie für ca. 20 Minuten aus der Ruhe heraus einen thorakalen Druckschmerz ohne Begleiterscheinungen erlebt, der spontan sistierte. Es sind keine Vorerkrankungen bekannt. Als einziger kardiovaskulärer Risikofaktor wird ein Nikotinabusus genannt, obgleich das Erheben der Anamnese durch eine sprachliche Barriere erschwert ist.

Die junge Frau präsentiert sich in einem normalen Ernährungszustand, ist in Ruhe beschwerdefrei bei unauffälligen Vitalparametern. Ein EKG zeigt ST-Abgangserhöhungen in II, III, aVF sowie T-Negativierungen V₄–V₆. Dies veranlasst die Ärzte zur transthorakalen Echokardiographie, in der eine echoarme Struktur im linken Ventrikel anterolateral bei nur visuell angedeuteter Hypokinesie inferior basal mit normalem longitudinalen Strain im Speckle-Tracking ohne weitere regionale Wandbewegungsstörungen zur Darstellung kommt. Es zeigen sich sonst normal dimensionierte Herzhöhlen bei normaler Wanddicke, keine relevanten Vitien, eine unauffällige Aorta ascendens sowie kein Perikarderguss (Abb. 1).

■ Verlauf

Zur weiteren Abklärung der linksventrikulären Raumforderung wird die Frau stationär aufgenommen. Das Labor inkl. Blutbild, Gerinnung, Chemie inkl. Troponin und BNP ist unauffällig. In einer Magnetresonanztomographie in einem auswärtigen Spital wird der Verdacht auf einen Thrombus gestellt und ein flaves Late-Enhancement im Sinne einer Narbe inferior basal suspiert (Abb. 2a, b).

Aufgrund der zunehmenden Verschlechterung der Claudicatio und zur weiteren Abklärung der Raumforderung wird die Patientin an die Gefäßchirurgische Abteilung des KH Hietzing, Wien, verwiesen. In einer aufgrund von fehlenden Fußpulsen veranlassten Akut-MR-Angiographie werden ein subtotaler Verschluss der Aortenbifurkation und hochgradige langstren-

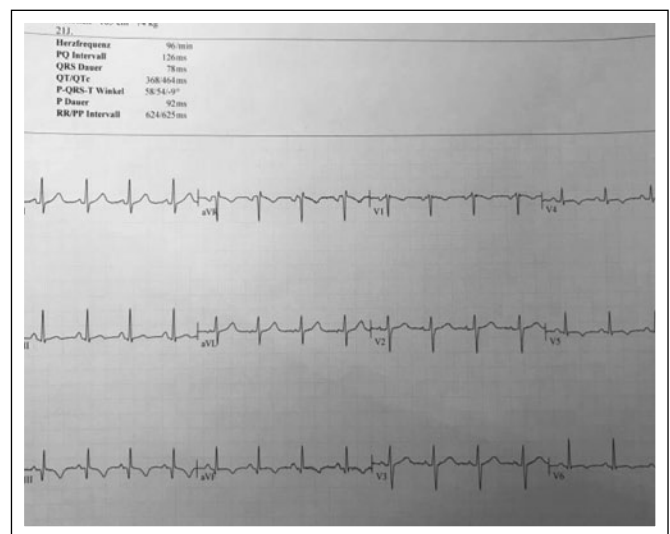


Abbildung 1: EKG

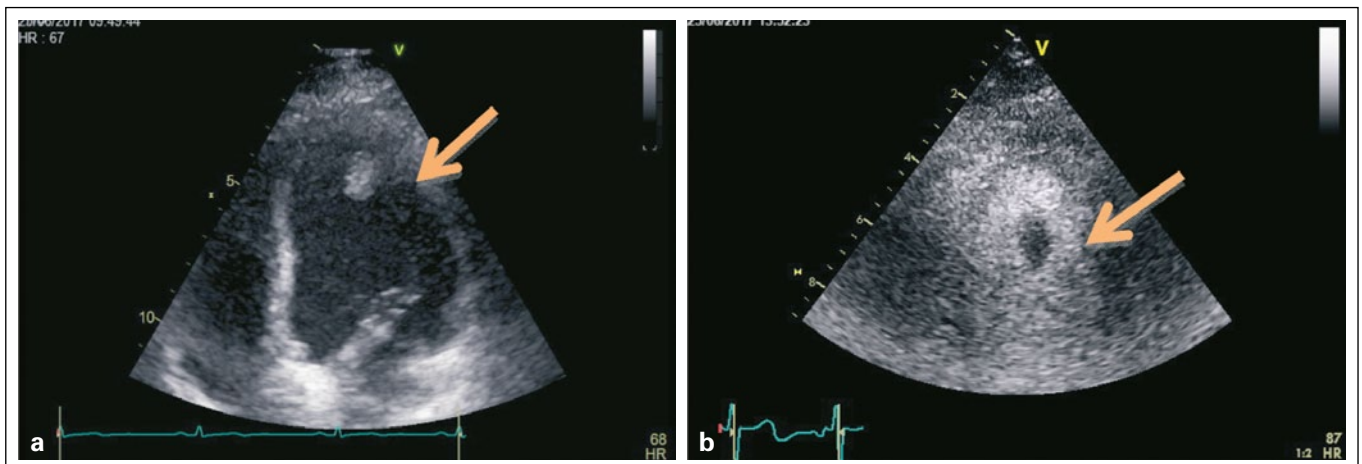


Abbildung 2: a) Transthorakale Echokardiographie: Flottierende echoarme Struktur, anterolateraler Übergang, mittventrikulärer Apex; b) nach Kontrastmittelgabe (SonoVue).

ckige Verschlüsse der aorto-poplitealen Achse beidseits festgestellt, die Patientin wird umgehend operiert. Sie erhält eine Embolektomie beider Leistenarterien sowie der A. femoralis profunda und A. femoralis superficialis bds., bei frustrierender Embolektomie der Unterschenkelarterien bds. Es erfolgt eine intraoperative Implantation von sog. Kissing-Stents in die Aortenbifurkation mit Stentverlängerung in die A. iliaca externa bds. In einer Kontrollangiographie wird neuerlich ein Thrombus in der A. femoralis superficialis festgestellt und mittels Embolektomie saniert (Abb. 3).

In der Echokardiographie zeigt sich, wie vorbeschrieben, die echoarme flottierende Struktur bei fehlenden Wandbewegungsstörungen und unauffälligem linken Ventrikel. In der Kontrastmittelstudie erscheint die Struktur nicht perfundiert. Am ersten postoperativen Tag wird eine Magnetresonanztomographie des Herzens durchgeführt: Es zeigen sich normal dimensionierte Herzhöhlen mit normaler Wanddicke bei guter Links- und Rechtsventrikelfunktion. In den ödemsensitiven Sequenzen findet sich kein intramyokardiales Ödem. In den Spätaufnahmen zeigt sich kein sicheres Late-Enhancement, eine kleine Narbe inferior basal kann nicht ausgeschlossen werden. Die isointense flottierende Struktur (ca. 1,5 cm × 0,7 cm) anterolateral am mittventrikulären/apikalen Übergang ist in T1- und T2-gewichteten Sequenzen iso-/hypointens, wird nicht perfundiert und weist kein Late-Enhancement auf. In einer transösophagealen Echokardiographie findet sich kein Hinweis auf ein persistierendes Foramen ovale bzw. auf einen Vorhofseptumdefekt. Die Raumforderung erscheint im 3D-Bild pedunkuliert. Nach Zusammen-

schau aller Befunde ist ein Thrombus zwar wahrscheinlich, doch ein atypisches Myxom kann zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Zudem ist bei einer bisher gesunden jungen Frau das Ausmaß dieser thromboembolischen Ereignisse schwer zu begreifen (Abb. 4–6).

Von Beginn an erhält die Patientin eine Antikoagulation, die nach der Implantation der peripheren Stents von einer Plättchenaggregationshemmung ergänzt wird. Es erfolgt eine umfassende Abklärung mittels rheumatologischer Begutachtung inkl. PET-CT mit dem Ausschluss einer Vaskulitis. In der Thrombophilie-Diagnostik und konsiliarischen Begutachtung durch die Gerinnungsambulanz findet sich schlussendlich ein Protein-C-Mangel. In beiden histologischen Aufarbeitungen nach den Embolektomien zeigt sich ein Thrombus ohne Hinweis auf ein Myxom oder Malignität.

■ Outcome

Während des stationären Aufenthaltes von ca. 3 Wochen ist die Raumforderung zunächst nur in geringem Ausmaß regredient. Die Patientin bleibt kardial und respiratorisch beschwerdefrei. Nach Abklingen des Wundschmerzes ist sie wieder gut mobil bei kollateralisierten Popliteal-Verschlüssen. Die junge Frau wird in unserer Gerinnungsambulanz auf eine orale Antikoagulation mit Marcoumar eingestellt. In einer Echokardiographie-Kontrolle nach über 8 Wochen ist der Thrombus nicht mehr darstellbar. Ein Koronar-CT ist noch ausständig (Abb. 7).



Abbildung 3: Periphere Angiographie: Poplitealverschlüsse bds. durch Wadenmuskuläre kompensiert.

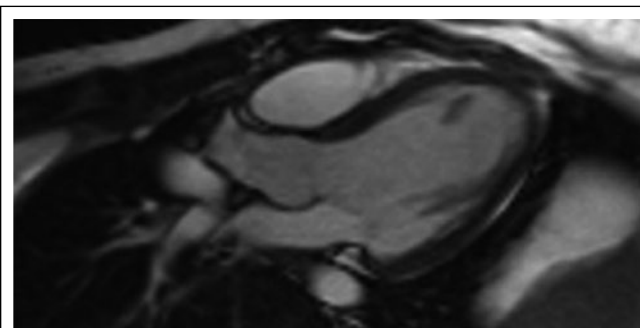


Abbildung 4: Magnetresonanztomographie des Herzens: Cine, Dreikammerblick

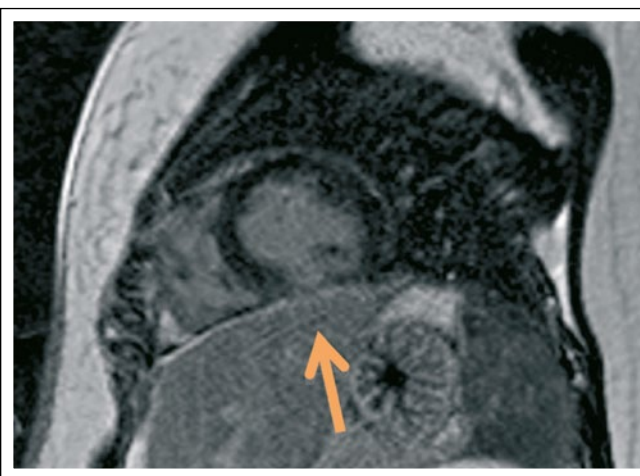


Abbildung 5: Late-Enhancement inferior basal (PSIR, Short axis)

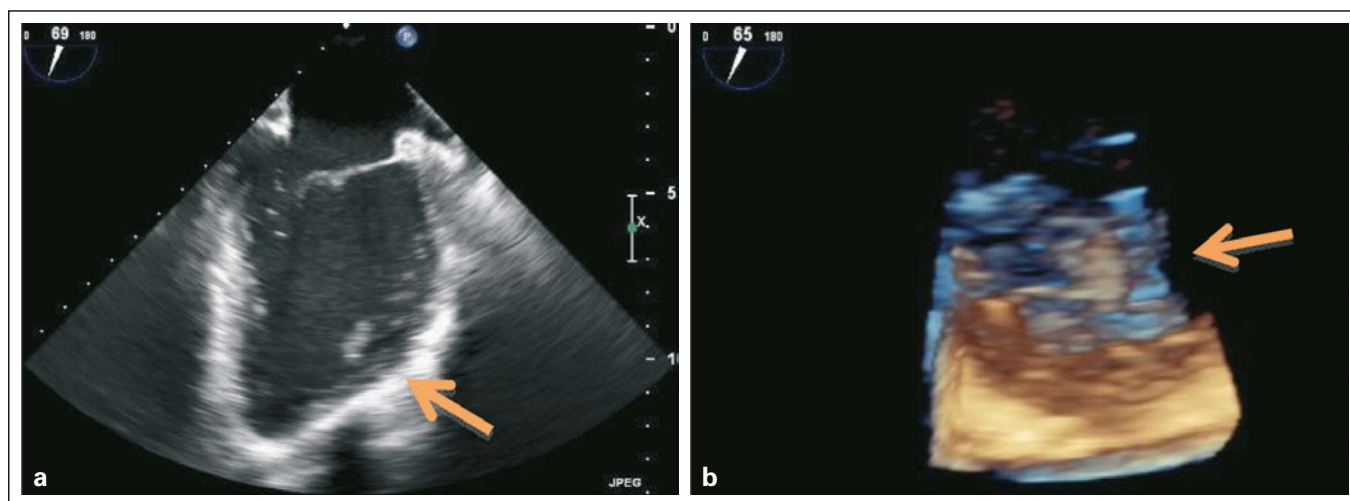


Abbildung 6: Transösophageale Echokardiographie. **a):** Zweikammerblick mit Raumforderung; **b)** 3D, Raumforderung

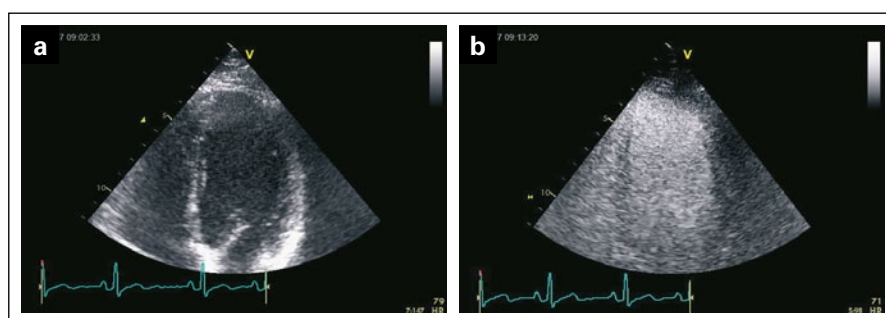


Abbildung 7: Transthorakale Echokardiographiekontrolle: **a)** kein Thrombus; **b)** Kontrolle mit Kontrastmittel: kein Thrombus

■ Zusammenfassung

Eine junge Frau präsentiert sich mit ausgeprägter Claudicatio bei thrombotisch verschlossenen Becken-Bein-Gefäßen. Die linksventrikuläre Raumforderung ist in Zusammenschau und multimodaler Aufbereitung einem Thrombus bei normalem linken Ventrikel zuzuordnen. Bei dem einmaligen Auftreten eines Thoraxschmerzes, den korrespondierenden EKG-Veränderungen und spotförmigem Late-Enhancement im Herz-MR inferior basal kann ein embolischer Infarkt im Bereich der rechten Koronararterie – auch im Rahmen einer Peripartum-Kardiomyopathie (PPCM) und koronarer Embolie bei Apex thrombus – suspekt werden. Eine transthorakale echokardiographische Studie aus Nigeria bei Patienten mit PPCM zeigt, dass 18 von 84 Fälle (21,4 %) Herzthromben hatten, oft mehrfach.

Dies bestätigte die bisherigen Studien von Sliwa et al. in Südafrika mit > 20 % sichtbarem echokardiographischem Thrombus bei PPCM. Dies dürfte mit dem hyperkoagulablen Peripartum-Zustand als auch einer venösen Stase und vaskulären Schäden verbunden sein. Allerdings ist es wahrscheinlich, dass viele Thromben (z. B. linkes Herzohr) nicht durch routinemäßige Echokardiographie nachgewiesen werden.

Protein C ist in der Schwangerschaft immer erniedrigt und Teil der Schwangerschaftsthrombophilie, Lupus-Antikoagulans und ein Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APLAS) konnte ausgeschlossen werden. Eine regionale Myokarditis oder auch eine Stresskardiomyopathie (Tako-Tsubo-CMP)

bei fehlendem Ödem und spotförmigem, nahezu transmuralen Late-Enhancement inferior im Herz-MR ist nicht wahrscheinlich.

Zusammenfassend konnte bei unserer Patientin eine Hyperkoagulase im Rahmen einer angeborenen Gerinnungsstörung, Nikotinabusus und Schwangerschaftsthrombophilie festgestellt werden, dies könnte die Apex thrombusformation ohne Wandbewegungsstörung erklären. Eine höhergradig herabgesetzte Linksventrikelfunktion konnte nicht dokumentiert werden, ist aber aufgrund der zeitlich verzögerten Vorstellung in der internistischen Praxis, während und nach der Schwangerschaft vorstellbar.

Als abschließende Differentialdiagnose einer Apex thrombusformation im Rahmen eines Infarktes könnte ein MINOCA (Myocardial Infarction with Non-obstructive Coronary Arteries) als mögliche Ursache diskutiert werden. Ein Koronar-CT ist noch ausständig.

Weiterführende Literatur:

1. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1131–41.
2. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats A, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1096–105.
3. Talle MA, Buba F, Anjorin CO. Prevalence and aetiology of left ventricular thrombus in patients undergoing transthoracic echocardiography at the University of Maiduguri Teaching Hospital. *Adv Med* 2014; 2014: 731936.
4. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 500–12.
5. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA). The Past, Present, and Future Management. *Circulation* 2017; 135: 1490–3.

Korrespondenzadresse:

Dr. Nikolaus Fiegl
Zentrum für Innere Medizin, zim9
A-1090 Wien, Nußdorfer Straße 60
E-Mail: fiegl@zim9.at

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

Kardiologie im Zentrum

Fortbildung der Klinik für Kardiologie und
Internistische Intensivmedizin,
Kepler Universitätsklinikum Linz

20.–31. Oktober 2017, Design Center Linz

Abstracts

(in alphabetischer Reihenfolge nach Erstautoren)



Die Verleihung des 2. Preises. Foto: privat

1. Preis

Metabolomic Profiling of Ascending Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections – Implications for Pathophysiology and Biomarker Search

C. Doppler^{1,2}, K. Arnhard³, J. Dumfarth², K. Heinz², B. Messner⁴, C. Stern⁴,
T. Koal⁵, K. Klavins⁵, K. Danz⁶, F. Pitter⁶, M. Grimm², H. Oberacher³,
D. Bernhard^{1,2}

¹Center for Medical Research, Johannes Kepler University Linz; ²Cardiac Surgery Research Laboratory, Medical University of Innsbruck; ³Institute of Legal Medicine and Core Facility Metabolomics, Medical University of Innsbruck;

⁴Department of Cardiac Surgery, Medical University of Vienna; ⁵Biocrates Life Sciences AG

Objective Our basic understanding of ascending thoracic aortic aneurysm (ATAA) pathogenesis is still very limited, hampering early diagnosis, risk prediction, and development of treatment options. „Omics“-technologies, ideal to reveal tissue alterations from the normal physiological state due to disease have hardly been applied in the field. Using a metabolomic approach, with this study the authors seek to define tissue differences between controls and various forms of ATAAs.

Methods Using a targeted FIA-MS/MS metabolomics approach, we analysed and compared the metabolic profiles of ascending thoracic aortic wall tissue of age-matched controls (n = 8), bicuspid aortic valve-associated aneurysms (BAV-A; n = 9), tricuspid aortic valve-associated aneurysms (TAV-A; n = 14), and tricuspid aortic valve-associated aortic dissections (TAV-Diss; n = 6).

Results With sphingomyelin (SM) (OH) C22:2, SM C18:1, SM C22:1, and SM C24:1 only 4 out of 92 detectable metabolites differed significantly between controls and BAV-A samples. Between controls and TAV-Diss samples only phosphatidylcholine (PC) ac C32:1 differed. Importantly, our analyses revealed a general increase in the amount of total sphingomyelin levels in BAV-A and TAV-Diss samples compared to controls.

Conclusions Significantly increased levels of sphingomyelins in BAV-A and TAV-Diss samples compared to controls may argue for a repression of sphingomyelinase activity and the sphingomyelinase-ceramide pathway, which may result in an inhibition of tissue regeneration; a potential basis for disease initiation and progression.

Reference

– Doppler C, Arnhard K, Dumfarth J, Heinz K, Messner B, et al. Metabolomic profiling of ascending thoracic aortic aneurysms and dissections – Implications for pathophysiology and biomarker discovery. PLoS One 2017; 12: e0176727.

2. Preis

Laser-induced microstructures on Ti substrates for reduced cell adhesion

J. Heitz¹, C. Plamadeala¹, M. Muck¹, H. Habidzadeh¹, W. Baumgartner²,
A. Weth², C. Steinwender³, H. Blessberger³, J. Kellermair³, S. V. Kirner⁴,
J. Krüger⁴, J. Bonse⁴, A. S. Guntner⁵, A. W. Hasse⁶

¹Institute of Applied Physics, Johannes Kepler University Linz; ²Institute of Biomedical Mechatronics, Johannes Kepler University Linz; ³Department

of Cardiology, Kepler University Hospital Linz; ⁴Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM), Berlin, Germany; ⁵Christian Doppler Laboratory for Combinatorial Oxide Chemistry (at ICTAS), Johannes Kepler University Linz, Austria

The invention of new miniaturized and smart medical devices continues in all medical fields, including miniaturized pacemakers which are directly implanted into the heart. These pacemakers with a surface consisting of a Ti-alloy may have to be removed after several years and shall therefore not be completely overgrown by the cells or scar tissue after implantation [1].

The main goal of this work is to create by Laserablation self-organized sharp cones or spikes at Ti substrates, which provide too little surface for the cells (i.e., fibroblasts) to grow on. For this purpose, Ti-alloy substrates were irradiated in air by 790 nm Ti:sapphire femtosecond laser pulses at fluences above the ablation threshold. The laser irradiation resulted in pronounced microstructure formation with hierarchical surface morphologies. Mural fibroblasts were seeded onto the laserpatterned surface and the coverage by cells was evaluated after 3 to 21 days of cultivation by means of scanning electron microscopy. Compared to flat surfaces, the cell density on the microstructures was significantly lower, the coverage was incomplete and the cells had a clearly different morphology. The best results regarding suppression of cell growth were obtained on spike structures which were additionally electrochemically oxidized under acidic conditions. Cell cultivation with additional shear stress could reduce further the number of adherent cells [2].

References:

1. Kypta A, Blessberger H, Kammler J, Lichtenauer M, Lambert T, et al. First Autopsy Description of Changes 1 Year After Implantation of a Leadless Cardiac Pacemaker: Unexpected Ingrowth and Severe Chronic Inflammation. Can J Cardiol 2016; 32: 1578.
2. Heitz J, Plamadeala C, Muck M, Armbruster O, Baumgartner W, et al. Femtosecond laser-induced microstructures on Ti substrates for reduced cell adhesion. Appl Phys A [to be published].

3. Preis

„Virtual Aneurysm“ – Virtuelles Klipping zerebraler Aneurysmen mit haptischem „Feedback“ in der neurochirurgischen Ausbildung

M. Gmeiner¹, P. Rauch¹, W. Fenz², J. Dirnberger², J. Trenkler³, A. Gruber¹

¹Universitätsklinik für Neurochirurgie, Kepler Universitätsklinikum Linz;

²RISC Software GmbH, Research Unit Medical Informatics, Hagenberg;

³Universitätsklinik für Neuroradiologie, Kepler Universitätsklinikum Linz

Einleitung: Virtuelle simulationsbasierte Ausbildungsmethoden haben sich in der Medizin in chirurgischen Fächern erst in den letzten Jahrzehnten weiterentwickelt. Gerade in der Neurochirurgie sind realitätsnahe Trainingsmöglichkeiten gefragt, um die Qualität und Effizienz der Ausbildung zu erhöhen. Ein virtueller Operationssimulator mit haptischer Interaktion könnte in der Ausbildung vaskulärer Neurochirurgen eine ideale Ergänzung darstellen.

Methoden: Ein Schwerpunkt bei der technischen Entwicklung des Simulators lag darauf, das haptische als auch das visuelle Feedback

so realistisch wie möglich zu gestalten. Wichtig war, eine überzeugende Echtzeit-Interaktion mit dem virtuellen Blutgefäß zu erzeugen. Die in den Trainings-Szenarien verwendeten 3D-Modelle der Aneurysmen-Geometrien wurden aus CT-Angiographie-Daten von Patienten mit Aneurysmen an der Arteria cerebri media generiert. Eine quantitative Bewertung der Trainingsergebnisse ist durch eine Blutflusssimulation möglich.

Ergebnisse: Nach dem Start der Software kann im Übersichtsmenü ein Aneurysma für die virtuelle Operation gewählt werden. Dann wird der virtuelle Schädel gelagert und der Rand für die pterionale Kraniotomie eingezeichnet. Eine bimanuelle Operation wird mit Hilfe zweier haptischer Eingabegeräte durchgeführt. Das Klipping des Aneurysmas erfolgt durch eine original Klippzange, die an ein haptisches Eingabegerät montiert ist. Dabei wird in Echtzeit die Verformung der Gefäße und des Aneurysmas simuliert. Nach der Operation wird der Analysemodus gestartet. Dabei kann das geklippte Aneurysma von allen Seiten betrachtet werden. Während der Blutflusssimulation wird eine mögliche residuale Füllung des Aneurysmas oder auch eine Stenose der Gefäße berechnet.

Diskussion: Insgesamt haben wir erfolgreich einen Prototyp für das virtuelle Klipping zerebraler Aneurysmen mit haptischer Interaktion entwickelt. Als nächsten Schritt planen wir die prospektive Evaluierung unseres Prototyps. Eine Weiterentwicklung der Software mit Simulation der Hirnlappen ist ebenfalls vorgesehen. Ziel unseres Projektes ist es letztendlich, den Einsatz unseres Simulators in der neurochirurgischen Ausbildung und in weiterer Folge auch Operationsplanung zu etablieren.

12-Monats-Ergebnisse nach Implantation eines sondenlosen Einkammer-Schrittmachersystems (Micra®)

H. Blessberger, A. Kypta, J. Kammler, D. Hrnčić, S. Schwarz, K. Saleh, S. Hönig, T. Lambert, A. Nahler, J.A. Starnawski, J. Kellermair, D. Kiblböck, C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Einleitung Patienten mit der Indikation zur Einkammer-Schrittmacherversorgung stehen neuerdings auch sondenlose Schrittmachersysteme zur Verfügung. Sie können über einen transfemorale Zugang direkt in den rechten Ventrikel implantiert werden. Gegenüber den „konventionellen“ Systemen besteht der potenzielle Vorteil einer geringeren Inzidenz an Sondenkomplikationen bzw. Taschen- und Sondeninfektionen. Wir evaluierten die 1-Jahres-Ergebnisse nach sondenloser Systemimplantation.

Methoden Es wurden alle Patienten erfasst (Gruppe 1, n = 90), die an unserem Zentrum einen sondenlosen Schrittmacher (Micra®, Medtronic, Minneapolis, USA) zwischen 12/2013 und 04/2016 erhielten. Das Kontrollkollektiv (Gruppe 2, n = 90) bildete eine gleiche Anzahl an Patienten, die an unserer Abteilung mit einem konventionellen Einkammer-System (stets mit Schraubelektrode) zwischen 12/2009 und 07/2015 versorgt wurden. Prozedurale und Geräteparameter sowie Komplikationen wurden bei der Implantation sowie im Verlauf des ersten Jahres danach erhoben und mit den Daten des Kontrollkollektivs verglichen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels t-Test und Chi-Quadrat-Test analysiert.

Resultate 66 (73 %) Pat. der Gruppe 1 und 79 (88 %) der Gruppe 2 erhielten das System aufgrund eines permanenten Vorhofflimmerns mit symptomatischer Bradykardie oder höhergradigem AV-Block, während bei den übrigen Patienten die Indikation aufgrund eines Sick-Sinus-Syndroms oder eines neu aufgetretenen Linksherzschrittmacherblocks mit AV-Block Grad I nach TAVI gestellt wurde. Die OP-Zeit war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (Gruppe 1: 35,6 ± 17,0 min., Gruppe 2: 39,0 ± 17,2 min., p = 0,193). Die Durchleuchtungsdauer war jedoch bei Implantation eines sondenlosen Systems in etwa doppelt so hoch wie bei einem konventionellen System (Gruppe 1: 7,2 ± 6,1 min., Gruppe 2: 3,1 ± 6,1 min., p < 0,00001). Die Reizschwelle bei Implantation betrug in Gruppe 1 0,52 ± 0,28 V und in Gruppe 2 0,77 ± 0,53 V. Im Verlauf blieben diese Werte im Wesentlichen unverändert ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Impedanz nahm in beiden Gruppen während der Nachsorge ab, ohne dass ein signifikanter Unterschied in diesem Trend zwischen beiden

Gruppen gezeigt werden konnte (Gruppe 1: 689 ± 181 Ω auf 589 ± 98 Ω nach 12 Monaten, Gruppe 2: 687 ± 257 Ω auf 551 ± 106 Ω; p = 0,968). Das Sensing zeigte jedoch in beiden Gruppen ein unterschiedliches Verhalten: Während es sich in Gruppe 1 verbesserte (10,6 ± 4,6 mV auf 15,8 ± 4,5 mV nach 12 Monaten), verschlechterte es sich in Gruppe 2 leicht (12,9 ± 16,4 mV auf 11,2 ± 4,9 mV nach 12 Monaten, p-Wert für unterschiedliche Entwicklung zwischen den Gruppen nach 12 Monaten = 0,019). Während des Beobachtungszeitraumes traten in Gruppe 1 zwei (Hämatom, Perikarderguss) und in Gruppe 2 vier Komplikationen auf (Sondenbruch, Hämatom, 2 Sondenrevisionen, p = 0,310).

Diskussion Im Vergleich zu einem konventionellen System erwies sich der sondenlose Schrittmacher als effektiv und sicher. Bei der Implantation zeigte sich in unserer Analyse eine längere Durchleuchtungsdauer, wobei allerdings der Abstand des Implanteurs zu der Strahlenquelle wesentlich größer ist als bei dem konventionellen Eingriff. Der größere Abstand zwischen Elektroden Spitze und Fixationsmechanismus beim sondenlosen Schrittmacher mit konsekutiv vitalerem Myokard am primären Stimulationsort könnte mit dafür verantwortlich sein, dass sich das Sensing im Gegensatz zu einem konventionellen System im Verlauf verbesserte.

Der EuroSCORE als Prädiktor für das Langzeit-Outcome nach interventioneller ungeschützter Hauptstammintervention – ein retrospektives Langzeit-Follow-up

H. Blessberger, P. Sihorsch, D. Hrnčić, S. Schwarz, J. Starnawski, A. Kypta, T. Lambert, A. Nahler, J. Kellermair, D. Kiblböck, M. Grund, C. Steinwender, J. Kammler
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Einleitung Der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ist ein Set von 18 ausgewählten klinischen und eingriffsspezifischen Risikofaktoren, das zur Abschätzung der 30-Tage-Mortalität nach herzchirurgischen Eingriffen entwickelt und validiert wurde. Obwohl der EuroSCORE primär nur die peri- und postoperative Mortalität einschätzt, besteht die Hypothese, dass eine gute Kurzzeitprognose – repräsentiert durch einen niedrigen EuroSCORE – auch mit einer geringeren Inzidenz an MACCE („major adverse cardiac and cerebrovascular events“) und Todesfällen in weiterer Folge verbunden sei. Wir evaluierten in unserer Kohorte an Patienten nach ungeschützter Hauptstammintervention, ob die Höhe des EuroSCOREs zum Zeitpunkt des Eingriffes mit der Inzidenz an MACCE und dem Überleben im weiteren Verlauf assoziiert war.

Methoden Es wurden Patienten aus dem UNPROLEMA- (UNPROtected LEft MAin disease-) Register für ungeschützte Hauptstamminterventionen des Kepler Universitätsklinikums Linz analysiert, die zwischen 11/2002 und 12/2013 eine ungeschützte Hauptstammintervention erhalten hatten. Die Nachverfolgung wurde mittels strukturierter Telefon-Interviews und Meldeamtanfragen sowie Durchsicht der jeweiligen Krankengeschichten durchgeführt. Der logistische EuroSCORE II wurde mit einem Online-Rechner ermittelt. Die Patienten wurden nach EuroSCORE-Terzilen in 3 Gruppen unterteilt. Die Gesamtmortalität und das Auftreten von MACCE (definiert als STEMI, NSTEMI, Zielgefäßrevaskularisation [interventionell oder mittels aortokoronarem Bypass], Insult/TIA oder Tod jedweder Genese) wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven analysiert. Ein Logrank-Test wurde zur Prüfung der statistischen Signifikanz durchgeführt. Schließlich wurden Cox Proportional Hazards- (CPH-) Modelle berechnet, in denen für potentielle Confounder wie u. a. Revaskularisationstechnik, Ausmaß der KHK und Stenosegrad adjustiert wurde.

Resultate Im genannten Zeitraum erhielten 253 Pat. eine ungeschützte Hauptstammintervention (Alter 71,0 ± 10,4 Jahre, 78 [30,8 %] weiblich, 58 [22,9 %] Diabetiker). Der EuroSCORE betrug im Mittel 3,3 ± 4,0 (Spannweite: 0,5–35,5). Die Patienten teilten sich auf die Terzile wie folgt auf: 1. Terzile (EuroSCORE 0– < 1,23) = 84 Pat., 2. Terzile (EuroSCORE 1,23– < 2,86) = 84 Pat., 3. Terzile (EuroSCORE > 2,86) = 85 Pat. Während einer medianen Follow-

up-Zeit von 4,2 Jahren (IQR: 2,0–7,0) unterschieden sich die Kaplan-Meier-Kurven für Tod jedweder Genese signifikant (Logrank $p < 0,00001$, HR 2,24 [95%-CI: 1,67–2,98] pro Anstieg um eine Terzile). In einem CPH-Modell mit Adjustierung für potentielle Confounder blieb diese Assoziation praktisch unverändert (HR 2,29, 95%-CI: 1,68–3,12, $p < 0,0001$). Von der Analyse der MACCE mussten 13 Pat. (5,1 %) ausgeschlossen werden, die am Leben waren, für die aber keine Follow-up-Daten erhebbbar waren. Auch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von MACCE unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen (Logrank $p = 0,002$, HR 1,50 [95%-CI: 1,19–1,89] pro Anstieg um eine Terzile). In einem CPH-Modell verblieb auch nach Adjustierung für potentielle Confounder ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestehen (HR 1,35, 95%-CI: 1,05–1,75, $p = 0,019$).

Diskussion Obwohl für diese Indikation noch nicht validiert, erwies sich der logistische EuroSCORE II in unserem Patientenkollektiv nach ungeschützter interventioneller Hauptstammrevaskularisation als robuster Prädiktor für Mortalität und MACCE im Langzeit-Follow-up.

Thrombektomie ohne Bridging-Lyse – Eine retrospektive Analyse aus dem Thrombektomie-Netzwerk Oberösterreich 2011–2014 bei Patienten mit Kontraindikation für i.v. tpa.

H. P. Haring

Neurologische Abteilung, Kepler Universitätsklinikum Linz

Hintergrund Stroke Mimics sind im Akutmanagement ischämischer Insulte von großer Bedeutung und bereiten im Einzelfall unter dem gebotenen Zeitdruck Schwierigkeiten in Bezug auf spezifische therapeutische Entscheidungen.

Ziele Beschreibung einer sehr selten berichteten Form eines Stroke Mimic nach zerebrovaskulärer Intervention.

Methoden Eine 74-jährige Patientin wird von einer radiologischen Abteilung eines externen Zentrums zur Thrombektomie zugewiesen. Zuvor wurde die vaskuläre Risikopatientin einem elektiven endovaskulären Eingriff unterzogen. Dabei sollte ein re-stenosierte Subclavia-Communis Interponat links aufgedehnt werden. Postinterventionell entwickelt die zuvor fokal neurologisch unauffällige Patientin ipsilateral zum Gefäßeingriff ein komplettes Mediasyndrom (globale Aphasie, Hemiplegie rechts, Kopf- und Blickdeviation nach links; NIHSS 19). Das sofort durchgeführte CCT zeigt weder eine Einblutung noch Ischämiefürhzeichen. In der Annahme einer interventionsbedingten arterio-arteriellen Embolie wird die Patientin in Absprache mit dem Neurologen des Thrombektomiezentrum übernommen und die Indikation zur sofortigen Bridging-Lyse gestellt. Ein im Zentrum nachgeschaltetes multimodales MRI zeigt überraschenderweise weder eine DWI/PWI-Läsion noch einen proximalen Gefäßverschluss, sodass auf eine Angiographie verzichtet wird. Vielmehr stellt sich eine ausgedehnte und streng auf die linke Hemisphäre begrenzte Signalalteration der gesamten Subarachnoidalräume sowie ein Ödem des darunterliegenden Parenchyms dar. Differentialdiagnostische Überlegungen wie Enzephalitis, PRES, reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom oder akonvulsiver Status epilepticus wurden mittels Zusatzdiagnostik (LP, EEG) in Kombination mit Klinik und MR-Muster ausgeschlossen. Ohne weitere Therapie bildet sich die Fokalneurologie innerhalb von etwas mehr als 24 Stunden *ad integrum* zurück. Parallel dazu konnte eine völlige Normalisierung der eingangs beobachteten MRI-Veränderungen beobachtet werden.

Schlussfolgerungen Die schwerwiegende, aber völlig transiente Fokalneurologie war rückblickend als Ausdruck einer toxischen Kontrastmittel-Wirkung im Zuge der Interventionsbehandlung zu interpretieren. Ähnliche KM-Enzephalopathien sind vereinzelt in der interventionellen kardiologischen, aber kaum in der zerebrovaskulären Literatur beschrieben. Die Kenntnis dieser Komplikation ist bei rasch zunehmender Interventionsfrequenz im zerebrovaskulären Bereich von erheblicher Relevanz. Rückblickend war die Indikation zur Bridging-Lyse falsch, blieb aber ohne negative Konsequenzen für die Patientin.

Ungeschützte Hauptstammintervention im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms – ein retrospektives Langzeit-Follow-up

D. Hrnčic, H. Blessberger, J. Kammler, S. Schwarz, J. Starnawski, A. Kypta, T. Lambert, A. Nahler, C. Reiter, J. Kellermair, M. Grund, D. Kiblböck, C. Steinwender

Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Einleitung Eine Hauptstammstenose ist noch immer ein Krankheitsbild, das den behandelnden Arzt vor große Herausforderungen stellt und seit Jahrzehnten eine Domäne der Herzchirurgie ist. Mittlerweile haben jedoch mehrere Studien gezeigt, dass eine interventionelle Sanierung von Hauptstammstenosen für ausgewählte Patienten sicher durchgeführt werden kann. Nichtsdestotrotz existieren für Hauptstammstenosen im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (ACS), welches *per se* eine Hochrisiko-Erkrankung repräsentiert, deutlich weniger Daten.

Methoden Es wurden Patienten aus dem UNPROLEMA (UNPROtected LEft Main revascularization-) Register für ungeschützte Hauptstamminterventionen des Kepler Universitätsklinikums analysiert, die sich zwischen 11/2002 und 12/2013 einer ungeschützten Hauptstammintervention unterzogen hatten. Im Rahmen des Registers wurde ein Follow-up der Patienten mittels Informationen aus Krankengeschichten sowie mit strukturierten Telefoninterviews und Meldeamtsanfragen durchgeführt. Die Patienten unterteilten wir in zwei Gruppen, eine ACS-Gruppe und eine Nicht-ACS-Gruppe. Die ACS-Gruppe bestand aus Patienten, bei denen die Hauptstammintervention im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms durchgeführt wurde und subsummierte die Untergruppen NSTEMI, STEMI und STEMI mit Schock. Die Nicht-ACS-Vergleichsgruppe bildeten Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit. Die Gesamtsterblichkeit und das Auftreten von MACCE („major adverse cardiac and cerebrovascular events“) wurden mittels Kaplan-Meier-Analysen evaluiert. Als MACCE wurden folgende Ereignisse klassifiziert: Myokardinfarkt, aortokoronare Bypassoperation, Re-Intervention im Zielgefäß, TIA/Insult und Tod jedweder Ursache.

Ergebnisse Von den 262 untersuchten Patienten waren 219 in der Nicht-ACS-Gruppe (83,6 %) und 43 in der ACS-Gruppe (16,4 %), davon 19 NSTEMI, 18 STEMI, 6 STEMI mit kardiogenem Schock.

In einer medianen Follow-up-Zeit von 4,1 Jahren (Interquartilenbreite: 2,0–7,0, Spannweite: 0–12) konnte in der Kaplan-Meier-Analyse für Tod jedweder Genese kein Unterschied festgestellt werden ($p = 0,523$).

Von der Analyse der MACCE mussten 13 Patienten (5,0 %) ausgeschlossen werden, die am Leben waren, für die aber keine Follow-up-Daten erhebbbar waren. Von den verbliebenen 249 Patienten betrug die mediane Follow-up-Dauer 2,8 Jahre (IQR 1,1–5,5 Jahre). In der Kaplan-Meier-Analyse ($p = 0,908$) und im Cox proportional hazards-Modell konnte, nach Adjustierung für potentielle Confounder wie das Ausmaß der koronaren Herzkrankheit, Ein/Zwei-Stent-Strategie, Geschlecht, Kreatinin, Alter, Hypercholesterinämie, AHT, PAVK, Diabetes, EF, kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (HR 1,24, 95%-CI: 0,72–2,12, $p = 0,434$).

Interpretation Ein ACS zum Zeitpunkt der Hauptstammintervention war in unserer Kohorte nicht mit einem statistisch signifikant schlechteren Langzeit-Outcome assoziiert. Ursache dafür könnte die ältere Patientenpopulation sein, die aufgrund der Multimorbidität mit einer hohen Hintergrundmortalität und -morbidity assoziiert ist. Ebenso ist die Fallzahl limitiert. Andererseits zeigte sich in dieser retrospektiven Analyse, dass auch bei akutem Setting, wo möglicherweise die Zeit für eine chirurgische Revaskularisation zu lange und das perioperative Risiko deutlich höher ist, eine ungeschützte Hauptstammintervention eine mögliche Therapieoption darstellt.

Fallbericht: Hochgradige Mitralstenose nach transkatheterem Aortenklappenersatz

D. Hrnčic, H. Blessberger, M. Grund, C. Steinwender, T. Lambert

Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Eine 86-jährige Patientin wird aufgrund einer hochgradigen Aortenklappenstenose, mit zunehmender belastungsabhängiger Dyspnoe und Schwindelsymptomatik, von einem auswärtigen Krankenhaus zur weiteren Abklärung an unsere Abteilung transferiert. Echokardiographisch zeigte sich eine hämodynamisch wirksame Aortenklappenstenose mit einem Stenosegradienten von 88/53 mmHg, einer Maximalgeschwindigkeit von 4,7 m/s und einer Klappenöffnungsfläche von 0,7 cm². Koronarangiographisch konnte eine relevante koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden.

Bei geeigneter peripherer Gefäßsituation wurde die Patientin einem Transkatheter-Aortenklappenersatz über einen transfemorale Zugang zugeführt.

Nach vorangegangener Valvuloplastie der hochgradig verkalkten Aortenklappe erfolgte die Implantation einer 25 mm Portico, St. Jude Medical-Aortenklappe. Unglücklicherweise verhakte sich beim Freilassen der Klappe der Verankerungsmechanismus, sodass der Entladevorgang gestört wurde und die Klappe etwas zu tief positioniert wurde. Es konnte zwar kein relevanter Gradient über der Aortenklappe mehr nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich eine nicht unbeträchtliche Aortenklappeninsuffizienz. Daraufhin wurde versucht, mit einem Snare die Klappe höher zu ziehen und mit einem Ballon nachzudilatieren. Durch diese Manöver gelang es, die Insuffizienz angiographisch auf I°–II° zu reduzieren. Die Patientin wurde postinterventionell bei kardiorespiratorischer Stabilität auf die Intensivstation verlegt.

Echokardiographisch zeigte sich der Aortenklappenersatz in den linken Ventrikel reichend mit einer Bedrängung des anterioren Mitralklappensegels und daraus resultierender höhergradiger Mitralklappenstenose (mittlerer Gradient 10 mmHg). In der Verlaufsechokardiographie nahmen der Stenosegradient (mittlerer Gradient 15 mmHg) und der Druck im kleinen Kreislauf (90 mmHg) weiter zu.

Aufgrund anhaltender Dyspnoesymptomatik und einer kardialen Dekompensation wurde schließlich die Indikation zur operativen Revision gestellt. Die Klappenprothese konnte entfernt und eine biologische Aortenklappenprothese implantiert werden. Postoperativ erholte sich die Patientin rasch und konnte am 15. postoperativen Tag nach Hause entlassen werden. Ein Anschlussheilverfahren wurde vereinbart.

Diskussion In diesem Fall wurde der Entladungsvorgang der Klappe, durch ein Verhaken des Verankerungsmechanismus, so gestört, dass die Klappe letztlich durch einen Korrekturversuch zu tief implantiert wurde. In weiterer Folge dürfte es zu einer weiteren Migrationsbewegung der Klappe Richtung Ventrikel gekommen sein. Die initial zu tiefe Implantation ist ein offensichtlicher Risikofaktor für weitere Migration der Klappe in Richtung linksventrikulärem Ausflusstrakt. Begünstigt wird dies durch die große retrograde Krafteinwirkung auf die implantierte Klappe während der Diastole, die 10x höher ist als die antegrade in der Systole.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bessere Entladungsmechanismen für transfemorale Aortenklappenprothesen notwendig sind, um die prozedurale Sicherheit weiter zu verbessern und möglicherweise eine Indikationserweiterung des Transkatheter-Aortenklappenersatzes auf Niedrig-Risiko-Patienten zu erreichen.

Quantification of aortic regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging: the role of diastolic flow in the descending aorta

A. A. Kammerlander, M. Wiesinger, F. Duca, S. Aschauer, C. Zotter-Tufaro, M. L. Schwaiger, R. Badre-Eslam, B. A. Marzluft, P. E. Bartko, D. Bonderman, J. Mascherbauer
Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Background Echocardiography is the standard method for quantification of aortic regurgitation (AR). However, accurate estimation of AR severity by echo may be challenging due to inherent limitations of applied methods. Cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) has recently been advertised as an accurate method for AR quantification, irrespective of acoustic windows.

The present prospective study sought to evaluate the usefulness of CMR for the quantification of AR.

Methods and Results 228 consecutive patients (33% female, 57 ± 18 years) with varying degrees of AR by echocardiography (90 mild, 57 moderate, and 42 severe, 39 with inconclusive echocardiographic results – “moderate to severe” AR) were invited to undergo CMR within 4 weeks. CMR consisted of standard protocols including phase-contrast velocity-encoded imaging for regurgitant fraction (RegF) at the sinutubular junction and assessment of holodiastolic retrograde flow (HRF) in the descending aorta.

Severe AR was defined as the presence of HRF in the descending aorta by CMR.

Left ventricular (LV) end-diastolic volumes (EDV) by CMR significantly increased with increasing AR severity by echo (LVEDV: mild: 151 ± 60 ml, moderate: 184 ± 71 ml, “moderate to severe”: 210 ± 93 ml, severe: 238 ± 68 ml; p < 0.001), as did RegF at the sinutubular junction (mild: 7 ± 14%, moderate: 13 ± 14%, “moderate to severe”: 22 ± 17%, severe: 35 ± 15%; p < 0.001).

Among the 186 patients with non-severe AR by echo, 10% had HRF by CMR, indicating severe AR.

Among the 42 patients with severe AR by echo, 38% did not show HRF by CMR, suggesting overestimation of AR severity in these patients.

In patients with inconclusive echo results, 44% had HRF in the descending aorta, indicative for severe AR.

Presence of HRF by CMR was associated with significantly higher RegF at the sinutubular junction (9 ± 12% versus 38 ± 18%, p < 0.001) and more dilated LVs (165 ± 61 ml vs 250 ± 85 ml; p < 0.001).

Conclusion Quantification of AR by CMR is feasible and highly reproducible. HRF in the descending aorta by CMR is an easily measurable marker that is very helpful for the distinction between severe and non-severe AR, especially when echocardiographic results are inconclusive.

This study received support from the Medical Scientific Fund of the Mayor of the City of Vienna.

Acute myocarditis is accompanied by a reversible impaired coronary flow reserve

J. Kellermair, D. Kiblböck, C. Reiter, T. Lamber, J. Kammler, C. Steinwender
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Introduction In the present study we aimed to evaluate echocardiographical coronary flow reserve (CFR) in patients with acute myocarditis which has not been described in literature before. CFR is a non-invasive technique to evaluate the functionality of cardiac microvasculature and is defined as the ratio between coronary blood flow corresponding to flow autoregulation plateau at rest and after maximal vasodilatation with adenosine. We assumed that CFR is reduced in the setting of acute myocarditis due to an inflammation-induced endothelial dysfunction and will return to normal values after complete myocardial recovery.

Methods Patients with confirmed diagnosis of acute myocarditis by cardiac magnetic resonance imaging (CMR) were enrolled after exclusion of significant coronary artery disease via invasive coronary angiography or computed tomography coronary angiography. CFR was echocardiographically assessed by color-doppler guided PW doppler of the mid to distal segment of the left anterior descending artery. Peak diastolic flow velocity at rest (PDV1) and after 90 seconds of adenosine infusion (140 mg/kg/min; PDV2) was measured. After 3 months CFR (defined as PDV2/PDV1) was re-evaluated.

Results Patients (n = 7) with acute myocarditis had a mean age of 31 ± 18 years and presented with elevated baseline levels of troponin T (TnT) levels of 0.42 ± 0.3 ng/mL (normal: < 0.014 ng/mL), creatine-kinase (CK) of 254 ± 112 U/L (normal: < 190 U/L), proBNP levels of 620 ± 469 pg/mL (normal: < 70 pg/mL) and c-reactive protein (CRP) levels of 5.4 ± 3.4 mg/dL (normal: < 0.5 mg/dL). All patients showed typical T2-weighted oedema and late enhancement on CMR with a systolic ejection fraction ranging from 44% to 65%. Echocardiographical baseline PDV1 at rest showed a mean velocity of 54 ± 12 cm/s and a mean baseline PDV2 of 75 ± 28 cm/sec after adenosine infusion.

At follow up after 3 months, all patients showed normal levels of TnT, CK, proBNP and CRP indicating complete disease recovery. Follow-up PDV1 at rest showed a mean velocity of 53 ± 8 cm/s while follow-up PDV2 showed markedly higher mean velocities of 107 ± 21 cm/s. CFR (PDV2/PDV1; normal: ≥ 2.0) revealed a decreased mean ratio at baseline (1.3 ± 0.5) and a normal mean ratio at follow up (2.1 ± 0.1) ($p = 0.0013$).

Conclusion Patients with acute myocarditis showed a reversible CFR impairment suggesting reversible dysfunction of the cardiac microvasculature.

Prevalence of aquired von Willebrand Syndrome type II in low-flow, low gradient aortic stenosis

J. Kellermair, H. Ott, J. Tomasits, J. Kammler, C. Reiter, S. Schwarz, A. Nahler, D. Hrnčić, C. Steinwender

Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Background Aquired von Willebrand Syndrome (AvWS) type II has been associated with classic severe aortic stenosis (AS) with a prevalence up to 80%. In these patients the indicative loss of von Willebrand Factor (vWF) high molecular weight (HMW) multimers results from high shear forces at the site of the stenosed aortic valve. However, there is a lack of data concerning the prevalence of AvWS type II in patients with low-flow, low-gradient (LF/LG) AS, an entity that comprises both a reduced systolic ejection fraction and a stenosed aortic valve. In patients the LF/LG AS the perivalvular shear forces are significantly reduced compared to classic severe AS, thus, we expected a lower prevalence.

Methods Consecutive patients with classic severe AS (defined as a peak aortic jet velocity ≥ 4 m/s, a mean transvalvular pressure gradient ≥ 40 mmHg and an AVA < 1 cm²) and with LF/LG AS (defined as a peak aortic jet velocity < 4 m/s, a mean transvalvular pressure gradient < 40 mmHg, an AVA < 1 cm² and a stroke volume index (SVi) of < 35 ml/m² in the presence of LVEF $< 50\%$) were prospectively recruited and blood was drawn for vWF multimer analysis.

Results Patients with classic severe AS ($n = 31$) had an abnormal vWF multimer band pattern in 20 out of 31 cases (64.5%) while patients with LF/LG AS ($n = 30$) showed a vWF HMW multimer deficiency in 8 out of 30 cases (26.6%) ($p = 0.046$). The mean stenosis-induced shear stress was calculated 107.4 ± 12.0 dyn/cm² for classic severe AS and 65.8 ± 17.0 dyn/cm² for LF/LG AS ($p < 0.001$).

Conclusion AvWS type II is significantly more common in classic severe AS compared to LF/LG AS which supports the mechanistic concept of shear-stress-induced vWF HMW multimer degradation.

Artefacts in 1.5 Tesla and 3 Tesla cardiac magnetic resonance imaging in patients with leadless cardiac pacemakers

D. Kiblböck, C. Reiter, J. Kammler, P. Schmitt, T. Lambert, J. Kellermair, H. Blessberger, K. Salehi, S. Schwarz, A. Nahler, T. Lukas, F. Fellner, A. Kypka, C. Steinwender

¹Department of Cardiology and Medical Intensive Care, Kepler University Hospital; ²Department of Radiology, Kepler University Hospital Linz; ³Department of Cardiology, Paracelsus University Hospital Salzburg

Introduction There is only limited data on patients with leadless cardiac pacemakers (LCP) undergoing magnetic resonance imaging (MRI). The aim of this prospective, single-center study was to evaluate artefacts on cardiac magnetic resonance (CMR) images in patients with LCPs.

Methods Fifteen patients with Micra® LCPs, which were implanted at least six weeks prior to CMR scan, were enrolled and randomized in a 1:1 ratio to either 1.5 Tesla or 3 Tesla CMR imaging. Artefacts were categorized into grade 1 (excellent image quality), grade 2 (good), grade 3 (poor) and grade 4 (non-diagnostic) for each myocardial segment. One patient was excluded because of an incomplete CMR investigation due to claustrophobia.

Results LCPs caused an arc-shaped artefact (1.14 ± 0.23 cm²) at the apex of the right ventricle (RV). Out of 224 analyzed myocardial

segments of the left ventricle (LV) 158 (70.5%) were affected by grade 1, 27 (12.1%) by grade 2, 17 (7.6%) by grade 3 and 22 (9.8%) by grade 4 artefacts. The artefact burden ratio per patient of affected myocardial segments by grade 3 and 4 artefacts was significantly higher in the 3 Tesla group (3 Tesla vs 1.5 Tesla: 3.7 ± 1.6 vs 1.9 ± 1.4 myocardial segments, $p = 0.03$). A high artefact burden was particularly observed in the mid anteroseptal, inferoseptal and apical septal myocardial segments of the LV and in the mid and apical segments of the RV. Quantification of LV function and assessment of valves was feasible in all patients. We did not observe any clinical or device-related adverse events.

Conclusion CMR imaging in patients with LCPs is safe and feasible with excellent to good image quality in the majority of myocardial segments of the LV. The artefact burden is comparable small allowing an accurate evaluation of LV function, cardiac structures and valves. Artefacts on CMR images may be reduced by the use of 1.5 Tesla MRI scanners.

Effects of Pulmonary Rehabilitation – a first-year experience and evaluation of important outcome parameters

D. Lang, C. Gatterer, W. Purkarthofer, B. Lamprecht

¹Department of Pulmonary Medicine, Kepler University Clinic, Linz; ²Rehabilitation Clinic Enns

Introduction Supported by a growing body of evidence, pulmonary rehabilitation (PR) has emerged as an integral part not only in the management of COPD, but also in various other chronic pulmonary conditions. We report on the evaluation of PR outcome parameters collected in the first year after the establishment of “Rehaklinik Enns”, a pulmonary rehabilitation center in close cooperation with a tertiary care university hospital.

Methods Patients attended an individually tailored three-week inpatient pulmonary rehabilitation program according to the 2013 ATS/ERS guidelines between June 2015 and June 2016. Spirometry including body plethysmography, a 6-minute walk test (6MWT) and a COPD assessment test (CAT) were performed at the beginning and the end of the program. Changes in the examined parameters were then compared to the validated minimal clinically important difference (MCID) reported in literature.

Results Data was available in a total of 637 patients (mean age 61y, 40.4% female). The most frequent diagnosis was COPD (64.8%), followed by asthma (13.5%), lung cancer (6.4%) and pulmonary embolism (2.7%). An increase in 6MWT above the MCID of 30 meters was observed in 54.9% of all patients. Greater benefits were especially seen in younger patients (< 40 to 60y) and in more severe COPD (grade II–IV), while patients > 70 y and with COPD I had an under-average effect. A reduction in CAT score greater than the MCID of 2 points was evident in 77.2% of all patients, a result below the average was seen among patients < 40 y. There were no differences for sex or smoking status concerning 6MWT or CAT changes. Despite considerably lower numbers, also patients with a diagnosis of asthma, ILD, pulmonary embolism or lung cancer seemed to benefit from PR to a similar extent compared to COPD.

Conclusions PR has clearly shown positive effects across all pulmonary disease entities, largely regardless of sex, age and disease severity.

Feasibility of HV-interval measurements with a mobile EP Lab during TAVI procedures in the Cath lab

A. Nahler, T. Lambert, C. Reiter, J. Kellermair, M. Grund, H. Blessberger, J. Kammler, D. Hrnčić, M. Patrasso, C. Steinwender

¹Department of Cardiology, Kepler University Hospital Linz; ²Paracelsus Medical University Salzburg

Background Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has rapidly become a promising treatment option for selected patients with severe aortic valve stenosis. However, despite improvements in valve-design, the rate of permanent pacemaker implantation after TAVI is high due to conduction disturbances caused by the pros-

thetic valve. It was the target of this study to establish and assess the feasibility of intra-procedural real-time HV-interval monitoring during TAVI procedures.

Methods We systematically investigated the feasibility of intra-procedural real-time HV-intervals measurements by the use of a customized mobile EP system (St. Jude Medical, WorkMate Claris 56 channel system w/EP-4 Stimulator) during TAVI procedures. Therefore, the EPS was positioned in the Cath lab during TAVI procedures. Via an additional venous puncture, a non-steerable HIS catheter (St. Jude Medical) was positioned in typical position and a real-time HV-interval was monitored during the entire TAVI procedure. Procedure time, quality of HIS- and V-potentials and complications were recorded in each patient.

Results From January 1st, 2017 until March 1st, 2017 we performed HV-interval-measurements during 11 TAVI procedures (7 women, 4 men) with a mean age of 81.4 ± 5.0 years. A usable HIS-signal could be obtained in all patients with the need for 1.4 ± 0.8 repositionings of the HIS catheter. No HIS catheter-related complications occurred.

Mean procedure time (balloon insertion – vascular closure) was 24.7 ± 3.8 min with the mean HV-interval significantly increasing from 52.6 ± 8.7 ms before to 79.4 ± 18.7 ms after TAVI, respectively ($p < 0.05$).

Conclusions Real-time HV-interval measurements during TAVI procedures with a portable EP Lab are feasible and safe. The acquired data can help to elucidate the pattern of HV-prolongations leading to pacemaker-implantations after TAVI.

The use of the wearable cardioverter defibrillator in Austria. Results of the Austrian Lifevest Registry

T. Odeneg¹, C. Ebner², D. Mörtl³, H. Keller⁴, A. Dirninger⁵, G. Stix⁶, B. Föger⁷, G. Grimm⁸, C. Steinwender⁹, F. Gebetsberger¹⁰, M. Stühlinger¹¹, C. Haider¹, M. Manninger¹, D. Scherr¹ on behalf of the Austrian WCD Study Group
¹Medical University of Graz; ²Elisabethinen Hospital Linz; ³University Hospital St. Pölten; ⁴Rudolfstiftung Vienna; ⁵Hospital Hochsteiermark; ⁶Medical University of Vienna; ⁷Hospital Bregenz; ⁸Hospital Klagenfurt; ⁹Medical University of Linz; ¹⁰Hospital Steyr; ¹¹University Hospital Innsbruck

Introduction The wearable cardioverter-defibrillator (WCD; LifeVest[®]) is a treatment option for patients at high risk for ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF), either in whom this risk may be temporarily or in whom an implantable cardioverter defibrillator (ICD) implantation is currently not possible.

Methods Retrospective registry of patients in Austria who received a WCD 2010–2016.

Results 720 Austrian patients in 56 centers (59 ± 15 years; 22% female) received a WCD. Main indications were: Newly diagnosed severe cardiomyopathy (20%), recent myocardial infarction (18%), delayed ICD implantation (13%), ischemic cardiomyopathy with recent PCI (11%), acute myocarditis (12%), ICD-associated infection (10%). Left ventricular ejection fraction was $32 \pm 15\%$, median CHA₂DS₂-VASc-Score 3 (2–5). 46% of patients had VT/VF before the WCD period. The median WCD duration was 55 (1–436) days. There was no difference in WCD compliance between patients wearing the WCD < 60 days vs. > 60 days (23 [3–24] h/day vs 22 [1–24] h/day; n. s.). 25 patients (3.5%) received adequate WCD shocks for VT/VF, terminating the arrhythmia. Four inadequate shocks in 3 patients (0.4%) occurred. Only 51% of all 720 patients required ICD implantation after the WCD period. Of the 85 patients with myocarditis, only 11 patients (19%) required an ICD.

Conclusion The WCD is an effective treatment option in patients at high risk for VT/VF and/or mandated waiting period for ICD implantation. Only 51% of patients require an ICD after the WCD period.

Resilient Context-Aware Medical Device Security

J. Sametinger¹, C. Steinwender²

¹Department of Information Systems, Johannes Kepler University; ²Department of Cardiology, Kepler University Hospital Linz

Medical devices have become indispensable for millions of patients worldwide. They increasingly depend on software and interoperate

with other devices wirelessly and through the Internet. The sensitive nature of health information, the increasing interoperability of medical devices, and the fact that human well-being and life are at stake, puts medical device security at the forefront in healthcare technology. We will show how we can resiliently secure medical devices by varying sensitivity, impact, exposure and authentication depending on the devices' security context. We will demonstrate this new context-aware mechanism on cardiac pacemakers.

Security experts have demonstrated successful hacking of medical devices on several occasions. FDA's safety division has issued a warning to device makers and healthcare providers to put safe-guards in place to prevent cyber-attacks. The Internet of Things will provide potential applications but also challenges in the privacy and security domain. We cannot build systems that are free from vulnerabilities and, thus, cannot be penetrated or attacked. Resilient health care has been defined as "the ability of the health care system to adjust its functioning prior to, during, or following changes and disturbances, so that it can sustain required performance under both expected and unexpected conditions". It inspired us to introduce resilience to medical device security.

Patients and healthcare providers are not IT experts and are at the mercy of the devices' manufacturers who only now are beginning to take security seriously. In contrast to regular IT systems, we cannot update many medical devices' vulnerabilities. Researchers have proposed various authentication mechanisms to prevent unauthorized access, e.g. but the main problem persists, i.e., we have no scope of action for countermeasures to vulnerabilities. We will suggest a new approach for resilient medical device security based on sensitivity, impact, exposure and authentication. We argue that if it is not an option to update software in order to eliminate vulnerabilities, we alternatively can adjust sensitivity, impact and exposure. Additionally, we can enforce stricter authentication measures in order to reduce security risks. We will also introduce and consider the security context, i.e., threat scenarios that exist at a given time for specific devices.

Indications for and outcome with the left atrial appendage occluder – a single center experience

R. Sieghartseitzner, G. Toth-Gayor, D. Zweiker, M. Manninger-Wünscher, T. Odeneg, B. Mastnak, K. Ablasser, G. Stoschitzky, R. Maier, O. Luha, H. Brussee, J. Ebner, D. Scherr

Division of Cardiology, Department of Medicine, Medical University of Graz

Introduction According to recent ECS guidelines, left atrial appendage closure (LAAC) is an established treatment option for patients with atrial fibrillation and either contraindication to anticoagulation (OAC), increased bleeding risk, ischemic stroke despite anticoagulation or non-compliance with anticoagulation. However, individual indications can be complex decisions and therefore heterogeneous. Similarly there is only limited evidence for post-procedural management, which often needs to be individualized, as well.

Methods To describe and assess indications, post-procedural management strategies, and short- and long-term outcomes in a tertiary center (2012–2017).

Results 37 patients (43% females) with a median age of 75 (54–85) years underwent LAAC procedure during the investigated period. The CHA₂DS₂-VASc and HASBLED Score were 5 (1–8) and 4 (2–6). As for the indication 28 (76%) had a major bleeding under OAC, 2 (5%) had thromboembolic event despite of OAC, 7 (19%) had relative or absolute contraindication for OAC. The major bleedings can be divided in subgroups: 54% intracranial, 16% GI-bleeding, 3% relapsing epistaxis and 3% were not described.

The procedure was successfully performed in 36 (97%) patients (28 [76%] with Watchman [Boston Scientific] and 8 [21%] with Amplatzer device [St. Jude Medical/Abbott]). In one case the procedure was aborted due to geometrical mismatch: LAA was too small for occlusion. This results in a success rate of 97%. The occlusion was performed under TEE guidance. Periprocedural pericardial effusion was observed in 4 cases (11%), one patient required intervention due to progressive hemodynamic compromise. Procedural duration was 62 ± 20 minutes. Radiation exposure was 366 (157–3042) mGy*dm² expressed in Dose Area Product with a fluoroscopy time of 13 (8–

45) minutes. Hospitalization duration was 3 days (range 2–19). Perfect occlusion was achieved in 26 cases (70%). Minimal residual flow (< 5 mm) was observed in 11 cases (30%). There was no case with significant residual flow.

The follow-up duration was 118 days (range 0–1017) and cumulative 20 patient-years. There was no consistent anticoagulation regime: 16 (43%) patients were discharged under DAPT, 11 patients (30%) under LWMH, 4 (11%) patients under SAPT and 2 (5%) patients under NOAC. During follow up, one patient experienced an embolic stroke 261 days after the procedure under Clopidogrel. The source of the stroke could not be found. During the follow-up no device dislocation or device related thrombus could be detected by echocardiographic controls.

Conclusion These data demonstrate that left atrial appendage occlusion is a safe and effective treatment option in specific patients with atrial fibrillation (i.e. after major bleeding under (N)OAC).

Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients with A Low Left Main Coronary Artery

G. Tiefenthaler, E. Lassnig, M. Porodko, R. K. Binder
Department of Cardiology, University Teaching Hospital Klinikum Wels-Grieskirchen

Background The combination of a low left main coronary artery (LMCA) ostium and a large calcified native aortic valve leaflet can lead to blood flow obstruction to the left coronary artery during transcatheter aortic valve implantation (TAVI).

Therefore an aortic-annulus-LMCA distance < 10 mm is considered a contraindication for TAVI.

Cases We report 2 patients with a low LMCA in whom TAVI was successfully performed considering the specific anatomy of the aortic root:

1. An 82-year-old patient was admitted to the hospital with recurrent cardiac decompensation due to severe aortic stenosis. Angiography showed minimal coronary sclerosis. Due to various comorbidities the patient was considered unsuitable for conventional cardiac surgery. A planning computed tomography (CT) for TAVI demonstrated a very low LMCA ostium (6,6 mm from the aortic annulus plane).

Considering the anatomic risk constellation, we decided to first position an angioplasty balloon in the peripheral left coronary artery as a precaution against coronary obstruction, which was followed by TAVI with an Edwards SAPIEN-3 23mm valve without any paravalvular leak and no coronary obstruction due to a wide aortic sinus of Valsalva (25.4 mm).

2. An 81-year-old patient with known symptomatic, calcified aortic stenosis with a mean transvalvular gradient of 45 mmHg was ad-

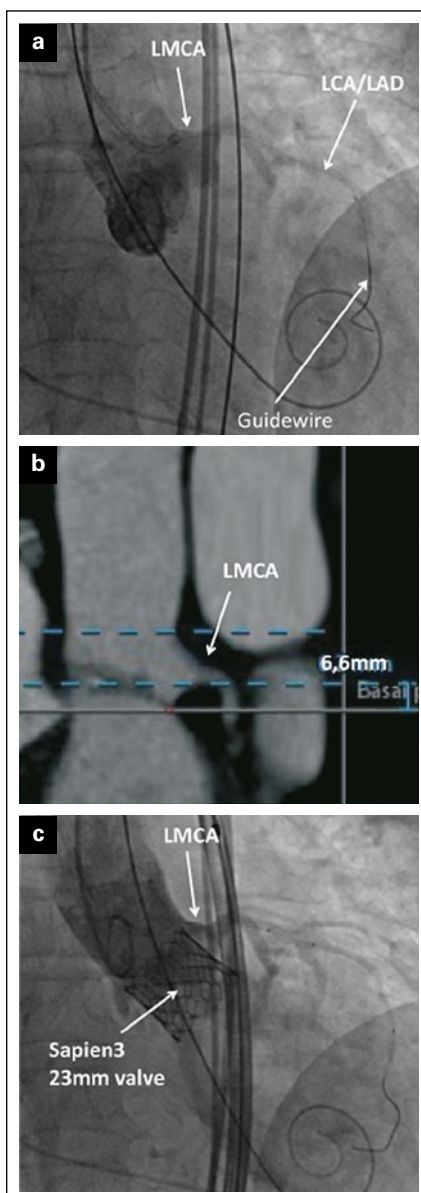


Figure 1. Tiefenthaler G, et al. (a): Guidewire protected LCA pre-valve implantation; (b): Planning CT-LMCA; (c): Post-valve implantation with a good left coronary perfusion.

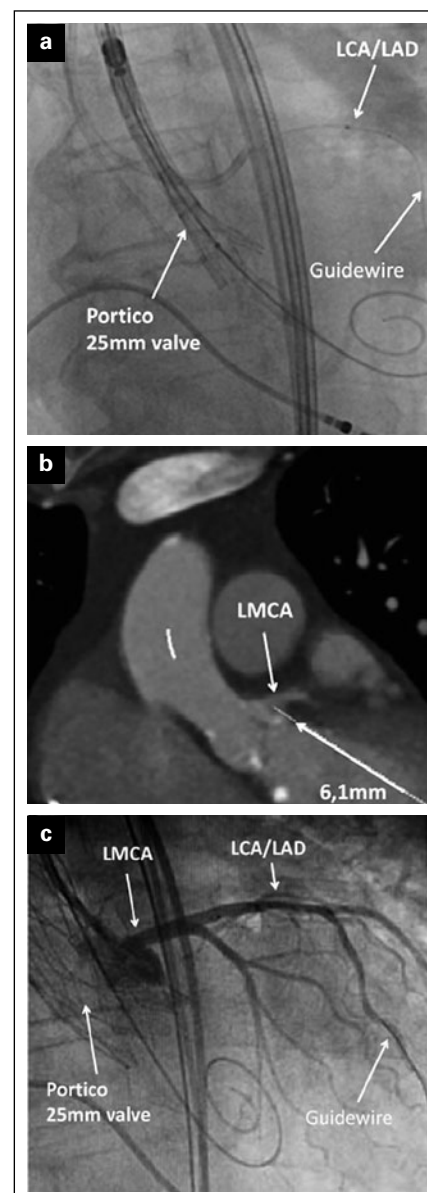


Figure 2. Tiefenthaler G, et al. (a): Guidewire protected LCA during valve implantation; (b): Planning CT-LMCA; (c): Post-valve implantation angiogram shows open LCA.

mitted for valve-intervention. Coronary angiography revealed only mild coronary sclerosis. The CT for TAVI-evaluation demonstrated a low LMCA (6,1mm) and additionally a relatively low sinu-tubular junction height (17.1 mm). Considering the risk for coronary obstruction, the left coronary artery was first protected by a guidewire and balloon, followed by successful implantation of a St. Jude Medical PORTICO 25 mm valve without coronary obstruction and a good post-interventional result.

Conclusion These two cases demonstrate that TAVI can be successfully performed despite a “low-left-main” by appreciating the individual anatomy including the sinu-tubular junction height and the width of the sinus of Valsalva. Precautional Guidewire and angioplasty-balloon protection for the left coronary artery may be considered.

Autorenverzeichnis (nur Erstautoren)

B		K		S	
Blessberger H.	293	Kammerlander A. A.	295	Sametinger J.	297
D		Kellermair J.	295, 296	Sieghartseiner R.	297
Doppler C.	292	Kiblböck D.	296	T	
G		L		Tiefenthaller G.	298
Gmeiner M.	292	Lang D.	296		
H		N			
Haring H. P.	294	Nahler A.	296		
Heitz J.	292	O			
Hrcic D.	294	Odeneg T.	297		

Antworten zu den Fragen auf Seite 278

Antwort zu Frage 1: Die subjektive Sicht und das individuelle Selbsterleben von Patienten, die sich im Zuge einer Herzinsuffizienz oft massiv ändern, bleiben unberücksichtigt. Dies in die Praxis übertragen kann dazu führen, dass sich Betroffene unverstanden fühlen, dass psychopathologische Entwicklungen, die sich nachteilig auf die Herzinsuffizienz auswirken können, übersehen werden und dass Therapie sogar in Widerspruch mit den persönlichen, noch verbleibenden Lebensperspektiven treten kann.

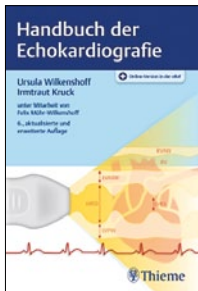
Antwort zu Frage 2: Abschätzungsdaten sind global weit gestreut. Weltweit vermutet man 20 Millionen Menschen, die davon betroffen sind. In Österreich können wir, wenn Dunkelziffern mit berücksichtigt werden, von bis zu 300.000 Personen ausgehen.

Antwort zu Frage 3: Wir nehmen heute komplexe bio-psycho-soziale Regelkreise an. So ruft Herzinsuffizienz oft Depressionen, Angststörungen sowie kognitive beziehungsweise persönlichkeitspezifische Veränderungen hervor. Andererseits wird Herzinsuffizienz von ungünstigem Lebensstil, von psychischen Belastungen und von verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen wie etwa der Schizophrenie nachteilig beeinflusst.

Antwort zu Frage 4: Prävention und Therapie begleitende Maßnahmen haben vielfach mit einem Stützen der Persönlichkeit im gewohnten sozialen Umfeld, Modifikation von Lebensstil, empathischem Verstehen unter Betroffenen, regelmäßiger physischer Aktivität, Akzeptanz von Medikations-Compliance und Verwirklichung der verbleibenden Lebensperspektiven zu tun. Das aber sind nicht primär klinische Aufgaben und müssen daher von komplementären Strukturen wie sie Selbsthilfegruppen darstellen, übernommen werden.

Buchbesprechung

■ Handbuch der Echokardiografie



U. Wilkenshoff, I. Kruck. 6. aktualisierte und erweiterte Auflage 2017, Thieme Verlag. 186 Abb., 296 Seiten. ISBN 978-3-1313-8016-6. Preis EUR [D] 69,99 / EUR [A] 72,00

Das *Handbuch der Echokardiografie* von Ursula Wilkenshoff und Irmtraut Kruck ist als kurz gefasstes Nachschlagewerk gedacht und richtet sich an Un-

tersucher, welche bereits entsprechende Grundkenntnisse in der Echo- und Dopplerechokardiografie besitzen. Auf eine längere Erklärung der Zusammenhänge wurde zugunsten der Übersichtlichkeit bewusst verzichtet.

Das Buch präsentiert sich im handlichen Format, sodass sich im Praxisbetrieb (Untersuchung, Befundung) schnell entsprechende Fakten nachschlagen lassen. Es ist durchwegs im tabellarischen, aufzählenden Stil gehalten, womit sich rasch ein Überblick über die verschiedenen diagnostischen Schritte gewinnen lässt, bzw. sich Fragen gezielt beantworten lassen.

Der vordere, allgemeine Teil beginnt mit anschaulichen Abbildungen zu Messkonventionen des 2D-Echos und gibt im Anschluss einen Überblick über diverse weitere Anwendungen und Techniken, wie 3D-Echokardiografie, Speckle Tracking Imaging, Stressechokardiografie und transösophageales Echo.

Im Hauptteil des Buches wird die echokardiografische Diagnostik bei diversen kardiologischen Krankheitsbildern behandelt. Neben den zahlreichen Abbildungen sollen farblich hervorgehobene Fact-Sheets das Wesentliche rasch begreifbar machen. Zudem liefert das Handbuch zahlreiche kompakte Tabellen mit Referenzwerten. So werden beispielsweise im Kapitel *Herzklappenersatz* Normalwerte zur dopplerso-

nografischen Verlaufsuntersuchung nach TAVI in Abhängigkeit von verwendeter Klappe und Größe dargestellt. Darüber hinaus finden sich auch klinische Hilfestellungen für das Patientenmanagement, wie etwa Tabellen mit Kriterien zur OP-Indikation bei Klappenvitien (anhand der AHA/ACC Guidelines 2014).

Eine der großen Stärken des Handbuches sind die zahlreichen Grafiken und Abbildungen (v. a. Skizzen von 2D Echobildern und Dopplerflusskurven), die meist ohne ergänzende Bildbeschreibung selbsterklärend sind.

Im Anhang finden sich Tabellen mit Normalwerten und Formeln gemäß der aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften mit Angabe des entsprechenden Zitats.

Bei der beschriebenen Fülle an Details und Informationen ist nicht ausreichend Platz, um auf Hintergründe und Zusammenhänge einzugehen. Der kurz gefasste Textkorpus ist daher ohne Vorwissen nicht immer verständlich. Vielerorts sind die Abbildungen und Tabellen aufschlussreicher. Es muss betont werden, dass es sich beim „Handbuch Echokardiografie“ sicherlich um kein Lehrbuch, sondern einen Begleiter für den klinischen Alltag handelt. Diese Aufgabe wird sehr gut erfüllt.

Fazit: Komprimierte Zusammenfassung. Brauchbarer Begleiter für den Alltag. Kann ein Lehrbuch aber nicht vollständig ersetzen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Bernhard Jäger

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie

Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37–39

E-Mail: bernhard.jaeger@wienkav.at

Kongressbericht: Thromboseforum Wien 2017*

S. Eichinger, P. A. Kyrle

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien

■ Einleitung

Bereits zum 2. Mal fand heuer das „Thromboseforum“ unter der wissenschaftlichen Leitung von **Univ.-Prof. Dr. Paul A. Kyrle** und **Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger** in Wien statt. Es handelt sich dabei um eine neuartige Veranstaltungsreihe, deren grundlegendes Ziel es ist, die stetig komplexer gewordenen Behandlungsstrategien von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen umfassend und interdisziplinär zu erörtern.

Demgemäß schlug auch das diesjährige Programm einen breiten Bogen vom Patienten mit Vorhofflimmern über antithrombotische Konzepte in den verschiedensten Indikationsgebieten bis hin zum modernen Lipidmanagement. Die Schwerpunkte und einzelnen Themen wurden so gewählt, dass sie Fragestellungen der täglichen klinischen Routine widerspiegeln und somit im höchsten Ausmaß praxisrelevant sind. Einzelne Patientenkasuistiken verstärkten den Bezug zum medizinischen Alltag.

■ Vorhofflimmern und Schlaganfallprophylaxe: Wann antikoagulieren?

So wie auch im Vorjahr war der erste Teil dem Vorhofflimmern gewidmet. Die Erkrankung zeichnet sich durch eine stetig steigende Prävalenz aus, die einem zunehmenden Anteil an älteren Menschen in der Gesamtbevölkerung, aber auch einer verbesserten Diagnostik zuzuschreiben ist. Demgemäß war der Eröffnungsbeitrag dem Schwerpunkt der Diagnostik von Vorhofflimmern gewidmet. Herr **Dr. Fiedler**, Mödling, betonte die auch in den rezenten Empfehlungen der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft 2016 gegebene Empfehlung, bei Patienten > 65 Jahre durch einfache Maßnahmen wie Tasten des Pulses und bei Patienten > 75 Jahren durch EKG-Aufzeichnungen systematisch Hinweise auf Vorhofflimmern zu suchen. Das ist umso wichtiger, als 5–35 % der Patienten asymptomatisch seitens des Vorhofflimmerns sind. Durch elabourierte Methoden, wie z. B. 7-Tage-EKG oder implantierbare Rhythmusrekorder, lassen sich letztendlich an die 100 % der Vorhofflimmerfälle diagnostizieren.

Ein zentrales Element in der Behandlung von Menschen mit Vorhofflimmern ist die Antikoagulantientherapie zur Verhinderung des Schlaganfalls oder einer systemischen Embolie. Herr **Univ.-Prof. Dr. Siostrzonek**, Linz, wies in seinem Vortrag darauf hin, dass 20–30 % aller Schlaganfälle durch Vorhofflimmern verursacht sind. Das Thromboembolierisiko ist stark mit dem Vorhandensein von Risikofaktoren, die mittels des CHA₂DS₂-Vasc-Scores erfasst werden können, verbunden. Das Risiko beträgt zwischen < 1 %/Jahr und > als 20 %

pro Jahr bei Menschen ohne Risikopunkten bzw. mehr als 6 Risikopunkten. Die Expertenempfehlung lautet einhellig, dass prinzipiell bei allen Patienten mit Vorhofflimmern eine Antikoagulation zu erwägen sei, außer bei denjenigen, die keine Risikopunkte gemäß dem CHA₂DS₂-Vasc-Score aufweisen. Sofern es sich nicht um Patienten mit einer Mitralklappenstenose oder einer künstlichen Herzklappe handelt, ist den direkten oralen Antikoagulantien (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) der Vorzug gegenüber den Vitamin K-Antagonisten (Marcoumar®, Sintrom®) zu geben. Besonders beachtet muss stets das Blutungsrisiko werden. In diesem Zusammenhang gilt zu betonen, dass fortgeschrittenes Alter, Sturzneigung und/oder Fragilität keine Kontraindikationen *per se* für eine Antikoagulation darstellen.

■ Venenthrombose: Fortschritte beim Patientenmanagement

Der zweite Teil der Veranstaltung hatte klinische Aspekte des Managements von Patienten mit venöser Thromboembolie (VTE) zum Thema. In der Behandlung von Patienten mit oberflächlicher Venenthrombose betonte Herr **Univ.-Prof. Dr. Minar**, Wien, die Wichtigkeit, die Antikoagulation bei diesen Patienten nicht zu früh zu beenden. In den kontrollierten Studien betrug die Therapiedauer durchschnittlich 6 Wochen. In einer rezenten Studie konnte gezeigt werden, dass Rivaroxaban 10 mg 1×1 tgl. für die Dauer von 6 Wochen in der Behandlung oberflächlicher Venenthrombosen genauso effektiv und sicher ist wie eine Standardtherapie mit niedermolekularem Heparin.

Die optimale Dauer der Antikoagulation ist auch eines der zentralen Themen der Behandlung der tiefen Venenthrombose und Pulmonalembolie. Frau **Univ.-Prof. Dr. Eichinger**, Wien, präsentierte einen relativ einfachen Algorithmus zu dieser Entscheidungsfindung. Die wichtigste Frage im Fall einer venösen Thromboembolie ist jene nach möglichen Umständen, unter denen das Ereignis aufgetreten ist. Im Fall von venösen Thromboembolien, die im Zusammenhang mit einem zeitlich begrenzten Risikofaktor zu sehen sind, kann die Antikoagulation aufgrund des zu erwartenden niedrigen Rezidivrisikos nach 3 Monaten beendet werden. Bei Patienten mit spontaner Beinvenenthrombose oder Pulmonalembolie sollte angesichts des hohen Rezidivrisikos eine lang dauernde Antikoagulation angedacht werden. Allerdings bleiben doch sehr viele Patienten trotz spontaner venöser Thromboembolie rezidivfrei, wie die *Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism* (AUREC, PI Prof. Kyrle) zeigen konnte. Mithilfe sogenannter Vorhersagemodelle, bei denen verschiedene prädiktive Parameter kombiniert werden, können Patienten mit niedrigem Risiko identifiziert werden, bei denen die Antikoagulation doch abgesetzt werden kann. Bei dem von Univ.-

*Quelle: Thromboseforum Wien 2017, 16. September 2017, Wien

Prof. Dr. Eichinger und **Univ.-Prof. Dr. Kyrle**, Wien, entwickelten Modell, dem „Vienna Prediction Model“, werden das Geschlecht des Patienten, die Lokalisation der ersten venösen Thromboembolie und das D-Dimer (ca. 3 Wochen nach Absetzen der Antikoagulation bestimmt) zur Abschätzung des Rezidivrisikos herangezogen. Dieses Modell wird derzeit in einer prospektiven unabhängigen Studie nochmals validiert.

■ Neue Aspekte der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Risikopatienten

Der herzkranke Diabetiker steht derzeit stark im Fokus kardiovaskulärer Prävention. Dies beruht besonders auf den kardiovaskulären Endpunktdaten der Studien mit primär antidiabetischen Substanzen. Als bahnbrechend können hier die Studien mit den SGLT2-Inhibitoren genannt werden. Herr **Univ.-Prof. Dr. Fasching**, Wien, brachte eine umfassende Übersicht über den aktuellen Stand der Therapie. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die bisher verfügbaren Daten zu Empagliflozin zeigen, dass die Substanz protektive Wirkungen in Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen zeigt und auch die Gesamtmortalität senkt. Sie ist auch protektiv in Hinblick auf das Entstehen einer Herzinsuffizienz. Canagliflozin zeigt ebenfalls eine protektive Wirkung für kardiovaskuläre Ereignisse und Herzinsuffizienz. In der CANVAS-Studie fand sich eine erhöhte Rate an Amputationen, deren Ursache derzeit noch unklar ist. Die Endpunktstudien mit Dapa- und Ertugliflozin sind noch im Laufen.

Viele neue Aspekte gibt es auch auf dem Gebiet des Lipidmanagements. Frau **Dr. Rega-Kaun**, Wien, betonte, dass die Senkung des LDL-Cholesterins zu einer drastischen Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt. Mittlerweile ist man der Ansicht, dass das LDL-Cholesterin nicht niedrig genug sein kann. Über negative Effekte einer Senkung des LDL-Cholesterins wurde bislang noch nicht berichtet. Bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko sollte es jedenfalls < 70 mg/dl betragen. Besonders wichtig ist jedoch, dass das Ziel eine $\geq 50\%$ LDL-Reduktion ist, wenn der Ausgangs-LDL-Wert zwischen 70 und 135 mg/dl ohne lipidsenkende Therapie beträgt. Diese Ziele waren bislang bei vielen Patienten nur schwer bis gar nicht zu erreichen. Die neuen PCSK9-Hemmer haben sich nun als sehr effektiv und sicher in der LDL-Senkung erwiesen. In der FOURIER-Studie führte Evolocumab bei Patienten zusätzlich zu einer bereits etablierten

lipidsenkenden Therapie zu einer 15%igen Reduktion des kombinierten Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, zerebraler Insult, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation).

Rezent gelangte auch die inflammatorische Komponente kardiovaskulärer Erkrankungen wieder ins Blickfeld. In der CANTOS-Studie konnte durch die Gabe von Canakinumab der primäre kombinierte Endpunkt (nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod) signifikant gesenkt werden. Eine Senkung der Gesamtmortalität war jedoch nicht zu verzeichnen. Als interessantes sekundäres Ergebnis wurde ein deutlich niedrigeres Karzinomrisiko bei Patienten, die mit Canakinumab behandelt wurden, im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet.

■ Praktische Aspekte zur oralen Antikoagulation

Die Veranstaltung wurde durch die Diskussion verschiedenster Aspekte im Umgang mit in erster Linie oralen Antikoagulationen komplettiert. Im Rahmen von Operationen und Interventionen werden die behandelnden Ärzte in der täglichen Praxis beim Einsatz dieser Substanzen immer wieder vor große Herausforderungen gestellt. Herr Prof. Dr. Kyrle wies darauf hin, dass die Überbrückungstherapie mit Heparin mit einem beträchtlichen Blutungsrisiko vergesellschaftet ist. Aus diesem Grund ist „Bridging“ nur bei Hochrisikopatienten (mechanische Herzklappe in Mitralposition, mechanische Aortenklappe mit zusätzlichem Risikofaktor wie z. B. Vorhofflimmern, mechanischer Herzklappenersatz mit Insult, Vorhofflimmern mit hohem CHA₂DS₂-Vasc-Score, venöse Thromboembolie in den zurückliegenden 3 Monaten) indiziert. Bei Patienten mit niedrigem postinvasivem Blutungsrisiko (z. B. Zahnextraktion, kleine dermatologische Eingriffe, Kataraktoperation) soll die Antikoagulantientherapie nicht unterbrochen werden. Patienten, die mit einem direkten oralen Antikoagulans oder mit Acenocoumarol (Sintrom®) behandelt werden, bedürfen wegen der kurzen Halbwertszeit dieser Substanzen keine Überbrückungstherapie.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Sabine Eichinger

Univ. Klinik für Innere Medizin I

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: sabine.eichinger@meduniwien.ac.at

Kongressbericht: Apixaban (Eliquis®) – Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern: ältere und multimorbide Patienten im Fokus

C. Uhlig

Ein Symposium im Rahmen des ESC 2017 gab ein Update über neue Erkenntnisse zu Apixaban in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) aus klinischen Studien und aus Analysen zur Anwendung in der Praxis.*

NOAK als Gruppe bringen laut einer Meta-Analyse der Zulassungsstudien Vorteile hinsichtlich Effektivität (Schlaganfälle/systemische Embolien) und Verträglichkeit (schwere Blutungen) gegenüber der bisherigen Standardtherapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) [1]. Dabei gibt es durchaus Unterschiede zwischen den Substanzen. Als einziges NOAK zeigte Apixaban (in der Zulassungsstudie ARISTOTLE) im Vergleich zu Warfarin eine geringere Inzidenzrate von Schlaganfällen[#] einerseits und von schweren Blutungen andererseits [2].

■ NOAK als erste Wahl bei nicht-valvulärem VHF

Der Stellenwert der NOAKs spiegelt sich in den aktuellen ESC-Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern wider. Die ESC empfiehlt NOAKs bei Patienten mit nvVHF und entsprechendem CHA2DS2-VASc-Score als Antikoagulanzen der ersten Wahl (IA-Empfehlung). Patienten mit moderater bis schwerer Mitralstenose oder mit mechanischen Herzklappen sollen weiterhin mit VKA behandelt werden; Aspirin spielt in der Schlaganfallprävention keine Rolle mehr [3]. Die Guideline-Empfehlungen werden in der Praxis zunehmend umgesetzt, wie der deutliche relative Anstieg der NOAK-Verschreibungen im

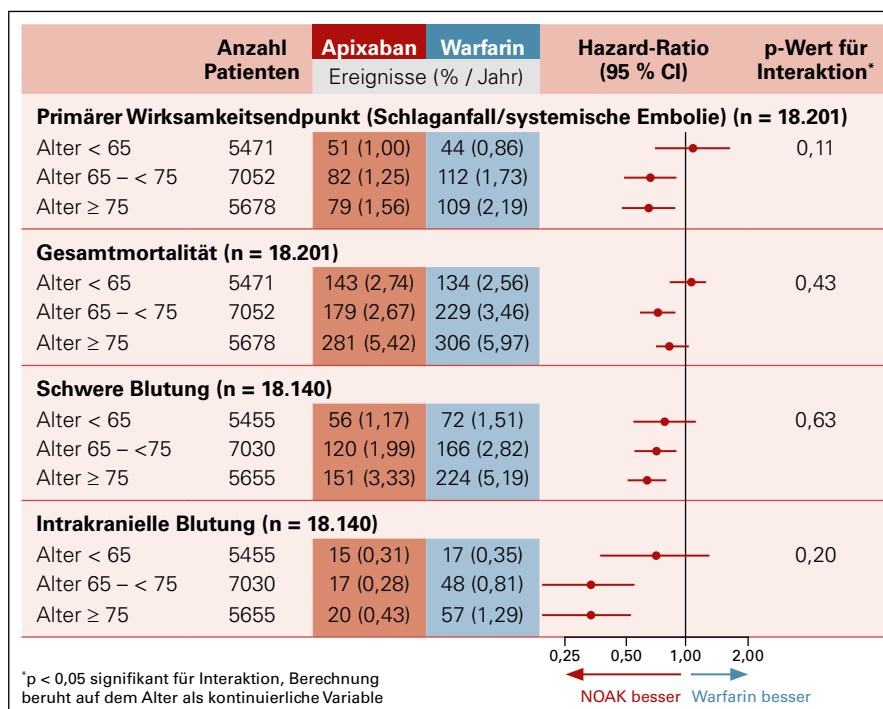
europäischen GARFIELD-AF-Register seit 2010 zeigt [4].

Professor S. Halvorsen, Abteilung für Kardiologie, Universitätsspital Ullevål Oslo und Universität von Oslo, Norwegen, verwies darauf, dass laut GARFIELD-AF-Register immer mehr ältere Patienten mit nvVHF eine Guideline-konforme Therapie erhalten. Jedoch erhalten immer noch etwa 40 % der > 65-Jährigen in Europa einen VKA [5]. Der Meta-Analyse der Zulassungsstudien für NOAKs nach zu urteilen, können jedoch Patienten mit nvVHF im Alter von 75 Jahren oder darüber ähnlich von einem NOAK profitieren wie das Gesamtkollektiv [1].

■ Apixaban bei älteren Patienten

Zur Anwendung von Apixaban bei älteren Patienten liegen sowohl Daten aus klinischen Studien als auch aus Real-World-Analysen vor.

In den Zulassungsstudien ARISTOTLE und AVERROES („Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment“, n = 5599 [6]) waren 31 % bzw. 34 % der Patienten mindestens 75 Jahre alt, ARISTOTLE umfasste sogar zu 13 % Patienten im Alter ≥ 80 Jahren und zu 0,5 % Patienten im Alter ≥ 90 Jahren [7, 8]. Laut einer Subanalyse der ARISTOTLE-Studie profitieren ältere Patienten (≥ 75 Jahre) ähnlich von Apixaban wie die gesamte Studienpopulation (Subanalyse der ARISTOTLE-Studie; Abb. 1) [7].



*Quelle: „Expanding our knowledge of NOACs in SPAF: from evidence to enhanced patient outcomes“. Symposium von Bristol-Myers Squibb und Pfizer im Rahmen des ESC 2017, 27. August 2017, Barcelona, Spanien

[#]Kombinierter Endpunkt aus ischämischem Schlaganfall, hämorrhagischem Schlaganfall und systemischer Embolie.

Abbildung 1: Wirksamkeit und Verträglichkeitsprofil von Apixaban im Vergleich zu Warfarin auch bei alten Patienten mit Vorhofflimmern unabhängig von der Altersgruppe (Subanalyse aus der ARISTOTLE-Studie). Mod. nach [7]. (Open access, Creative Commons CC BY-Lizenz).

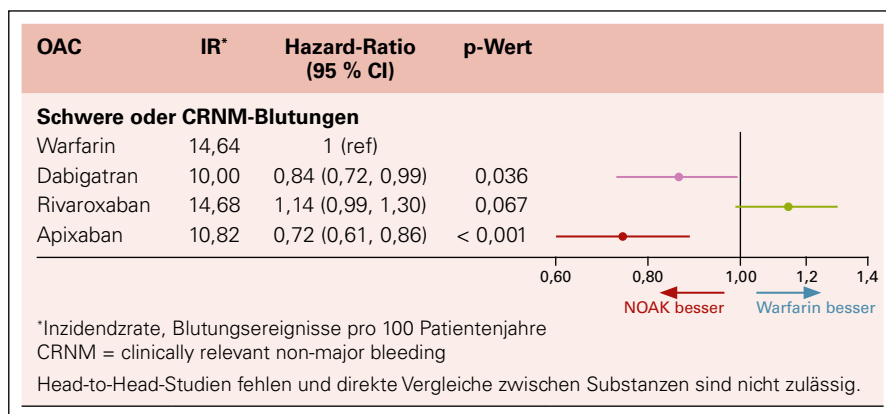


Abbildung 2: Real-World-Evidenz: Weniger schwere Blutungen und weniger klinisch relevante nicht-schwere Blutungen unter Apixaban als unter Warfarin (Norwegische Kohortenanalyse). Erstellt nach Daten aus [14]; © Pfizer

Ebenso war Apixaban auch bei älteren Patienten mit geringer bis mittelgradiger Nierenfunktionseinschränkung wirksam und verträglich. Die Subanalyse der ARISTOTLE-Studie zeigt, dass das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Apixaban bei Patienten ≥ 75 Jahren unabhängig von der Nierenfunktion erhalten blieb. Eingeschlossen waren in ARISTOTLE Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 25 ml/min [7, 9].

FORTA („Fit for the aged“), die erste umfassende Positiv-Negativ-Bewertung von Arzneimitteln zur Behandlung älterer Patienten, hat in der Bewertung der NOAKs allein Apixaban die Klassifikation A zugeteilt [10].

■ Apixaban bei kardiovaskulären Komorbiditäten

In die ARISTOTLE-Studie wurden auch nvVHF-Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen eingeschlossen, von denen **Professor Stefan Hohnloser**, Universität Frankfurt, berichtete.

Bei Patienten mit begleitenden Klappenerkrankungen (Patienten mit moderater/schwerer Mitralklappenstenose oder künstlichen Herzklappen waren aus ARISTOTLE allerdings ausgeschlossen) waren der protektive Nutzen und das Sicherheitsprofil von Apixaban vergleichbar wie bei Patienten ohne Klappenerkrankungen (Post-hoc-Analyse der ARISTOTLE-Studie mit 4808 Patienten mit Klappenerkrankungen) [11]. Auch Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz schnitten in der ARISTOTLE-Studie unter Therapie mit Apixaban vergleichbar mit der gesamten Studienpopulation ab. Sie machten 41 % des Patientenkollektivs aus [2, 12].

■ Real-World-Daten untermauern die Zulassungsstudien

Zusätzlich zu klinischen Studien wurden Real-World-Daten (RWD) zur Anwendung von Apixaban unter Alltagsbedingungen präsentiert. Die konsistenten Ergebnisse spiegeln die klinischen Studiendaten wider.

Die bisher größte retrospektive Real-World-Analyse zu Apixaban bei Patienten mit nvVHF umfasste jeweils 38.470 Propensity-Score-gematchte Patienten unter Apixaban und unter Warfarin. Wie **Professor Gregory Y.H. Lip**, Universität von Birmingham, UK, berichtete, zeigte sich auch in dieser Analyse eine statistisch signifikante Risikoreduktion im Endpunkt Schlaganfall/systemische Embolie sowie der schweren Blutungen unter Apixaban im Vergleich zu Warfarin [13].

RWD zur Sicherheit von Apixaban bei älteren Patienten liegen aus einem norwegischen Patientenregister mit insgesamt 32.675 Patienten mit VHF vor (Apixaban n = 6506, Rivaroxaban n = 6817, Dabigatran n = 7925, Warfarin n = 11427). 51 % der mit Apixaban behandelten Patienten waren mindestens 75 Jahre alt [14]. Auch in dieser Arbeit spiegelt sich der Vorteil von Apixaban bezüglich des Sicherheitsendpunkts schwere Blutungen und klinisch relevante nicht-schwere Blutungen wider, der bereits in ARISTOTLE gezeigt wurde (Abb. 2) [14].

Eine US-amerikanische retrospektive Datenbankanalyse ergibt ein ähnliches Bild. Das mediane Alter der 7695 Patienten der Apixaban-Gruppe betrug 73

Jahre (IQR: 66–81 Jahre). Auch in dieser Datenbankanalyse war Apixaban sowohl mit einem niedrigeren Schlaganfallrisiko als auch mit einem niedrigeren Blutungsrisiko assoziiert als Warfarin [15].

Prof. Hohnloser verwies auch auf einen für Österreich sehr relevanten Vergleich zwischen NOAKs und Phenprocoumon unter Alltagsbedingungen. (Anm.: Die klinischen Studien wurden alle gegen Warfarin durchgeführt.) Patienten unter Apixaban hatten in der CARBOS-Studie (Apixaban n = 3633, Rivaroxaban n = 12.063, Dabigatran n = 3138, Phenprocoumon n = 16.179) ein signifikant niedrigeres Blutungsrisiko (schwere Blutungen, gastrointestinale Blutungen, jegliche Blutung) als Patienten unter Phenprocoumon. Unter Dabigatran waren Blutungen vergleichbar häufig wie unter Phenprocoumon und unter Rivaroxaban traten gastrointestinale und jegliche Blutungen häufiger auf, schwere Blutungen waren vergleichbar mit Phenprocoumon [16]. Eine entsprechende klinische Studie zum direkten Vergleich der NOAKs sowie zum Vergleich mit Phenprocoumon gibt es derzeit nicht.

Bei der Interpretation von RWD ist zu beachten, dass diese generell einige Limitationen aufweisen. Ganz grundsätzlich kann aus solchen Erhebungen eine allfällige statistische Assoziation, jedoch keine Kausalität abgeleitet werden. Da eine Randomisierung fehlt, unterscheiden sich die Gruppen oft in ihren Baseline-Charakteristika und das Ergebnis kann durch sogenannte „Confounder“ beeinflusst sein. Auch mit Propensity-Score-Matching können nicht alle Störfaktoren vollständig eliminiert werden. Kodierungsfehler und fehlende Daten können das Ergebnis beeinflussen. Bei RWD zu NOAKs kommt hinzu, dass die Definition von Blutungen unterschiedlichen Schweregrades von der Definition in klinischen Studien abweichen kann. Generell sind die Schlussfolgerungen aus RWD je nach verwendeter Datenquelle nicht generalisierbar.

Unter Berücksichtigung dieser Unschärfen liefern Real-World-Daten aber dennoch wichtige Erkenntnisse zur Anwendung der Substanzen im Versorgungsalltag.

Literatur:

1. Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
2. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
3. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
4. Camm AJ, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns for patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Heart* 2017; 103: 307–14.
5. Camm AJ, et al. Evolving antithrombotic treatment patterns in patients with newly diagnosed atrial fibrillation in GARFIELD-AF. P85317. ESC 2015, 29. August - 2. September 2015, London, UK.
6. Connolly SJ, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806–17.
7. Halvorsen S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1864–72.
8. Ng KH, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with aspirin in the elderly: a subgroup analysis from the AVERROES trial. *Age Ageing* 2016; 45: 77–83.
9. Eliquis® Fachinformation in der aktuellen Fassung.
10. Wehling M, et al. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging* 2017; 34: 499–507.
11. Avezum A, et al. Apixaban in Comparison With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: Findings From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation* 2015; 132: 624–32.
12. McMurray JJ, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 451–60.
13. Li XS, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in „real-world“ clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemostasis* 2017; 117: 1072–82.
14. Halvorsen S, et al. A nationwide registry study to compare bleeding rates in patients with atrial fibrillation being prescribed oral anticoagulants. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3: 28–36.
15. Yao X, et al. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: pii: e003725.
16. 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.

Fachkurzinformation untenstehend

Korrespondenzadresse:

Dr. Claudia Uhler
 Freie Medizinerin
 Landstraßer Hauptstraße 83–85
 1030 Wien
 E-Mail: c.uhler@icloud.com

Mit freundlicher Unterstützung
 der Firmen Bristol-Myers Squibb
 Ges.m.b.H, Wien und Pfizer
 Corporation Austria Ges.m.b.H.

PP-ELI-AUT-0219/10.2017;
 432AT17PR07861-01 (10/2017)

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 260

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Eliquis 2,5 mg Filmtabletten Eliquis 5 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ 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 3DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0 **VERSCHREIBUNGS-PFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 02/2017

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

Aktuelles:

Der PCSK9-Hemmer Alirocumab senkt wirksam atherogene Lipoproteine bei Patienten mit Diabetes mellitus

T. Stulnig

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Erstmals zeigen zwei Studien mit dem PCSK9-Hemmer Alirocumab die Wirksamkeit bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Typ 1. Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der PCSK9-Hemmer in dieser Hoch- und Hochrisikopopulation.

Schon Ende der 1990er-Jahre zeigten Studien das enorm hohe kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Diabetes mellitus selbst in der Primärprävention auf [1]. Deshalb sollten gemäß Österreichischem Lipidkonsensus 2016 fast alle Patienten mit Diabetes mellitus – ausgenommen sind nur gesunde Typ-1-Diabetiker < 40 Jahre – ein LDL-C-Ziel von < 70 mg/dl erreichen [2]. Auch die ESC schließt einen Großteil der Diabetes-Patienten > 40 Jahre in die Hochrisikogruppe ein [3]. Trotzdem sind gemäß jüngsten Daten aus Europa nur 22 % der Männer und 17 % der Frauen mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen im Zielbereich [4]. Rund 42 % bzw. 45 % erreichen nicht einmal LDL-C < 100 mg/dl und dies, obwohl rund 85 % der Patienten mit Statinen behandelt werden. Diese Daten unterstreichen die Bedeutung neuer Medikamente für die zielkonforme Lipidsenkung auch bei Diabetes-Patienten.

Diese weisen oft keine isolierte Hypercholesterinämie auf, sondern eine „diabetische Dyslipidämie“, die mit erhöhten Triglyzeriden und einem erniedrigten HDL-Cholesterin einher geht. Durch die begleitende Hypertriglyzeridämie bleibt das LDL-C (neben dem Lipoprotein[a], sofern vorhanden) nicht das einzige atherogene Lipoprotein. Triglyzeridreiche atherogene Lipoproteine wie VLDL und dessen Remnants führen dazu, dass der LDL-C-Wert das

lipidvermittelte kardiovaskuläre Risiko nur mehr eingeschränkt repräsentiert. Auch führen die dabei vorliegenden „small dense“-LDL-Partikel dazu, dass durch das LDL-Cholesterin die Anzahl der atherogenen LDL-Partikel deutlich unterschätzt wird. Deshalb wird bei Triglyzeridwerten von > 200 mg/dl in den ESC/EAS-Guidelines wie auch im Österreichischen Lipidkonsensus das Non-HDL-C oder alternativ das ApoB als sekundäres Lipidziel gefordert, wobei die Non-HDL-C-Zielwerte bei < 100 mg/dl bzw. < 130 mg/dl für Höchst- und Hochrisikopatienten gelten [2, 3].

Eine rezente Meta-Analyse zeigte, dass Patienten, die zwar das LDL-C-Ziel < 100 mg/dl, nicht aber das Non-HDL-C-Ziel < 130 mg/dl erreichen, ein um 32 % erhöhtes Risiko für bedeutsame kardiovaskuläre Ereignisse haben gegenüber Patienten, die beide Ziele erreichen [5]. Weiters steigt das kardiovaskuläre Risiko durch das Non-HDL-C um 26 % mehr als durch das LDL-C [6], sodass das Non-HDL-C in der klinischen Routine den wesentlichen Risikoparameter für Dyslipidämie-Patienten darstellen sollte. Aus diesem Grund ist es vor allem für Patienten mit Diabetes mellitus von enormer Bedeutung, auch das Non-HDL-C-Ziel (bzw. alternativ das ApoB-Ziel) zu erreichen, um eine optimale kardiovaskuläre Risikoreduktion zu erzielen.

PCSK9-Hemmer haben in der Primärprävention ihren Eingang in die intensive Lipidtherapie bei gleichzeitig hervorragender Verträglichkeit gefunden. Die Bedeutung dieser neuen Therapieform wurde zuletzt durch zwei positive Outcome-Studien unabhängig voneinander in der Sekundärprävention bzw. bei Hochrisikopatienten unterstrichen [7–9].

■ Das ODYSSEY DM-Programm

Als bedeutsame Folgeanalysen wurden beim Europäischen Diabeteskongress EASD 2017 (11.–15. September 2017, Lissabon, Portugal) Wirksamkeitsdaten von Alirocumab zur Lipidsenkung speziell bei Diabetes-Patienten aus dem ODYSSEY-DM-Programm präsentiert.

ODYSSEY DM-INSULIN ist eine randomisierte, prospektive Studie über 24 Wochen bei Patienten mit insulintherapiertem Diabetes vom Typ 2 und Typ 1 mit maximal tolerierter Statintherapie, bei denen Alirocumab gegen Placebo verglichen wurde. Primärer Wirksamkeitsparameter war die LDL-C-Konzentration. Die Patienten hatten ein Ausgangs-LDL-C über dem Ziel von < 70 mg/dl trotz Statinen und anderen Lipidsenkern. Dabei wurden mögliche Wechselwirkungen durch die simultane Therapie mit zwei subkutanen Biologika – Insulin und Alirocumab – untersucht. Alirocumab wurde primär mit 75 mg dosiert und ggf. bei fehlender Zielerreichung von LDL-C < 70 mg/dl nach 12 Wochen auf 150 mg alle 2 Wochen auftitriert. 441 der 517 Patienten hatten einen Typ-2-Diabetes. Mit einem mittleren HbA1c von 7,5 % bzw. 7,8 % waren die Typ-2- und Typ-1-Diabetes-Patienten glykämisch einigermaßen gut eingestellt. Knapp ¼ der Patienten hatten eine Statintherapie, beinahe alle anderen gaben eine Statinunverträglichkeit an. Das Ausgangs-LDL-C lag bei 110 ± 37 mg/dl bzw. 121 ± 51 mg/dl (Mittel $\pm$ SD), das Non-HDL-C bei 145 ± 45 bzw. 144 ± 56 mg/dl bei Typ-2- und Typ-1-Patienten.

Durch die Behandlung mit Alirocumab wurde bei Patienten mit Typ-2-Diabetes das LDL-C um $48,2 \pm 1,6$ % (Mittel $\pm$ SE) gesenkt, gegenüber einer Steigerung bei Placebo um $0,8 \pm 2,2$ % (placeboberei-

nigte Senkung $49,0 \pm 2,7 \%$; $p < 0,0001$). Die mittlere placebokorrigierte Senkung des Non-HDL-C belief sich auf $38,7 \%$ und $42,7 \%$ bei Typ 2 und Typ 1. Auch die Anzahl der LDL-Partikel und das ApoB, letzteres als Maß für die Anzahl atherogener Lipoproteine, wurden durch die Behandlung mit Alirocumab reduziert, letzteres um $36,7 \%$ bzw. $39,0 \%$. 80 % der Patienten erhielten Alirocumab 75 mg, die restlichen wurden auf 150 mg auftitriert. Die placebobereinigte LDL-C-Senkung lag bei Typ-1-Diabetes-Patienten bei $47,8 \pm 6,5 \%$ ($p < 0,0001$), wobei 63 % die 75-mg-Dosis behielten. Damit erreichten 76,4 % bzw. 70,2 % der Typ-2- bzw. Typ-1-Patienten ein LDL-C < 70 mg/dl (Abb. 1).

Ebenso erreichten 70,9 bzw. 79,0 Patienten ein Non-HDL-C < 100 mg/dl und damit den zweiten wichtigen Zielwert. HbA_{1c} und Nüchternblutzucker blieben über die Dauer der Studie unverändert, ebenso die Insulindosis und die Anzahl der anderen antihyperglykämischen Medikamente. Demnach konnte die ODYSSEY DM-Insulin-Studie nachweisen, dass die gemeinsame Verabreichung von Insulin die Wirksamkeit der Lipidsenkung durch Alirocumab nicht beeinträchtigt, und umgekehrt Alirocumab keine negativen Effekte auf die glykämische Kontrolle und die antihyperglykämische Therapie ausübt.

Die zweite Diabetes-Studie mit Alirocumab, ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA war eine Open-label-Studie über 24 Wochen bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit kombinierter Hyperlipidämie auf maximal tolerierter Statintherapie. Als Einschlusskriterien mussten die Patienten ein Non-HDL-C ≥ 100 mg/dl, Triglyzeride zwischen 150 und 500 mg/dl erfüllen und eine manifeste atherosklerotische Gefäßerkrankung oder alternativ andere kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen. Der primäre Wirksamkeitsparameter war entsprechend der Selektion von Patienten mit Dyslipidämie nicht das LDL-C, sondern das Non-HDL-C, welches zu Studienbeginn bei 157 ± 47 mg/dl lag. Die Studienpopulation war mit einem mittleren BMI von knapp 33 kg/m^2 adipös. Das HbA_{1c} lag mit $7,1 \pm 0,9 \%$ (Mittel $\pm$ SD) im akzeptablen Bereich, wobei 38,3 % der Patienten Insulin verwendeten. Eine manifeste Gefäßerkrankung lag bei 34,4 % der Patienten vor. An Risikofaktoren bestand bei 88,1 % der

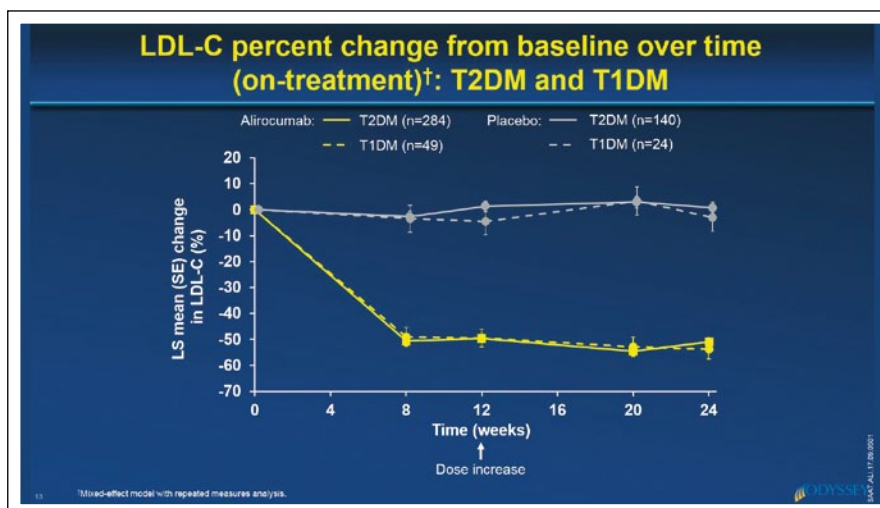


Abbildung 1: ODYSSEY-DM-INSULIN. LDL-C-Senkung durch Alirocumab bei T1DM und T2DM. Der Großteil der Patienten, etwa 80 % der T2DM- und 65 % der T1DM- Patienten, wurde mit 75 mg Alirocumab therapiert. © Sanofi

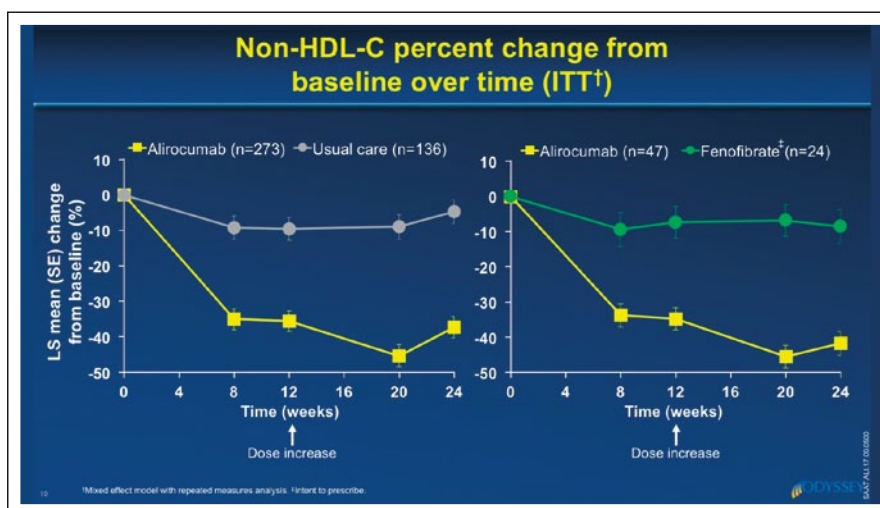


Abbildung 2: ODYSSEY-DM-DYSLIPIDEMIA. Non-HDL-C-Senkung durch Alirocumab in der Gesamtpopulation (links) bzw. dem Fenofibrat-Arm. © Sanofi

Patienten eine Hypertonie, 14,8 % waren Raucher, 15,5 % hatten eine chronische Niereninsuffizienz. Die Patienten wurden 2:1 auf Alirocumab (75 mg oder bei fehlender Zielerreichung nach 12 Wochen 150 mg) oder Kontrolle mit „üblicher Lipidtherapie“ randomisiert, wobei in der Kontrollgruppe die Hinzugabe von Ezetimib, Fenofibrat, Omega-3-Fettsäuren oder Nikotinsäure erlaubt war, wobei die Entscheidung vor der Randomisierung getroffen und die Randomisierung innerhalb dieser Strata vorgenommen wurde. Das Non-HDL-C wurde durch Alirocumab bereinigt um $32,5 \pm 2,5 \%$ (Mittel $\pm$ SE) reduziert (Abb. 2), wobei 64 % 75 mg Alirocumab erhielten. Der Vergleich zu Fenofibrat-behandelten Patienten wurde separat ausgewertet und zeigte mit $-33,3 \pm 5,9 \%$ eine ähnlich stärkere Senkung des Non-HDL-C. Somit wurde das Non-HDL-C-Ziel < 100 mg/dl bei 66,9 % der Alirocumab-

Patienten erreicht, aber nur bei 17,7 % der Patienten mit „usual care“.

Im Fenofibrat-Arm lag die Zielwerterreichung mit Alirocumab bei 65,2 % im Vergleich zu 10,1 % mit Fenofibrat. Etwa 70 % der Patienten mit Alirocumab erreichten das LDL-C-Ziel < 70 mg/dl. Auch das ApoB wurde placebobereinigt um 32,3 % reduziert, die Anzahl der LDL-Partikel um 37,8 %. Insgesamt konnte damit Alirocumab im direkten Vergleich in einem „real-life“ ähnlichen Szenario seine überlegene lipidsenkende Wirkung gegenüber anderen Alternativen bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit Dyslipidämie unter Beweis stellen.

Wie in allen anderen bereits publizierten Studien wurde Alirocumab auch in diesen beiden Untersuchungen bestens toleriert mit Nebenwirkungsraten auf Placebo-Niveau.

■ Zusammenfassung

Insgesamt konnte mit diesen rezenten Studien die hochwirksame Senkung atherogener Lipoproteine durch Alirocumab spezifisch bei Diabetes-Patienten nachgewiesen werden.

Literatur

1. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
2. Toplak H, Ludvik B, Lechleitner M, et al. Austrian Lipid Consensus on the management of metabolic lipid disorders to prevent vascular complications: A joint position statement issued by eight medical societies. 2016 update. *Wien Klin Wochenschr* 2016; 128 (Suppl 2): S216–28.
3. Authors/Task Force M, Catapano AL, Graham I, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias:

The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344.

4. Kotseva K, De Bacquer D, De Backer G, et al. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 2007–18.

5. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1302–9.

6. Sniderman A, McQueen M, Contois J, Williams K, Furberg CD. Why is non-high-density lipoprotein cholesterol a better marker of the risk of vascular disease than low-density lipoprotein cholesterol? *J Clin Lipidol* 2010; 4: 152–5.

7. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Boscizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1527–39.

8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22.

9. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–72.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
Klinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
thomas.stulnig@meduniwien.ac.at

Der Toujeo®-Effekt

Optimierte Wirkung durch subkutanes Kompaktdepot¹⁻³




Toujeo®
Insulin glargin 300 E/ml

Hält die Balance



Gleichmäßiger verteilte Freisetzung über 24 Stunden
vs. Insulin glargin 100 E/ml¹

Schafft Freiraum



Flexibilität beim Injektionszeitpunkt von ± 3 Stunden⁴

Bietet Stabilität



Weniger Blutzuckerschwankungen vs. Insulin glargin 100 E/ml⁵

Gibt Sicherheit



Geringeres Hypoglykämierisiko bei Typ-2-Diabetespatienten
vs. Insulin glargin 100 E/ml⁶



¹ Becker RH *et al. Diabetes Care* 2015; 38: 637–43; Ergebnisse einer Crossover-Clamp-Studie bei Typ-1-Diabetespatienten (n=17) nach Injektion von je 0,4 E/kg Insulin; ² Dailey G *et al. Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 1107–14; ³ Owens DR. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016; 12: 977–87; ⁴ Toujeo® Fachinformation, Stand September 2016; ⁵ Bergenstal RM *et al. Diabetes Care* 2017; 40: 554–60; Ergebnisse einer Phase-II-Studie (Crossover-Parallelgruppen-Design) bei T1DM zur kontinuierlichen Glukoseüberwachung mit Toujeo® vs. Insulin glargin 100 E/ml. Insuline wurden morgens oder abends injiziert (n=59); ⁶ Ritzel R *et al. Diabetes Obes Metab* 2015; 9: 859–67.

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, Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. • **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. • **Gegenanzeige:** 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:** Mai 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.

SANOFI 

Für Sie gelesen

Zusammengefasst von H. Leitner

■ Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes

Mann JFE, et al. *N Engl J Med* 2017; 377: 839–48.

Einleitung

Patienten mit Typ-2-Diabetes, insbesondere jene mit kardiovaskulären Erkrankungen, haben ein erhöhtes Risiko, eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln. Die diabetische Nephropathie ist die häufigste Ursache einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz. Strategien, die globale Zunahme der Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz einzudämmen, beinhalten daher das Verhindern neu auftretender Nephropathien sowie die Prävention der Progression bereits bestehender diabetischer Nierenerkrankungen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine verbesserte glykämische Kontrolle das Auftreten von früher diabetischer Nephropathie reduziert. Darüber hinaus ist die Einstellung des Blutdrucks und die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems für Patienten mit bestehender diabetischer Nephropathie essenziell, um die progrediente Reduktion der glomerulären Filtrationsrate zu verlangsamen.

Einige blutzuckersenkende Medikamente wie Dipeptidylpeptidase 4- (DPP-4-) Inhibitoren, das Glucagon-like Peptide 1- (GLP-1-) Analogon Liraglutid sowie Sodium-Glucose-Cotransporter 2- (SGLT-2-) Inhibitoren scheinen, zumindest in experimentellen Studien, über ihren antidiabetischen Effekt hinaus auch die diabetische Nephropathie günstig zu beeinflussen. In Kurzzeit-Studien zeigte sich, dass Liraglutid die glykämische Kontrolle verbessert, die Albuminausscheidung im Harn reduziert und die Natrium-Exkretion im Harn erhöht. Langzeit-Effekte von Liraglutid auf die Entwicklung und Progression der diabetischen Nephropathie sind jedoch unbekannt.

In der im vergangenen Jahr publizierten LEADER- (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) Studie konnte gezeigt werden, dass Liraglu-

tid die Gesamtmortalität, das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, sowie für mikrovaskuläre Endpunkte im Vergleich zu Placebo senkt, wobei insbesondere die Verbesserung renaler Parameter für die Reduktion der mikrovaskulären Komplikation verantwortlich war.

Methoden

In der vorliegenden Publikation veröffentlichten die Autoren die Ergebnisse der Analyse der Effekte von Liraglutid auf renale Parameter. Es handelt sich bei der LEADER-Studie um eine doppelblinde, randomisierte Studie, in der 9340 Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko entweder Liraglutid oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, inklusive Renin-Angiotensin-Inhibitoren, erhielten. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag bei 64 Jahren, der mittlere Blutdruck betrug 136/77 mmHg und die mittlere geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 80 ml/min/1,73 m². 20,7 % hatten eine eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m² und 2,4 % von < 30 ml/min/1,73 m². Zum Zeitpunkt der Randomisierung hatten 26,3 % eine Mikro- und 10,5 % eine Makroalbuminurie.

Die LEADER-Studie hatte einen zusammengesetzten sekundären mikrovaskulären Endpunkt aus renalen und retinalen Ergebnissen. Diese Publikation legt ihren Fokus auf die renalen Resultate. Der zusammengesetzte renale Endpunkt bestand aus neu aufgetretener, persistierender Makroalbuminurie, anhaltender Verdoppelung der Kreatininspiegel im Serum und einer eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², dem Bedarf an Nierenersatztherapie (terminale Niereninsuffizienz) oder Tod aufgrund einer renalen Ursache.

Ergebnisse

Die Auswertung der Daten zeigte eine Reduktion des zusammengesetzten re-

nenalen Endpunkts unter Liraglutid im Vergleich zu Placebo um 22 % (268 Patienten [5,7 %] vs. 337 [7,2 %]; HR 0,78; 95%-CI: 0,67–0,92; p = 0,003). Dies ist vor allem auf die geringere Inzidenz neu aufgetretener, persistierender Makroalbuminurie, die bekanntermaßen eng mit der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz assoziiert ist, zurückzuführen. Darüber hinaus war der Rückgang der eGFR über die Zeit in der Liraglutid-Gruppe geringer als im Placeboarm. Dies betraf insbesondere Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Nierenschädigung hatten.

Bezüglich der Risiken, eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln bzw. für die anhaltende Verdoppelung des Serum-Kreatinins zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Stratifiziert man die Ergebnisse nach der eGFR zu Studienbeginn, so zeigt sich nach 36 Monaten bei Patienten mit einer Ausgangs-eGFR zwischen 30 und 59 ml/min/1,73 m² unter Liraglutid eine Verringerung um 2 ml/min/1,73 m² und unter Placebo von 4 ml/min/1,73 m² (p < 0,001). Keine diesbezüglichen Unterschiede wurden bei Patienten mit einer Ausgangs-eGFR von > 60 ml/min/1,73 m² und von < 30 ml/min/1,73 m² beobachtet.

Fazit

Diese präspezifizierte sekundäre Analyse der LEADER-Studie zeigt, dass Liraglutid, zusätzlich zur üblichen Therapie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, das Risiko für das Erreichen des zusammengesetzten renalen Endpunkts um 22 % reduziert, was primär auf das um 26 % verminderte Auftreten einer persistierenden Makroalbuminurie zurückzuführen war.

Fachkurzinformation und Kontakt siehe Seite 311

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.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; 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

Pharma-News

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 Statin-

*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/>

therapie den LDL-C-Wert gegenüber Baseline um 48,2 % im Vergleich zu einer Steigerung von 0,8 % unter Placebo. Die Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsarmen lag bei 49 % ($p < 0,0001$).

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

träglichen 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 (Proteinkonvertase 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 Infektionserkrankungen. Für weitere Informationen zum Unternehmen besuchen Sie bitte die Webseite www.regeneron.com oder folgen Sie @Regeneron auf Twitter.

Zukunftsgerichtete Aussagen von Sanofi

Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen (forward-looking statements) wie im U.S. Private Securities Litigation Reform Act aus dem Jahr 1995 definiert. Zukunftsgerichtete Aussagen sind keine historischen Tatsachen. Sie enthalten Prognosen und Schätzungen mit Blick auf das Marketing und weiteren möglichen Entwicklungen des Produkts oder mit Blick auf mögliche künftige Einnahmen aus dem Produkt. Zukunftsgerichtete Aussagen sind grundsätzlich gekennzeichnet durch die Worte „erwartet“, „geht davon aus“, „glaubt“, „beabsichtigt“, „schätzt“ und ähnliche Ausdrücke. Obwohl die Geschäftsleitung von Sanofi glaubt, dass die Erwartungen, die sich in solchen zukunftsgerichteten Aussagen widerspiegeln, vernünftig sind, sollten Investoren gewarnt sein, dass zukunftsgerichtete Informationen und Aussagen einer Vielzahl von Risiken und Unsicherheiten unterworfen sind, von denen viele schwierig vorauszusagen sind und grundsätzlich außerhalb des Einflussbereiches von Sanofi liegen und dazu führen können, dass die tatsächlich erzielten Ergebnisse und Entwicklungen erheblich von denen abweichen, die in den zukunftsgerich-

teten Informationen und Aussagen ausdrücklich oder indirekt enthalten sind oder in diesen prognostiziert werden. Zu diesen Risiken und Unsicherheiten zählen unter anderem die inhärenten Unsicherheiten der Forschung und Entwicklung, der zukünftigen klinischen Daten und Analysen einschließlich Postmarketing, Entscheidungen durch Zulassungsbehörden wie die FDA oder die EMA, ob und wann ein Produkt zugelassen wird, ebenso wie deren Entscheidungen hinsichtlich der Kennzeichnung und anderer Aspekte, die die Verfügbarkeit oder das kommerzielle Potenzial des Produkts beeinträchtigen könnten, der Umstand, dass der kommerzielle Erfolg eines zugelassenen Produkts nicht garantiert werden kann, Risiken in Verbindung mit geistigem Eigentum und damit zusammenhängenden künftigen Rechtsstreitigkeiten, die zukünftige Zulassung und der kommerzielle Erfolg therapeutischer Alternativen, volatile wirtschaftliche Rahmenbedingungen sowie Risiken, die in den an die SEC und AMF übermittelten Veröffentlichungen von Sanofi angegeben oder erörtert sind, einschließlich jenen in den Abschnitten „Risikofaktoren“ und „Zukunftsorientierte Aussagen“ in Formular 20-F des Konzernabschlusses von Sanofi für das zum 31. Dezember 2016 beendete Geschäftsjahr. Soweit nicht gesetzlich vorgeschrieben, übernimmt Sanofi keine Verpflichtung, zukunftsgerichtete Informationen und Aussagen zu aktualisieren oder zu ergänzen.

Zukunftsgerichtete Aussagen von Regeneron und Einsatz digitaler Medien

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

Literatur:

1. American Heart Association Cardiovascular Disease and Diabetes. April 2017. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/Diabetes/WhyDiabetesMatters/Cardiovascular-Disease-Diabetes_UCM_313865_Article.jsp#/WRXYVFXyviU (zuletzt gesehen 28.6.2017).

2. Cariou B, Leiter LA, Müller-Wieland D, et al. Efficacy and safety of alirocumab in insulin-treated patients with type 1 or type 2 diabetes and high cardiovascular risk: Rationale and design of the ODYSSEY DMINSULIN trial. *Diabetes Metab* 2017; [E-pub ahead of print]. [http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636\(17\)30008-3/fulltext](http://www.diabet-metabolism.com/article/S1262-3636(17)30008-3/fulltext) (zuletzt gesehen 28.6.2017).

3. Müller-Wieland D, Leiter LA, Cariou B, et al. Design and rationale of the ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA trial: lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in individuals with type 2 diabetes and mixed dyslipidaemia at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 70. doi 10.1186/s12933-017-0552-4.

4. Colhoun HM, Ginsberg HN, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of alirocumab in individuals with diabetes: analyses from the ODYSSEY LONG TERM study. *Diabetologia* 2015; 58 (Suppl 1): S79–S80.

5. Fachinformation Praluent®, Stand: November 2016.

Fachkurzinformation 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 Alirocumab.

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

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

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 Patientenkollektiven 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 Nitratverbrauchs
- 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: 10.2017
- 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 323

Weitere Informationen:

Sanova Pharma GmbH

Mag. Gerhard Leopold

A-1110 Wien, Haidestraße 4

E-Mail: gerhard.leopold@sanova.at

VAS_2017_007



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 10.2017.

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.

Österreichs beliebtestes Sartan* und der beliebteste Ca-Antagonist* in einer Kapsel: CandAm® – Gerade jetzt

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 Einsparpotential

Mit CandAm® entlasten Sie Ihr Verordnungsbudget. Sie profitieren von einem



Preisvorteil von bis zu über –30 % pro Packung**.

Im Vergleich zu diversen Fixkombinationen aus Angiotensin-II-Antagonisten/Sartanen und Ca-Antagonisten er-

gibt sich mit CandAm® ein möglicher Preisvorteil von bis zu über –19 € pro Packung***.

Das heißt: Mit CandAm® therapieren Sie um das gleiche Geld mehr Patienten – also mit CandAm® zum immer günstigen Preis**!

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

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Ges. m. b. H.

Dr. Thomas Michl

Produktmanager

E-Mail: michl@genericon.at

www.genericon.at

Symbolpackung,
© m2010 – Fotolia.com
2017_10_CandAm_PR_01

*Basis DPMÖ 08/2017, 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 10/2017; ***Vergleich CandAm® zu 30 Stk. laut KKP 10/2017 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 10/2017

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

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

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

2017_10_CandAm_PR_01_01

Der innovative Ansatz Cholesterin natürlich zu senken

Die Entwicklung neuer Ansätze zur Cholesterinsenkung basierend auf dem Darmmikrobiom hat sich als vielversprechend herausgestellt. Die Neueinführung ARTERIOprotect – mit 3 exklusiven Bakterienstämmen von *Lactobacillus plantarum* – konnte in einer klinischen Studie die Senkung des Cholesterinspiegels nachweisen.



Senkung des Cholesterinspiegels im enterohepatischen Kreislauf durch Abbau von Gallensalzen

Die Leber benötigt Cholesterin aus dem Blut zur Bildung von Gallensalzen. Normalerweise werden 95 % der Gallensalze re-absorbiert und bei Bedarf wieder verwendet. Die natürlichen *Lactobacillus*-Stämme in ARTERIOprotect hydrolysieren Gallensalze und verhindern so eine Re-Absorption. Die Leber

benötigt daher Cholesterin aus dem Blut zur Bildung neuer Gallensalze. Dies führt zu einer Senkung der Blut-Cholesterinspiegel.

Wirkung durch klinische Studie belegt

Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie belegt die signifikante Verbesserung des Lipidprofils

durch die Einnahme von ARTERIOprotect nach 12 Wochen [1]. So konnte durch die Einnahme des Probiotikums eine signifikante Reduktion des LDL-C, des Gesamt-Cholesterins, des OX-LDL-C und der Triglyzeride, sowie eine Erhöhung des HDL-C Spiegels erreicht werden (Tab. 1).

Die Vorteile von ARTERIOprotect AB-Life®

- Natürliche Wirkung auf Basis von 3 exklusiven Milchsäurebakterien.
- Bei leichtem und mittlerem Cholesterinrisiko
- Senkt auch die Triglyzeride
- Nur 1 Kapsel pro Tag
- Keine Neben- und Wechselwirkungen bekannt – mit Statinen kombinierbar.

ARTERIOprotect AB-Life® ist ein Diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (Bilanzierte Diät) zur diätetischen Behandlung erhöhter Cholesterinwerte.

Literatur:

1. Fuentes MC, et al. A randomized clinical trial evaluating a proprietary mixture of *Lactobacillus plantarum* strains for lowering cholesterol. Med J Nutrition Metab 2016; 9: 125–35.

Weitere Informationen:

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

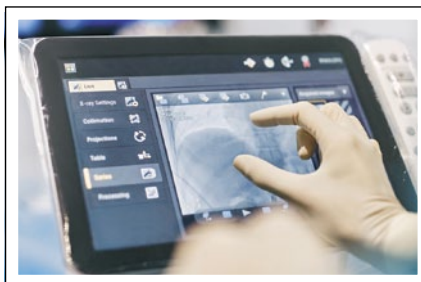
LDL: Low-Density Lipoprotein; CHOL: Gesamtcholesterin; HDL: High-Density-Lipoprotein; LDL:HDL: LDL/HDL-Quotient; TRIG: Triglyzeride

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

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

Klinische Herausforderungen managen

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



Philips Azurion: Innovative Bildgebungslösung und einfache Systembedienung.

Mehr Performance und optimierte Arbeitsabläufe

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

Für überragenden Anwendernutzen

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

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

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

Mit maximaler Fehlerreduktion

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

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

Weitere Informationen:

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



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

AKH Wien: Modernster Strahlenschutz im neuen Hybrid-OP

Im Sommer dieses Jahres wurde im AKH Wien ein neuer Hybrid-OP eingerichtet, in dem in Zukunft Kardiologen, Herzchirurgen, Gefäßchirurgen, Radiologen und Anästhesisten bei Eingriffen zusammenarbeiten werden.

Neben den neuesten technischen OP-Einrichtungen wurde auch das modernste Strahlenschutzsystem Zero-Gravity installiert. Es bietet besseren Strahlenschutz als herkömmliche Röntgenschrürzen und hilft, Ermüdungserscheinungen und orthopädische Belastungen bei den medizinischen Anwendern zu vermeiden.

Im September 2017 wurde der neue Hybrid-OP im AKH Wien eröffnet. Technologisch auf dem neuesten Stand, werden in diesem OP künftig Spezialisten in enger interdisziplinärer Kooperation Patienten behandeln.

Schon in der Planungsphase wurde ein besonderer Schwerpunkt auf den Röntgenschutz der medizinischen Anwender gelegt. Denn Studien zur Strahlenbelastung von medizinischem Personal haben gezeigt, dass die kumulierte Strahlendosis in der Gruppe der intervenierenden Kardiologinnen und Kardiologen am höchsten ist [1]. Das Tragen schwerer Bleischürzen zum Schutz vor ionisierender Strahlung führt zudem oft zu orthopädischen Komplikationen und zu chronischen Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule [2]. TIDI und BIOTRONIK haben für den neuen Hybrid-OP eine Lösung angeboten: Durch das Strahlenschutzsystem Zero-Gravity ist der menschliche Körper, anders als bei herkömmlicher Röntgenschutzbekleidung, keiner Gewichtsbelastung ausgesetzt. Im Hybrid-OP im AKH wurde auf jeder Seite des OP-Tisches eine Zero-Gravity-Schürze installiert. So kann von beiden Seiten aus operiert werden, oder aber auch in gegenüberliegender Position von zwei Operateuren gleichzeitig. Die Schürzen und der



Blei-Acrylglas-Kopfschutz haben einen höheren Bleigleichwert als konventionelle Schürzen. Sie hängen auf jeweils einem Schwing-Arm, der auf einem Schienensystem montiert ist. Somit ergibt sich ein sehr großer Aktionsradius für den Operateur, er kann sich weitgehend frei im Hybrid-OP bewegen und wird dabei durch das „schwebende“ Zero-Gravity-System geschützt. Werden die Schürzen bei einer Prozedur ohne Röntgenuntersuchung einmal nicht benötigt, können sie in eine am Rand des OPs gelegene Parkposition gebracht werden.

„Wir haben uns für Zero-Gravity aufgrund der nachweislich reduzierten Strahlung an allen exponierten Stellen wie z. B. der strahlensensiblen Augenlinsen und des Cerebrums entschieden. Wir sind positiv überrascht, wie schnell wir uns an das neue System gewöhnt haben“, so Univ.-Prof. Dr. Günther Laufer, Leiter der Klinischen Abteilung für Herzchirurgie des AKH Wien.

Zero-Gravity wird die Arbeitsbedingungen in Eingriffsräumen verbessern und das Strahlenrisiko deutlich senken. TIDI und BIOTRONIK leisten mit Zero-Gravity einen Beitrag zur Verbesserung der arbeitsmedizinischen Bedingungen und der Arbeitssicherheit.

Mehr Sicherheit und Komfort

Zero-Gravity bietet hohen Strahlenschutz, ohne den Körper dabei durch das Gewicht schwerer Röntgenschutzbekleidung zu belasten:

- Reduktion der Strahlenexposition an Augen und Kopf um bis zu 94 % [3].
- Keinerlei Gewicht auf Rücken und Gelenken.

Literatur:

1. Roguin A, Goldstein J, Bar O, Goldstein JA. Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1368–72.
2. Klein LW, Miller DL, Balter S, Laskey W, Haines D, et al. Occupational health hazards in the interventional laboratory: Time for a safer environment. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20 (7 Suppl): S278–83.
3. Savage C, Seale TMIV, Shaw CJ, Bruner PA, Marichal D, Rees CR. Evaluation of a Suspended Personal Radiation Protection System vs. Conventional Apron and Shields in Clinical Interventional Procedures. *Open J Radiol* 2013; 3: 143–51.

Weitere Informationen:

BIOTRONIK
excellence for life

BIOTRONIK Vertriebs-GmbH
DI Georg Schöning
EURO PLAZA, Gebäude G
A-1120 Wien, Am Euro Platz 2, Stiege 2
E-Mail: georg.schoenig@biotronik.at

<https://www.biotronik.com/de-at/products/services/zero-gravity>

Hinweise für Autoren – Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Das JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Rammer M, Punzengruber C, Weber T, Porodko M, Ammer M, Laßnig E, Eber B. Management der oralen Antikoagulation bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen. J Kardiolog 2009; 16: 417–21.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **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.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Psychyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wurden. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.
- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweispfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

Homepage:
www.kup.at/kardiologie

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

18. Consensus Meeting

DER AG HERZINSUFFIZIENZ

Jenseits der Guidelines

Wo lassen uns die Guidelines
für Herzinsuffizienz allein?

Sa 27. Jänner 2018
9.00–13.00 Uhr

Hofstallung des MuseumsQuartiers Wien

Wissenschaftliche Leitung und Vorsitz:

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann, Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl

Diagnostik in der Herzinsuffizienz

Prim. Priv.-Doz. Dr. Rudolf Maximilian Berger

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stefenelli

Devices in der Herzinsuffizienz

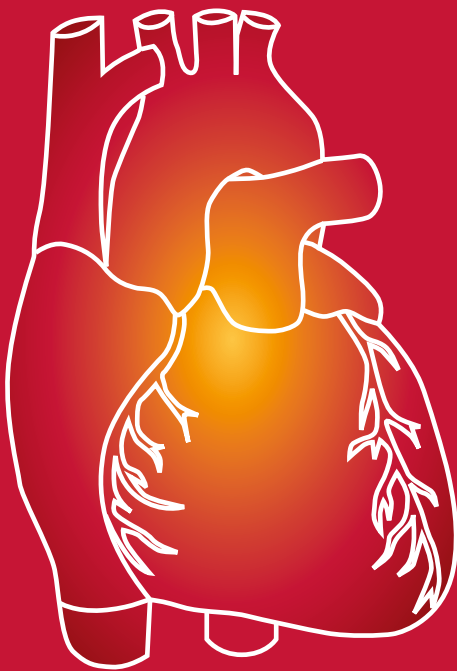
Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger

Akute Herzinsuffizienz

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl

Komorbiditäten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann



med **Congress**

ANMELDUNG:

med**Congress**, Gabriele Rech
2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1
Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99
E-mail: office@medcongress.at
www.medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos.

Anmeldung per Mail an office@medcongress.at.

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

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

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

2017_10_LisAm_I_JK_01

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 258

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:* Glyceraltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brilliantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) – Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen – Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) – Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin) oder Klasse III (z.B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: 12/2016

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 291

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

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 soll 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, muskuläre 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, muskuläre 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 antischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN*:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB15 **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS*:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 – 0, Fax: 01 524 39 99 – 9, E-Mail: office@at.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 Oktober 2017**

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 15mg/30 mg/60mg Edoxaban (als Tosilat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mannitol (E 421), vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b); Filmüberzug: Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs, Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (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, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

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


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

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

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

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

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



www.lipidmanagement.at

SANOI 