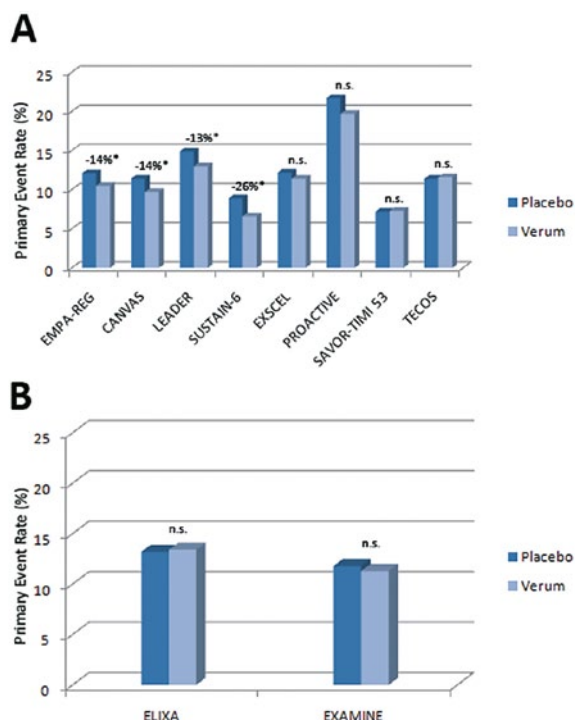


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Antidiabetische Medikation von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung – Zusammenfassung der Literatur und Anwendung in der klinischen Praxis
P. Sulzgruber et al.

Profile of cardiovascular risk factors in patients with systemic Lupus erythematosus: The Cardiovascular Risk Assessment Study in Lupus erythematosus (CASTLE SLE) study
H. Fox et al.

Kennen Sie Ihr Herzinfarkttrisiko?
S. Silber

Rubriken

Fallbericht

Clinical Shortcuts

Buchbesprechung

EKG-Beispiel

EPU-Corner

Kongressbericht

Für Sie gelesen

Aktuelles

Pharma-News

Medizintechnik



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-



Die Kombinationspräparate...

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



Adam liebt CandAm®

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



...von Ihrem heimischen Generica-Experten

- 121 Brief des Herausgebers**
K. Huber
- 123 Gast-Editorial**
C. Hengstenberg
- 124 Antidiabetische Medikation von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung – Zusammenfassung der Literatur und Anwendung in der klinischen Praxis**
P. Sulzgruber, H. Alber, J. Altenberger, M. Clodi, P. Fasching, C. Francesconi, A. Kautzky-Willer, G. Mayer, A. Podczech-Schweighofer, L. Wapnah, H. Drexel, L. Koller, T. C. Wascher, K. Huber, A. Niessner
- 128 Profile of cardiovascular risk factors in patients with systemic Lupus erythematosus: The CARDiovascular Risk Assessment STUDy in Lupus erythematosus (CASTLE SLE) study**
H. Fox, O. Jung, C. Bartel, I. A. Hauser, J. R. Ehrlich
- 135 Kennen Sie Ihr Herzinfarktrisiko?**
S. Silber

Rubriken

Fallbericht

- 140 Höhergradige AV-Blockierung bei Borreliose mit rascher vollständiger und anhaltender Rückbildung unter antibiotischer Therapie**
M. Hubauer, J. Auer

Clinical Shortcuts

- 142 Pulmonale Hypertonie – Update 2018**
N. Skoro-Sajer, I. M. Lang

Buchbesprechung

EKG-Beispiel

- 146 Atemnot und Herzstolpern bei Belastung nach DDD-Implantation**
M. Nürnberg

EPU-Corner

- 148 Incessant WPW-Syndrom**
D. Zweiker, E. Bisping, P. Lercher, M. Manninger, G. Prenner, R. Riedlbauer, D. Scherr

Kongressbericht

- 150 Apixaban (Eliquis®): Orale Antikoagulation – Alter, Multimorbidität und Poly-medikation**
C. Uhler
- 153 „Auftakt Kardiologie 2018“, Medizinische Universität Wien, 14. April 2018**
U. Tomaschek

Für Sie gelesen

Aktuelles

- 156 Effektives Lipidmanagement nach einem kardiovaskulären Ereignis**
J. Bergler-Klein
- 159 Pharma-News**
- 170 Medizintechnik**
- 121 Impressum**

Titelbild: Inzidenz des primären kardiovaskulären Endpunktes innerhalb der entsprechenden randomisierten kontrollierten Studien zur antidiabetischen Pharmakotherapie. Panel A zeigt Studien an Patienten mit stabiler kardiovaskulärer Ko-Morbidität, während sich die in Panel B angeführten Studien auf Probanden mit akutem Koronarsyndrom beziehen. Die angeführten Zahlen beziehen sich auf eine relative Risikoreduktion. * $p < 0,05$. Aus P. Sulzgruber et al., Antidiabetische Medikation von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung – Zusammenfassung der Literatur und Anwendung in der klinischen Praxis, Abb. 1, S. 125.

Hintergrundbild: Typisches 4:1-blockiertes Vorhofflattern. Aus: V. Gammer, J Kardiologie 2015; 22 (3–4): 78–9, Abb. 1, S. 78.

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 155



Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:J. Auer, Braunau
G. Delle-Karth, Wien
F. Glaser, Krems
J. Holfeld, InnsbruckW. Kaltenbrunner, Wien
M. Nürnberg, Wien
H. Pürerfellner, Linz
W. Weihs, Graz**Redaktionsbeirat / Editorial Board 2018/2019:**

Ch. Adlbrecht, Wien	E. Mahla, Graz	T. Schachner, Innsbruck
H. Gabriel, Wien	B. Metzler, Innsbruck	J. Siller-Matula, Wien
St. Harb, Graz	T. Michalski, Salzburg	W. Speidl, Wien
K. Krychtiuk, Wien	V. Mühlberger, Innsbruck	M. Stühlinger, Innsbruck
E. Kunschitz, Wien	A. Niessner, Wien	Th. Sturmberger, Linz
I. Lang, Wien	M. Pavone-Gyöngyösi, Wien	W. Weihs, Graz
H. Mächler, Graz	R. Rosenhek, Wien	

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2018/2019:

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

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds
Member of the ESC-Editors' Club
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Brief des Herausgebers

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

Rechtzeitig zur Jahrestagung der ÖKG erlauben wir uns, eine sehr spezielle Ausgabe des JOURNALES zu präsentieren: Sehr speziell, da der neue Vorstand der Universitätsklinik für Kardiologie an der MUW, Herr **Prof. Dr. Christian Hengstenberg**, sich mit einem eingeladenen Editorial vorstellt, speziell wegen der Auswahl der Manuskripte und Rubriken.

Hervorheben möchte ich das Experten-State-ment zum Thema „Antidiabetische Medikation von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung“ (**P. Sulzgruber, et al.**), welches praktische Hinweise für den Umgang mit koronarkranken Diabetikern gibt, ein Gebiet, bei dem sich in den vergangenen Jahren sehr viel Neues ergeben hat.

Etwas viel Spezielleres und Selteneres (kardio-vaskuläre Risikofaktoren bei systemischem Lupus erythematosus) wurde in der CASTLE-Studie untersucht und wird hier berichtet (**H. Fox, et al.**).

Weitere klinisch bedeutsame Themen neben den beliebten Rubriken (Fallberichte, EKG-Beispiele, EPU-Corner), sind die Erkennung des Herzinfarkttrisikos (**S. Silber**) und der Clinical-Shortcut zur „Pulmonalen Hypertonie - Update 2018“ (**N. Skoro-Sajer und I. M. Lang**).

Ich hoffe, Sie sind mit der Auswahl der Themen in der vorliegenden Ausgabe des JOURNALES zufrieden und verbleibe mit freundlichen Grüßen, Ihr

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
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 zuzü-
gig Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

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

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-

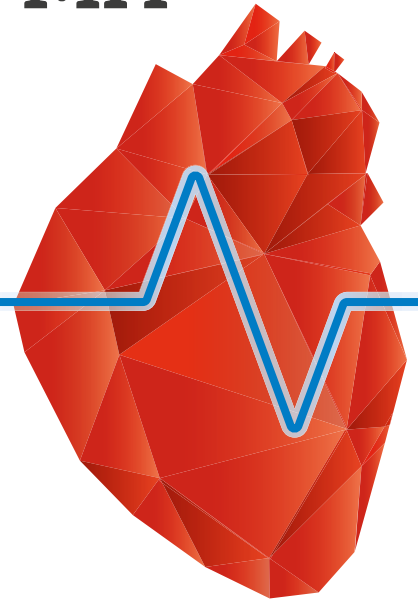
schrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

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 unaufgeforderte 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.

HABEN SIE PATIENTEN MIT EINER UNGEKLÄRTEN HERZERKRANKUNG?



Könnte es Morbus Fabry sein?¹

Myokardiale Fibrose

**Koronare
mikrovaskuläre
Dysfunktion**

Arrhythmien

Konzentrische LVH

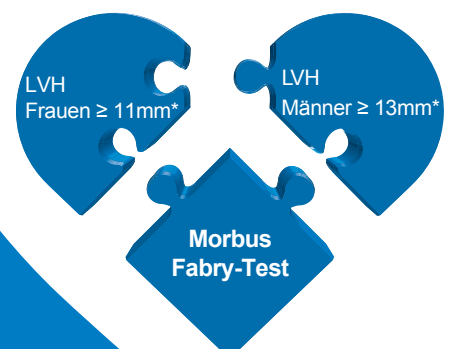
Klappenanomalien

**Prominenter
Papillarmuskel**

Herzinsuffizienz



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



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

¹ Kampmann C. et al. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. J Am Soc Nephrol. 2002; 13(Suppl 2): S147–9.



Univ.-Prof. Dr. med.
Christian Hengstenberg

Herausforderungen an die moderne Kardiologie

In der älter werdenden Bevölkerung ist die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen zunehmend bedeutsam, sodass gleichzeitig sowohl präventive wie auch therapeutische Maßnahmen im Zentrum der modernen Kardiologie stehen.

Die Klinische Abteilung für Kardiologie am Allgemeinen Krankenhaus (AKH) in Wien stellt sich gemeinsam mit der Medizinischen Universität Wien den Herausforderungen in allen Themenbereichen der modernen Kardiologie, wie zum Beispiel der koronaren Herzerkrankung, der Herzinsuffizienz, der Herzrhythmusstörungen oder der Herzklappen-Erkrankungen. In jedem dieser Bereiche wird nicht nur eine umfassende Diagnostik, sondern auch eine hoch-kompetente Therapie angeboten.

Die stationäre Betreuung der Patienten kann jedoch nur in einer umfassenden Therapie mit den niedergelassenen Ärzten (Allgemeinmediziner, Internisten, Kardiologen) stattfinden. Somit ist auch die Verzahnung des ambulanten und des stationären Bereiches ein wesentlicher Punkt, der für uns Ärzte im täglichen Leben eine wichtige Aufgabe zur optimalen Versorgung unserer Patienten ist. So sind eine kompetente Nachbetreuung von Patienten sowie eine konsequente Einstellung der koronaren Risikofaktoren nach einer koronaren Intervention nachweislich von herausragender Bedeutung. Dies betrifft auch die Titration der antihypertensiven oder der lipidsenkenden Therapie oder die Steigerung der Herzinsuffizienz-Medikation.

Es zeigt sich zunehmend, dass bei Patienten im höheren Alter zumeist auch eine Reihe von Begleiterkrankungen vorliegt, die einen multidisziplinären Ansatz erfordern. Insofern ist die moderne Kardiologie letztlich nur in Zusammenarbeit mit verschiedenen Disziplinen handlungsfähig, wozu die Notfallmedizin, die Anästhesie und selbstverständlich die Herzchirurgie gehören. Zudem ist eine umfangreiche Bildgebung notwendig, weshalb ein enger Austausch mit den Kollegen der Radiologie und der Nuklearmedizin essenziell ist.

Weiterhin sind in der modernen Kardiologie auch verschiedene Biomarker wichtig, deren rasche Bestimmung für unsere Therapie-Entscheidungen häufig eine bedeutende Rolle spielt.

Im Bereich der Forschung bietet die Medizinische Universität Wien hervorragende Möglichkeiten,

nahezu alle Technologien der Molekularbiologie, der bildgebenden Verfahren und Computerwissenschaften oder der epidemiologischen Forschung anzuwenden. So gibt es einen intensiven Austausch mit verschiedenen lokalen, nationalen und internationalen Arbeitsgruppen, die durch eine Reihe von Forschungsförderungen unterstützt werden. Als Beispiele möchte ich die Ursachenforschung zur koronaren Herzerkrankung anführen, bei der es Arbeitsgruppen gibt, die sich mit dem Lipidstoffwechsel, der Inflammation oder der Genetik beschäftigen. Weiterhin wird die Pathogenese des Lungen-Hochdrucks auf internationalem Niveau beforscht.

Viele der bisher durchgeführten Aktivitäten können und sollen dazu führen, eine verbesserte individuelle Therapie-Entscheidung für unsere Patienten ableiten zu können. Die Weichenstellung für die Gründung eines Instituts für Präzisionsmedizin, in dem die Aktivitäten von verschiedenen Disziplinen gebündelt werden, ist bereits erfolgt. Die moderne Kardiologie verspricht sich hiervon deutliche Fortschritte in der praktischen Umsetzung der bisher geleisteten Forschungsergebnisse.

Nicht zuletzt ist die Ausbildung und die Lehre ein bedeutender Bestandteil der universitären Aufgaben. Uns allen ist enorm viel daran gelegen, dass die Qualität der heranwachsenden Ärzte auf dem guten Niveau gehalten wird, auf dem es sich bereits befindet. Hierfür werden ständig die Lehrpläne evaluiert und entsprechend adaptiert, es werden interaktive Ausbildungskonzepte entworfen und moderne Technologien mit in die Ausbildung eingebracht.

In Zusammenschau aller oben genannten Aspekte aus der klinischen Medizin (mit Diagnostik und Therapie), aus der Forschung und aus der Lehre ist es mir eine große Freude, die Leitung der Klinischen Abteilung für Kardiologie an der Medizinischen Universität Wien übernommen zu haben und die Möglichkeit zu haben, die moderne Kardiologie zusammen mit einer hervorragenden Mannschaft und im interdisziplinären Team praktisch umzusetzen.

Univ.-Prof. Dr. med. Christian Hengstenberg
Leiter der Klinischen Abteilung für Kardiologie
Klinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Antidiabetische Medikation von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung – Zusammenfassung der Literatur und Anwendung in der klinischen Praxis

P. Sulzgruber¹, H. Alber^{2,3}, J. Altenberger⁴, M. Clodi⁵, P. Fasching⁶, C. Francesconi⁷, A. Kautzky-Willer⁸, G. Mayer⁹, A. Podczeck-Schweighofer¹⁰, L. Wapnah¹¹, H. Drexel^{12,13,14}, L. Koller¹, T. C. Wascher¹⁵, K. Huber^{16,17}, A. Niessner¹

Kurzfassung: Typ-2-Diabetiker mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung haben ein deutlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (= „major adverse cardiovascular events“; MACE). Verglichen mit kardiovaskulären Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) weisen sie ein 1,7-fach erhöhtes Risiko für MACE auf. In der Literatur wird ein uneinheitlicher Trend hin zur Reduktion von MACE mittels blutzuckersenkender Medikamente beschrieben. Rezente Daten deuten darauf hin, dass eine MACE-Reduktion aber spezifischen Antidiabetika wie etwa dem Natrium-Glukose-Ko-Transporter-2-(SGLT-2-) Inhibitor Empagliflozin sowie dem Glucagon-like Peptide-1- (GLP-1-) Rezeptor-Agonisten (RA) Liraglutid zuzuschreiben ist. Die aktuelle Arbeit fasst die Evidenz zur kardiovaskulären Risikoreduktion durch Antidiabetika zusammen und

bespricht Therapieempfehlungen zum medikamentösen Management von Patienten mit Typ-2-Diabetes und klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankungen.

Schlüsselwörter: Antidiabetika, Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskuläre Erkrankungen

Abstract: Antidiabetic Therapy of Patients with Cardiovascular Disease – A Review of Current Literature and Implementation in Clinical Practice. Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and concomitant cardiovascular disease have an increased risk for major cardiac adverse events (MACE). Compared to those individuals with cardiovascular disease but without T2DM the risk for MACE is approximately 1.7-fold increased. Inconsistent results for a re-

duction of cardiovascular events with antidiabetic drugs have been reported. Recent publications however suggest that specific antidiabetic drugs such as the sodium-glucose-cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor empagliflozin and the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist (RA) liraglutide reduce the cardiovascular risk. This present manuscript aims to summarize the currently available data about the effect of antidiabetic agents on the cardiovascular outcome in individuals with T2DM and cardiovascular disease. Treatment strategies for the pharmacotherapeutic management of patients with T2DM and cardiovascular disease are also discussed. **J Kardiologie 2018; 25 (5-6): 124-7.**

Key words: Antidiabetic pharmacotherapy, diabetes mellitus Type II, cardiovascular disease

Hintergrund

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und klinisch manifester kardiovaskulärer Ko-Morbidität kann eine adäquate glykämischen Kontrolle mit einem HbA_{1c} < 7 % – zusätzlich zu therapeutischen Interventionen wie Lipid- und Blutdruckkontrolle, RAAS-Blockade und Lebensstilveränderungen – als primärer therapeutischer Ansatz angesehen werden. Dies dient insbesondere dazu, um mikrovaskuläre Komplikationen sowie eine langfristige Progression der Atherosklerose zu verhindern und schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen (= „major adverse cardiovascular events“; MACE) vorzubeugen.

Dementsprechend bekundete die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency; EMA), dass eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle zur Reduktion der

kardiovaskulären Morbidität und Mortalität ein hoch priorisiertes Ziel in der Therapie von Patienten mit T2DM sein sollte. Ebenso raten die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen dazu, eine antidiabetische Pharmakotherapie bereits zu einem frühen Zeitpunkt in der Patientenversorgung zu etablieren. Da sich die Datenlage hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit jener antidiabetischen Wirkstoffe als nicht konklusiv darlegte, verlangten internationale Behörden profunde Daten zur kardiovaskulären Sicherheit jener Substanzen. Diese wurde folglich durch Phase-III- als auch Postmarketing-Studien illustriert, welche es uns nun ermöglichen, die substanzspezifischen Eigenschaften hinsichtlich ihrer kardiovaskulären Risikoreduktion zusammenzufassen und letztendlich Therapieempfehlungen zu besprechen.

Antidiabetische Substanzen mit positiven Effekten auf das kardiovaskuläre Outcome

In großen randomisierten und kontrollierten Studien konnte rezent ein positiver Effekt von Natrium-Glukose-Ko-Transporter-2- (SGLT-2-) Inhibitoren, sowie Glucagon-like-Peptide-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) auf die Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden (Abb. 1).

Die Effekte des SGLT-2-Inhibitors **Empagliflozin** wurden im Vergleich zu Placebo bei 7020 Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Ko-Morbidität in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie untersucht. Der primäre Endpunkt (definiert als nicht-letaler Myokardinfarkt [MI], nicht-letaler Insult und kardiovaskuläre Mortalität) konnte nach einem

Eingelangt und angenommen: 11. April 2018

Aus der ¹Medizinischen Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung Kardiologie; dem ²Klinikum Klagenfurt, Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie; dem ³Karl-Landsteiner-Institut für interdisziplinäre Forschung, Münster/Tirol; dem ⁴Rehabilitationszentrum Großgmain; dem ⁵Barmherzige Brüder Konventhospital Linz, Abteilung für Innere Medizin; dem ⁶Wilhelminenspital, 5. Medizinische Abteilung, Wien; der ⁷Sonderkrankenanstalt Rehabilitationszentrum Alland; der ⁸Medizinischen Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel; der ⁹Medizinischen Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin IV; dem ¹⁰SMZ Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, 5. Medizinische Abteilung, Wien; dem ¹¹Herz-Kreislauf-Zentrum, Groß Gerungs; dem ¹²Schweizer Herzzentrum, Universitätsspital Bern, Abteilung für Angiologie, Schweiz; dem ¹³Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment VIVIT Forschungsinstitut, Feldkirch; der ¹⁴Privaten Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen, Liechtenstein; dem ¹⁵Hanusch Krankenhaus, 1. Medizinische Abteilung, Wien; dem ¹⁶Wilhelminenspital, 3. Medizinische Abteilung, Wien; der ¹⁷Sigmund Freud Universität, Medizinische Fakultät, Wien

Korrespondenzadresse: Assoc.-Prof. PD Dr. Alexander Niessner, MSc, FESC, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien; E-Mail: alexander.niessner@meduniwien.ac.at

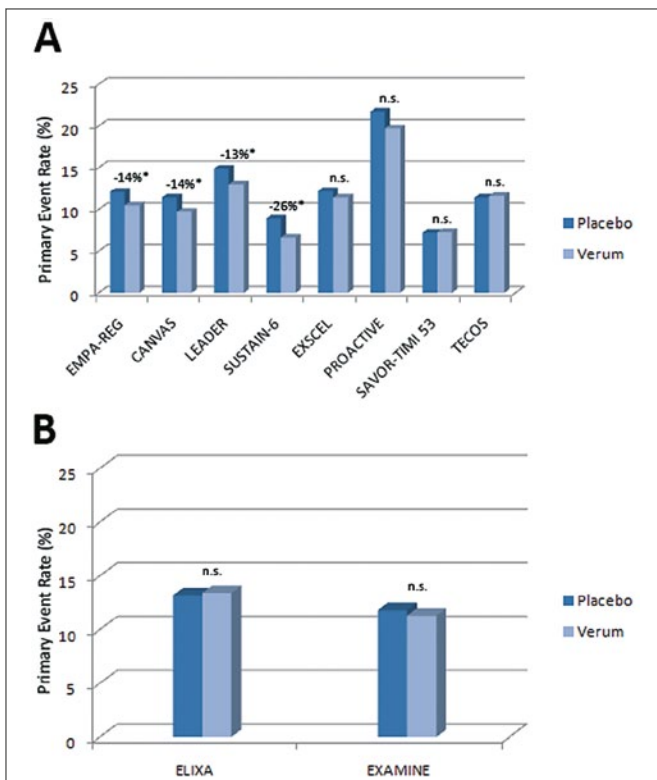


Abbildung 1: Inzidenz des primären kardiovaskulären Endpunktes innerhalb der entsprechenden randomisierten kontrollierten Studien zur antidiabetischen Pharmakotherapie. Panel A zeigt Studien an Patienten mit stabiler kardiovaskulärer Ko-Morbidität, während sich die in Panel B angeführten Studien auf Probanden mit akutem Koronarsyndrom beziehen. Die angeführten Zahlen beziehen sich auf eine relative Risikoreduktion. * $p < 0,05$. Aus [1] mit Genehmigung von Oxford University Press.

medianen Beobachtungszeitraum von 3,1 Jahren um 14 % reduziert werden („number needed to treat“ [NNT] von 61). Die Reduktion des primären Endpunkts wurde insbesondere durch eine relative Risikoreduktion (RRR) der kardiovaskulären Mortalität von 38 % (NNT = 45) erreicht. Parallel dazu konnten die Gesamt-Mortalität um 32 % (NNT = 39) und die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz (HI) um 35 % gesenkt werden (NNT = 72). Jedoch war die Therapie mit Empagliflozin mit einem erhöhten Risiko für genitale Infektionen assoziiert („number needed to harm“ [NNH] von 22). Hinsichtlich des nephro-protectiven Potenzials von Empagliflozin zeigte die Studie, dass die Rate an Patienten, welche eine akute Niereninsuffizienz während der Observation erlitten, in der Empagliflozin-Gruppe niedriger war (5,2 % vs. 6,6 %) als mit Placebo, sowie dass die Nierenfunktion – unabhängig von der Dosierung – besser als in der Kontrollgruppe erhalten blieb.

Ebenso konnte das CANVAS-Programm eine relative Risikoreduktion von 14 % der primären Endpunkte durch **Canagliflozin** – einem weiteren SGLT-2-Inhibitor – nachweisen, allerdings war in einer explorativen Analyse kein Effekt auf die Gesamt-Mortalität zu verzeichnen. Zusätzlich zeigte sich – wie bereits bei Empagliflozin – eine Reduktion der Hospitalisierungen für HI um 33 %. Allerdings führte Canagliflozin zu einem Anstieg von Amputationen (besonders bei Patienten mit vorbestehender schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit), Frakturen sowie Infektionen der Genitalien. Zusammenfassend muss dementsprechend festgestellt werden, dass beide SGLT-2-Inhibitoren Vorteile hinsichtlich

der Reduktion von Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierung im Sinne eines „proof of concept“ zeigen, Canagliflozin aber aufgrund der beschriebenen spezifischen Nebenwirkungen differenziert eingesetzt werden sollte.

Auch der GLP-1-RA **Liraglutid** wurde in der LEADER-Studie bei 9340 T2DM-Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder einem Alter ≥ 60 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor, welcher einen Endorganschaden suggeriert, mit Placebo verglichen. Der primäre Endpunkt (= nicht-letaler MI, nicht-letaler Insult und kardiovaskuläre Mortalität) war signifikant um eine RRR von 13 % reduziert (NNT = 55), welche insbesondere aus einer 22%igen RRR der kardiovaskulären Mortalität (NNT = 79) resultierte. Auch die Gesamt-Mortalität konnte signifikant um 15 % (NNT = 71) durch Liraglutid reduziert werden. Während die gesamte Abbruchrate durch Nebenwirkungen signifikant seltener war, wurde das Medikament aufgrund von gastrointestinalen Symptomen (NNH = 79) und dem Auftreten einer akuten Cholezystitis oder Cholezystolithiasis (NNH = 85) signifikant häufiger gegenüber Placebo abgesetzt. In der SUSTAIN-6-Studie konnte die kardiovaskuläre Risikoreduktion durch einen weiteren GLP-1-RA – in diesem Fall das 1× wöchentlich zu applizierende **Semaglutid** – bestätigt werden, wo eine RRR um 26 % erreicht wurde. Die Substanz ist in Österreich jedoch derzeit noch nicht am Markt. In Bezug auf renale Endpunkte zeigten sich in der LEADER-Studie vor allem positive Effekte hinsichtlich einer Progressionshemmung der Albuminurie.

■ Antidiabetische Substanzen mit neutralem sowie potenziell positivem Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko

Andere randomisierte kontrollierte Studien zur antidiabetischen Therapie haben zwar keine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich MACE und tödlichen kardiovaskulären Ereignissen gezeigt, jedoch einen Trend zur kardiovaskulären Risikoreduktion dargelegt. Abbildung 1 gibt hierzu einen Überblick.

Der Insulin-Sensitizer (Thiazolidinedion) **Pioglitazon** wurde bei 5238 Patienten mit T2DM in der PROACTIVE-Studie mit Placebo verglichen. Hier konnte kein signifikanter Einfluss auf den gemeinsamen primären Endpunkt (= Intervention einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, akutes Koronarsyndrom, koronare Interventionen und Mortalität jeglicher Genese) gezeigt werden. Jedoch zeigte sich eine signifikante Reduktion des sekundären Triple-Endpunkts (= Gesamt-Mortalität, nicht-tödlicher MI und Insult) um 16 % (NNT = 49). Die Inzidenz von Ödemen (NNH = 12) sowie Hospitalisierungen aufgrund von HI (NNH = 62) war jedoch in der Pioglitazon-Gruppe deutlich erhöht. In der IRIS-Studie konnten die positiven kardiovaskulären Effekte von Pioglitazon folglich auch bei Patienten ohne T2DM bestätigt werden.

Hinsichtlich Dipeptidyl-Peptidase-4- (DPP-4-) Inhibitoren wurde der Wirkstoff **Saxagliptin** in der SAVOR-TIMI-53-Studie bei 16.492 Patienten mit T2DM und kardiovaskulären Ko-Morbiditäten mit Placebo verglichen. Die Studie zeigte eine Nicht-Unterlegenheit von Saxagliptin gegenüber Place-

bo hinsichtlich des primären Endpunktes (= nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Insult, kardiovaskuläre Mortalität) nach einer medianen Beobachtungsdauer von 2,1 Jahren. Die Rate an Hospitalisierungen aufgrund einer HI zeigte sich um 27 % erhöht (NNH = 140) – diese war jedoch auf die ersten 12 Monate nach Therapiebeginn limitiert. Die TECOS-Studie mit **Sitagliptin** an 14.671 Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Ko-Morbidität zeigte in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren eine Nicht-Unterlegenheit im Hinblick auf kardiovaskuläre Mortalität, nicht-tödlichen MI, nicht-tödlichen Insult, Hospitalisierung wegen HI oder dem Auftreten einer instabilen Angina-pectoris-Symptomatik.

In der rezent erschienenen EXSCEL-Studie, welche sich dem GLP-1-RA **Exenatid** widmete, konnte keine Reduktion der Endpunkte dargelegt werden – jedoch wurde die Gesamt-Mortalität um 14 % gesenkt (NNT = 100).

Ebenfalls wurden die Effekte einer antidiabetischen Therapie durch den GLP-1-RA **Lixisenatid** sowie den DPP-4-Inhibitor **Alogliptin** bei Patienten mit rezentem, akutem Koronarsyndrom (ACS) untersucht. Weder in der ELIXA-Studie mit Lixisenatid noch in der EXAMINE-Studie mit Alogliptin konnte ein signifikanter Effekt hinsichtlich einer kardiovaskulären Endpunktreduktion detektiert werden.

■ Zusammenfassung der derzeitigen Studienlage

Bei Patienten mit T2DM und kardiovaskulärer Erkrankung soll eine spezifische antidiabetische Pharmakotherapie basierend auf ihrem positiven Einfluss auf MACE sowohl in Phase III- als auch in Post-marketing-Studien in Betracht gezogen werden. Diesbezüglich wurden von der EMA die Verbesserung der glykämischen Kontrolle und die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse als wichtigste Ziele in der Behandlung von T2DM definiert. Ebenso raten die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen, sowie ein rezent Positionspapier der Arbeitsgruppe für Kardiovaskuläre Pharmakotherapie der ESC, einen SGLT-2-Inhibitor zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in den therapeutischen Prozess von Patienten mit T2DM zu implementieren.

Basierend auf der derzeitigen Studienlage konnten die in Österreich verfügbaren Substanzen **Empagliflozin** und **Liraglutid** die Rate an MACE bei Patienten mit stabiler kardiovaskulärer Erkrankung reduzieren, wodurch jene als präferierte Therapieoptionen betrachtet werden können. Retrospektive Daten zeigen, dass der Effekt auf die Hospitalisierungsrate aufgrund von HI sowie auf Mortalität auch bei weiteren SGLT-2-Inhibitoren zu verzeichnen ist und dementsprechend möglicherweise einen Klasseneffekt darstellt. Dies muss allerdings noch in aktuell laufenden randomisierten Studien für **Dapagliflozin** (DECLARE-TIMI58-Studie an 17.269 Patienten; Ergebnisse sind noch 2018 zu erwarten) und **Ertugliflozin** (VERTIS CV; Ergebnisse sind bis Ende 2019 zu erwarten) bestätigt werden. Im Hinblick auf die DPP-4-Inhibitoren **Saxagliptin** und **Sitagliptin** sowie den GLP-1-RA **Exenatid** zeigt die derzeitige Studienlage einen neutralen beziehungsweise potenziell positiven Effekt auf die jeweiligen kardiovaskulären Endpunkte bei Patienten mit sta-

bilen kardiovaskulären Erkrankungen oder einem erhöhten Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen.

Der ökonomische Aspekt, die langjährige klinische Erfahrung und der sichere Einsatz in Kombination mit anderen Pharmaka legt nahe, **Metformin** weiterhin als das Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit evidentem T2DM und kardiovaskulärer Erkrankung anzuwenden.

■ Klinische Anwendung

Empagliflozin

Neben der Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte legen weitere positive Effekte von Empagliflozin wie etwa Gewichtsreduktion und Blutdrucksenkung die klinische Anwendung nahe. Dies gilt insbesondere für Patienten mit einem Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz z. B. bei bekannter eingeschränkter Linksventrikelfunktion, aber möglicherweise auch für Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion.

Eine Limitation in der klinischen Anwendung stellt eine eingeschränkte Nierenfunktion dar. Auch wenn die klinischen Daten zeigen, dass diese Patientengruppe vermutlich ebenso von einer Endpunktreduktion profitieren, ist Empagliflozin derzeit nur bis zu einer GFR von 45 ml/min zugelassen. Für eine Erstverschreibung ist laut österreichischem Erstattungskodex eine insuffiziente Blutzuckerkontrolle mit einem HbA_{1c} von $> 7\%$ unter laufender antidiabetischer Therapie notwendig. Bei Patienten mit vorbestehenden urogenitalen Infekten ist Vorsicht geboten. Auch ist insbesondere bei älteren Patienten (> 85 Jahre) bei Verwendung der höheren Empagliflozindosierung (25 mg) das Risiko einer Exsikkose zu beachten. Unter anderem scheint es hier sinnvoll, eine allfällige weitere diuretische Therapie anzupassen. Auch soll die Therapie mit Empagliflozin bei Patienten, welche für größere chirurgische Eingriffe oder schwere internistische Erkrankungen hospitalisiert wurden, wegen des erhöhten Ketoazidosisrisikos rechtzeitig abgesetzt werden. Auch Typ-I-Diabetes stellt eine Kontraindikation für die Verwendung von Empagliflozin dar, dabei ist insbesondere auf die Erkennung von im Erwachsenenalter auftretendem Typ-I-Diabetes (LADA) zu achten.

Liraglutid

Auch bei Liraglutid spricht neben der Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte eine Gewichtsreduktion für eine klinische Anwendung. Weiters spricht eine prononcierte Zuckersenkung für die Verwendung von Liraglutid. Dafür ist eine Einschulung des Patienten in die subkutane Verabreichung notwendig. Vorsicht geboten ist bei Patienten mit vorbestehenden Gallenwegserkrankungen. Auch ist der Patient über die Möglichkeit einer meist vorübergehenden Übelkeit zu informieren.

Die Verschreibung von Liraglutid ist derzeit nur als Drittlinietherapie bei Patienten mit einem $HbA_{1c} > 8\%$ und einem Body-mass-Index $> 30 \text{ kg/m}^2$ zugelassen und darf nur durch Fachärzte für Innere Medizin mit Erfahrung auf dem Gebiet der Diabetes-Behandlung oder durch spezialisierte Zentren verschrieben werden. Weiters schreibt der Austria Codex vor, dass Liraglutid nicht mit SGLT-2-Inhibitoren kombiniert werden darf. Ebenso muss nach einer 6-monatigen Einnahme

eine Reduktion des HbA_{1c} von 1 % und eine Gewichtsreduktion von 3 kg zu verzeichnen sein, um eine weitere Therapie mit dem Präparat zu rechtfertigen, was dementsprechend eine klinische Implementierung derzeit deutlich erschwert.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend kann anhand der derzeitigen Studienlage dargelegt werden, dass im Falle des Nichterreichens des Therapieziels mit Metformin insbesondere Empagliflozin und Liraglutid bei Patienten mit T2DM und manifester kardiovaskulärer Ko-Morbidität zu präferieren sind.

Die Initiierung einer antidiabetischen Therapie in der besagten Patientengruppe soll vornehmlich unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Risikoreduktion der jeweiligen Wirkstoffe getätigt werden. Diese wurde bisher jedoch erst – wie oben dargelegt – für Empagliflozin und Liraglutid nachgewiesen. Die klinischen Charakteristika sowie die jeweiligen Vor- und Nachteile von Empagliflozin und Liraglutid sind in Tabelle 1 dargestellt.

Leider gibt es sowohl für Empagliflozin, aber ganz besonders für Liraglutid derzeit noch Verschreibungshürden, die einen sinnvollen Einsatz dieser Substanzen behindern und damit auch eine optimale Betreuung von kardiovaskulären Patienten mit T2DM. Man kann nur hoffen, dass sich diese Situation aufgrund der vorliegenden Daten rasch verbessert.

Die Anwendung von Substanzen mit neutralem oder sogar potenziell vorteilhaftem Effekt auf die MACE-Rate wie etwa Pioglitazon, Exenatid, Saxagliptin und Sitagliptin ist zu überlegen. Basierend auf den derzeit in der Literatur verfügbaren Daten empfehlen wir die präferierte Verwendung von Antidiabetika mit kardiovaskulärer Risikoreduktion, die z. B. durch folgenden Textbaustein für Arztbriefe gefördert werden kann:

„Bei etablierter kardiovaskulärer Erkrankung und Typ-2-Diabetes wird die Verwendung einer antidiabetischen Therapie mit kardiovaskulärer Risikoreduktion empfohlen. Diese wurde bisher für Empagliflozin und Liraglutid nachgewiesen. Die Medikamente sollen nach Berücksichtigung allfälliger Kontraindikationen eingesetzt werden. Weiterhin ist auf das Erreichen einer guten Blutzuckereinstellung mit einem HbA_{1c} von < 7 % zu achten.“

■ Interessenkonflikt

H. Alber: Vortrags- und Beratungshonorare von Novo Nordisk und Boehringer Ingelheim erhalten

J. Altenberger: keiner

M. Clodi: Vortrags- und Beratungshonorare von Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi und Eli Lilly erhalten

Tabelle 1: Charakteristika zur klinischen Anwendung von Empagliflozin und Liraglutid im Vergleich

	Empagliflozin EMPA-REG-Outcome [2]		Liraglutid LEADER [3]	
Effekte auf das Outcome	RRR	(KI)	RRR	(KI)
3-Punkte-MACE	-14 %	(-1 % bis -26 %)*	-13 %	(-3 % bis -22 %)*
CV-Mortalität	-38 %	(-23 % bis -51 %)*	-22 %	(-7 % bis -34 %)*
Gesamt-Mortalität	-32 %	(-18 % bis -43 %)*	-15 %	(-3 % bis -26 %)
Nicht-tödlicher AMI	-13 %	(+9 % bis -30 %)	-12 %	(+3 % bis -25 %)
Nicht-tödlicher Insult	+24 %	(+67 % bis -8 %)	-11 %	(+11 % bis -28 %)
Hospitalisierung für HI	-35 %	(-15 % bis -50 %)*	-13 %	(+5 % bis -27 %)
Indikation zur Verschreibung (Erstattungskriterien)				
Nierenfunktion	> 60 ml/min Neueinstellung > 45 ml/min Weiterverschreibung		> 30 ml/min	
HbA _{1c}	> 7 %		> 8 %	
Body-mass-Index			> 30 kg/m ²	
Vorteilhafte kardiovaskuläre Begleiteffekte				
Gewichtsreduktion	+		+	
Blutdrucksenkung	++		+	
Risikoreduktion bei mani- fester HI	++		(+) (+)	
Nebenwirkungsprofil				
Urogenitale Infekte	++ (NNH: 22)		0	
GI-Komplikationen	0		+ (NNH: 79)	
Cholezystitis, -lithiasis	0		+ (NNH: 85)	
AMI = akuter Myokardinfarkt; GI = gastrointestinal; HI = Herzinsuffizienz; KI = Konfidenz- intervall; MACE = major cardiac adverse events; NNH = number needed to harm; RRR = relative Risikoreduktion; *statistisch signifikante Ergebnisse.				

AMI = akuter Myokardinfarkt; GI = gastrointestinal; HI = Herzinsuffizienz; KI = Konfidenzintervall; MACE = major cardiac adverse events; NNH = number needed to harm; RRR = relative Risikoreduktion; *statistisch signifikante Ergebnisse.

P. Fasching: Studienbeteiligung P.I. ELIXA-Studie und EMPA-REG-Outcome Studie; Vortragstätigkeit und wissenschaftliche Beratungstätigkeit für Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, Astra Zeneca, Takeda, Servier, Novartis, MSD in den letzten 3 Jahren.

C. Francesconi: keiner

H. Drexel: keiner

K. Huber: Lecture fees für Boehringer Ingelheim und Novo Nordisk

A. Kautzky-Willer: Honorare für Vortragstätigkeit von Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca, Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, MSD erhalten

L. Koller: keiner

G. Mayer: Sprecher- bzw. Beraterfunktion für Boehringer Ingelheim, Jansen, Astra Zeneca, Eli Lilly

A. Niessner: Lecture fees für Boehringer Ingelheim, Astra Zeneca und Novo Nordisk

A. Podczec-Schweighofer: keiner

P. Sulzgruber: keiner

L. Wapnag: keiner

T. Wascher: keiner

Literatur:

1. Niessner A, Tamargo J, Koller L, Saely CH, Schmidt TA, et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. Eur Heart J 2017; [Epub ahead of print].

2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117–28.

3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, et al; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311–22.

Weiterführende Literatur: bei den Autoren.

Profile of cardiovascular risk factors in patients with systemic Lupus erythematosus: The Cardiovascular Risk Assessment Study in Lupus erythematosus (CASTLE SLE) study

H. Fox^{1,2}, O. Jung³, C. Bartel³, I. A. Hauser³, J. R. Ehrlich^{1,4}

Die CASTLE-SLE-Studie. *Hintergrund:* Patienten mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) haben ein besonders hohes Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, wobei das Risiko durch eine renale SLE-Beteiligung nochmals potenziert wird. Bis heute sind jedoch keine Risikomarker etabliert, welche eine Früherkennung kardiovaskulärer Inzidenzen bei diesen Patienten erlauben. Diese Studie hatte somit das Ziel, Patienten mit SLE exakt zu charakterisieren und Marker zur Früherkennung kardiovaskulärer Ereignisse zu identifizieren.

Methodik: Wir schlossen prospektiv SLE-Patienten ein, welche bislang keine kardiovaskuläre Erkrankung hatten und führten detaillierte kardiovaskuläre Diagnostik durch. Als Vergleichsgruppe diente eine Alters- und Geschlechts-gematchte Patientenkohorte von Patienten mit nicht-autoimmuner Nierenerkrankung.

Ergebnisse: Patienten mit SLE zeigen eine geringere kardiopulmonale Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe, mit geringerer erreichter Wattzahl und weniger erreichter kardiopulmonaler Belastungszeit, sowie weniger erreichten metabolischen Äquivalenten. Darüber hinaus zeigen SLE-Patienten ein höheres LDL-Cholesterin sowie einen höheren diastolischen Blutdruck in Ruhe und unter Belastung. Patienten mit renaler SLE-Beteiligung zeigen zudem erhöhte Triglyzeride. Bei renaler SLE-Beteiligung finden sich LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin nochmals höher als bei SLE-Patienten ohne renale Beteiligung und ins-

gesamt zeigt sich bei SLE häufiger eine arterielle Hypertonie als in der Vergleichsgruppe von Patienten ohne SLE.

Schlussfolgerung: Unser gut charakterisiertes prospektives SLE-Kollektiv zeigt etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren auf, welche das hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten erklärt. Unsere Studie identifiziert behandelbare Risikofaktoren, welche einer bereits frühen klinischen Intervention zugänglich sind.

ClinicalTrials Registrierung: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01520155

Schlüsselwörter: kardiovaskuläre Erkrankung, kardiovaskuläres Risiko, kardiovaskuläre Risikofaktoren, chronisch inflammatorische Erkrankung, Lupus erythematosus, Lupus erythematosus-Nephritis, systemischer Lupus erythematosus

Abstract: *Introduction and objectives:* Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are at increased risk of developing cardiovascular disease. Renal disease in particular represents an additional risk factor. This study sought to characterize cardiovascular markers and clinical findings potentially correlated with increased cardiovascular risk in patients with SLE with or without nephritis.

Methods: Consecutive patients with SLE, but without known cardiovascular disease underwent detailed cardiovascular examinations and laboratory tests. SLE patients were stratified according to renal involvement. A matched

group of patients with non-autoimmune renal disease were used as control.

Results: There were no differences regarding baseline characteristics between the three groups. Patients with SLE were less likely to exercise to a high maximal workload than matched controls. They had less overall exercise capacity, less workload, less bicycle exercise time and achieved less metabolic equivalent of task. SLE patients had higher LDL cholesterol, higher diastolic blood pressures at rest and during exercise and higher triglycerides if nephritis was present. They had also more often arterial hypertension than controls. SLE patients with renal impairment had higher LDL and total cholesterol levels than SLE patients without renal disease.

Conclusions: We identified higher LDL and total cholesterol levels among SLE patients with nephritis. SLE patients had in general more often arterial hypertension and particularly higher diastolic blood pressure. Despite the presence of these risk factors we did not detect manifest cardiovascular disease in this small cohort of asymptomatic patients. Further investigations and larger populations are necessary to establish significance of their role for these patients. **J Kardiologie 2018; 25 (5–6): 128–34.**

Key words: cardiovascular disease; cardiovascular risk factor; chronic inflammatory disease; lupus erythematosus nephritis; systemic lupus erythematosus

■ Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease prevalent in young women [1]. Patients with SLE are at increased risk of cardiovascular disease as SLE may lead to inflammation and thus affect the cardiovascular system [2]. Pericardium, conduction system, myocardium, valves and coronary arteries may be affected [2, 3]. There are several different manifestations of coronary disease in the form of atherosclerosis, arteriitis, thrombosis, embolization, spasm and impaired coronary artery flow [2]. Patients with SLE may suffer from cardiac events like myocardial infarction at younger ages

compared to a general population. Fatal myocardial infarctions occur at approximately three times increased rates compared to the general population [3, 4].

Patients with chronic renal disease and renal failure are at similarly increased cardiovascular risk, which may translate into an increase of cardiovascular risk for patients with SLE and additional nephritis. Up to 70% of SLE patients develop renal impairment and failure over time [5]. The degree of renal involvement in SLE is specified by the World Health Organization (WHO) classification. Most renal SLE manifestations advance over time and frequently turn into terminal renal failure and necessity for hemodialysis, which is another established cardiovascular risk factor [6]. Accordingly, development of renal disease is crucial for prognosis in SLE patients, and renal SLE manifestation is a major risk factor for mortality in affected patients [7, 8].

Besides conventional cardiovascular risk factors like smoking, sedentary lifestyle, arterial hypertension, high cholesterol or diabetes inflammatory activity with accelerated development

Received: September 6, 2017; accepted: October 25, 2017; Pre-Publishing Online: January 10, 2018.

From the ¹Division of Cardiology, Johann Wolfgang Goethe-University Frankfurt; the ²Clinic for Cardiology, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen; the ³Division of Nephrology, Johann Wolfgang Goethe-University Frankfurt and the ⁴Division of Cardiology, St. Josefs-Hospital, Wiesbaden, Germany

Correspondence: Henrik Fox, MD, Clinic for Cardiology, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Georgstraße 11, D-32545 Bad Oeynhausen; e-mail: hfox@hdz-nrw.de

of atherosclerosis may contribute to cardiovascular risk in SLE patients. CRP is a laboratory marker for general inflammatory activity. Further influencing factors seem to be ongoing immune processes with constant activation of complement system as commonly found in SLE [9–13].

The aim of our prospective, observational study (CArdiovascular risk assessment STudy in Lupus Erythematosus [CASTLE]) was to identify clinical characteristics that may identify specific risk factors and may help to detect potential manifestations of cardiovascular disease in patients with SLE.

We hypothesized that patients with SLE and especially SLE patients with nephritis might develop cardiovascular diseases earlier, which in turn could be detected through noninvasive cardiovascular workup even when patients are clinically asymptomatic.

Methods

We consecutively enrolled a representative cohort with no known cardiovascular disease and divided the group of SLE patients into such with and without nephritis (in order to obtain insight in the role of nephritis as a risk factor), and compared them to a control group of patients with non-autoimmune chronic renal failure. Group I comprised SLE patients with nephritis, group II SLE patients without nephritis, group III served as a control group with patients with non-autoimmune chronic renal failure matched for gender, age, and body mass index (BMI).

All study patients received thorough non-invasive cardiovascular examinations. All examinations performed within this study are established routine examinations; no experimental explorations have been made.

The trial was *ex ante* registered at ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT01520155.

Primary endpoint

The study aimed to detect manifest cardiovascular disease as evidenced by abnormal blood-pressure, abnormal echocardiogram (with respect to left ventricular systolic or diastolic function and valvular function), abnormal exercise tolerance treadmill test (regarding work capacity or pathological ischemic reaction) or presence of significant vascular disease at carotid ultrasound (stenosis > 50%), or pathological of ankle-brachial index (ABI). Laboratory values corresponding to cardiovascular risk factors or renal function were evaluated.

Table 1. Demographic data and clinical characteristics

	Group I:	Group II:	Group III:	p-value
Age (years)	39.8 ± 11.6	42.1 ± 13.9	44.0 ± 12.8	n. s.
Male	33.3%	17.6%	55.6%	n. s.
Height (cm)	170.2 ± 9.2	171.8 ± 8.1	177.6 ± 10.9	n. s.
Weight (kg)	66.9 ± 14.5	65.4 ± 12.5	78.6 ± 15.9	n. s.
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 3.1	22.1 ± 3.7	24.7 ± 3.2	n. s.
BSA (m ²)	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.2	1.9 ± 0.2	< 0.05
Arterial hypertension	88.8%	5.9%	33.3%	< 0.05
Years of hypertension known	8.3 ± 4.5	5 ± 1.1	5 ± 3	n. s.
Previously known hyperlipidemia	16.7 %	37.5 %	77.8 %	< 0.05
Years of hyperlipidemia	6.2 ± 2.9	3.5 ± 2.4	4.6 ± 2.1	n. s.
Years of SLE since first diagnosis	12.4 ± 6.3	10.6 ± 10.5	N/A	n. s.

Characteristics for each group of the study. Summating statistics between groups, showing p-values for each group. n. s. = not statistically significant; N/A = not applicable; BMI = body mass index; BSA = body surface area

Table 2. Medication

	Group I	Group II	Group III	p-value
Decortin	83.3%	76.5%	22.2%	< 0.05
Mycophenolate	77.8%	5.9%	0%	< 0.05
Rituximab	16.7%	5.9%	0%	n. s.
Cyclophosphamide	61.1%	5.9%	0%	< 0.05
Azathioprine	33.3%	41.2%	0%	n. s.
Chloroquine	16.7%	70.6%	0%	< 0.05
Sulfasalazine	0%	5.9%	0%	n. s.
Methotrexate	0%	23.5%	0%	< 0.05
Leflunomide	0%	5.9%	0%	n. s.
Years of immunosuppressants	11.2 ± 4.4	6.5 ± 5.9	N/A	< 0.05
Betablocker	33.3%	5.9%	11.1%	0.09
ACE/ATRB	88.8%	5.9%	77.8%	< 0.05
Diuretics	27.8 %	0%	11.1 %	0.06

Characteristics for each group of the study. Summating statistics between groups, showing p-values for each group. n. s. = not statistically significant; N/A = not applicable

Inclusion criteria

We identified all SLE patients presenting to Frankfurt University renal and rheumatology clinics without known cardiovascular disease. Patients were eligible to participate if they were 18 years of age or older and willing to participate in the trial.

Exclusion criteria

We excluded patients on hemodialysis treatment or patients with diabetes mellitus. Furthermore, pregnancy or lactation, physical inability to participate in the examinations of cardiovascular workup or participation in another scientific trial were additional exclusion criteria.

Ethics

All patients gave written informed consent and institutional Ethics committee approved the study protocol (Ethics committee number: 279/11). All patients were examined from December 2011 to December 2012 at Frankfurt University. The study was in accordance to the Declaration of Helsinki. This was a

Table 3. Exercise test parameters

	Group I	Group II	Group III	p-value
Maximal workload cycle exercise (watt)	97.2 ± 24.1	98.5 ± 34.8	141.7 ± 63.7	< 0.05
Mean time workload cycle exercise (min)	6.8 ± 1.5	7.2 ± 2.8	9.4 ± 3.0	< 0.05
Heart rate at rest before cycle exercise (/min)	82.4 ± 15.9	75.2 ± 9.7	71.6 ± 16.6	n. s.
Max heart rate during cycle exercise (/min)	151.1 ± 18.5	143.7 ± 19.1	151.7 ± 19.0	n. s.
Target heart rate during cycle exercise (/min)	159.8 ± 11.6	157.9 ± 13.9	156.0 ± 12.8	n. s.
Achieved target heart rate during cycle exercise (%)	94.4 ± 7.8	90.9 ± 8.2	97.4 ± 10.8	n. s.
Blood pressure systolic at rest (mmHg)	123.1 ± 19.1	117.2 ± 16.8	121.2 ± 22.4	n. s.
Blood pressure diastolic at rest (mmHg)	92.1 ± 11.5	82.3 ± 12.3	83.9 ± 8.6	< 0.05
Blood pressure max systolic during cycle exercise (mmHg)	196.7 ± 22.7	178.7 ± 43.7	200.1 ± 33.3	n. s.
Blood pressure max diastolic during cycle exercise (mmHg)	97.2 ± 15.8	86.6 ± 17.0	80.6 ± 19.1	< 0.05
Cycle exercise pressure product at rest (1/100)	102.3 ± 31.3	88.0 ± 16.4	88.2 ± 33.6	n. s.
Cycle exercise pressure product workload	297.3 ± 49.7	260.4 ± 83.5	305.5 ± 71.3	n. s.
Cycle exercise pressure product max RPP (Rate pressure product)	291.5 ± 51.6	256.8 ± 98.8	296.1 ± 71.6	n. s.
Cycle exercise PWC 130 (Watt/kg)	1.2 ± 0.3	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.5	n. s.
Cycle exercise PWC 150 (Watt/kg)	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.3	2.0 ± 0.6	< 0.05
Cycle exercise PWC 170 (Watt/kg)	1.6 ± 0.2	1.8 ± 0.6	2.5 ± 0.6	< 0.05
Metabolic Equivalent of Task (MET)	6.1 ± 1.6	6.2 ± 1.8	8.2 ± 3.9	0.067

Characteristics for each group of the study. Summating statistics between groups, showing p-values for each group. n. s. = not statistically significant

non-commercial study performed at Frankfurt University, with no financial interest of any of the authors.

Statistics

Statistical analysis was performed with IBM SPSS 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA, for Mac, Apple Inc., Cupertino, CA, USA). Data are expressed as percentages for discrete variables and as means ± standard deviation (SD) for continuous variables. Continuous variables were compared by ANOVA. Categorical comparisons were performed by Chi-square analysis. Statistical significance was assumed with $p < 0.05$.

Results

Patient population

We prospectively enrolled 44 patients into our study (31.8 % male, mean age 41.6 ± 12.6 years), 18 patients in group I (SLE with nephritis), 17 patients in group II (SLE without nephritis) and 9 control patients with non-autoimmune renal disease (group III). Control patients were matched for gender, age and BMI, therefore the three groups were comparable regarding baseline characteristics (table 1). Patients in group I had been diagnosed with SLE 12.4 ± 6.3 years ago, in group II 10.6 ± 10.5 years ago ($p = n. s.$).

Clinical characteristics and cardiovascular risk factors

In group I 16 patients were affected with arterial hypertension (88.8%), while only one patient (5.9%) in group II was affected. In group III 33.3% had arterial hypertension. Hypertension was known for 8.3 ± 4.5 years in group I, in group II for 5 years and in group III for 5 ± 3 years ($p = n. s.$).

The incidence of smoking and family history for coronary artery disease was not different between the three groups ($p = n. s.$). In group I 22.2% of patients were overweight (BMI > 25 kg/m²),

no patient in group I had a BMI > 30 kg/m² (obesity), whereas in group II 17.6% were overweight and one patient was obese. In group III 44.4% were overweight, with two patients having a BMI > 30 kg/m². Medications are given in table 2.

Exercise testing

Patients exercised on a bicycle ergometer. SLE patients (groups I + II) generally achieved a lower level of maximal workload in comparison to controls ($p < 0.05$, table 1). We applied the PWC 150 protocol (physical work capacity at a heart rate of 150 beats per minute). This protocol is an established protocol allowing estimation of the working capacity at a heart rate of 130 beats per minute at submaximal performance to quantify „aerobic fitness“. In our study population, patients of group I achieved 1.2 ± 0.3 Watt/kg, compared to 1.4 ± 0.4 Watt/kg in group II and group III, ($P = n. s.$). The differences became more evident with higher workload. Using the PWC 150 protocol (physical work capacity at a heart rate of 130 beats per minute): group I achieved 1.3 ± 0.4 Watt/kg, group II: 1.5 ± 0.3 Watt/kg, group III: 2.0 ± 0.6 Watt/kg ($p < 0.05$ for SLE patients vs. controls). Using the PWC 170 protocol group I achieved 1.6 ± 0.2 Watt/kg, group II: 1.8 ± 0.6 Watt/kg and group III: 2.5 ± 0.6 Watt/kg ($p < 0.05$ for SLE patients vs controls). Accordingly, maximally exercised metabolic equivalents of task (METs) were 6.1 ± 1.6 in group I, 6.2 ± 1.8 in group II and 8.2 ± 3.9 in group III (again $p < 0.05$ for both SLE groups vs. control, table 3).

Echocardiographic studies

There was no difference with respect to systolic left ventricular function, but diastolic left ventricular function (as measured by transmitral inflow) was less often pathological (E/A ratio < 1) in SLE groups: 22.2% in group I, 29.4% in group II vs. 44.4% in group III ($p < 0.05$ vs. both SLE groups). Measurements of E/E' ratio (indicating an indirect measure of left ventricular end-diastolic pressure), were not different among groups: group I had the numerically highest E/E' ratio 9.3 ± 4.2 , in comparison

with group II E/E' 7.8 ± 1.9 and group III E/E' 8.3 ± 1.9 ($P = n. s.$). There were no relevant differences for atrial or ventricular chamber sizes and the incidence of valvular disease between the three groups (table 4).

Vascular ultrasound studies

Carotid ultrasound of extracranial arteries (bilateral carotid communis, interna and externa), as well as ABI measurements showed no relevant differences between the three groups as depicted in table 5.

Laboratory testing

Values for serum creatinine 1.6 ± 1.7 mg/dl (group I), 0.8 ± 0.1 mg/dl (group II), and 1.2 ± 0.6 mg/dl (group III) were expectedly lowest in the SLE group without nephritis and blood urea nitrogen levels showed a similar tendency (54.7 ± 35.7 mg/dl [group I], 29.2 ± 9.8 mg/dl [group II] and 47.4 ± 36.1 mg/dl [group III]; $p < 0.05$). Marked differences were found for LDL cholesterol 139 ± 52 mg/dl (group I), 101 ± 41 mg/dl (group II) and 101 ± 20 mg/dl (group III, $p < 0.05$ for group I vs. groups II and III)). HDL/LDL ratios showed consistent differences with 2.5 ± 1.1 , 1.8 ± 1.1 and 1.5 ± 0.3 ($p < 0.05$). Furthermore, numerically higher values of lipoprotein (a) – a marker of atherogenic risk – for SLE patients, highest for group II, were identified. Respective values were: 20.5 ± 22.0 mg/dl (group I), 30.2 ± 31.3 mg/dl (group II), 15.1 ± 19.3 mg/dl (group III, $p = 0.05$ for groups I and II vs. group III, respectively).

Laboratory test results for complement-3 (C3) levels differed between groups I, II and group III: 93.4 ± 22.3 mg/dl, 95.5 ± 17.8 mg/dl, 86.1 ± 18.1 mg/dl ($p < 0.05$ for groups I and II vs. group III, respectively). Furthermore, cumulative urine protein in 24-hour urine samples was highest in group I, 1137.7 ± 1346.8 mg, compared to group II 43.7 ± 51.4 mg and group III 330.1 ± 338.5 mg ($p < 0.05$ vs. groups II and III) and accordingly accumulative urine albumin in 24 hour urine samples 1250.2 ± 1368.9 mg, 20.2 ± 31.5 , 0.0 ± 0.0 mg. Interestingly, urine leucocytes showed highest values in group II, group I: 20.8 ± 60.2 μ g, group II: 45.0 ± 128.6 μ g and group III: 2.8 ± 8.3 , with analogous results for urine sediment erythrocytes, group I: 8.8 ± 16.4 μ g, group II: 15.0 ± 43.2 μ g and group III: 6.1 ± 5.5 μ g – confirming active nephritis in patients of group II, which maybe due to less aggressive immunosuppressive therapy.

Serving as a control of SLE disease, laboratory results of anti-double stranded DNA (dsDNA) antibodies showed expected differences: group I: 112.4 ± 188.1 U/ml, group II: 95.2 ± 161.2

U/ml, group III: 0.0 ± 0.0 U/ml ($p < 0.05$ groups I and II vs group III, respectively). All laboratory test results are summarized in table 6–8.

Discussion

The study set out to observe the incidence of signs or risk factors of cardiovascular disease among patients with SLE with or without nephritis. The representative profile of cardiovascular risk factors in SLE patients is unknown, but would have relevant clinical implication as these patients are considered at high risk for development of cardiovascular disease. There were no findings suggestive of manifest cardiovascular disease in this consecutively enrolled small patient population.

Main findings of this study were that patients with SLE and nephritis had higher levels of LDL cholesterol and lipoprotein(a), as well as elevated diastolic blood pressure. Furthermore, SLE patients achieved lower levels of maximum exercise tolerance testing than age and gender matched patients with non-im-

Table 4. Echocardiographic parameters

	Group I	Group II	Group III	p-value
Systolic left ventricular ejection fraction (%)	63.3 ± 4.2	65.0 ± 1.1	65.1 ± 0.9	n. s.
E < A (%)	22.2%	29.4 %	44.4 %	n. s.
E/E'	9.3 ± 4.2	7.8 ± 1.9	8.3 ± 1.9	n. s.
E' (ms)	0.1 ± 0.03	0.1 ± 0.03	0.1 ± 0.03	n. s.
LVEDD (mm)	44.6 ± 4.3	42.4 ± 3.4	46.2 ± 4.1	n. s.
IVS (mm)	11 ± 1.9	10.8 ± 1.5	11.4 ± 1.1	n. s.
LVPW (mm)	10.8 ± 1.8	10.5 ± 1.5	11.2 ± 0.8	n. s.
LA size (mm)	34.2 ± 5.7	34.1 ± 4.7	35.3 ± 4.3	n. s.
LA size (cm ²)	18.8 ± 3.5	18.3 ± 3.8	19.1 ± 3.3	n. s.
RA size (cm ²)	13.5 ± 2.6	14.3 ± 2.3	15.9 ± 1.5	n. s.
RVEDD (mm)	25.1 ± 3.4	25.2 ± 2.3	24.3 ± 2.5	n. s.
TAPSE (mm)	24.1 ± 4.0	24.2 ± 3.3	24.6 ± 2.8	n. s.
Aortic valve dysfunction	11.1%	17.7%	11.1%	n. s.
Mitral valve dysfunction	44.4%	29.4%	33.3%	n. s.
Tricuspid valve dysfunction	66.7%	64.7%	66.7%	n. s.
PVAcc (ms)	117.0 ± 11.3	133.5 ± 12.0	121.0 ± 11.9	n. s.
Aorta ascendens (mm)	29.2 ± 3.8	28.5 ± 3.5	30.7 ± 1.8	n. s.
Presence of pericardial effusion (mm)	± 2.8	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	n. s.
Systolic PAP (mmHg)	27.6 ± 5.1	26.6 ± 5.9	27.2 ± 2.9	n. s.

Characteristics for each group of the study. Summating statistics between groups, showing p-values for each group. n. s. = not statistically significant

Table 5. Vascular studies

	Group I	Group II	Group III	p-value
Right carotid intima caliber (mm)	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	n. s.
Left carotid intima caliber (mm)	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.1	n. s.
ABI right side	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.1	n. s.
ABI left side	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.9 ± 0.1	n. s.

Characteristics for each group of the study. Summating statistics between groups, showing p-values for each group. n. s. = not statistically significant; ABI = ankle/brachial index

Table 6. Laboratory test results

	Group I	Group II	Group III	p-value
CRP (mg/dl)	0.2 ± 0.2	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.3	n. s.
Serum sodium (mmol/l)	140.4 ± 3.1	139.9 ± 2.1	140.0 ± 5.2	n. s.
Serum potassium (mmol/l)	4.6 ± 0.6	4.4 ± 0.4	4.3 ± 0.4	n. s.
Serum creatinine (mg/dl)	1.6 ± 1.7	0.8 ± 0.1	1.2 ± 0.6	n. s.
Blood Urea Nitrogen (mg/dl)	54.7 ± 35.7	29.2 ± 9.8	47.4 ± 36.1	< 0.05
NT-pro BNP (pg/dl)	179.6 ± 197.9	128.6 ± 150.6	116.8 ± 106.1	n. s.
Cholesterol (mg/dl)	220.6 ± 56.3	187.8 ± 51.1	188.3 ± 27.8	< 0.05
Triglyceride (mg/dl)	142.1 ± 54.3	99.3 ± 79.1	106.8 ± 55.0	n. s.
HDL Cholesterol (mg/dl)	64.7 ± 34.4	65.5 ± 23.6	66.4 ± 11.8	n. s.
LDL Cholesterol (mg/dl)	138.6 ± 52.4	100.7 ± 41.1	100.7 ± 20.4	< 0.05
HDL/LDL quotient	± 1.1	1.8 ± 1.1	1.5 ± 0.3	< 0.05
Lipoprotein (a) (mg/dl)	20.5 ± 22.0	30.2 ± 31.3	15.1 ± 19.3	n. s.
Leukocytes (/nl)	6.6 ± 2.9	5.4 ± 2.5	6.1 ± 1.5	n. s.
Hb (g/dl)	12.7 ± 1.6	12.9 ± 1.3	13.4 ± 1.3	n. s.
Hematocrit (%)	38.9 ± 4.4	39.7 ± 3.8	40.1 ± 3.9	n. s.
MCH (pg)	28.8 ± 2.0	29.1 ± 2.0	29.6 ± 1.5	n. s.
MCHC (g/dl)	32.7 ± 1.3	32.5 ± 1.7	33.3 ± 1.0	n. s.
MCV (fl)	88.1 ± 4.6	89.7 ± 6.8	89.8 ± 6.2	n. s.
Thrombocytes (/nl)	247.6 ± 69.4	236.1 ± 63.6	262.7 ± 65.6	n. s.
HbA1c (%Hb)	5.6 ± 0.9	5.4 ± 0.2	5.5 ± 0.3	n. s.
C3 (mg/dl)	93.4 ± 22.3	95.5 ± 17.8	86.1 ± 18.1	n. s.

Characteristics for each group of the study. Summating statistics between groups, showing p-values for each group. n. s. = not statistically significant

Table 7. Urine laboratory tests

	Group I	Group II	Group III	p-value
Cumulative urine in 24 h (ml)	2433.3 ± 796.7	2028.6 ± 420.2	2262.5 ± 872.1	n. s.
Cumulative urine minute volume (ml/min)	1.7 ± 0.6	1.4 ± 0.3	1.7 ± 0.5	n. s.
Cumulative urine protein in 24 h (mg)	1137.7 ± 1346.8	43.7 ± 51.4	330.1 ± 338.5	< 0.05
Cumulative urine albumin in 24 h (mg)	1250.2 ± 1368.9	20.2 ± 31.5	0.0 ± 0.0	0.08
Urine leucocytes (µg)	20.8 ± 60.2	45.0 ± 128.6	2.8 ± 8.3	n. s.
Urine nitrite (mg/dl)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	n. s.
Urine pH	5.8 ± 0.8	5.9 ± 0.9	6.1 ± 0.9	n. s.
Urine protein (mg/dl)	42.2 ± 33.5	6.0 ± 12.9	24.4 ± 35.0	< 0.05
Urine glucose (mg/dl)	8.3 ± 25.7	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	n. s.
Urine ketone (mg/dl)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	n. s.
Urine urobilinogen (mg/dl)	0.4 ± 0.9	0.1 ± 0.5	0.0 ± 0.0	n. s.
Urine bilirubin (mg/dl)	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	n. s.
Urine erythrocytes (mg/dl)	0.02 ± 0.03	0.006 ± 0.01	0.02 ± 0.03	n. s.
Urine ascorbic acid (mg/dl)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	n. s.
Urine specific gravity	1.01 ± 0.006	1.01 ± 0.01	1.01 ± 0.01	n. s.
Urine sediment erythrocytes (µl)	8.8 ± 16.4	15.0 ± 43.2	6.1 ± 5.5	n. s.
Urine sediment leucocytes (µl)	26.7 ± 74.9	22.4 ± 36.2	4.1 ± 4.2	n. s.
Urine sediment hyaline cylinder (µl)	1.3 ± 2.1	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.8	n. s.

Characteristics for each group of the study. Summating statistics between groups, showing p-values for each group. n. s. = not statistically significant

mune chronic renal disease. Urine concentration of total protein and albumin was expectedly highest among patients with nephritis. These factors might eventually translate into a higher risk for the development of cardiovascular disease.

Role of diastolic blood pressure in development of cardiovascular disease

The role of diastolic blood pressure in development of cardiovascular disease is well documented and just recently, a prospective cohort study documented that higher baseline systolic, diastolic and pulse pressure levels were associated with a higher rate of adverse events [14, 15]. For the heart this leads to diastolic dysfunction, while diastolic left ventricular function is influenced by many different factors and of rising interest in cardiovascular medicine, as its importance was stressed in recent new guidelines [14]. Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction can be difficult in daily clinical practice [14, 15], while its importance in development of cardiovascular disease is of even higher importance such as in patients with SLE. In our study patients with SLE had a lower incidence of LV diastolic dysfunction despite higher diastolic blood pressure. This is an interesting observation, which may represent a more early stage of the disease.

Impaired diastolic left ventricular function may cause symptoms of restrictive cardiomyopathy with high incidence of heart failure and worse prognosis [16]. This can especially be found among dialysis patients with impact on mortality [16].

Development of cardiovascular disease

SLE patients are at increased risk to develop cardiovascular disease [2–4]. The differences between the three groups we investigated might help to explain why SLE patients are at increased risk of cardiovascular disease [2, 3]. One potential mediator that we identified is HDL/LDL quotient and LDL cholesterol level. In the process of early atherogenesis, LDL is especially found in subendothelium, where it is oxidized [17, 18]. Resulting oxidized LDL is believed to be responsible for maintaining inflammatory processes with macrophages in the vascular wall cells and by enhanced adhesive properties of endothelial cells an activa-

tion of monocytes and T cells takes place [17, 19–21].

Cardiovascular fitness

Cardiovascular fitness is a marker of longevity [22] and it is shown that physical conditioning by exercise training improves exercise tolerance, health-related quality of life and hospitalization and may even have an impact on all-cause mortality [22].

Recent literature reports about reduced cardiovascular fitness of SLE patients [23, 24], which may be improvement in exercise tolerance, aerobic capacity, quality of life, and depression after supervised cardiovascular training program [25]. In our study patients with SLE were less likely to exercise to a high level of workload, which is a potential marker for reduced life expectancy [26–28]. Furthermore, they had higher diastolic blood pressure at maximal workload and diastolic blood pressure at rest, that went along with a numerically higher incidence of pathological diastolic left ventricular function. Diastolic dysfunction might be a consequence of elevated diastolic blood pressure at rest and during exercise. Accordingly, these patients might develop heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), which may lead to a higher risk of cardiovascular death [29, 30].

Clinical implications

When interpreting our data, it has to be kept in mind that the groups differed regarding prevalence of cardiovascular risk factors, such as arterial hypertension and hyperlipidemia (table 1). Whether this is independent from the underlying disease or a consequence cannot be clarified with the present observational study. This result illustrates that larger clinical trials are needed to identify risk factors that may transport the

Table 8. Antibody studies

	Group I	Group II	Group III	p-value
Antinuclear antibodies (1/U)	0.003 ± 0.003	0.002 ± 0.002	0.0007 ± 0.002	0.08
Anti-double stranded DNA (dsDNA) antibodies (U/ml)	112.4 ± 188.1	95.2 ± 161.2	0.0 ± 0.0	< 0.05

Characteristics for each group of the study. Summating statistics between groups, showing p-values for each group.

risk for cardiovascular incidents in this special patient cohort. Also a long-term follow-up study needs to be performed.

Limitations

This was a single-center trial with a small, but carefully selected population of SLE patients. An additional limitation of our study is that we performed only a single examination without follow-up to link clinical parameters obtained to clinical events and mortality. To demonstrate influence of SLE only, a control group of nephrotic syndrome patients only would have been eligible. However, this needs to be performed in a greater patient cohort.

We cannot provide a simple explanation for the higher leucocyte count in the urine of patients without nephritis. All inflammatory diseases of the urogenital tract may lead to increased urine leucocyte counts and is influenced by the amount of immunosuppressive therapy. In detail, the presence of urinary tract infection was systematically tested – there was no ongoing inflammation among patients of group II.

Conclusion

Patients with SLE were likely to have higher LDL cholesterol levels, higher diastolic blood pressure and numerically increased impaired diastolic left ventricular function compared with age and gender matched control patients affected by non-autoimmune chronic renal disease, which translates into clinical implication that routine cardiovascular work-up and surveillance is of importance in patients with SLE.

Conflict of Interest

None of the authors has any conflict of interest.

References:

1. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 338–46.
2. Haque S, Bruce IN. Therapy insight: systemic lupus erythematosus as a risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 423–30.
3. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2331–7.
4. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
5. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971–80.
6. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. [The prevention of coronary disease in clinical practice. The recommendations of the Second Joint Task Force of European Societies on the Prevention of Coronary Pathology. Società Europea di Cardiologia, Società Europea dell’Aterosclerosi, Società Europea dell’Ipertensione]. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 692–8.
7. Tisverasinghe A, Lim S, Greenwood C, Urowitz M, Gladman D, Fortin PR. Association between serum total cholesterol level and renal outcome in systemic lupus ery-

Fragen zum Text

- 1) Welchen Einfluss hat ein Lupus erythematoses auf das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten?
- 2) Wenn Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko erfahren, in welchem Maße sind die Raten an Myokardinfarkten in diesem Kollektiv erhöht?
- 3) In welchem Umfang haben Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) eine Nierenbeteiligung durch diese Erkrankung und welche Bedeutung hat sie?
- 4) Welche Bedeutung hat eine mögliche Nierenbeteiligung bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten?
- 5) Welche Risikomarker hat die CASTLE-SLE-Studie im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) identifiziert?

Antworten siehe Seite 144

- thematosis. Arthritis Rheum 2006; 54: 2211–9.
8. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol 2002; 29: 288–91.
9. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1662–7.
10. Ward MM, Studenski S. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Identification of racial and socioeconomic influences. Arch Intern Med 1990; 150: 849–53.
11. Wick G, Schett G, Amberger A, Klein-dienst R, Xu Q. Is atherosclerosis an immunologically mediated disease? Immunol Today 1995; 16: 27–33.
12. Urowitz MB, Bookman AA, Koehler BE, Gordon DA, Smythe HA, Ogryzlo MA. The bimodal mortality pattern of systemic lupus erythematosus. Am J Med 1976; 60: 221–5.
13. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 2094–9.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016; 37: 2129–200.
15. Lip GY, Skjott F, Overvad K, Rasmussen LH, Larsen TB. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. Clin Res Cardiol 2015; 104: 1088–96.
16. Møller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1841–6.
17. Nicolo D, Monestier M. Antiphospholipid antibodies and atherosclerosis. Clin Immunol 2004; 112: 183–9.
18. Shoenfeld Y, Sherer Y, George J, Harats D. Autoantibodies associated with atherosclerosis. Ann Med 2000; 32 (Suppl 1): 37–40.
19. Frostegard J, Haegerstrand A, Gidlund M, Nilsson J. Biologically modified LDL increases the adhesive properties of endothelial cells. Atherosclerosis 1991; 90: 119–26.
20. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92: 3893–7.
21. Frostegard J, Huang YH, Ronnelid J, Schafer-Elinder L. Platelet-activating factor and oxidized LDL induce immune activation by a common mechanism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 963–8.
22. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA 2009; 301: 1439–50.
23. Clarke-Jensen AC, Fredriksen PM, Lilleby V, Mengschoel AM. Effects of supervised aerobic exercise in patients with systemic lupus erythematosus: a pilot study. Arthritis Rheum 2005; 53: 308–12.
24. Tench C, Bentley D, Vleck V, McCurdie I, White P, D'Cruz D. Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2002; 29: 474–81.
25. Carvalho MR, Sato EI, Tebexreni AS, Heidecker RT, Schenkman S, Neto TL. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005; 53: 838–44.
26. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. JAMA 2009; 301: 2024–35.
27. Spin JM, Prakash M, Froelicher VF, Partington S, Marcus R, Do D, Myers J. The prognostic value of exercise testing in elderly men. Am J Med 2002; 112: 453–9.
28. Huelsmann M, Stefanelli T, Berger R, Frey B, Pacher R. Prognostic impact of workload in patients with congestive heart failure. Am Heart J 2002; 143: 308–12.
29. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355: 251–9.
30. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 2006; 355: 260–9.

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 166 und zum Inserat auf Seite 141

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

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

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; *Filmüberzug:* Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01 **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von TVT und Lungenembolien LE sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Besondere Patientengruppen (für 15 mg / 20 mg):** für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung sowie für Patienten mit einer TVT/LE, deren abgeschätztes Blutungsrisiko überwiegt, gelten spezielle Dosisempfehlungen. Patienten, die kardiovertiert werden sollen: Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto 15 mg / 20 mg begonnen oder fortgesetzt werden. Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die sich einer PCI (perkutane Koronarintervention) mit Stentimplantation unterziehen: Bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern, die eine orale Antikoagulation benötigen und sich einer PCI mit Stentimplantation unterziehen, gibt es begrenzte Erfahrungen mit einer reduzierten Dosis von 15 mg Xarelto einmal täglich (oder 10 mg Xarelto einmal täglich bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance 30 – 49 ml/min]) in Kombination mit einem P2Y12-Inhibitor für die Dauer von maximal 12 Monaten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; akute, klinisch relevante Blutungen; Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. Xarelto muss beim ersten Auftreten von schwerem Hautausschlag oder jedem anderen Anzeichen von Überempfindlichkeit in Verbindung mit Schleimhautläsionen abgesetzt werden. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktions Einschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die gleichzeitig eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Proteaseinhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zeitgleich mit Dronedaron behandelt werden; bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15 - 29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal/Epiduralanästhesie; Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysse, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (Menorrhagie – sehr häufig bei Frauen < 55 Jahre bei der Behandlung der TVT, LE sowie Prophylaxe von deren Rezidiven), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. *Gelegentlich:* Thrombozytose, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hüftarthrose, sich unwohl fühlen, Anstieg von: Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. *Selten:* Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. **Nicht bekannt:** Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **Erfahrungen seit der Marktzulassung (Häufigkeit nicht abschätzbar):** Angioödem und allergisches Ödem, Cholestase und Hepatitis (einschließlich hepatzelluläre Schädigung), Thrombozytopenie, Steven-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse. **Inhaber der Zulassung:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland **Verschreibungs-/Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.

Stand der Information: 11/2017

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460

Kennen Sie Ihr Herzinfarktrisiko?*

S. Silber

Kurzfassung: Die indirekte Abschätzung des koronaren Risikos mittels traditioneller Risikoscores ist nicht optimal. Im Gegensatz dazu beweist der koronare Kalkscore direkt das Vorliegen einer kalzifizierenden Koronarsklerose. Für wen ist diese Untersuchung empfohlen?

Schlüsselwörter: Herzinfarkt, Risikofaktoren, koronarer Kalkscore, Primärprävention

Abstract: Do you know your risk of getting a heart attack? Indirect calculators to estimate an individual's risk of coronary risk using traditional risk scores is suboptimal. Alternatively, non-invasive cardiovascular imaging, par-

ticularly coronary calcium scoring allows direct visualization of coronary atherosclerosis. For whom is this examination recommended?

J Kardiol 2018; 25 (5-6): 135–9.

Key words: heart attack, risk factors, coronary calcium scoring, primary prevention

Trotz aller Fortschritte in der medikamentösen und interventionellen Therapie ist die koronare Herzkrankheit (KHK) in Deutschland unverändert die Todesursache Nr. 1: Während 2015 weltweit 15,6 % (8,8 Mio) Menschen an einer KHK starben [1], waren es in Deutschland 13,5 % (8,2 % verstarben an einer chronischen KHK, 5,3 % am akuten Myokardinfarkt) [2]. Mehr Männer (15 %; 8,7 % chronische KHK, 6,3 % akuter Myokardinfarkt) als Frauen (12,3 %; 7,8 % chronische KHK, 4,5 % akuter Myokardinfarkt) waren betroffen [2]. Somit besteht unverändert die Herausforderung, den plötzlichen, unerwarteten, vorzeitigen koronarbedingten Herztod zu vermeiden.

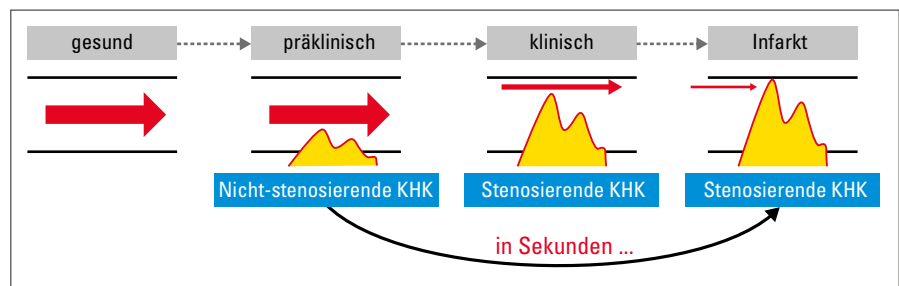


Abbildung 1: Schematische Darstellung der beiden Möglichkeiten von Verlaufsformen einer koronaren Herzkrankheit (KHK): Bei geringer Plaquebildung spricht man von der nicht-stenosierenden KHK, diese ist asymptomatisch, ein Ischämienachweis ist noch nicht möglich. Bei Progression mit relevanter Lumeneinengung liegt dann eine stenosierende KHK mit Angina pectoris als Warnsymptom und der Möglichkeit eines Ischämienachweises vor. Im Falle einer Plaque-ruptur dieser höhergradigen Stenose kommt es dann zum Herzinfarkt. Alternativ kann aber auch ein nicht-stenosierender Plaque rupturieren, sodass es ohne Warnsymptome bzw. ohne vorausgehender Möglichkeit eines Ischämienachweises zu einem Herzinfarkt „aus heiterem Himmel“ kommen kann: Für viele Patienten ist der erste Herzinfarkt gleichzeitig der letzte. © S. Silber

Schon seit über 20 Jahren wissen wir, dass ca. jeder zweite Herzinfarkt plötzlich und unerwartet aus einer Sekunden zuvor noch „nicht signifikanten“ Stenose entstehen kann [3–11] (Abb. 1). Somit ist auch die „nicht-stenosierende KHK“ mit einem erhöhten Herzinfarkt- und Mortalitätsrisiko verbunden [12].

Diese Situation wurde durch neuere Studien bestätigt: Im CLARIFY-Register verspürten 58 % der Patienten mit stabiler KHK vor dem koronaren Ereignis weder eine Angina pectoris noch war ein Ischämienachweis vorhanden [13]. 70 % der akuten Ereignisse ereigneten sich bei Patienten ohne nachweisbare Belastungsischämie [13].

Aus diesem Grund genügt es nicht, die Therapie der stabilen KHK ausschließlich auf Patienten mit einer Belastungsischämie zu fokussieren. Die reine Diagnose einer „Atherosklerose“ (z. B. erhöhte Intima-Media-Dicke) oder einer „endothelialen Dysfunktion“ ist nicht geeignet, Hochrisikopatienten zu identifizieren. So wird in der aktuellen ESC-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention von einer Bestimmung der Intima-Media-Dicke zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos abgeraten [14].

■ Abschätzung des Herzinfarktrisikos

Die traditionellen Risikofaktoren sind: Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und positive Familienanamnese. Während die Rolle des Gesamtcholesterins, insbesondere des LDL-Cholesterins, als Risikofaktor für einen Herzinfarkt gesichert ist [15–17], kommt ihr als alleinige Ursache eine begrenzte Bedeutung zu: So konnte in der FRAMINGHAM-Studie zwar gezeigt werden, dass Patienten mit Herzinfarkt einen etwas höheren Cholesterinspiegel aufwiesen als Patienten ohne Myokardinfarkt [18]. In einer anderen Studie war aber bei 55 % der Patienten mit Herzinfarkt das Cholesterin normal [19].

Es stellt sich die Frage, wie man aus der Kombination der einzelnen Risikofaktoren das individuelle Herzinfarktrisiko besser abschätzen bzw. berechnen kann. Hierzu werden üblicherweise verschiedene Punktsysteme („Scores“) herangezogen: in Deutschland der PROCAM-Score [20], europaweit der ESC-Score [21] bzw. seine regionalen Modifikationen, in den USA der FRAMINGHAM-Score [22] bzw. seine späteren Modifikationen [23]. Diese Scores können auch online berechnet werden [24–26]. Die jeweils unterschiedliche Wertung der Risikofaktoren sowie die daraus resultierenden prognostischen Parameter gehen aus Tabelle 1 hervor. Während der PROCAM- und FRAMINGHAM-Score auf jeweils knapp über 5000 Patienten basiert, liegt dem ESC-Score die Analyse von über 200.000 Patienten zugrunde. Die unter-

*Nachdruck aus: Silber S. Kennen Sie Ihr Herzinfarktrisiko? MMW Fortschritte der Medizin 2018; 4: 38–41 mit freundlicher Genehmigung der Springer Medizin Verlag GmbH, Berlin

Eingelangt und angenommen am 22. März 2018

Aus der Kardiologischen Praxis im Tal und am Isarkanal, München

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Sigmund Silber, Kardiologische Praxis im Tal und am Isarkanal, Tal 21, D-80331 München; E-Mail: sigmund@silber.com; www.sigmund-silber.com

Tabelle 1: Berechnung des koronaren bzw. kardiovaskulären Risikos anhand unterschiedlicher Risikoscores

	PROCAM-Score	ESC-Score	FRAMINGHAM-Score
Population aus	Deutschland	Europa	USA
Anzahl der untersuchten Personen	n = 5389	n = 205.178	n = 5251
Alter	35–65 Jahre	40–65 Jahre	20–79 Jahre
Geschlecht	ursprünglich nur Männer	Männer und Frauen	Männer und Frauen
Positive Familienanamnese	+	–	–
Nikotinkonsum	+	+	+
Systolischer Blutdruck	+	+	+
Diabetes mellitus	+	(+)	Diabetes mellitus wird als KHK-Äquivalent und somit als Hochrisiko gewertet
Gesamtcholesterin	–	+	+
HDL-Cholesterin	+	+	+
LDL-Cholesterin	+	–	–
Triglyzeride	+	–	–
Prognostische Aussagekraft	Koronare 10-Jahres-Morbidität und -Mortalität	Kardiovaskuläre 10-Jahres-Mortalität	Koronare 10-Jahres-Morbidität und -Mortalität
Niedriges 10-Jahres-Risiko	< 10 %	< 2,5 %	< 10 %
Mittleres 10-Jahres-Risiko	10–20 %	2,5–5 %	10–20 %
Hohes 10-Jahres-Risiko	> 20 %	> 5 %	> 20 %

Man beachte die unterschiedliche Wertung der einzelnen Risikofaktoren. Näheres siehe Text.

schiedlichen Scores gelten nur für die in Tabelle 1 angegebenen Altersbereiche.

■ Limitationen der traditionellen Risikoscores

Eine subklinische Atherosklerose liegt häufiger vor als vermutet: So war diese in der PESA-Studie bei 58 % der über 4000 asymptomatischen Personen mit niedrigem ESC- oder FRAMINGHAM-Score nachweisbar [27, 28]. In der DETECT-Studie [29] wurde an nahezu 9000 Patienten in Hausarztpraxen die ärztliche Einschätzung mit dem Ergebnis der für dieselben Patienten berechneten o. g. Scores verglichen (Abb. 2): Während die ärztliche Einschätzung 2,7 % Hochrisikopatienten ergab, berechnete der PROCAM-Score diese mit 9,5 %, der ESC-Score mit 16,5 % und der FRAMINGHAM-Score sogar mit 22,6 %. Diese Ergebnisse zeigen, wie sich die subjektive ärztliche Einschätzung deutlich von den objektiv berechneten Scores unterscheidet, und die einzelnen Scores bei denselben

Patienten erhebliche unterschiedliche prognostische Aussagen treffen. Hinzu kommt, dass heute als wichtig angesehene Risikofaktoren in keinem dieser Scores enthalten sind, z. B. genetische Prädisposition, Adipositas [16] (BMI, Bauchumfang, viszerales Fett), Ernährungsgewohnheiten [30, 31], Bewegungsmangel [16], Angstzustände [32], Arbeitsüberlastung [33] oder Alkoholabstinenz [34]. Aktuell wird auch wieder ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) als kardiovaskulärer Risikofaktor diskutiert [35].

■ Der koronare Kalkscore

Schon früh wurde versucht, eine Verkalkung der Koronararterien mit Koronarstenosen zu korrelieren. Nachdem dies nicht eindeutig gelang, geriet der koronare Kalkscore rasch in Vergessenheit. Der Kardiologe **Arthur S. Agatston** entwickelte dann einen Score, der reproduzierbar ab einer gewissen Dichte (120 HU) die Ausdehnung der Koronarverkalkung misst und mit der Prognose, z. B. Herzinfarkt, korreliert [36–39]. Heute kann der Agatston-Score mit relativ einfachen Mitteln (CT mit mindestens 16 Zeilen) bestimmt werden. Dabei genügt es, 1× die Luft anzuhalten, und es ist kein Kontrastmittel notwendig (Abb. 3).

Mit modernen Geräten liegt die Strahlenexposition bei ca. 1 mSv. Dies entspricht der vom damaligen deutschen Umweltminister Trittin eingeführten Grenzdosis für ein ungeborenes Kind. Zum Vergleich: Die natürliche jährliche Strahlenexposition in München beträgt ca. 2 mSv, im Bayerischen Wald und im Fichtelgebirge sogar ca. 6 mSv. Ein

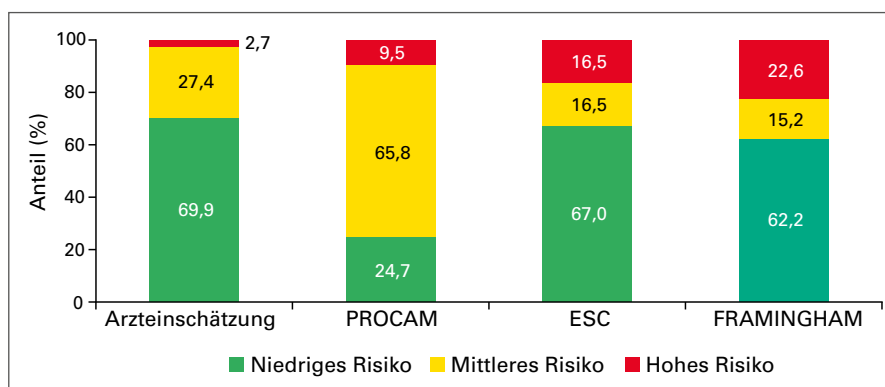


Abbildung 2: Diskrepanz zwischen hausärztlicher Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos im Vergleich zu den für diese 8957 Patienten berechneten Risikoscores (DETECT-Studie). Aus [29]. © S. Silber

Herz-CT zur Bestimmung des koronaren Kalkscores kann auch mit 2 Transatlantikflügen verglichen werden.

Trotz der – bei gegebener Indikation – vertretbaren Strahlenexposition und der bemerkenswerten Menge an Daten bei Patienten mit mittlerem Risiko ist es erstaunlich, wie selten von dieser Untersuchung in der Primärprävention Gebrauch gemacht wird [40].

■ Indirektes Maß für vulnerable Plaques

Die Pathogenese der Koronararterienverkalkung ist komplex [41]. Die Plaquelast in der Koronarwand kann erheblich sein – auch wenn es aufgrund des positiven Remodellings („Glagov-Effekt“ [42]) noch nicht zu wirksamen Stenosierungen gekommen ist. Die Risikoabschätzung für einen Herzinfarkt mittels koronarem Kalkscore beruht darauf, dass das Ausmaß der sog. vulnerablen Plaques mit dem Ausmaß der kalzifizierten Plaques korreliert [43]. Somit ist die Messung der koronaren Kalklast ein indirektes Maß für das Ausmaß der vulnerablen Plaques, die dann für eine Plaqueruptur und letztendlich für einen Herzinfarkt verantwortlich sind.

Die aus didaktischen Gründen oft gemachte strenge Unterscheidung in stabile und vulnerable Plaques ist problematisch, da vulnerable Plaques den gleichen Kalkanteil aufweisen können wie stabile Plaques [44–46].

Der koronare Kalkscore wird meist in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Patienten anhand der jeweiligen Perzentilen beurteilt [47–49]. Alternativ wird aber oft auch der absolute Kalkscore verwendet [50–53]. Eine direkte Korrelation zwischen koronarem Kalkscore und Karotis-Plaques besteht nicht [54].

■ Mehr Informationen

Zwischen dem koronaren Kalkscore und dem LDL-, HDL-Cholesterin sowie dem CRP besteht keine Korrelation [55, 56].

Die hohe prognostische Aussagekraft des koronaren Kalkscores wurde in zahlreichen Studien an über 6000 [52], über 9000 [57] bzw. über 25.000 [50] Patienten nachgewiesen. Sie gilt auch für junge Erwachsene (< 45 Jahre) und ältere Personen (> 75 Jahre) [51, 58].

Der koronare Kalkscore ist unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren und besitzt eine höhere Aussagekraft als diese [50, 55, 59, 60]. In der Rotterdam-Herz-Studie [61, 62, 63] fand sich an insgesamt über 2000 Patienten bei Männern mit einem Kalkscore im unteren Perzentilenbereich – unabhängig von Gesamt-, HDL-Cholesterin, Nikotin,

Blutdruck, Diabetes mellitus und Adipositas – ein über im Mittel 5,7 Jahre erhöhtes Herzinfarktrisiko von 2,5 %, im mittleren Perzentilenbereich von 4,3 % und im oberen von 12,3 %.

In der St.-Francis-Heart-Studie [64] zeigte der koronare Kalkscore an über 4600 Teilnehmern „mittleren Alters“ (durchschnittliche Beobachtungsdauer 4,3 Jahre) eine höhere Aussagekraft hinsichtlich des Auftretens koronarer Ereignisse als die klassischen Risikofaktoren, der FRAMINGHAM-Score und das CRP. Die Überlegenheit konnte auch in der MESA-Studie bestätigt werden [52]: Nach Adjustierung für die „Standard-Risikofaktoren“ war das Risiko eines Herzinfarktes oder eines koronar bedingten Todes im Laufe von im Mittel 3,8 Jahren bis zu 6,8-fach erhöht.

Aus der HNR-Studie an über 4000 Personen und einer mittleren Beobachtungsdauer von 5 Jahren ging hervor, dass der höchste Informationsgewinn hinsichtlich des Auftretens von nicht-tödlichen Herzinfarkten oder eines koronarbedingten Todes bei Patienten mit intermediärem Risiko erzielt werden kann [68]. Ein koronarer Kalkscore von 0 besitzt eine höhere prognostische Aussagekraft als der Ausschluss von Karotis-Plaques [69] und ist Ausdruck einer sehr guten 15-Jahres-Prognose [70], schließt allerdings eine höhergradige Koronarstenose nicht mit Sicherheit aus [71]. Ein hoher koronarer

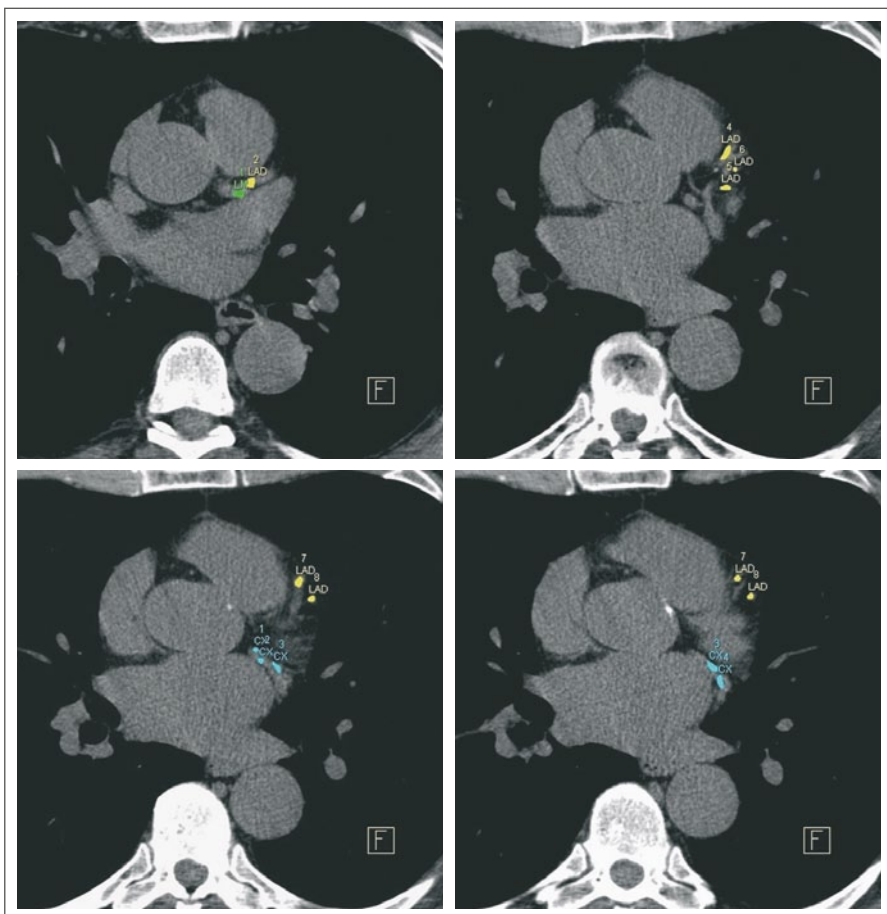


Abbildung 3: Herz-CT zur Bestimmung des koronaren Kalkscores. Bei dem 61-jährigen Patienten mit arterieller Hypertonie erkennt man das Herz „grau“ zwischen Sternum (in den Bildern jeweils oben) und Wirbelsäule (in den Bildern jeweils unten). In allen 4 Schnitten sieht man mehrere kalzifizierte Plaques im *Ramus interventricularis anterior* (gelb markiert) und in den beiden unteren Schnitten zusätzlich kalzifizierte Plaques im *Ramus circumflexus* (türkis markiert). Der Gesamtscore ist mit 921 sowohl absolut (> 300) als auch relativ (> 75. Perzentile) erhöht und somit auch das Herzinfarktrisiko. Die Cholesterinwerte sind zwar akzeptabel, trotzdem ist ein Statin empfehlenswert. © S. Silber.

Kalkscore ist allein betrachtet keine Indikation für eine Herzkatheteruntersuchung.

■ Koronarer Kalkscore erhöht: Was tun?

Anhand des koronaren Kalkscores erkannte Hochrisikopatienten sollten – unabhängig vom Gesamt- bzw. LDL-Cholesterin – einer Statintherapie (evtl. zusätzlich auch ASS) zugeführt werden [80].

Überflüssige Statinverordnungen können andererseits vermieden werden, wenn der koronare Kalkscore 0 ist [84, 85].

Darüber hinaus motiviert der Nachweis einer Verkalkung der Koronararterie(n) die Patienten zu einer oft erforderlichen Lebensstiländerung [81].

Eine Therapiekontrolle mittels Wiederholungsuntersuchungen ist meist nicht erforderlich [82, 83].

Da die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland bislang das Herz-CT nicht in ihren Leistungskatalog aufgenommen haben, ist diese Untersuchung als individuelle Gesundheitsleistung anzubieten. Die privaten Krankenkassen erstatten diese Untersuchung meist problemlos.

■ Was empfehlen die Leitlinien?

- Die Bestimmung des koronaren Kalkscores wurde erstmals 2003 in der Europäischen Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen empfohlen [72]. Er sei ein wichtiger Parameter, um asymptomatische Hochrisikopersonen – unabhängig von den traditionellen Risikofaktoren – zu erkennen.
- 2006 wurde er in die USA-Leitlinien für Patienten mit intermediärem Risiko als Empfehlungsgrad IIB B aufgenommen [73]. 2010 wurde er bei einem mittleren 10-Jahres-Risiko

von 10–20 % auf den Empfehlungsgrad IIA B aufgewertet, bei niedrigem 10-Jahres-Risiko auf IIB B belassen [74].

- In den neuesten USA-Leitlinien von 2014 wurden sogar medikamentös-therapeutische Konsequenzen empfohlen [75]: ab einem Agatston-Score ≥ 300 bzw. $\geq$ der 75. Perzentile, vorzugsweise mit einem Statin [76]. Ob ASS dazugegeben werden soll, ist unklar [14, 77, 78]. Streng genommen handelt es sich – insbesondere bei hohem Kalkscore – bei dokumentierter Koronarsklerose um eine Sekundärprävention. Selbstverständlich muss das individuelle Blutungsrisiko mit einbezogen werden [79].
- Die neuesten ESC-Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen von 2016 empfehlen den koronaren Kalkscore mit einem Empfehlungsgrad IIB B [14]. Eine generelle kardiovaskuläre Risikoabschätzung sollte in der Primärprävention bei Personen ab 40 Jahren erfolgen (Empfehlungsgrad I C) [14].

■ Fazit für die Praxis

1. Die häufigste Todesursache in Deutschland ist die KHK.
2. Im Rahmen der Primärprävention liegt bei asymptomatischen Personen mittleren Alters mit nur wenigen oder keinen kardiovaskulären Risikofaktoren in ca. 50 % eine subklinische Atherosklerose vor.
3. Die direkte Sichtbarmachung des Herzinfarktrisikos anhand des mit dem Kardio-CT (ohne Kontrastmittel) bestimmten koronaren Kalkscores ist den traditionellen indirekten Risikoscores überlegen.
4. Die Bestimmung des koronaren Kalkscores kann im Rahmen der Primärprävention („Check-up“) bei > 40-Jährigen sinnvoll sein, insbesondere wenn keine oder nur wenige traditionelle Risikofaktoren bzw. keine Karotis-Plaques vorliegen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. WHO. The top 10 causes of death. Fact Sheet No. 310. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. 2017 (zuletzt gesehen: 28.03.2018)
2. <http://www.destatis.de>. Todesursachen 2015, Statistisches Bundesamt. 2017 (zuletzt gesehen: 28.03.2018)
3. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjelm Dahl-Monsen CE, Leavy J, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56–62.
4. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993; 88: 1444–55.
5. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauser W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729–32.
6. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988; 9: 1317–23.
7. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157–66.
8. Moise A, Lesperance J, Theroux P, Taeymans Y, Goulet C, Bourassa MG. Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease: analysis of 313 nonoperated patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1176–81.
9. Nobuyoshi M, Tanaka M, Nosaka H, Kimura T, Yokoi H, et al. Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 904–10.
10. Proudfit WL, Bruschke VG, Sones FM, Jr. Clinical course of patients with normal or slightly or moderately abnormal coronary arteriograms: 10-year follow-up of 521 patients. *Circulation* 1980; 62: 712–7.
11. Yokoyama K, Takatsu H, Suzuki T, Hosokawa H, Ojio S, et al. Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: A study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 1999; 100: 903–9.
12. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2014; 312: 1754–63.
13. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif JC, Ferrari R, et al. Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease I. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA* 2014; 311: 1651–9.
14. 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.
15. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61.
16. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
17. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, 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.
18. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease—the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4 (Suppl A): 5A–10A.
19. Böger G, Hoopmann M, Busse R, Budinger M, Welte T, Böger RH. [Drug therapy of coronary heart disease—are therapeutic guidelines being paid attention to?]. *Z Kardiol* 2003; 92: 466–75.
20. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105: 310–15.
21. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
22. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.

23. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117: 743–53.
24. PROCAM-Schnelltest. <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/> (zuletzt gesehen: 28.03.2018).
25. ESC-Score. <https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts> (zuletzt gesehen: 28.03.2018).
26. FRAMINGHAM-Score. <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/> (zuletzt gesehen: 28.03.2018).
27. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation* 2015; 131: 2104–13.
28. Fernandez-Friera L, Fuster V, Lopez-Melgar B, Oliva B, Garcia-Ruiz JM, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2979–91.
29. Silber S, Jarre F, Pittrow D, Klotzsche J, Pieper L, et al. [Cardiovascular risk assessment by primary-care physicians in Germany and its lack of agreement with the Established Risk Scores (DETECT)]. *Med Klin (Munich)* 2008; 103: 638–45.
30. Freeman AM, Morris PB, Barnard N, Esselstyn CB, Ros E, et al. Trending Cardiovascular Nutrition Controversies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1172–87.
31. Uzhova I, Fuster V, Fernandez-Ortiz A, Ordoñez JM, Sanz J, et al. The Importance of Breakfast in Atherosclerosis Disease: Insights From the PESA Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1833–42.
32. Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 38–46.
33. Virtanen M, Ferrie JE, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Vahtera J, et al. Overtime work and incident coronary heart disease: the Whitehall II prospective cohort study. *Eur Heart J* 2010; 31: 1737–44.
34. Mukamal KJ, Chiuve SE, Rimm EB. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease in men with healthy lifestyles. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2145–50.
35. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, et al. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–31.
36. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827–32.
37. Agatston AS, Janowitz WR, Kaplan G, Gasso J, Hildner F, Viamonte M, Jr. Ultrafast computed tomography-detected coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1272–4.
38. Budoff MJ, Georgiou D, Brody A, Agatston AS, Kennedy J, et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study. *Circulation* 1996; 93: 898–904.
39. Guerci AD, Arad Y, Agatston A. Predictive value of EBCT scanning. *Circulation* 1998; 97: 2583–4.
40. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 579–96.
41. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Genereux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1703–14.
42. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371–5.
43. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157–62.
44. Burke AP, Taylor A, Farb A, Malcom GT, Virmani R. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 2): 49–53.
45. Taylor AJ, Burke AP, O'Malley PG, Farb A, Malcom GT, et al. A comparison of the Framingham risk index, coronary artery calcification, and culprit plaque morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 2000; 101: 1243–8.
46. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the „vulnerable plaque“: transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 846–55.
47. Raggi P, Callister TQ, Cooil B, He ZX, Lippolis NJ, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850–55.
48. Raggi P. Coronary calcium on electron-beam tomography imaging as a surrogate marker of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 87: 27A–34A.
49. Schmermund A, Erbel R, Silber S. Age and gender distribution of coronary artery calcium measured by four-slice computed tomography in 2,030 persons with no symptoms of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 168–73.
50. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1860–70.
51. Raggi P, Gongora MC, Gopal A, Callister TQ, Budoff M, Shaw LJ. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 17–23.
52. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358: 1336–45.
53. Patel J, Blaha MJ, McEvoy JW, Qadir S, Tota-Maharaj R, et al. All-cause mortality in asymptomatic persons with extensive Agatston scores above 1000. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2014; 8: 26–32.
54. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1065–74.
55. Raggi P. The use of electron-beam computed tomography as a tool for primary prevention. *Am J Cardiol* 2001; 88: 28J–32J.
56. Hunt ME, O'Malley PG, Vernalis MN, Feuerstein IM, Taylor AJ. C-reactive protein is not associated with the presence or extent of calcified subclinical atherosclerosis. *Am Heart J* 2001; 141: 206–10.
57. Shaw LJ, Giambrone AE, Blaha MJ, Knapper JT, Berman DS, et al. Long-Term Prognosis After Coronary Artery Calcification Testing in Asymptomatic Patients: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; 163: 14–21.
58. Tota-Maharaj R, Blaha MJ, McEvoy JW, Blumenthal RS, Muse ED, et al. Coronary artery calcium for the prediction of mortality in young adults < 45 years old and elderly adults > 75 years old. *Eur Heart J* 2012; 33: 2955–62.
59. Graham G, Blaha MJ, Budoff MJ, Rivera JJ, Agatston A, et al. Impact of coronary artery calcification on all-cause mortality in individuals with and without hypertension. *Atherosclerosis* 2012; 225: 432–7.
60. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate risk individuals. *JAMA* 2012; 308: 788–95.
61. Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1596–603.
62. Oei HH, Vliegenthart R, Hak AE, Iglesias del Sol A, Hofman A, et al. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1745–51.
63. Vliegenthart R, Hollander M, Breteler MM, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Stroke* 2002; 33: 462–5.
64. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 158–65.
65. Hopkins PN, Ellison RC, Province MA, Pankow JS, Carr JJ, et al. Association of coronary artery calcified plaque with clinical coronary heart disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute's Family Heart Study. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1564–9.
66. Becker A, Knez A, Becker C, Leber A, Anthonopoulos L, et al. Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Koronarkalkbestimmung mit der Mehrzeilen-Computertomographie. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2433–8.
67. Becker A, Leber A, Becker C, Knez A. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. *Am Heart J* 2008; 155: 154–60.
68. Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1397–406.
69. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, McEvoy JW, Blankstein R, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016; 133: 849–58.
70. Valenti V, O'Haraigh B, Heo R, Cho I, Schulman-Marcus J, et al. 15-Year Warranty Period for Asymptomatic Individuals Without Coronary Artery Calcium: A Prospective Follow-Up of 9,715 Individuals. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8: 900–9.
71. Gottlieb I, Miller JM, Arbab-Zadeh A, Dewey M, Clouse ME, et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 627–34.
72. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–10.
73. Budoff MJ, Achenbach S, Blumenthal RS, Carr JJ, Goldin JG, et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 2006; 114: 1761–91.
74. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: e50–103.
75. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2935–59.
76. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 166–72.
77. Chow BJ, Small G, Yam Y, Chen L, McPherson R, et al. Prognostic and therapeutic implications of statin and aspirin therapy in individuals with nonobstructive coronary artery disease: results from the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter registry) registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35: 981–9.
78. Bibbins-Domingo K, Force USPST. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2016; 164: 836–45.
79. U. S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 136: 157–60.
80. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston A, Rivera JJ, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2014; 129: 77–86.
81. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, Kim J, Miranda-Peats L, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1622–32.
82. Erbel R, Lehmann N, Churzidse S, Raulwolf M, Mahabadi AA, et al. Progression of coronary artery calcification seems to be inevitable, but predictable – results of the Heinz Nixdorf Recall (HNR) study. *Eur Heart J* 2014; 35: 2960–71.
83. Radford NG, DeFina LF, Barlow CE, Lakoski SG, Leonard D, et al. Progression of CAC Score and Risk of Incident CVD. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 1420–9.
84. Shemesh J, Tenenbaum A, Fisman EZ, Apter S, Rath S, et al. Absence of coronary calcification on double-helical CT scans: predictor of angiographically normal coronary arteries in elderly women? *Radiology*. 1996; 199: 665–8.
85. Mortensen MB, Fuster V, Muntendam P, Mehran R, Baber U, et al. A Simple Disease-Guided Approach to Personalize ACC/AHA-Recommended Statin Allocation in Elderly People: The Biolmage Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 881–91.

Höhergradige AV-Blockierung bei Borreliose mit rascher vollständiger und anhaltender Rückbildung unter antibiotischer Therapie

M. Hubauer, J. Auer

Aus der Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie, Krankenhaus St. Josef, Braunau

Kurzfassung

Ein 46-jähriger Mann wurde mit einer symptomatischen höhergradigen AV-Blockierung hospitalisiert. Als Ursache wurde eine Borrelieninfektion nachgewiesen. Unter einer antibiotischen Therapie mit Ceftriaxon kam es rasch zu einer klinischen Besserung und Rückbildung der AV-Blockierung. Nach Entlassung kam es auch zu einer vollständigen Regression des zunächst noch verbliebenen AV-Blocks I°.

Fallbericht

Ein 46-jähriger Mann wurde wegen eines AV-Blocks III° (Abb. 1) eingewiesen. Der Patient berichtete über reduzierte Belastbarkeit und nächtliche Dyspnoe seit einer Woche. In der klinischen Untersuchung präsentierte sich ein adipöser Patient (Größe 175 cm, Gewicht 123,8 kg, BMI 40,4) mit bradykarder

Herzfrequenz von 50/min., einem Blutdruck von 150/90 mmHg und leichten Beinödemen. An Vorerkrankungen bestand ein schweres obstruktives Schlafapnoe-Syndrom mit CPAP-Therapie. Der Patient verwendete wegen gastroösophagealer Refluxbeschwerden bedarfweise Esomeprazol. Eine bradykardisierende medikamentöse Therapie wurde nicht eingenommen.

Im Aufnahme-EKG zeigte sich eine AV-Blockierung II° mit einer 2:1-Überleitung und einer Kammerfrequenz von 50/min. und schlanken QRS-Komplexen (Abb. 2).

Laborchemisch zeigte sich das hochsensitive Troponin negativ, das BNP gering über die Norm erhöht (177 pg/ml).

Die Echokardiographie zeigte eine erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion und keine Auffälligkeiten am Klappenapparat. Es bestand auch kein Hinweis auf eine Rechtsherzbelastung.



Abbildung 1: 12-Ableitungs-EKG mit Grundrhythmus Sinusrhythmus, AV-Block III° und hohem Ersatzrhythmus, Kammerfrequenz 46/min, QRS-Komplexdauer 94 ms, QT-Dauer 464 ms, QTc-Dauer 406 ms, RS-Umschlag zwischen $V_{3/4}$, Indifferenztyp, negative T-Welle in III bei sonst unauffälliger Erregungsrückbildung.

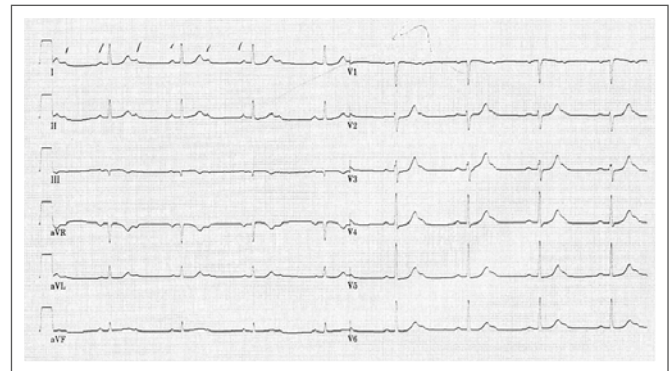


Abbildung 2: 12-Ableitungs-EKG mit Sinusrhythmus mit 2:1-Blockierung, Kammerfrequenz 50/min, Linkslagetyp, PQ-Dauer 196 ms, QRS-Komplexdauer 90 ms, QT-Dauer 434 ms, QTc-Dauer 395 ms, RS-Umschlag zwischen $V_{3/4}$, keine Erregungsrückbildungsstörungen.

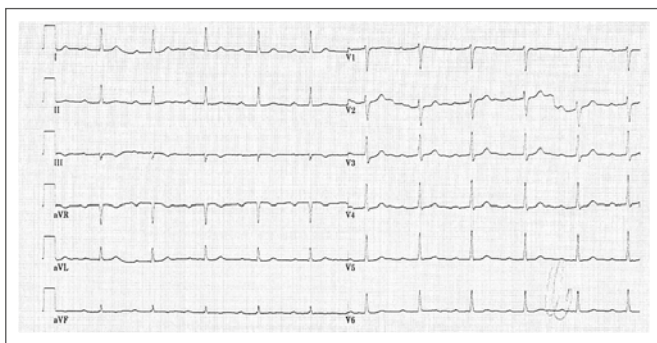


Abbildung 3: 12-Ableitungs-EKG mit Sinusrhythmus, Frequenz 66/min, Linkslagetyp, PQ-Zeit 300 ms, QRS-Komplexdauer 100 ms, QT-Dauer 396 ms, QTc-Dauer 415 ms, RS-Umschlag zwischen $V_{2/3}$, abgeflachte T-Welle in aVF bei sonst unauffälliger Erregungsrückbildung.

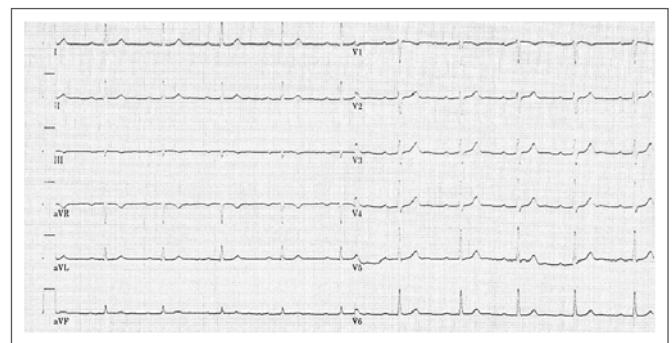


Abbildung 4: 12-Ableitungs-EKG mit Sinusrhythmus, Frequenz 61/min, Linkslagetyp, PQ-Zeit 244 ms, QRS-Komplexdauer 100 ms, QT-Dauer 406 ms, QTc-Dauer 408 ms, RS-Umschlag zwischen $V_{2/3}$, keine Erregungsrückbildungsstörung.

In der ersten Ergometrie fand sich eine ausgeprägte chronotrope Inkompetenz bei AV-Blockierungen bis III°. Der Patient wurde von Anfang an telemetrisch überwacht, dabei ist es zu keinem weiteren Herzfrequenzabfall oder signifikanten Pausen gekommen, sodass auch keine Schrittmacherbehandlung notwendig war.

Bei anamnestisch berichteten Zeckenbissen in den letzten Monaten waren IgM- und IgG-Antikörper gegen Borrelien positiv. Unter einer intravenösen Ceftriaxontherapie kam es schon nach einigen Tagen zu einer signifikanten klinischen Besserung und auch einer Regression der höhergradigen AV-Blockierung. Es persistierte zunächst noch eine AV-Blockierung I° (Abb. 3). In einer weiteren Ergometrie am 8. Behandlungstag mit dem Antibiotikum zeigten sich eine signifikante Leistungszunahme, eine Frequenzkompetenz und keine höhergradigen AV-Blockierungen mehr. Die telemetrische Überwachung konnte beendet werden und der Patient wurde 10 Tage nach der stationären Aufnahme nach Hause entlassen. Eine antibiotische Therapie wurde für insgesamt 3 Wochen durchgeführt.

In einer EKG-Kontrolle vor Entlassung aus dem stationären Aufenthalt zeigte sich ein AV-Block I° mit rückläufiger PQ-Zeit (Abb. 4).

Eine EKG-Kontrolle etwa 4 Wochen nach Beginn der antibiotischen Therapie zeigte eine vollständige Rückbildung der AV-Blockierung. Ein Holter-Monitoring zeigte keine Auffälligkeiten.

■ Conclusio

Bei akut aufgetretenen höhergradigen AV-Blockierungen muss differentialdiagnostisch an eine Borrelieninfektion gedacht werden. Eine antibiotische Therapie kann zu einer zeitnahen Regression der Reizleitungsstörung führen und mithelfen, eine Schrittmacherimplantation zu vermeiden.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Martin Hubauer

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer

Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie,
Interne Intensivmedizin und Akutgeriatrie
Krankenhaus St. Josef

A-5280 Braunau, Ringstraße 60

E-Mail: johann.auer@khbr.at



Vertrauen durch Erfahrung*



www.xarelto.at

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



Details sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen

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

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

Fachkurzinformation siehe Seite 134



Pulmonale Hypertonie – Update 2018

N. Skoro-Sajer, I. M. Lang

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

■ Hämodynamische Definition

- Beim Weltsymposium pulmonale Hypertonie (WSPH 2018, 27.02.–01.03.2018, Nizza) wurden die Normalwerte des pulmonalen Gefäßsystems diskutiert und folgende Cut-off-Werte als obere Normalwerte vorgeschlagen: der mittlere pulmonal-arterielle Druck (mPAP): 20 mmHg, der Lungengefäßwiderstand (PVR): 3 Wood-Units (WU) und der mittlere Wedgedruck (mPAWP): 15 mmHg.
- Die Diagnose der PH erfolgt durch invasive hämodynamische Messung.
- Die **präkapilläre PH** wurde **neu** definiert: mPAP $\geq$ 20 mmHg, mPAWP $\leq$ 15 mmHg und PVR $>$ 3 WU.
- Die neue Definition gilt für PH-Gruppe 1 (pulmonal-arterielle Hypertonie [PAH]) und Gruppe 4 (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie [CTEPH]) und nicht für die Gruppen 2, 3 und 5.
- Würde man den Cut-off-Wert des mPAP von 25 mmHg auf 20 mmHg heruntersetzen, würde man mehr PH/PAH-Fälle deklarieren. Nur für Sklerodermie (SS-PAH) und chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED) gibt es Evidenz für einen Therapiebeginn bei Messwerten zwischen 20 und 25 mmHg.
- Die **Definition der postkapillären PH** liegt bei: für die isoliert-postkapilläre PH: mPAP $\geq$ 20 mmHg, PAWP $>$ 15 mmHg, PVR $\leq$ 3 WU; für die kombinierte post- und präkapilläre PH: mPAP $>$ 20 mmHg, PAWP $>$ 15 mmHg und PVR $>$ 3 WU.
- Neue Daten zeigen, dass bei Normalwerten der mPAP unter Belastung den Wert von 30 mmHg nicht überschreitet, sofern das Herzminutenvolumen $<$ 10 l/min beträgt. Eine **Exercise-induced PH (EPH)** liegt vor bei einem PVR $>$ 3 WU bei mPAP unter Belastung $\geq$ 30 mmHg. EPH kann als Marker einer früheren PAH gesehen werden.

■ Neuigkeiten in der Klassifikation

- Als eigene Entität der PH-Gruppe 1 (1.2) wurde die vasoreaktive PAH vorgeschlagen, da rezente Daten zeigen, dass vasoreaktive PAH nicht einfach eine frühe Form der PAH ist, sondern ein eigener Typ. Vasoreaktive PAH wird durch eine akute Vasoreaktivität (Abfall des mPAPs um mindestens 10 mmHg auf $<$ 40 mmHg bei gleichbleibendem Herzzeitvolumen) und langfristige Antwort auf Kalzium-Kanal-Antagonisten-Therapie (Erreichen von NYHA FC I oder II nach 1 Jahr) definiert.
- Die pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) soll als PAH mit offensichtlichen Zeichen der venösen/kapillären Beteiligung (1.6) bezeichnet werden (typische Zeichen: DLCO $<$ 50 %, Hypoxämie, typische Zeichen im CT, mögliche Lungenstauung unter PAH-spezifischer Therapie, EIF2AK4-Mutation).
- Aus Gruppe 5 (PH bei unklaren Mechanismen) werden PAH assoziiert mit Splenektomie, mit SD-Erkrankungen, Lymphangioleiomyomatose und Tumorobstruktionen herausgenommen, da diese assoziierten Erkrankungen Risikofaktoren darstellen und nicht als eigene Entitäten angesehen werden.

■ Genetik

- Auch wenn die hereditäre Form der PAH (HAPAH) selten ist, wird bei bestätigter Erstdiagnose einer PAH eine genetische Beratung und Diagnostik empfohlen. Dabei haben „Bone-Morphogenic-Protein-Receptor-type“-2- (BMP2-) Mutationsträger ein Risiko von ungefähr 20 %, im Lauf ihres Lebens eine PAH zu entwickeln.
- Aktuell sind 10 Gene (mit „high-level of evidence“) als Ursache der PAH bekannt (BMP2, ALK1, ENG, SMAD9, TBX4, KCKN3, CAV 1, GDF2 [BMP9], ATP13A3, SOX17).
- Bei Patienten mit Verdacht auf vererbte PVOD soll eine EIF2AK4-Mutations-Analyse erfolgen.

■ Charakteristika der PAH auf histopathologischer Ebene

- Typische Charakteristika sind Inflammation, Hyperplasie der glatten Muskulatur, Intima-fibrose und schließlich die Bildung sogenannter plexiformer Läsionen. Man findet auch signifikante Intimahyperplasien an den Lungenvenen.
- Die PVOD kann als eine präkapilläre PH mit starker venöser Komponente definiert werden. PAH und PVOD scheinen zwei Extreme in einem breiten Krankheitsspektrum zu sein.
- Bei der CTEPH sind Thromboembolien das Initialereignis, aber aufgrund von bronchopulmonalen Anastomosen kommt es zur Ausbildung einer Erkrankung der kleinen Gefäße („small vessel disease“).

■ Diagnostik und der rechte Ventrikel

- Die transthorakale Echokardiographie ist nach wie vor die am besten geeignete Methode zum Screening von Patienten mit Verdacht auf PH. Rechtsventrikelgröße und -funktion, der systolische pulmonal-arterielle Druckwert, geschätzt aus der trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit, und die Weite der *Vena cava* sind die drei Kriterien, die als systematische Messgrößen vorliegen. Die exzentrische Abflachung des interventrikulären Septums, das sich „paradox“ in der Systole nach links bewegt, geht mit einer Verminderung der rechtsventrikulären Kontraktilität einher und kann nicht nur der Früherkennung dienen, sondern auch als einer der ersten Hinweise auf die Verschlechterung einer PAH hindeuten.
- Rechtsventrikuläre, mittels MRT bestimmbare Parameter, wie das endsystolische und das enddiastolische Volumen sowie die Masse des rechten Ventrikels, sind sensitivere und frühere Marker für eine PAH als etwa der 6-Minuten-Gehtest (6MWD) oder die WHO-Funktionsklasse. Das Positivwerden dieser Marker geht der klinischen Symptomatik bzw. Verschlechterung voraus.
- Weiterhin unklar ist die Frage, ob es ein irreversibles Stadium der rechtsventrikulären Dysfunktion gibt. Gibt es einen „point of no return“? An sich besitzt der rechte Ventrikel – besonders nach Lungentransplantationen – eine enorme funktionelle Regenerationsfähigkeit.

■ PAH-spezifische Therapie

- Therapieentscheidungen über PAH-spezifische Therapie sollen nach dem Risikoprofil der Patienten getroffen werden. Das Risikoprofil wird nach der Symptomatik, Hämodynamik und WHO-Funktionsklasse in ein niedriges (geschätzte 1-Jahres-Mortalität < 5 %), intermediäres (geschätzte 1-Jahres-Mortalität 5–10 %) und hohes Risiko (geschätzte 1-Jahres-Mortalität > 10 %) eingestuft. Die Guidelines empfehlen eine Risikoprofil-Evaluierung alle 3–6 Monate. Bei Verschlechterung soll die PAH-spezifische Therapie erweitert werden (sequentielle Doppel- oder Triple-Kombinationstherapie).
- Aufgrund der positiven Langzeitdaten sollte bei inzidenten PAH-Patienten und niedrigem bzw. intermediärem Risiko eine initiale bzw. frühe Kombinationstherapie mit ERA und PDE5i eingeleitet werden [1].
- Bei den prävalenten PAH-Patienten soll eine sequentielle 3-fach-Kombinationstherapie mit ERA oder PDE5i und Selexipag eingeleitet werden [2, 3].
- Bei Patienten mit initial hohem Risikoprofil ist die parenterale Prostazyklin-Therapie Mittel der Wahl.
- Riociguat ist neben der interventionellen Therapie (BPA) bei Patienten mit inoperabler Form der CTEPH indiziert [4].
- Patienten mit einer postkapillären PH dürfen nicht mit einer PAH-spezifischen Therapie behandelt werden.

■ Interventionelle Therapieoptionen

Interventionelle Therapie bei PAH und CTEPH

Transplantation

- Die Doppel-Lungen-Transplantation oder Herz-Lungen-Transplantation ist bei Patienten mit hohem Risiko indiziert, wenn medikamentöse Therapien ausgeschöpft sind (Triple-Kombinationstherapie inklusive parenterales Prostazyklin). Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Lungentransplantation liegt in Wien bei 87 % [5].

Interventionelle Therapie bei CTEPH

Pulmonale Endarterektomie (PEA)

- In der Behandlung der CTEPH hat die chirurgische Therapie einen hohen Stellenwert. Sie gilt als der Therapie-Goldstandard und kann ca. 70 % der Patienten mit CTEPH heilen.

Pulmonale Ballonangioplastie

Diese interventionelle Methode dient der Behandlung der nicht operablen CTEPH oder PH nach PEA, durch eine auf die Lungengefäße gerichtete Ballonangioplastie mit der in den Koronararterien etablierten Interventionstechnik.

Aufgrund der Ergebnisse der BPA wurde der Behandlungsalgorithmus der CTEPH geändert. BPA soll in Kombination mit modernen PAH-Substanzen in Expertenzentren mit Erfahrung in PH und interventioneller Technik eine sichere und praktische Anwendung bei Patienten mit distal gelegenen und nicht zugänglichen Thromben sein, oder bei Patienten, die eine Intervention ablehnen, bzw. ein inakzeptables Operationsrisiko tragen.

Literatur:

- Galie N, Barbera JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834–44.
- Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, Delcroix M, Karloci K, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40: 874–80.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–33.
- Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–40.
- Moser B, Jaksch P, Taghavi S, Muraközy G, Lang G, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension on intraoperative and postoperatively prolonged extracorporeal membrane oxygenation provides optimally controlled reperfusion and excellent outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; 53: 178–85.

Korrespondenzadressen:

Priv. Doz. Dr. Nika Skoro-Sajer

Univ.-Prof. Dr. Irene Lang

Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Währinger Gürtel 18–20 A-1090 Wien

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

E-Mail: irene.lang@meduniwien.ac.at

Antworten von Seite 133

Antwort 1: Der systemische Lupus erythematoses (SLE) geht mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko einher, da die chronisch aktive Inflammation auch auf das kardiovaskuläre System Auswirkungen hat. Typischerweise sind hierbei Patienten jüngeren Alters betroffen als kardiovaskuläre Patienten ohne einen SLE.

Antwort 2: Die Raten an Myokardinfarkten sind bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) um den Faktor drei im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht.

Antwort 3: Bis zu 70 % der Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) weisen eine Nierenbeteiligung auf und entwickeln eine chronische Niereninsuffizienz bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz und Dialyse. Hierzu gilt eine Klassifikation des Schweregrades der World Health Organization (WHO).

Antwort 4: Bei Vorliegen einer Nierenbeteiligung bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) besteht ein nochmals erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, da die Nierenbeteiligung bei diesen Patienten per se einen eigenen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt.

Antwort 5: Patienten mit SLE zeigen eine geringere kardiopulmonale Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe, mit geringerer erreichter Wattzahl und weniger erreichter kardiopulmonaler Belastungszeit, sowie weniger erreichten metabolischen Äquivalenten auf. Darüber hinaus zeigen SLE-Patienten ein höheres LDL-Cholesterin, einen höheren diastolischen Blutdruck in Ruhe und unter Belastung und Patienten mit renaler SLE-Beteiligung zeigen zudem erhöhte Triglyzeride. Bei renaler SLE-Beteiligung fanden sich LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin nochmals höher als bei SLE-Patienten ohne renale Beteiligung und insgesamt zeigte sich bei SLE häufiger eine arterielle Hypertonie als in der Vergleichsgruppe ohne SLE.

■ ECMO für die Kitteltasche



T. Staudinger, M. Kienel
1. Auflage, 2018,
Verlag Krause und Pachernegg GmbH.
78 Seiten, div. Abb.
ISBN 978-3-901299-65-0.
Preis € (A) 19,80 EUR

In einer Zeit des „ECMO-Hype“ wendet sich dieses kleine Kompendium an die ECMO-Anwenderin, den ECMO-Anwender auf Intensivstationen.

Es gliedert sich in die großen Blöcke Physiologie, Notfall, veno-venöse und venoarterielle ECMO und arbeitet mit Bildern, übersichtlichen Nomogrammen, Tabellen und Checklisten. Es ist somit eindeutig für die schnelle Informationsaufnahme und Rekapitulation im Anlassfall konzipiert.

Dieser Aufgabenstellung wird das Büchlein auch mehr als gerecht. Die Piktogramme und Checklisten sind übersichtlich und dennoch umfassend. So wurde weder auf die begleitende lungenschonende Beatmungseinstellung vergessen (S. 4) noch auf Gerinnungsstörungen wie etwa das Hyperfibrinolyse-syndrom oder das erworbene von Willebrand-Syndrom (S. 50), um nur diese 2 Beispiele herauszugreifen. An mehreren Stellen wird der Leser bzw. Anwender auch instruiert, die perkutan gelegten Schleusen wieder selbst zu entfernen und abzudrücken. Teams, die mit der ECMO beginnen, sind über diese Tatsache oft sehr verwundert.

Jedem ECMO-Anwender seien vor allem die Nomogramme auf den Seiten 40, 42, 57 und 59 wärmstens zur Lektüre emp-

fohlen! Hier findet der Anwender den Zusammenhang zwischen Druckabfall über die Kanüle versus maximal erzielbaren Blutfluss, salopp zwischen Kanüledurchmesser und maximalem Blutfluss. Leider erleben wir in der Praxis immer wieder, dass viel zu kleine Kanüledurchmesser gewählt werden, die dann den Fluss limitieren. Im Fall einer venovenösen ECMO kann dann u. U. der zur Oxygenierung nötige Blutfluss (im Verhältnis zum Herzzeitvolumen) nicht erreicht werden, bei der venoarteriellen Anlage der zum ausreichenden Kreislauf- und Organsupport nötige Fluss. All dies sollte schon vor dem Einsatz bedacht, studiert und vorbereitet werden.

An dieser Stelle eine kleine Anregung an die Autoren: Es wäre in den besagten Nomogrammen auf Seite 40, 42, 57 und 59 eine Angabe der Kanüledurchmesser und Längen für den Leser hilfreich! Derzeit findet er hier nur die Produktangaben.

Abschließend möchte ich den Autoren zu diesem gelungenen, umfassenden und doch handlichen Werk gratulieren. Es kann jedem ECMO-Team dringendst empfohlen werden. Keinesfalls kann aber dieses Büchlein eine intensive Schulung, Trocken-training, den Erfahrungsaustausch mit ECMO-Teams und ein tiefergreifendes Literaturstudium ersetzen (nur unter anderen sei hier das Positionspapier der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft zum ECMO-Einsatz [Wien Klin Wochenschr 2015; 127: 169–84] erwähnt). Es muss jeder Anwenderin, jedem Anwender bewusst sein, dass er die volle Letztverantwortung für die gesamte Dauer des ECMO-Einsatzes trägt.

Korrespondenzadresse:

ao. Univ.-Prof. Dr. Gottfried Heinz
 Univ.-Klinik für Innere Medizin II
 Abteilung für Kardiologie
 Währinger Gürtel 18–20
 A-1090 Wien
 E-Mail: gottfried.heinz@meduniwien.ac.at

Atemnot und Herzstolpern bei Belastung nach DDD-Implantation

M. Nürnberg

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

Fallbericht

Bei einer 37-jährigen sportlichen Patientin wurde 3/2012 wegen eines symptomatischen AV-Blocks II° Typ Mobitz II – intermittierend auch höhergradig – bei vorbekanntem Linkschenkelblock (LSB) und erhaltener Pumpfunktion ein DDD-Schrittmacher implantiert.

Die Sondenpositionierung erfolgte atrial im Herzohr und ventrikulär septal, um eine möglichst physiologische rechtsventrikuläre Stimulation zu ermöglichen. Zum Preis eines DDD-Schrittmachers (Entgegenkommen der Firma) wurde jedoch ein 3-Kammergenerator konnektiert, um eventuell bei Auftreten einer Herzinsuffizienz auf ein CRT-System aufrüsten zu können. Die Patientin war primär beschwerdefrei, verspürte jedoch bei stärkerer körperlicher Belastung – die sie sich zunehmend zutraute – Atemnot und Aussetzer. Die Schrittmacherkontrolle zeigte weiterhin ideale Messwerte beider Sonden, die optimierte AV-Zeit wurde echokardiographisch überprüft. Seit Implantation bestand eine SM-Abhängigkeit bei AV III° und 100 % ventrikulärer Stimulation (VP).

Bei einer Ergometrie konnte als Korrelat zur klinischen Symptomatik das in Abbildung 1 ersichtliche EKG dokumentiert werden. Bei einer Herzfrequenz > 160/min folgte einzelnen p-Wellen keine AV-sequentielle Ventrikelstimulation.

Differentialdiagnostisch kommen folgende Erklärungen in Frage:

Erreichen der oberen Grenzfrequenz und Übergang in einen 3:2 SM-Wenckebach

Dies ist prinzipiell am wahrscheinlichsten, da die obere Grenzfrequenz werkseitig je nach SM-Modell und Firma oft für jüngere und aktive Patienten zu niedrig eingestellt ist und aktiv vor Entlassung umprogrammiert werden muss! Dies scheidet in diesem Fall aus, da die obere Grenzfrequenz bewusst bei der jungen, aktiven Patientin von Anfang an auf 180/min programmiert wurde.

Atriales Undersensing

Die Sensing-Werte waren immer optimal ($p = 4,5 \text{ mV}$) und auch im Speicher stabil, sodass ein intermittierendes atriales Undersensing ausgeschlossen werden kann. Dieses Problem kennen wir eher aus der Ära der Single-lead-VDD-SM.

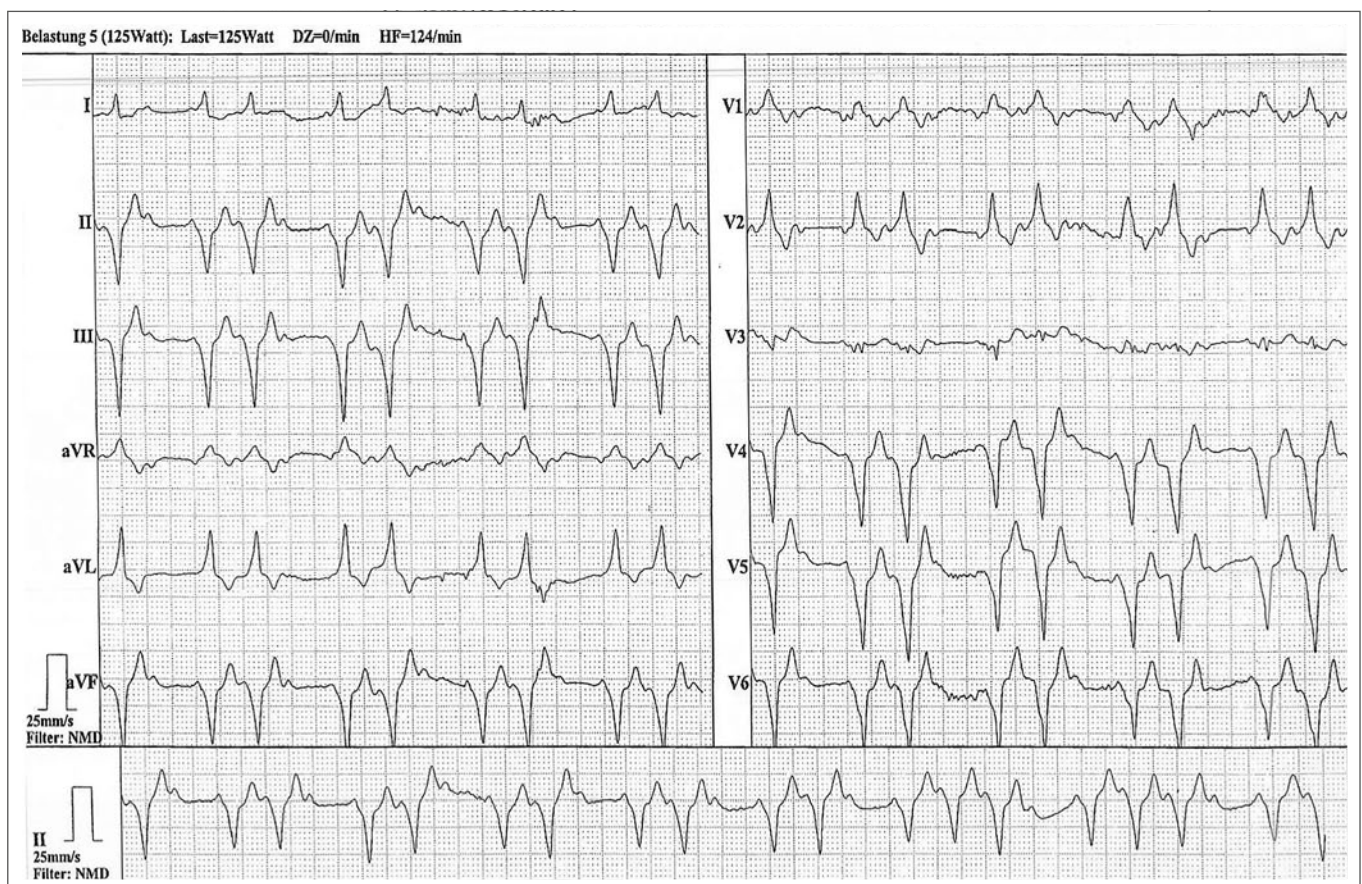


Abbildung 1: EKG als Korrelat zur klinischen Symptomatik

Ventrikulärer Exitblock

Die RS-Werte waren ebenfalls optimal und stabil. Auch wenn im EKG – vor allem auch durch die AV-optimierte kurze AV-Zeit – die ventrikulären Spikes kaum zu sehen sind, ist ein intermittierender Exitblock höchst unwahrscheinlich.

Ventrikuläres Oversensing

Die Lösung des EKG-Beispiels wird im bei der Ergometrie telemetrisch mitlaufenden intrakardialen EKG ersichtlich (Abb. 2): Der SM war auf Autosensing programmiert („automatic gain control“; AGC). Bedingt durch die fehlende Eigenerrregung hat sich die automatische Wahrnehmungsschwelle bis zur maximalen ventrikulären Empfindlichkeit auf 0,6 mV eingestellt. Dadurch kam es intermittierend zum T-Wellen-Oversensing des stimulierten QRS-Komplexes (Pfeil) bei zunehmender Belastung (VT 238/230 ms nach dem RVP, Kreis), die darauffolgende p-Welle ([AS] 368/370ms) wurde daher nicht übergeleitet. Durch Umprogrammierung auf eine fixe Empfindlichkeit von 2,5 mV war das Problem gelöst. Die Patientin ist seither beschwerdefrei, körperlich gut belastbar und hat weiterhin bei 100 % ventrikulärer Stimulation echokardiographisch eine normale Pumpfunktion.

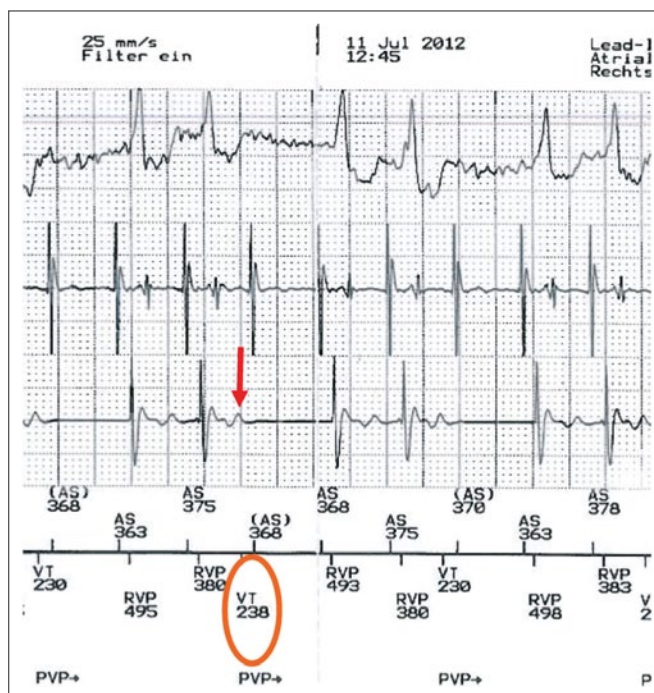


Abbildung 2: Intrakardiales EKG

automatischen Messungen durch das Gerät bedingt jedoch bei telemetrisch nachgesorgten Patienten weiterhin eine jährlich notwendige ambulante Schrittmacherkontrolle im betreuenden Zentrum.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Michael Nürnberg
3. Med. Abt. mit Kardiologie und Internistischer Intensivstation
Wilhelminenspital
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: michael.nuernberg@wienkav.at

■ Take-home-Message

Die aktuell implantierten Top-SM-Generatoren sind – vor allem im Hinblick auf die telemedizinische Nachsorge – werkseitig auf Automatikmodus (Stimulation und Wahrnehmung) eingestellt. Nicht selten empfinden die Patienten die automatische Reizschwellenmessung als unangenehm, die aus diesem Grund auch öfters ausgeschaltet werden muss. Die automatische Einstellung der ventrikulären Wahrnehmung kann wie im präsentierten Fall zu Oversensing und damit bei schrittmacherabhängigen Patienten zu einem symptomatischen, ventrikulären Stimulationsverlust führen. Ein Ausschalten dieser

Pericarditis

Ergänzungstherapie

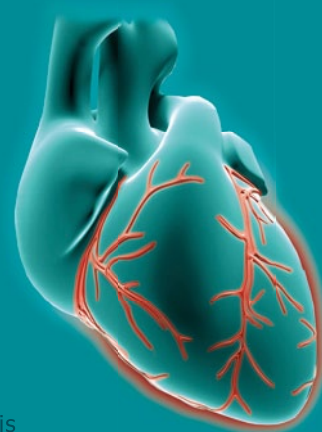


● 1 mg Colchicin/Tabl. ● 10, 30 Stk. ● Grüne Box

Colctab

Auf den Punkt genau ●

- ergänzende¹ Primärbehandlung
- bei akuter und rezidivierender Pericarditis
- verbessert das Ansprechen auf NSAR-Therapie²
- halbiert die Rezidivraten²
- erhöht die Remissionsraten²
- entspricht ESC-Guideline²:
1st line Therapie, punktgenaue Dosis



Incessant WPW-Syndrom

D. Zweiker, E. Bisping, P. Lercher, M. Manninger, G. Prenner, R. Riedlbauer, D. Scherr

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz

Fallbericht

Ein 45-jähriger männlicher, obdachloser Patient stellte sich mit schwerer Dyspnoe und Brustschmerz in der Notaufnahme vor. Er gab an, seit mehreren Jahren an Palpitationen zu leiden, die üblicherweise nach 5–15 Minuten spontan sistierten. Sonst waren keine Ko-Morbiditäten bekannt. Das EKG zeigte eine rhythmische Schmalkomplextachykardie mit einer Frequenz von 216 pro Minute. Die Tachykardie konnte erfolgreich mittels elektrischer Kardioversion (70 Joule) terminiert

werden. Der Patient zeigte kardiale Stauungszeichen (Aszites, Pleuraergüsse). In der Echokardiographie war der linke Ventrikel dilatiert und die linksventrikuläre Funktion hochgradig eingeschränkt (linksventrikuläre Ejektionsfraktion 20 %). Eine weitere Abklärung sowie eine medikamentöse Therapie lehnte der Patient ab und verließ vorzeitig das Krankenhaus.

Zwei Monate später wurde der Patient an unserer Intensivstation im kardiogenen Schock (Blutdruck 103/40 mmHg) und einer rhythmischen Schmalkomplextachykardie (198/min,

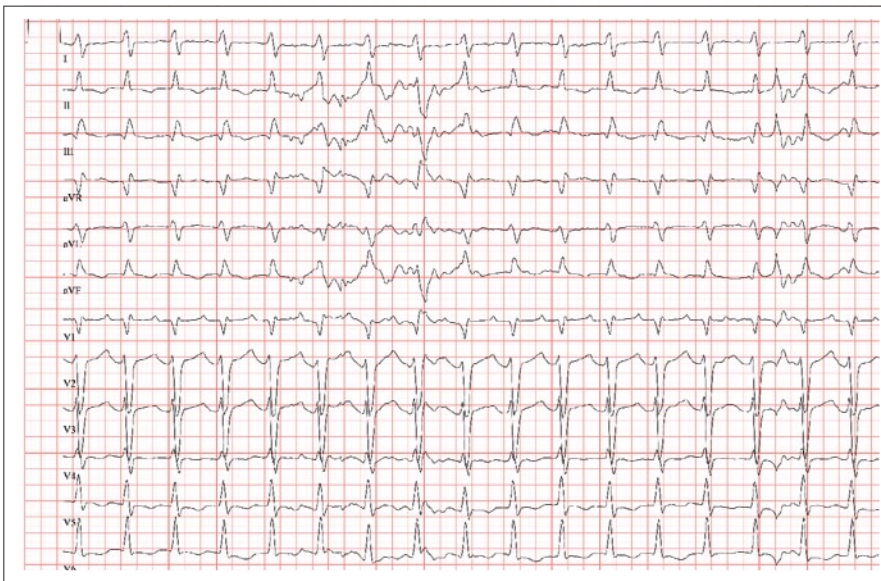


Abbildung 1: Elektrokardiogramm bei der Aufnahme auf die Intensivstation. Rhythmische Schmalkomplextachykardie, Frequenz 198/min, Rechtstyp, Fusion der P- und T-Wellen, QRS-Dauer 70 ms, R/S-Umschlag in V_5 , negative Ts in II, III, aVF, QT 270ms, QTc 402ms.

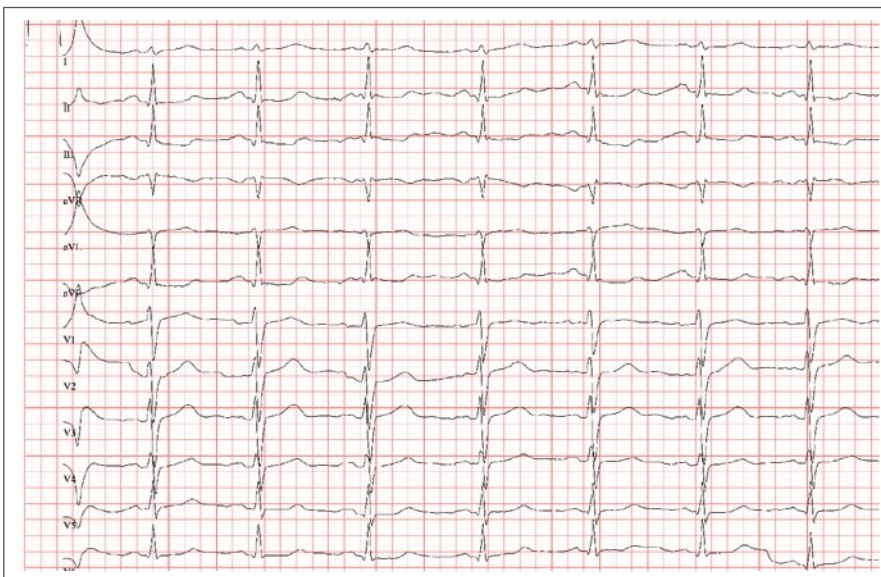


Abbildung 2: Elektrokardiogramm nach elektrischer Kardioversion. Sinusrhythmus, Frequenz 90/min, Steiltyp, PQ-Dauer 140 ms, QRS-Dauer 80 ms, R/S-Umschlag in V_5 , normale Repolarisation, QT 390ms, QTc 476ms.

Abb. 1) aufgenommen. Laut dem Patienten wären Palpitationen und Dyspnoe wenige Tage zuvor aufgetreten und hätten sich seitdem verschlimmert. Die Tachykardie konnte durch medikamentöse Kardioversion mit 450 mg Amiodaron terminiert werden (Abb. 2). In der Echokardiographie war die linksventrikuläre Funktion bei diffusen Wandbewegungsstörungen nun noch schlechter als zuvor (Ejektionsfraktion 10 %). Es wurde eine medikamentöse Herzinsuffizienztherapie mit Noradrenalin und Levosimendan initiiert. In der Koronarangiographie konnte eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen werden.

Im Laufe des stationären Aufenthalts kam es immer wieder zum Auftreten der rhythmischen Schmalkomplextachykardie, die jeweils nach wenigen Minuten spontan terminierte. Da die Tachykardie-Episoden trotz mehrmaliger Gaben von Amiodaron nicht beendet werden konnten, wurde eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt (Abb. 3). Diese zeigte eine zusätzliche atrioventrikuläre Leitungsbahn mit antegradem Ansatz nahe CS 3/4 und retrogradem ventrikulären Ansatz nahe CS 5/6. Mit programmierter Stimulation konnte die Schmalkomplextachykardie induziert werden – es stellte sich heraus, dass es sich um ein Wolff-Parkinson-White-Syndrom mit „concealed“ (rein retrograd leitender) akzessorischer Leitungsbahn handelte. Die Leitungsbahn konnte erfolgreich von linksventrikulär durch den retrograden aortalen Zugang ablatiert werden. Bereits einen Tag nach der Ablation zeigte sich eine Besserung der linksventrikulären Funktion (Ejektionsfraktion 35–40 %). Es kam zu keinem weiteren Auftreten der Rhythmus-

störung mehr und der Patient konnte mit medikamentöser Herzinsuffizienztherapie entlassen werden.

Der geplante Kontrolltermin wurde vom Patienten nicht wahrgenommen. Acht Monate später stellte er sich jedoch in der Notaufnahme mit Harnsperre vor. Er berichtete, alle Medikamente selbstständig abgesetzt zu haben und hatte keine Palpitationen oder Atemnot mehr. In der klinischen Untersuchung zeigten sich keine Zeichen der Herzinsuffizienz und das Brain Natriuretische Peptid (BNP) war unauffällig (35,6 pg/mL; Normwert: 0–100 pg/mL).

■ Diskussion

Wir präsentieren den Fall eines „incessant“ WPW-Syndroms mit schwerer Tachykardie-induzierter Kardiomyopathie. Eine Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie tritt bei chronischen oder wiederkehrenden tachykarden Rhythmusstörungen auf und führt zur ventrikulären Dilatation mit Reduktion der Pumpleistung [1]. Typischerweise ist die Kardiomyopathie nach Behebung der Ursache vollständig reversibel. Diese Form der Kardiomyopathie wurde bereits vor mehr als 100 Jahren im Kontext von Vorhofflimmern mit tachykarder Überleitung beschrieben [2]. Durch medizinische Fortschritte, wie z. B. effektive Antiarrhythmika und die kardiale Ablation, sind Fälle der Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie heutzutage selten. Aufgrund des niedrigen sozioökonomischen Status des obdachlosen Patienten und seiner Ablehnung einer weiterführenden medizinischen Versorgung war die Zeit zwischen dem Beginn der Beschwerden und der erfolgreichen Behandlung länger als üblich – somit konnte sich eine Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie entwickeln.

In der Literatursuche konnten wir lediglich 5 weitere Fälle von WPW-Syndrom mit Tachykardie-induzierter Kardiomyopathie finden [3–6], wobei einer dieser Fälle von tachykard übergeleitetem Vorhofflimmern handelt [3]. Salemi et al. berichten von einer 26-jährigen Patientin mit kompletter Remission der zuvor reduzierten kardialen Funktion 88 Monate nach der kurativen Behandlung [4]. Wu et al. zeigten eine Besserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei 2 männlichen Patienten von 15–23 % zu 50 % [6]. Stanke et al. berichteten hingegen von 2 Patienten mit „concealed“ linksventrikulärer Leitungsbahn und Tachykardie-induzierter Kardiomyopathie, von denen ein Patient eine medizinische Behandlung ablehnte [5]. Wir konnten jedoch keinen Fall mit einer derart schweren Herzinsuffizienz finden, dass eine intensivmedizinische Behandlung mit Katecholamin-Therapie notwendig wurde.

Während die Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie nur bei symptomatischen Patienten mit akzessorischer Leitungsbahn auftritt, ist auch das Entstehen einer Kardiomyopathie bei WPW-Patienten ohne Tachykardie-Episoden möglich: Eine

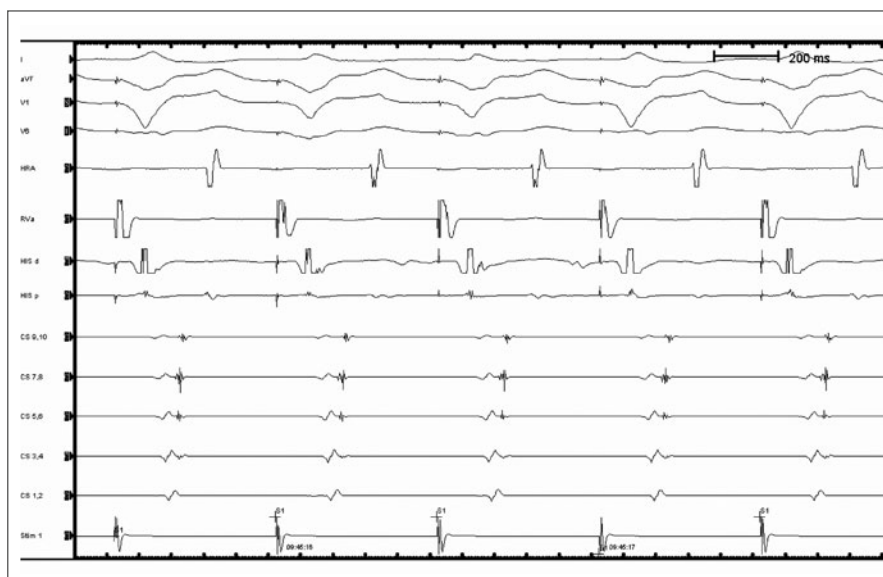


Abbildung 3: Elektrophysiologische Untersuchung. Es zeigt sich unter Adenosin-Gabe (12 mg i. v.) und rechtsventrikulärer Stimulation eine retrograde ventrikuloatriale Überleitung. Das erste atriale Signal ist bei CS 3/4 sichtbar.

orthograde Leitungsbahn kann zu einer segmentalen Prä-Exzitation und Dyskinesie führen [7]. Diese Form von Kardiomyopathie ist besonders bei pädiatrischen Patienten prävalent, bei denen eine kurative Therapie mittels Katheterablation oft hinausgezögert wird, um prozedurale Komplikationen zu vermeiden [8].

■ Zusammenfassung

Dieser Fall zeigt, dass eine Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie bei WPW-Syndrom zu einer akuten Herzinsuffizienz mit kardiogenem Schock führen kann. Durch die Behandlung der Tachykardie kann es wieder zu einer kompletten Remission der Beschwerden kommen.

Literatur:

1. Umana E, Solares CA, Alpert MA. Tachycardia-induced cardiomyopathy. *Am J Med* 2003; 114: 51–5.
2. Gossage AM, Hicks JAB. On auricular fibrillation. *Q J Med* 1913; 6: 435–40.
3. Degirmencioglu A, Karakus G, Baysal E, Zencirci E, Cakmak N. A rare manifestation of atrial fibrillation in the presence of Wolff-Parkinson-White syndrome: tachycardia-induced cardiomyopathy. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014; 42: 178–81.
4. Salemi VM, Arteaga E, Mady C. Recovery of systolic and diastolic function after ablation of incessant supraventricular tachycardia. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1177–9.
5. Stanke A, Storti C, De Ponti R, Salerno-Urriarte JA. Spontaneous incessant AV reentrant tachycardia related to left bundle branch block and concealed left-sided accessory AV pathway. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 777–81.
6. Wu EB, Chia HM, Gill JS. Reversible cardiomyopathy after radiofrequency ablation of lateral free-wall pathway-mediated incessant supraventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1308–10.
7. Fazio G, Mongioli M, Sutera L, Novo G, Novo S, Pipitone S. Segmental dyskinesia in Wolff-Parkinson-White syndrome: a possible cause of dilatative cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 123: e31–4.
8. Udink Ten Cate FE, Wiesner N, Trieschmann U, Khalil M, Sreeram N. Dyssynchronous ventricular activation in asymptomatic Wolff-Parkinson-White syndrome: a risk factor for development of dilated cardiomyopathy. *Indian Pacing Electrophysiol* 2010; 10: 248–56.

Korrespondenzadresse:

Dr. David Zweiker
Klinische Abteilung für Kardiologie
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: david.zweiker@medunigraz.at

Apixaban (Eliquis®): Orale Antikoagulation – Alter, Multimorbidität und Polymedikation

C. Uhlig

Viele Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern, die eine orale Antikoagulation benötigen, sind älter, polymorbid und/oder stehen unter Polymedikation. Dennoch können sie von einer Therapie mit Apixaban im Vergleich zu Warfarin profitieren.

Höheres Alter ist nicht nur der stärkste Prädiktor für die Entwicklung von nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) [1]. Bei Patienten mit nvVHF steigt mit dem Alter zudem das Risiko für Schlaganfall und Blutungen, auch unter oraler Antikoagulation (OAK) [1, 2]. „Ein Alter über 75 Jahren verfünffacht das Schlaganfallrisiko. Dementsprechend ist höheres Alter der wichtigste Parameter des CHA₂DS₂-VASC-Scores [1] zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos und ein Parameter des HAS-BLED-Scores [3] für das Blutungsrisiko“, hielt **PD Dr. Martin Martinek**, Interne 2, Krankenhaus der Elisabethinen Linz, im Rahmen eines Symposiums* beim diesjährigen Kardiologie-Kongress in Innsbruck fest.

■ Nutzen von Apixaban auch für ältere Patienten

Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) sind auch bei älteren Patienten gut untersucht. Die Gruppe der > 75-Jährigen macht ca. 30–40 % der Populationen der jeweiligen Phase-III-Studien aus. Für Apixaban zeigte eine Subanalyse der Zulassungsstudie ARISTOTLE auch bei Patienten ab 75 Jahren konsistente Vorteile (Reduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien und schweren Blutungen) gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Warfarin [2, 4]. Aufgrund der in beiden Gruppen insgesamt höheren absoluten Inzidenzraten für Ereignisse profitierten ältere Patienten sogar in höherem Maße von Apixaban als jüngere [2].

Analysen von Real-World-Daten ergänzen die Studiendaten zu Apixaban. „Eine retrospektive Analyse US-amerikanischer Versicherungsdaten zeigt, dass die Rate

schwerer Blutungen unter Apixaban gegenüber Warfarin in etwa halbiert war (2,38 vs. 4,66 Ereignisse pro 100 Personenjahre) [5]“, berichtete PD Dr. Martinek. Eine größere retrospektive, Propensity-Score-gematchte Analyse der Daten von

rund 77.000 Patienten unter Therapie mit Apixaban oder VKA zeigt analog zur Subgruppenanalyse der ARISTOTLE-Studie, dass Patienten unterschiedlicher Altersgruppen von Apixaban in ähnlichem Maße profitierten [6].

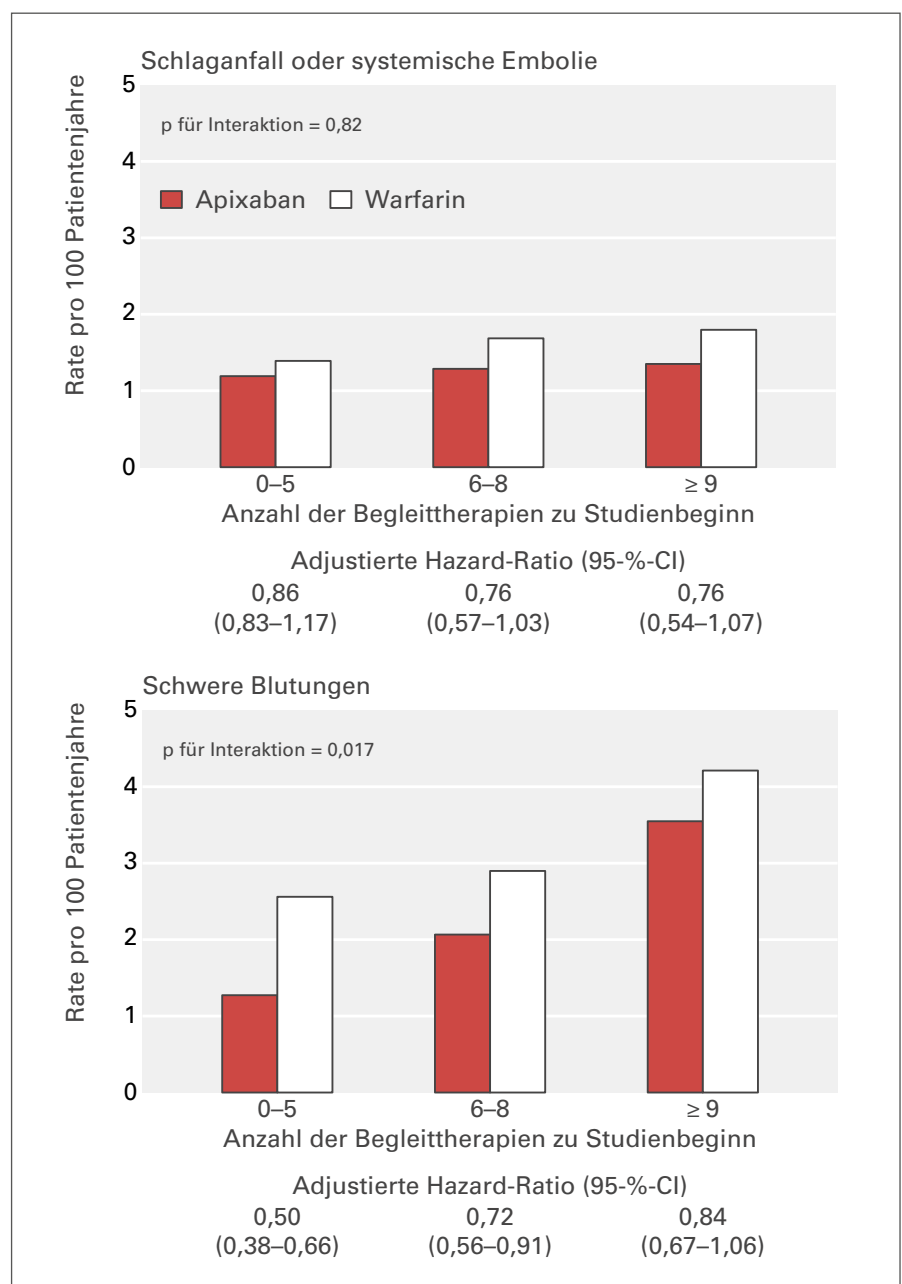


Abbildung 1: ARISTOTLE-Subanalyse. Therapieeffekte von Apixaban und Warfarin in Abhängigkeit von der Anzahl der Begleittherapien. Mod. nach [11]; Nachdruck mit Genehmigung der BMJ Publishing Group Ltd.

*Quelle: „Alter, Multimorbidität und Polymedikation – Herausforderungen bei oraler Antikoagulation“, Symposium von BMS/Pfizer im Rahmen des Kardiologie-Kongresses Innsbruck 2018, 8. März 2018

■ Auch bei Ko-Morbiditäten eine gute Wahl

Trotz des nachweislichen Nutzens der OAK auch für ältere Patienten mit nvVHF ist diese Patientengruppe oft untertherapiert [1, 7]. Häufige Vorbehalte gegenüber einer OAK sind Ko-Morbiditäten, Nierenfunktionseinschränkung, Polymedikation oder ein erhöhtes Sturzrisiko. Daher wurden eigene Subanalysen dieser Gruppen aus der ARISTOTLE-Studie durchgeführt [2, 8, 10, 11]. „Diese Subanalysen der ARISTOTLE-Studie zeigen, dass Apixaban bei Patienten mit diesen Ko-Faktoren einen konsistent besseren Outcome erzielte als Warfarin. Apixaban ist auch für polymorbide Patienten vielfach die bessere Wahl“, sagte Martinek. „Selbst bei Patienten mit moderat bis stark eingeschränkter Nierenfunktion war Apixaban dem Warfarin überlegen; Patienten mit $\text{CrCl} < 25 \text{ ml/min}$ oder Serum-Kreatinin von $> 2,5 \text{ mg/dl}$ waren allerdings aus ARISTOTLE ausgeschlossen.“ [2, 8, 9].

Konsistente Ergebnisse im Vergleich zu Warfarin zeigte Apixaban auch bei Patienten mit Sturzanamnese, so Martinek weiter. „Subdurale Hämatome waren bei diesen Patienten unter Apixaban seltener als unter Warfarin und das Risiko für intrakranielle Blutungen war um 80 % reduziert [10]. „Frailty“ sollte uns nicht von einer adäquaten Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern abhalten“, forderte Dr. Martinek.

Auch bei Patienten unter Polymedikation (≥ 5 Medikamente; diese machten $\frac{3}{4}$ der Patienten in ARISTOTLE aus) blieb die Wirksamkeit von Apixaban erhalten und das NOAK war gegenüber Warfarin gut verträglich. Das galt auch für mit > 9 Medikamenten behandelte Patienten (Abb. 1); die Eventraten nahmen allerdings mit zunehmender Zahl an Ko-Medikationen zu [11]. Die Angaben in der Fachinformation sind dabei stets zu beachten [12]!

■ Interaktionspotenzial von oralen Antikoagulanzen beachten

Die klinische Pharmazeutin **Mag. pharm. Martina Anditsch**, AKH Wien, verwies auf das unterschiedliche Interaktionspotenzial der verschiedenen

oralen Antikoagulanzen (OAK), das aus deren spezifischer Pharmakokinetik und -dynamik resultiert.

In erster Linie sei allgemein bei OAK auf die Ko-Medikation von Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 und von P-Glykoprotein (P-gp) zu achten. So senkt Rifampicin als einer der stärksten CYP3A4-Induktoren den VKA-Spiegel und damit die INR deutlich [13]. Eine Dosisanpassung von VKA ist zu Beginn und bei Absetzen einer Therapie mit Rifampicin notwendig. Apixaban, Edoxaban (minimal) und Rivaroxaban werden in unterschiedlichem Ausmaß über das CYP3A4-System metabolisiert. Alle NOAKs sind Substrate für den P-gp-Transporter [14].

Mag. Anditsch warnte vor dem erhöhten Blutungsrisiko bei Kombination von OAK, Plättchenhemmern, selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und/oder nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR): „SSRI wirken auf die Blutgerinnung wie ASS. Patienten unter OAK oder Plättchenhemmern sollten auf ein alternatives Antidepressivum umgestellt werden“ [15].

Vor allem bei der Gabe von Dabigatran ist bei Substanzen, die P-gp blockieren, wie Amiodaron oder Verapamil, Vorsicht geboten. Diese erhöhen die Bioverfügbarkeit von Dabigatran und damit das Blutungsrisiko. Daher muss die Dabigatran-Dosis bei gleichzeitiger Verabreichung von Verapamil reduziert werden

[16]. „Im individuellen Fall sollte entschieden werden, ob ein alternatives NOAK infrage kommt oder ob es eine Alternative zu Verapamil gibt“, sagte Anditsch. Auch andere NOAK interagieren mit P-gp-Inhibitoren [12, 17, 18]. Die jeweiligen Fachinformationen sind zu beachten.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind die Vorgaben für die Dosisreduktion gemäß Fachinformationen zu beachten [12, 16–18]. Detaillierte Informationen über das Wirkspiegelverhalten der NOAK in Kombination mit anderen Arzneimitteln sind neben den Fachinformationen auch im entsprechenden Practical NOAC Guide der European Heart Rhythm Association (EHRA) zusammengefasst [19].

■ Apixaban für ältere Patienten empfohlen

Im Sinne einer personalisierten Medizin sollte das für den individuellen Patienten geeignete NOAK ausgewählt werden. PD Dr. Martinek verwies darauf, dass in der ersten umfassenden Positiv-Negativ-Bewertung von OAK zur Behandlung älterer Patienten, FORTA („Fit for the aged“), allein Apixaban die Klassifikation A „sehr vorteilhaft“ (Arzneimittel schon geprüft an älteren Patienten in größeren Studien, Nutzenbewertung eindeutig positiv) zugeteilt wurde“ [20].

Er hielt fest: „Apixaban wird also auch in dieser Klassifikation als sehr nützlich beim älteren Patienten eingeschätzt.“

Apixaban bei älteren Patienten – kurz gefasst

ARISTOTLE: Apixaban war Warfarin in der Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern überlegen [9].

Subanalysen zeigten konsistente Ergebnisse

- für Patienten ≥ 75 Jahren oder mit moderat eingeschränkter Nierenfunktion*** [2, 9],
- für Patienten mit Ko-Morbiditäten [8],
- für Patienten mit Sturzanamnese [10] und
- für Patienten unter Polypharmazie [11].

***Die Gabe von Apixaban bei Patienten mit Kreatinin-Clearance $< 15 \text{ ml/min}$ sowie bei Dialyse ist nicht empfohlen [12].

“B: „vorteilhaft“ (Wirksamkeit bei älteren Patienten nachgewiesen, aber Einschränkungen bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit) erhielten Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban und Warfarin.

Die Standarddosierung für Eliquis“ beträgt in der Indikation nicht-valvuläres Vorhofflimmern $5 \text{ mg } 2 \times \text{tägl.}$ – Bei Patienten mit mind. 2 der 3 folgenden Kriterien: Alter $\geq 80 \text{ J.}$, Gewicht $\leq 60 \text{ kg}$, Serum-Kreatinin $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$, erhalten die reduzierte Dosierung ($2,5 \text{ mg } 2 \times \text{tägl.}$). Unabhängig von diesen Kriterien wird die Dosierung ebenfalls auf $2,5 \text{ mg } 2 \times \text{tägl.}$ reduziert, wenn die $\text{CrCl } 15\text{--}29 \text{ ml/min}$ beträgt.

Achtung, in anderen Indikationen gelten andere Dosierungsangaben.

Literatur:

1. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
2. 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.
3. Pisters R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–100.
4. 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.
5. Lip GY, et al. Real-world comparison of major bleeding risk among non-valvular atrial fibrillation patients initiated on apixaban, dabigatran, rivaroxaban, or warfarin. A propensity score matched analysis. *Thromb Haemost* 2016; 116: 975–86.
6. 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 Haemost* 2017; 117: 1072–82.
7. Proietti M, et al. Adherence to antithrombotic therapy guidelines improves mortality among elderly patients with atrial fibrillation: insights from the REPOSI study. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 912–20.
8. Alexander KP, et al. Multimorbidity is associated with greater risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation but a constant benefit of apixaban: results from ARISTOTLE. Poster S3177, AHA 11.–15. November 2017, Anaheim, CA, USA.
9. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
10. Rao MP, et al. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anti-coagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med* 2018; 131: 269–75.
11. Focks JJ, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ* 2016; 353: i2868.
12. Eliquis® Fachinformation in der aktuellen Fassung.
13. Lee CR, et al. Difficulties in anticoagulation management during coadministration of warfarin and rifampin. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1240–6.
14. Heidbuchel H, 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.
15. van Walraven C, et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ* 2001; 323: 655–8.
16. Pradaxa® Fachinformation in der aktuellen Fassung.
17. Lixiana® Fachinformation in der aktuellen Fassung.
18. Xarelto® Fachinformation in der aktuellen Fassung.
19. Steffel J, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; DOI: 10.1093/eurheartj/ehy1136.
20. 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.

Korrespondenzadresse:

Dr. Claudia Uhlir
Freie Medizinerjournalistin
 Landstraßer Hauptstraße 83–85
 A-1030 Wien
 E-Mail: c.uhlir@icloud.com

Mit freundlicher Unterstützung von
Pfizer Corporation Austria GmbH Wien
und Bristol-Myers Squibb GesmbH.

www.eliquis.at

„Auftakt Kardiologie 2018“ Medizinische Universität Wien, 14. April 2018

U. Tomaschek



Univ.-Prof. Dr. Christian Hengstenberg begrüßt die Teilnehmer im Van-Swieten-Saal zur Auftakt-Fortbildung.



Beispiel Hauptstammstenose: Intervention oder Operation?

Unter der wissenschaftlichen Leitung von **Univ.-Prof. Dr. Christian Hengstenberg**, Wien, präsentierten 12 kardiologische und herzchirurgische Referenten ein Kaleidoskop, anhand dessen die aktuellen Möglichkeiten zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen diskutiert wurden. Ca. 200 Teilnehmer fanden sich zum hochkarätigen Programm im Van-Swieten-Saal der Medizinischen Universität Wien ein, zudem präsentierten 16 Industriepartner aktuelle Neuerungen aus Pharmazie und Medizintechnik.

Besonders intensiv diskutierte das Auditorium die Hyperlipidämie und die erreichbaren Zielwerte der Lipidsenkung bei Herz-Kreislauferkrankungen. **Prof. Dr. Wolfgang Koenig**, München, und **Assoc.-Prof. PD Dr. Walter Speidl**, Wien, präsentierten hierzu aktuelle Ergebnisse und praxisnahe Fälle.

Ein weiteres Highlight war die Diskussion zur Therapie der Hauptstammstenose, eine interdisziplinäre Fragestellung, die naturgemäß von Herzchirurgen anders beantwortet wurde als von inter-

ventionellen Kardiologen. „*Ich operiere!*“ meinte **Univ.-Prof. Dr. Günther Laufer**, Wien. Die passende Antwort dazu hatte **Univ.-Prof. Dr. Irene Lang**, Wien: „*Ich interveniere!*“ Die beiden Herzspezialisten vertraten ihre Standpunkte engagiert in einer Pro- und Contra-Diskussion, auch im Rahmen der nachfolgenden „Rebattle“.

Die Teilnehmer diskutierten eifrig mit – und freuen sich bereits jetzt auf die Fortsetzung dieses Symposiums im kommenden Jahr.

Quelle: Auftakt Kardiologie 2018. Intervention, Innovation, Interaktion. 14. April 2018, Medizinische Universität Wien, Van-Swieten-Saal, Van-Swieten-Gasse 1a, A-1090 Wien.
Bildnachweis: Doctrina Med AG

Korrespondenzadresse:
Dr. Ulf Tomaschek
Doctrina Med AG
www.doctrinamed.com

■ Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomized trial

Al-Lamee R, et al. *Lancet* 2018; 391: 31–40.

Einleitung

Die perkutane koronare Intervention (PCI) wurde ursprünglich zur Behandlung einer stabilen Angina pectoris eingesetzt [1]. Mittlerweile werden mehr als 500.000 PCI-Eingriffe jährlich weltweit zur Behandlung einer stabilen Angina pectoris durchgeführt; Hauptziel ist Symptomlinderung [2], wofür allerdings bis dato keine Evidenz erbracht wurde. Die Leitlinien [3] empfehlen antianginöse Behandlung als First-line-Therapie, während eine PCI für Patienten mit anhaltender Symptomatik vorgesehen ist.

Eine Gruppe britischer Kardiologen um R. Al-Lamee vom Imperial College London hat nun im Rahmen der multizentrischen, randomisierten und doppelblind durchgeführten ORBITA-Studie (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina) erstmals die symptomatische Wirksamkeit der PCI im Vergleich zu einer Schein-Intervention als Placebokontrolle überprüft.

Methoden

Die ORBITA-Studie hatte zum Ziel, die Effektivität der PCI auf die Belastungsdauer bei stabiler Angina pectoris zu evaluieren. An 5 Zentren in Großbritannien wurden insgesamt 230 Patienten mit symptomatischer koronarer 1-Gefäßerkrankung (Stenosegrad > 70 %) eingeschlossen; 200 wurden nach 1:1-Randomisierung entweder mittels PCI oder mit einer Scheinprozedur behandelt. Als primärer Endpunkt war der Unterschied hinsichtlich einer Zunahme der Belastungsdauer definiert.

Alle Patienten durchliefen zunächst eine initiale Phase von 6 Wochen, in deren Rahmen sie bei sehr intensiver und in der Praxis in dieser Form eher unüblichen Betreuung (es fand u. a. regelmäßiger Telefonkontakt mit einem Kardiologen zur Dosisanpassung statt)

auf eine optimierte antianginöse Medikation eingestellt wurden. Die Anzahl antianginöser Medikamente konnte so in beiden Gruppen jeweils von rund einem zu Beginn auf rund 3 zum Zeitpunkt der Randomisierung erhöht werden. Nach klinischer und funktionsdiagnostischer Evaluierung (unterschiedliche Fragebögen wie z. B. Seattle Angina Questionnaire, SAQ), Belastungstests, Dobutamin-Stress-Echokardiographie) wurden die Patienten entsprechend der Randomisierung entweder mittels PCI (DES; n = 105) behandelt oder es wurde eine Scheinprozedur durchgeführt (n = 95).

Ergebnis: kein Unterschied bei Belastungsdauer

Sechs Wochen nach der PCI bzw. der Scheinprozedur wurde die Wirkung im Belastungstest auf dem Laufband ermittelt: In beiden Gruppen war in Relation zum Eingangstest eine Zunahme der Belastungszeit zu verzeichnen, die nur in der PCI-Gruppe signifikant war (28,4 vs. 11,8 sec); zwischen den Gruppen mit PCI und Scheinprozedur bestand jedoch hinsichtlich der Zunahme der Belastungszeit kein relevanter Unterschied: Die Differenz von 16,6 Sekunden zugunsten der PCI erwies sich als nicht signifikant (95%-CI: -8,9–42,0; p = 0,200). Die Autoren hatten auf Basis einer „konservativen“ Studienplanung einen notwendigen Unterschied um 30 Sekunden festgelegt.

Die sekundären Endpunkte wie ST-Senkung, O₂-Aufnahme unter Belastung, Fragen zur physischen Beeinträchtigung, Anginafrequenz und -stabilität sowie Lebensqualität waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Nur die Myokardkontraktilität verbesserte sich statistisch signifikant nach PCI. Als Nebenwirkungen tauchten in beiden Gruppen schwerwiegende Blutungen auf. Bei den PCI-Probanden wurden 2 und in der Placebogruppe 3 Ereignisse verzeichnet; Todesfälle gab es nicht.

Diskussion

Das Design der ORBITA-Studie wurde vor dem Hintergrund einer optimierten antianginösen Therapie angelegt [4, 5]. Es wurde eine viel intensivere medikamentöse Behandlung als in der klinischen Routinepraxis üblich durchgeführt; die Anzahl antianginöser Medikamente konnte von rund einem zu Beginn auf rund 3 zum Zeitpunkt der Randomisierung auftitriert werden. Dazu waren mehrere Konsultationen pro Woche durch einen Kardiologen notwendig.

Rezente placebokontrollierte Studien mit einzelnen antianginösen Substanzen konnten bereits Verlängerungen der Belastungszeit von 48–55 sec zeigen [6, 7]. Die ORBITA-Autoren hatten einen notwendigen Unterschied um 30 sec festgelegt (55–63 % des Effekts einer einzelnen antianginösen Substanz) – ein eher konservatives Ziel für eine invasive Therapie, die ein geringes, aber dennoch nicht zu vernachlässigendes Risiko hat. In der Praxis waren die Unterschiede in der Verlängerung der Belastungszeit etwas höher als angenommen, sodass die Studie retrospektiv auf einen 34-sec-Effekt hätte gepowert werden können.

ORBITA untersuchte nur Patienten mit stabiler Angina pectoris; die Ergebnisse haben daher keine Auswirkung auf Patienten mit akutem Koronarsyndrom inkl. STEMI – hier hat die PCI ihre Vorteile bezüglich Morbidität und Mortalität bereits bewiesen [7].

Literatur:

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
2. Spertus JA, Maron DJ, Cohen DJ, et al. Frequency, predictors, and consequences of crossing over to revascularization within 12 months of randomization to optimal medical therapy in the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 409–18.
3. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, 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 J Cardiothorac Surg* 2014; 46: 517–92.
4. NICE. Stable angina: management. NICE Clinical Guidance CG126. National Institute for Health and Care Excellence, London, 2016.

5. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44–164.

6. Borer JS, Fox K, Jaillon P, Lerebours G, for the Ivabradine Investigators Group. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 817–23.

7. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319–25.

Korrespondenzadresse:

Dr. Hannelore Nöbauer

E-Mail: hannelore.noebauer@gmail.com

AT-RAN-11-04-2018

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 120

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

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

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

Fachkurzinformation zur Titelflappe

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 **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 10/2017

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.

Effektives Lipidmanagement nach einem kardiovaskulären Ereignis

J. Bergler-Klein

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

Myokardinfarkt (MI), Schlaganfall oder eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) sind für den Patienten einschneidende Ereignisse. Eine effiziente und dauerhafte Senkung des erhöhten Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin- (LDL-C-) Spiegels zur Verringerung des kardiovaskulären Risikos ist in diesem Fall eine absolute Notwendigkeit.

Ein Patient nach einem kardiovaskulären Event wird laut der aktuellen ESC-Richtlinien für Dyslipidämien als Hochrisikopatient eingestuft [1]. Ein LDL-Cholesterin-Zielwert von < 70 mg/dl LDL-C bzw. eine Senkung um mindestens 50 % wird neben einer Tabakrauchabstinenz sowie einer professionellen Ernährungsberatung als wichtigste therapeutische Maßnahme empfohlen, um die Gefahr eines weiteren kardiovaskulären Events hintanzuhalten.

Hinsichtlich der LDL-C-Zielwerterreichung gibt es auch in Österreich beträchtlichen Nachholbedarf. So haben Studien gezeigt, dass 48–78,3 % der kar-

diovaskulären Hochrisikopatienten mit ihrem LDL-C-Spiegel über den Zielwerten gemäß ESC/EAS-Guidelines liegen [1–4].

Wenn hochpotente Statine und Ezetimib in der maximal verträglichen Dosierung nicht ausreichen, den für den Hochrisikopatienten angestrebten LDL-C-Zielwert zu erreichen, oder eine Statinintoleranz vorliegt, ist die Gabe eines PCSK9-Inhibitors wie Evolocumab (Repatha®) angezeigt.

Evolocumab (Repatha®) ist ein PCSK9-Inhibitor mit Phase-III-Outcome-Daten zu vorangegangenen Myokardinfarkt,

Schlaganfall und/oder PAVK und hat in diesen 3 Patientengruppen neben einer hoch effektiven LDL-C-Senkung eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos bewiesen [5]*.

Folgende wesentliche Kriterien muss der Patient erfüllen, um für eine PCSK9-Inhibitor-Verordnung in Frage zu kommen: akutes atherosklerotisch bedingtes ischämisches Ereignis (z. B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, PAVK), mindestens 3 Monate Therapie mit der maximal verträglichen Dosierung an Statin und Ezetimib oder eine nachgewiesene Statinunverträglichkeit, weiters einen LDL-C-Wert von mindestens 100 mg/dl.

Konkrete Schritte nach der Entlassung aus dem Spital

Nach einem kardiovaskulären Ereignis ist die effiziente Sekundärprävention und damit eine starke LDL-C-Senkung

*Der Antrag zur Überarbeitung der Produktinformation wurde der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im 2. Quartal 2017 vorgelegt.

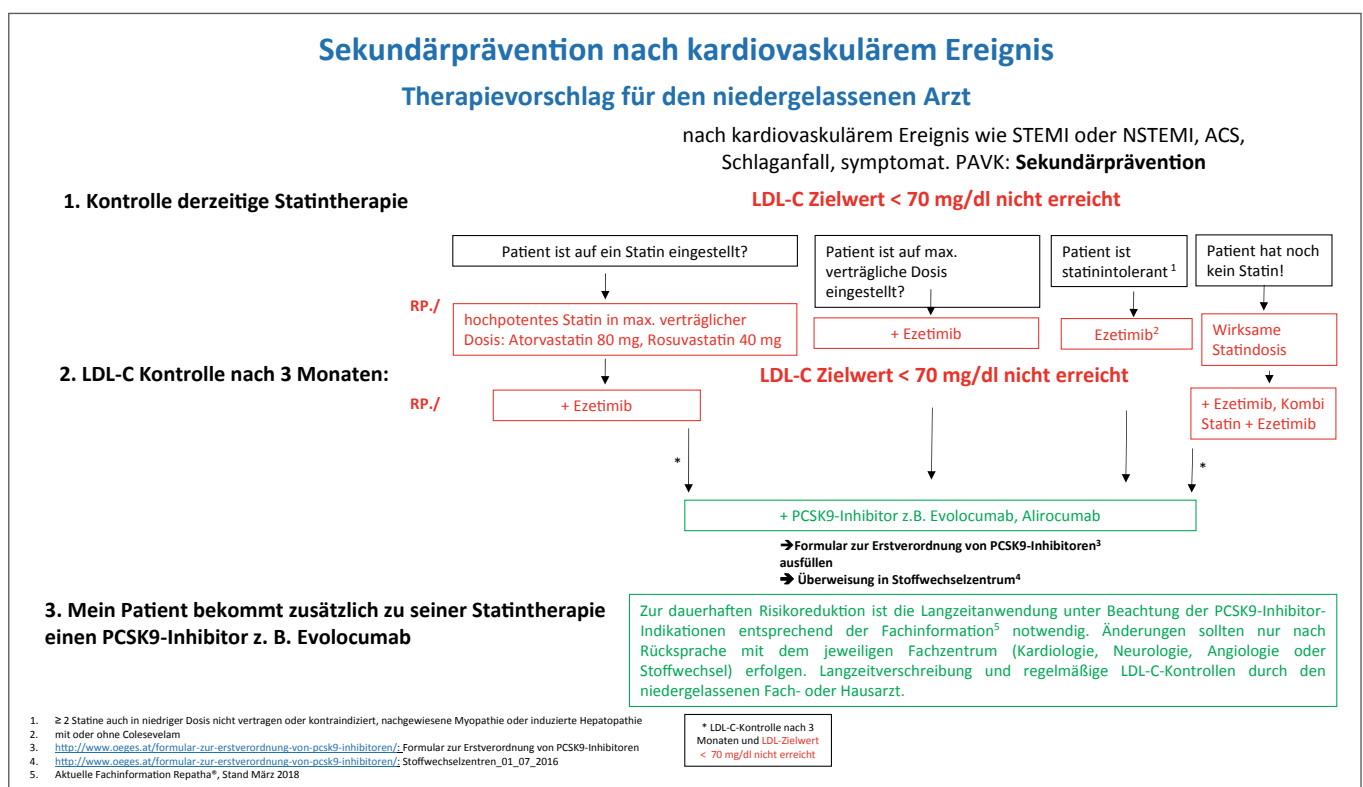


Abbildung 1: Sekundärprävention nach kardiovaskulärem Ereignis: Therapievorschlag für den niedergelassenen Arzt. © J. Bergler-Klein.

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

**MIT REPATHA®
STARK WIRKSAM
– VON ANFANG AN¹**

Repatha®

Der EINZIGE PCSK9-
Inhibitor mit publizierten
Phase III-Outcomes Daten
zu Patienten mit MI,
Schlaganfall und
pAVK²,*

Für Ihre Hochrisikopatienten

Repatha® + Statin vs. Placebo + Statin:

bis zu **75%** ZUSÄTZLICHE
LDL-C-SENKUNG¹

RRR **15%** bei schweren kardio-
vaskulären Ereignissen²,*

RRR **20%** bei kardiovaskulärem Tod,
Herzinfarkt oder Schlaganfall²,*

AMGEN®
Cardiovascular

1. Robinson JG, et al. JAMA. 2014; 311: 1870–882
2. Sabatine MS et al. NEJM 2017; 376: 1713–1722

* Der Antrag zur Überarbeitung der Produktinformation wurde der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im 2. Quartal 2017 vorgelegt.

RRR = relative Risikoreduktion; Schwere, kardiovaskuläre Ereignisse definiert als kardio-
vaskulärer Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina oder
koronarer Revaskularisation.

 **Repatha®**
(evolocumab)

< 70 mg/dl bei erhöhten Lipidwerten ein absolutes Muss. Blutbefund und weiteres Vorgehen sind idealerweise bereits auf dem Entlassungsbrief klar definiert. Abbildung 1 illustriert jene Maßnahmen, die neben einer bereits erwähnten professionellen Ernährungsberatung sowie einer Nikotinabstinenz empfohlen werden.



Korrespondenzadresse:

ao. Univ.-Prof. Dr. Jutta Bergler-Klein
Leitung der allgemeinen Herzambulanz AKH Wien
Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail:
Jutta.bergler-klein@meduniwien.ac.at

ATP-145-04/18-063854

Fachkurzinformation untenstehend

Literatur:

1. Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37: 2999–3058.
2. Roden M, et al. [Lipid profiles and therapy status in the secondary prevention of high risk patients with cardiovascular disease and/or diabetes mellitus: the Austrian

Hospital Screening Project (HSP)]. Wien Klin Wochenschr 2008; 120: 558–65.

3. Föger B, et al. [LDL-cholesterol in secondary prevention: goal-attainment in patients on lipid-lowering drugs in private practice and in hospitals in Austria (ZIEL)]. Wien Klin Wochenschr 2011; 123: 21–7.

4. Brath H, et al. [Screening for hyperlipidemia in cardiovascular high-risk patients in austrian diabetes ambulan- ces]. MMW Fortschr Med 2012; 154 (Suppl 2): 41–7.

5. Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. NEJM 2017; 376: 1713–22.

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 157

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

Repatha® 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** März 2018. **Weitere Angaben zu Dosierung und Art 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.**

Neueinführung: ATERObasic AB-Life® Innovativer Ansatz zur natürlichen Cholesterinsenkung

Die Entwicklung neuer Ansätze zur Cholesterinsenkung basierend auf dem Darmmikrobiom hat sich als vielversprechend herausgestellt. Die Neueinführung ATERObasic® – 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 reabsorbiert und bei Bedarf wiederverwendet. Die natürlichen *Lactobacillus*-Stämme in ATERObasic® hydrolysieren Gallensalze und verhindern so eine Reabsorption. Die Leber benötigt daher

Cholesterin aus dem Blut zur Bildung neuer Gallensalze. Dies führt zu einer Senkung der Blutcholesterinspiegel.

Wirkung durch klinische Studie belegt

Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie belegt die signifikante Verbesserung des Lipidprofils durch die Einnahme von ATERObasic® nach 12 Wochen [1]. So konnte durch die Einnahme des Probiotikums eine signifikante Reduktion des LDL-C, des Gesamtcholesterins, des OX-LDL-C und der Triglyzeride sowie eine Erhöhung des HDL-C-Spiegels erreicht werden.

Die Vorteile von ATERObasic AB-Life®

- natürliche Cholesterinsenkung auf Basis von 3 exklusiven Milchsäurebakterienstämmen

- bei leichtem und mittlerem Cholesterinrisiko
- senkt erhöhte Triglyzeride
- nur 1 Kapsel pro Tag
- keine Neben- und Wechselwirkungen bekannt – mit Statinen kombinierbar.

ATERObasic 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

Karin Mistelbauer

A-1110 Wien, Haidestraße 4

E-Mail: karin.mistelbauer@sanova.at

www.sanova.at

aus ARTERIOprotect wird ATERObasic®



Weiterhin die innovative Wirkweise:

- ✓ 3 Bakterienstämme *Lactobacillus plantarum* (CECT 7527, 7528 und 7529)
- ✓ Senkung des Cholesterinspiegels im enterohepatischen Kreislauf durch Abbau von Gallensalzen
- ✓ ohne bekannte Neben- und Wechselwirkungen

Österreichs beliebtestes Sartan* und beliebtester Ca-Antagonist* in einer Kapsel: CandAm®

CandAm® ist die erste und einzige Kombination Österreichs aus den Wirkstoffen Candesartan + Amlodipin zu 30 Stück. Für Sie ist CandAm® aus der green box frei verschreibbar.

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

- CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln (Candesartan/Amlodipin)
- CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln (Candesartan/Amlodipin)
- CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln (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 ergibt sich mit CandAm® ein möglicher Preisvorteil von bis zu über EUR 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 GmbH

Dr. Thomas Michl

Produktmanager

E-Mail: michl@genericon.at

www.genericon.at

Symbolbacking,
© m2010/Fotolia,
2018_04_CandAm_PR_02

*Basis IH, NPI, MAT 03/2018 in Einheiten 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 04/2018; ***Vergleich CandAm® zu 30 Stk. laut KKP 04/2018 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 04/2018.

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.**

2018_04_CandAm_PR_01_01

American Diabetes Association: Grad-A-Empfehlung für Liraglutid bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten

Die Amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) trägt der Evidenzlage zur kardiovaskulären Risikoreduktion durch antihyperglykämische Substanzen Rechnung und empfiehlt Liraglutid als eine zu bevorzugende Substanz für die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender Atherosklerose-bedingter kardiovaskulärer Erkrankung [1].

Die Ergebnisse der rezent publizierten Outcome-Studien mit modernen antihyperglykämischen Substanzen erlauben nun auch eine Differenzierung dieser Medikamente bezüglich ihres Potentials zur kardiovaskulären Risikoreduktion [2]. Basierend auf diesen Daten empfiehlt die ADA in ihren aktuellen „Standards of Medical Care in Diabetes 2018“ bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender Atherosklerose-bedingter kardiovaskulärer Erkrankung vor allem jene Medikamente in Betracht zu ziehen, für die starke Evidenz sowohl für die Reduktion bedeutender kardiovaskulärer Ereignisse als auch für die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität vorliegt [1] und nennt Liraglutid explizit als antihyperglykämische Substanz, die diese Anforderung erfüllt (siehe Info-Box „ADA-Empfehlungen“).

Die Empfehlung beruht auf den Ergebnissen der LEADER-Studie, in der Liraglutid zu einer signifikanten Reduktion von MACE („major adverse cardiovascular events“), kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtsterblichkeit geführt hatte [3]. Übereinstimmend mit den Empfehlungen der ADA fordern Diabetesexperten international eine rasche Integration dieser Evidenz in der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulären Risiko [2, 4].

Autor: Dr. Christian Tatschl

ADA-Empfehlungen

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und bestehender Atherosklerose-bedingter kardiovaskulärer Erkrankung sollte die Behandlung mit Lebensstilmanagement und Metformin begonnen werden. Anschließend sollte die Therapie nach Maßgabe medikamenten- und patientenspezifischer Faktoren eine Substanz einschließen, die nachgewiesenermaßen schwere kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiovaskuläre Mortalität reduziert (derzeit Empagliflozin und Liraglutid). **Evidenzgrad A**

Literatur:

1. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. Diabetes Care 2018; 41(Suppl 1): S86–S104
2. Standl E, et al. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 391–402.
3. Marso SP, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311–22.
4. Schernthaner G, et al. Translating recent results from the Cardiovascular Outcomes Trials into clinical practice: recommendations from the Central and Eastern European Diabetes Expert Group (CEEDEG). Cardiovasc Diabetol 2017; 16: 137.

Fachkurzinformation nebenstehend

Weitere Informationen:

Novo Nordisk Pharma GmbH,
DC Tower, A-1220 Wien, Donau-City-Straße 7
<http://www.novonordisk.at>

AT/LR/0418/0027



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

Neu!



Verhinderung von CV-Ereignissen^{1,2}



Unübertroffene HbA_{1c}-Senkung⁴⁻¹⁰



Überlegene Gewichtsreduktion⁴⁻¹⁰

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

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

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*, 1 Fertigen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. * Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet: - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Glucagon like Peptid 1 (GLP 1) Rezeptoragonisten. ATC-Code: A10BJ02. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 07/2017. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen** entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0. Victoza® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 2017© Novo Nordisk Austria. AT/LR/0817/0070



VICTOZA®
Liraglutid Injektion



Schnelle Orientierung im medizinischen Alltag durch: Inhaltsverzeichnis mit nummerierten Griffregistern, übersichtliche Tabellen, je 3 Alphabete für die Arzneimittelsuche und -auswahl

Kompendium „Antihypertensiva und Antidiabetika“ – jetzt kostenlos

Autor: Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger

Inhalt: Rezente, an unterschiedlichsten Stellen publizierte Hinweise zur Abklärung, Diagnostik und zielwertgerechten Behandlung von Hypertonie und Diabetes mellitus

nach getroffener Therapieentscheidung, handliches Format für die „Kitteltasche“.

Kwizda Pharma fühlt sich als österreichischer Partner in der Gesundheit den Medizinerinnen besonders verpflichtet. Das praktische, wissenschaftlich fundierte und umfangreiche Nachschlagewerk soll die tägliche Arbeit und damit verbundene Therapieentscheidungen optimal und praxisnah begleiten.

Weitere Informationen und kostenfreie Bestellung bis auf Widerruf bei:

Kwizda Pharma GmbH

Effingergasse 21

A-1160 Wien

E-Mail: pharma@kwizda.at

Alle Rechte vorbehalten. Das Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 147

Bezeichnung des Arzneimittels: Colctab 1 mg Tabletten. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält 1 mg Colchicin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 49 mg Laktose, und 20 mg Saccharose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** – Akute Gichtanfälle.– Zur Kurzzeitprophylaxe zu Beginn einer antihyperurikämischen Therapie. – Als Primärbehandlung einer akuten oder rezidivierenden Pericarditis als Ergänzung zu nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) (z.B. Aspirin). Colctab 1 mg Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Magen- und Darmerkrankungen, schwere Erkrankungen des Herzens, schwere Nierenerkrankungen (Creatinin-Clearance < 10 ml/min) oder Dialysepatienten (kann mittels einer Dialyse oder einer Bluttransfusion nicht entfernt werden), schwere Leberinsuffizienz, bei extrahepatischem Gallenwegverschluss, Blutbildungsstörungen und Anämien, Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6), Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, die gleichzeitig mit einem P-Glycoprotein- oder starkem CYP3A4-Inhibitor behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5), Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2). **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, ohne Effekt auf den Harnsäuremetabolismus **ATC-Code:** M04AC01. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Laktose, Saccharose, Gummi arabicum, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflichtig/ Apothekenpflicht.** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 09/2017. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, Überdosierung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Referenzen:

¹ als Ergänzung zu nicht-steroidalen Antirheumatika (z.B. Aspirin)

² 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases European Heart Journal (2015) 36, 2921–2964

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 Nitratverbrauches
- Erhöhung der Auswurfraction (EF)

Weiterführende Literatur:

- Chen J, et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation. A 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174: 634–9.
- Dezsö 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.
- Rodríguez 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 172

Weitere Informationen:

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

VAS_2017_007

VASTAREL® 35mg
1-0-1¹

Für Ihre Angina pectoris Patienten



Mehr Energie fürs Herz!

Leistungssteigerung die andere gerne hätten...²

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



ESC GUIDELINES

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
empfiehlt Vastarel®

2013

Management of stable coronary artery disease⁴

2016

Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure⁵

¹ Fachinformation Vastarel, Stand 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.

AROSUVA® – Alle vier Rosuvastatin-Wirkstärken seit 1. Mai 2018 in der grünen Box



In der üblichen Standarddosierung senkt Rosuvastatin den LDL-C-Spiegel im Plasma deutlich stärker als andere Statine [1]. Gleichzeitig treten erhöhte Creatinkinase- und Alanin-Aminotransferase-Werte mit Rosuvastatin seltener auf [2]. Bisher war es für Ärzte jedoch mit Mehraufwand verbunden, ihren Patienten dieses potente Statin zu verschreiben. Das einzige Rosuvastatin-Produkt (Crestor®) war in den Stärken 10 mg, 20 mg und 40 mg nur aus der hellgelben Box verschreibbar, die Stärke 5 mg sogar in der No Box [3].

Seit 1. Mai 2018 gibt es mit Arosuva® alle vier Rosuvastatin-Wirkstärken erstmals in der grünen Box. Die Umstellung von Crestor® fällt leicht, da die einzelnen Wirkstärken von Arosuva® im Farbschema des Originators gekennzeichnet sind.

Der Wirkstoff Rosuvastatin bietet neben seinem vorteiligen Effekt auf das gesamte Lipidprofil [4] ein optimales pharmakologisches Profil: hohe Hepatoselektivität und daraus resultierende niedrige systemische Verfügbarkeit, lange Eliminationshalbwertszeit (19 h) und hohe Bioverfügbarkeit (20 %) [5, 6]. Das relativ hydrophile Molekül Rosuvastatin wird kaum über das Cytochrom-P450-System der Leber verstoffwechselt, wodurch es auch zu weniger Interaktionen mit anderen Arzneimitteln kommt [5, 7].

Arosuva® erleichtert die regelmäßige Einnahme

In der Lipidtherapie spielt Adhärenz eine wichtige Rolle. Um die tägliche Tabletteneinnahme so leicht wie möglich zu gestalten, ist auf dem Arosuva®-

Blister jede Tablette einem Wochentag zugeordnet. Die Tablette kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden [4].

Alles grün macht der Mai

Arosuva® steht für überzeugende Lipidsenkung mit einem unwiderstehlichen Preis.

Literatur:

1. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152–60.
2. Brewer HB, Jr. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92: 23K–9K.
3. Apotheker-Verlag Warenverzeichnis, Stand März 2018
4. Arosuva® Fachinformation, Stand Juli 2017
5. Chapman MJ, Caslake M, Packard C, McTaggart F. New dimension of statin action on ApoB atherogenicity. *Clin Cardiol* 2003; 26 (1 Suppl 1): 17–10.
6. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 117–25.
7. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 303–28.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

 **Gebro Pharma**
Gebro Pharma GmbH
Bahnhofbühl 13
A-6391 Fieberbrunn
E-Mail: pharma@gebro.com
<http://www.gebro.com>

GPB-ARS 180307

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Arosuva 5 (10, 20, 40) mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10, 20, 40) mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** 16,6 (33,3, 66,5, 133,0) mg wasserfreie Laktose, Gelborange S (E110), Tartrazin (E102), Indigokarmin (E132). Bei 10, 20, 40 mg zusätzlich Allurarot AC (E129). **Hilfsstoffe:** **Tablettenkern:** Kalzium Citrat, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Mannitol, wasserfreie Laktose, Crospovidone, Magnesium-Stearat. **Tablettenhülle:** Arosuva 5 mg: Polyvinylalkohol, Titanium Dioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132). Arosuva 10 mg, 20 mg und 40 mg: Polyvinylalkohol, Titanium Dioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Allurarot AC (E129), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132). **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Hypercholesterinämie. Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen. Vorbeugung signifikanter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis (siehe Abschnitt 5.1), in Verbindung mit der Behandlung von anderen Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Rosuvastatin ist kontraindiziert: – bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten, sonstigen Bestandteile, – bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN), – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min), – bei Patienten mit Myopathie, – bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten, – während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontraceptiven Maßnahmen anwenden. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – Alkoholkonsum – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können – asiatische Patienten – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der FI). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, ATC-Code: C10A A07 **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** 5, 10, 20, 40 mg: Blisterpackungen zu 14, 28 Stück **Kassenstatus:** No Box **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn **Stand der Fachkurzinformation:** 11.07.2017

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.

neu

AROSUVA®
rosuvastatin

ab Mai 2018*



5 10
mg
20 40

Name: **Arosuva®**
Wirkstoff: **Rosuvastatin**
Lipidsenkung: **überzeugend**
Preis: **unwiderstehlich**
Besondere Eigenschaft: **alle vier Stärken in der Green Box***

Xarelto® (Rivaroxaban): Das NOAK rund ums Herz [1–4]

Xarelto® zeigt ein positives Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil bei kardiologischen Interventionen:

- Xarelto®-Regime (15 mg Rivaroxaban + P2Y₁₂-Inhibitor) verringert das Blutungsrisiko bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) nach perkutaner Koronarintervention (PIONEER AF-PCI) im Vergleich zur Triple-Therapie [1].
- Bei Patienten mit nvVHF und Katheterablation (VENTURE AF) ist Xarelto® eine vergleichbare Therapieoption zu VKA [2].
- Signifikant verkürzte Zeit bis zur Kardioversion unter Xarelto® bei vergleichbarem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil zu VKA (X-VerT) [3].

Kardiologisch-interventionelle Verfahren haben für Patienten mit Vorhofflimmern eine große Bedeutung, um beispielsweise einen normalen Sinusrhythmus wiederherzustellen oder ein atherosklerotisch verengtes Koronargefäß zu rekanalisieren.

Für das NOAK Rivaroxaban liegen bei drei wichtigen kardiologischen Interventionen Ergebnisse aus randomisierten und kontrollierten Phase-IIIb-Studien vor, in denen der Einsatz des Faktor-Xa-Inhibitors Rivaroxaban untersucht wurde [1–3].

In die PIONEER-AF-PCI-Studie waren 2124 Patienten mit nvVHF und per-

kutaner Koronarintervention, bei der ein Stent platziert wurde, eingeschlossen [1]. Es zeigte sich eine signifikant reduzierte Blutungsrate* unter 1× tägl. 15 mg Xarelto® kombiniert mit einem P2Y₁₂-Inhibitor im Vergleich zu Patienten unter einer Triple-Therapie (VKA + DAPT) für 1, 6 oder 12 Monate (HR: 0,59; 95%-CI: 0,47–0,76; $p < 0,001$) [1]. Die Behandlung von nvVHF-Patienten nach PCI mit Stenting ist nun in der aktuellen Fachinformation abgebildet. Demnach werden 15 mg Xarelto® nach der PCI täglich gemeinsam mit einem P2Y₁₂-Inhibitor für maximal 12 Monate verabreicht, bevor wieder auf die Standarddosierung von 20 mg Xarelto® pro Tag gewechselt wird [4]**.



Literatur:

1. Gibson CM, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–34.
2. Cappato R, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015; 36: 1805–11.
3. Cappato R, et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 3346–55.
4. Aktuelle Fachinformationen Xarelto®, Stand 11/2017.

Fachkurzinformation siehe Seite 134

Weitere Informationen:



Science For A Better Life

Bayer Austria Gesellschaft m. b. H.
A-1160 Wien, Herbststraße 6–10
Tel.: 01/71146-0, Fax: 01/711 46-14

* Primärer Sicherheitsendpunkt: Klinisch signifikante Blutungen (schwere, nicht schwere Blutungen) nach TIMI sowie Blutungen, die einen Patienten-Arzt-Kontakt erfordern.

**Die angegebene Dosierung ist für Patienten mit normaler Nierenfunktion (≥ 50 ml/min) indiziert.

Praluent® (Alirocumab) reduzierte bei Hochrisikopatienten das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant und ist assoziiert mit einer Reduktion der Mortalität

- Die Studie ODYSSEY OUTCOMES hat ihren primären Endpunkt erreicht und gezeigt, dass Hochrisikopatienten, die Praluent® (Alirocumab) zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statintherapie erhielten, signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse erfuhren als Patienten, die nur eine maximal tolerierte Statintherapie erhielten.
- Zum ersten Mal zeigte das Hinzufügen einer lipidsenkenden Therapie zusätzlich zu maximal tolerierten Statinen eine reduzierte Sterblichkeit jedweder Ursache.
- Besonders ausgeprägt war der beobachtete Effekt bei Patienten, die ein hohes Risiko für ein weiteres Ereignis haben und deren LDL-C-Level zu Studienbeginn trotz maximal tolerierter Statintherapie bei 100 mg/dl oder darüber lag. In dieser Gruppe reduzierte Praluent® das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse um 24 % und ist assoziiert mit einem um 29 % reduzierten Risiko für Tod jedweder Ursache.
- In dieser Langzeitstudie mit 18.924 Patienten war das Sicherheitsprofil von Praluent® konsistent mit dem früherer Studien. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Sanofi und Regeneron Pharmaceuticals Inc. gaben bekannt, dass die Studie ODYSSEY OUTCOMES ihren primären Endpunkt erreicht hat. Die Studie zeigte, dass Praluent® das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (major adverse cardiovascular events, MACE) bei Patienten, die kürzlich ein akutes Koronarsyndrom (ACS) wie einen Herzinfarkt erlitten hatten, signifikant reduzierte. Die Ergebnisse der Studie wurden am 10. März 2018 im Rahmen einer Late-Breaker-Session bei der Wissenschaftlichen Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC.18) in Orlando, Florida, USA, präsentiert und sind hier verfügbar.

Zu den wichtigsten Ergebnissen gehören:

- Beim primären Endpunkt reduzierte Praluent® das Gesamtrisiko für MACE um 15 % (Hazard Ratio [HR] = 0,85; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,78–0,93; $p = 0,0003$). Der kombinierte Endpunkt MACE erfasste Patienten mit einem Herzinfarkt, einem ischämischen Schlaganfall, Tod bedingt durch koronare Herzkrankheit (KHK) sowie Patienten mit einer instabilen Angina pectoris, die stationär behandelt werden musste.
- Praluent® ist assoziiert mit einem geringeren Risiko für die Gesamtsterblichkeit (Tod jedweder Ursache) (HR = 0,85; 95%-KI: 0,73–0,98; nominaler p -Wert = 0,026). Außer-

dem war die Rate an KHK-bedingten Todesfällen numerisch geringer (HR = 0,92; 95%-KI: 0,76–1,11; $p = 0,38$).

- In einer präspezifizierten Analyse zeigte sich bei Patienten mit LDL-C-Spiegeln ≥ 100 mg/dl ein ausgeprägter Effekt von Praluent® mit einer Reduktion der MACE um 24 % (HR = 0,76; 95%-KI: 0,65–0,87). Eine Post-hoc-Analyse dieser Gruppe ergab ein um 29 % geringeres Risiko für Tod jedweder Ursache (HR = 0,71; 95%-KI: 0,56–0,90).
- Diese oben beschriebene Analyse schließt die Ergebnisse von 730 Patienten (8 %) der Praluent®-Gruppe ein, die weiterhin im Praluent®-Arm ausgewertet wurden, obwohl die aktive Praluent®-Therapie dem Protokoll gemäß wegen anhaltender LDL-C-Messwerte unter 15 mg/dl beendet wurde.
- Etwa 75 % der Patienten im Praluent®-Behandlungsarm bekamen eine Dosierung von 75 mg.
- Es gab keine neuen Sicherheitssignale in der Studie. Reaktionen an der Injektionsstelle traten in der Praluent®-Gruppe häufiger auf als in der Gruppe, die nur eine maximal tolerierte Statintherapie erhielt (3,8 % Praluent®; 2,1 % Placebo). Es gab keinen Unterschied bei neurokognitiven Ereignissen (1,5 % Praluent®; 1,8 % Placebo) oder beim Neuauftreten von Diabetes (9,6 % Praluent®; 10,1 % Placebo).

„Diese Studie war konsistent mit früheren Statinstudien, die den größten Benefit bei Patienten mit höheren Cholesterinspiegeln zu Behandlungsbeginn zeigten,“ sagte George D. Yancopoulos, M.D., Ph.D., President and Chief Scientific Officer, Regeneron. „Viele Patienten, die kürzlich einen Herzinfarkt oder ein anderes koronares Ereignis überlebt haben, sind nicht in der Lage, ein LDL-Cholesterinziel von unter 100 mg/dl zu erreichen und haben wegen ihres erhöhten Risikos für ein weiteres Ereignis einen dringenden Bedarf an neuen therapeutischen Optionen. Jene Patienten, die Praluent® zusätzlich zu maximal tolerierten Statinen erhielten, erfuhren in dieser Studie eine wichtige Verminderung ihres Risikos.“

„Nicht alle Patienten mit einer Herzkrankung sind gleich. Durch diese Studie waren wir in der Lage, Hochrisikopatienten zu identifizieren, die trotz optimaler Statintherapie immer noch einen dringenden Bedarf an zusätzlichen Behandlungsoptionen haben,“ sagte Elias Zerhouni, M.D., President, Global R&D, Sanofi. „Mit nahezu 90 % der Patienten, die in dieser Studie eine hoch-intensive Statintherapie erhielten, zeigen die Daten, dass uns ein personalisierter Therapieansatz im Bereich kardiovaskulärer Erkrankungen bei der Behandlung von Hochrisikopatienten voranbringen kann.“

Über ODYSSEY OUTCOMES

ODYSSEY OUTCOMES ($n = 18.924$) untersuchte den Effekt von Praluent® auf das Auftreten von MACE bei Patienten, die 1 bis 12 Monate (Median 2,6 Monate) vor Studieneinschluss ein ACS hatten, und die bereits eine maximal tolerierte Statindosis erhielten. Alle Patienten bekamen randomisiert Praluent® ($n = 9462$) oder Placebo ($n = 9462$) und wurden im Durchschnitt (Median) 2,8 Jahre behandelt; einige Patienten sogar bis zu 5 Jahre. Etwa 90 % der Patienten erhielten eine hoch-intensive Statintherapie.

Die Studie wurde designt, um unter Anwendung von zwei unterschiedlichen Praluent®-Dosierungen (75 mg und 150 mg) die LDL-C-Level der Patienten zwischen 25 und 50 mg/dl zu halten. Mit Praluent® behandelte Patienten begannen in der Studie mit 75 mg jede zweite Woche und wechselten auf 150 mg jede zweite Woche, falls ihre LDL-C-Spiegel oberhalb von 50 mg/dl (n = 2615) blieben. Einige Patienten, die auf 150 mg wechselten, wurden auf 75 mg rückumgestellt, wenn ihr LDL-C unter 25 mg/dl fiel (n = 805). Patienten, deren LDL-C-Spiegel unter der 75-mg-Dosis bei zwei aufeinander folgenden Messungen unter 15 mg/dl lag (n = 730), beendeten für den Rest der Studie die aktive Praluent®-Therapie.

Über Praluent® (Alirocumab)

Praluent® hemmt die Bindung von PCSK9 (Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) an den LDL-Rezeptor und erhöht damit die Anzahl der verfügbaren LDL-Rezeptoren auf der Leberzelloberfläche. Dadurch wird der LDL-C-Spiegel im Blut gesenkt. Der Einsatz von Praluent® um das Risiko von MACE zu reduzieren ist Gegenstand wissen-

schaftlicher Forschung und wurde bisher nicht von einer Zulassungsbehörde geprüft.

Praluent® ist in mehr als 60 Ländern weltweit zugelassen, darunter die USA, Japan, Kanada, die Schweiz, Mexiko, Brasilien und die Europäische Union (EU).

Praluent® ist in den Vereinigten Staaten zusätzlich zu einer Diät und maximal tolerierter Statintherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) oder klinischen arteriosklerotischen kardiovaskulären Krankheiten (ASCVD), die einer zusätzlichen Senkung des LDL-C bedürfen, zugelassen.

In der EU ist Praluent® zur Behandlung von 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 tolerierten Statintherapie die LDL-C-Zielwerte

nicht erreichen oder b) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei einer Statinunverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind, zugelassen.

▼ 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.

Die **Fachinformation** für Praluent® (Stand November 2017) in Österreich finden Sie unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf.

Weitere Informationen:

sanofi-aventis GmbH Österreich
Mag. Sabine Lang
Head of Communication
SATURN-Tower
A-1220 Wien,
Leonard-Bernstein-Straße 10
E-Mail: sabine.lang@sanofi.com

SAAT-ALI 18.03.0146

Fachkurzinformation 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 2017.

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.

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 (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. • **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. • **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:** Oktober 2017.

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

BIOTRONIK CRT-DX: Kardiale Resynchronisation mit nur zwei Elektroden

Ein im Atrium flottierender Dipol auf der Rechtsventrikelsonde ermöglicht atriales Sensing und AV-synchrone Stimulation.

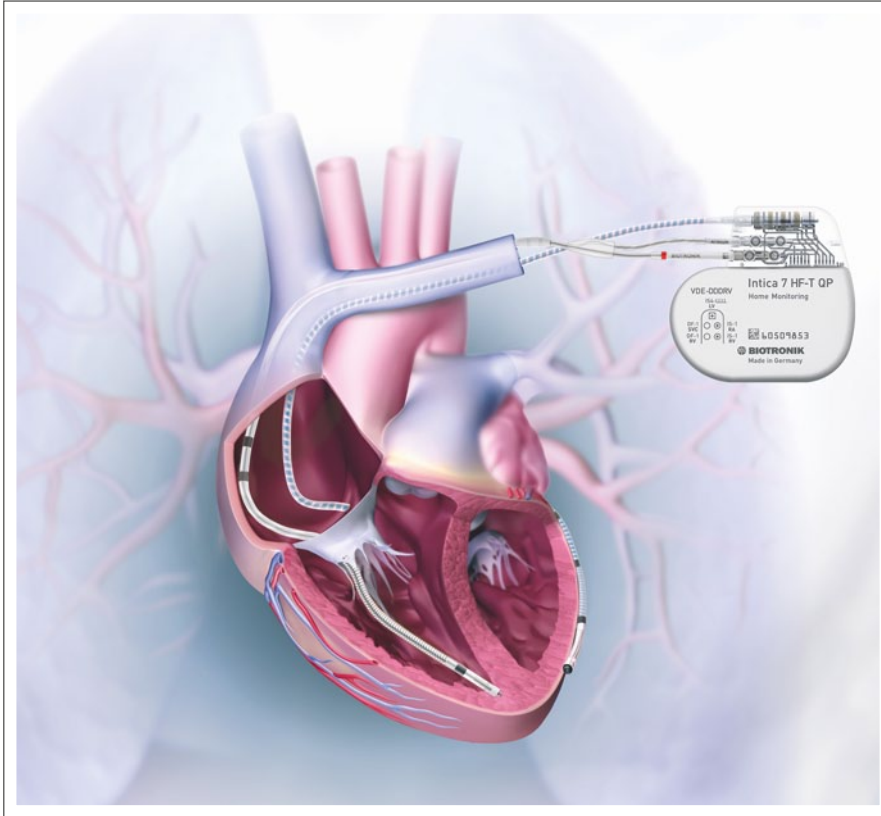


Abbildung 1: CRT-D-Implantat Intica 7 HF-T QP. © BIOTRONIK

Mit der Einführung der letzten ICD-Familie Intica wurde auch das Portfolio der Defibrillatoren mit Kardialer Resynchronisationstherapie (CRT-D) um eine Innovation erweitert. Diese Implantate für Herzinsuffizienzpatienten verfügen über die programmierbare Option CRT-DX und sind damit die ersten und einzigen Geräte, die eine atriale Diagnostik und eine AV-synchrone Stimulation ohne atriale Elektrode ermöglichen.

Typischerweise bestehen CRT-Systeme aus einem Implantat mit je einer Elektrode für den rechten und den linken Ventrikel sowie einer Sonde im rechten Atrium für das atriale Sensing. Nur durch eine Wahrnehmung der Vorhofaktivität kann ein Implantat einem Herzinsuffizienzpatienten eine 100 % AV-synchrone biventrikuläre Stimulation zur Verfügung stellen. Für Patienten, die keine atriale Stimulation

benötigen, ist die CRT-Therapie nun mit nur zwei Elektroden möglich. Mit BIOTRONIK Home Monitoring® können Veränderungen im Rhythmus des Vorhofes aus der Ferne frühzeitig erkannt und eine Anpassung der Therapie eingeleitet werden.

So ist es beispielsweise bei Patienten mit Vorhofflimmern möglich, das Implantat bei wiederkehrendem Sinusrhythmus auf einen AV-synchronen Stimulationsmodus umzuprogrammieren.

Je höher die Anzahl der Elektroden im Herzen, desto höher ist die Komplikationsrate [1, 2] in Bezug auf Infektionen, Fehlfunktionen der Elektroden und Stenosen. Die CRT-DX-Technologie von BIOTRONIK ist eine Innovation, die diese Risiken für Herzinsuffizienzpatienten aufgrund der reduzierten Elektrodenanzahl minimieren kann.

„Wir möchten die Versorgung von Patienten mit Herzinsuffizienz so gut wie möglich verbessern, indem wir die Risiken für Komplikationen auf ein Minimum reduzieren und dabei den intrinsischen Herzrhythmus bestmöglich erhalten“, so Alexander Uhl, Senior Vice President bei BIOTRONIK. CRT-DX ist ein exzellentes Beispiel für das starke Engagement von BIOTRONIK, spezifische und innovative Technologien für die Bedürfnisse von Herzpatienten zu entwickeln.

CRT-D System mit Plexa ProMRI S DX für Patienten, die keine Vorhoffstimulation benötigen

- Sichere CRT-Stimulation [3, 4]
- Komplette atriale Information, vollständige Nutzung des Heart Failure Monitors möglich (auch via Home Monitoring)
- Einfachere Implantation mit reduzierter Röntgendurchleuchtungszeit
- Reduziertes Risiko für Elektrodenereignisse
- MR-tauglich für Ganzkörper-MRT-Untersuchungen 1,5 T
- DX-Option in jedem Intica HF-T DF1 programmierbar

Literatur:

1. Peterson PN, et al. Association of Single- vs Dual-Chamber ICDs With Mortality, Readmissions, and Complications Among Patients Receiving an ICD for Primary Prevention. JAMA 2013; 309: 2025–34.
2. Dewland TA, et al. Dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator selection is associated with increased complication rates and mortality among patients enrolled in the NCDR implantable cardioverter-defibrillator registry. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1007–13.
3. Safak E, et al. Clinical Efficacy and Safety of an Implantable Cardioverter-Defibrillator Lead with a Floating Atrial Sensing Dipole. Pacing Clin Electrophysiol 2013; 36: 952–62.
4. Biffi M, et al. Less is more: Can we achieve cardiac resynchronization with 2 leads only? Int J Cardiol 2017; 249: 184–90.

Weitere Informationen:

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
www.biotronik.at

BIOTRONIK
excellence for life

SCHLAGANFALLPROPHYLAXE BEI NICHT-VALVULÄREM VORHOFFLIMMERN

UMDENKEN ZAHLT SICH AUS



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

+ Patientengerechte
Handhabung²

+ Erstattung seit 1.1.2017

= 1× TÄGLICH LIXIANA[®]*, 2

Fachkurzinformation siehe Seite 173

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

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

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

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

Lixiana.at



Lixiana[®]
edoxaban

Daiichi-Sankyo

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:** 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 Alikiren-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.**

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 Alikiren-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.
2018_05_CandAmLisAm_I_JK_01

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 Spätereinstellung 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:** Palpationen, 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 Behandlungseinstellung reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Vertigo, Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB15 **NAME 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 und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2017. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

Korrigenda

Tabelle 1 des Artikels: Rohla M, Möglichkeiten und Herausforderungen in der oralen Antikoagulation. J Kardiol 2018; 25 (3–4): 66 wurde korrigiert und lautet korrekt wie folgt:

Tabelle 1: Dosierungsstrategien der NOAKs je nach Behandlungsindikation. Mod. nach [1–4, 22, 30].

	Schlaganfall-prophylaxe bei nv-VHF	Behandlung tiefer Venenthrombosen und Lungenembolien, sowie Sekundärprophylaxe von venösen Thromboembolien			Dosisreduktionskriterien
Behandlungsdauer	Lebenslang	Initial	Therapiephase (≥ 3 Monate)	Sekundärprophylaxe	
Apixaban (Eliquis®)	2x 5 mg	2x 10 mg für 7 Tage	2x 5 mg	2x 2,5 mg nach 6 Monaten	Schlaganfallprävention bei nv-VHF 2x 2,5 mg immer wenn eGFR 15–29 ml/min oder bei 2 der folgenden Kriterien – Alter ≥ 80 Jahre – Körpergewicht ≤ 60 kg – Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl Therapie und Prophylaxe von VTE keine Dosisreduktionskriterien
Dabigatran (Pradaxa®)	2x 150 mg	Heparine ≥ 5 Tage	2x 150 mg	2x 150 mg	Beide Indikationen 2x 110 mg bei – Alter ≥ 80 Jahre – Begleittherapie mit Verapamil bei erhöhtem Blutungsrisiko auch wenn – eGFR 30–50 ml/min – Alter 75–80 Jahre – Patienten mit Gastritis, Ösophagitis, gastroösophagealem Reflux
Edoxaban (Lixiana®)	1x 60 mg	Heparine ≥ 5 Tage	1x 60 mg	1x 60 mg	Beide Indikationen 1 x 30 mg bei – eGFR 15–50 ml/min – Gewicht ≤ 60 kg – Begleittherapie mit Dronedaron, Erythromycin, Ciclosporin, Ketokonazol
Rivaroxaban (Xarelto®)	1x 20 mg	2x 15 mg für 21 Tage	1x 20 mg	1x 10 mg oder 1x 20 mg* nach 6 Monaten	Schlaganfallprävention bei nv-VHF 1x 15 mg bei eGFR 15–49 ml/min Therapie und Prophylaxe von VTE *1x 20 mg bei hohem Risiko einer rezidivierenden VTE Reduktion von 1 x 20 mg auf 1x 15 mg bei eGFR 15–49 ml/min und erhöhtem Blutungsrisiko

VORHERIGES CV-EREIGNIS? JETZT LDL MIT PRALUENT® SENKEN!



Die Wirkung von Praluent® auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt.



Zentren für Erstverordnung
von PCSK9-Hemmern

Zentren für Erstverordnung von
PCSK9-Hemmern und Erstattungskriterien
finden Sie auf www.erstattungskodex.at

