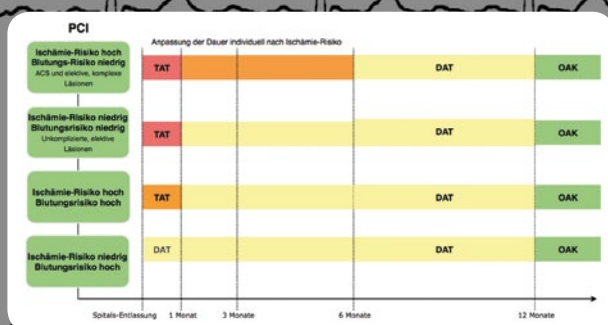


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Eine seltene Ursache der hypertrophen Kardiomyopathie – Morbus Fabry

J. Auer, D. Reitgruber,
M. Hubauer, C. Primus

Die funktionelle Mitralinsuffizienz

T. Schachner, M. Wanitschek



Antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention: Österreichische Expertenempfehlung

P. M. Haller, T. Gremmel, J. Auer, R. K. Binder,
G. Delle-Karth, M. Frick, M. Gwechenberger,
U. C. Hoppe, H. Pürerfellner, P. Siostrzonek,
R. Zweiker, D. Scherr, M. Martinek, T. Neunteufl,
R. Berger, H. Alber, M. Stühlinger, H. Frank,
P. Lechleitner, I. M. Lang, A. Niessner, K. Huber



RUBRIKEN

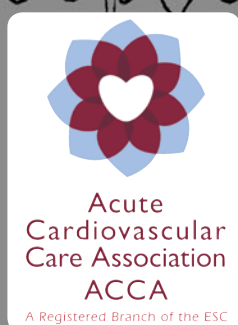
Fallbericht

Echokardiographie aktuell

Interview

Kongressbericht

Pharma-News



Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Suche:

Sartane von Ihrem heimischen Anbieter ...

Medikament	Stück	Pkg	K-Preis	Erl.	Box	
CANDESARTAN GEN TBL 8MG	30	ST	7.80	2	G	▲
CANDESARTAN GEN TBL 16MG	30	ST	7.80	2	G	
CANDESARTAN GEN TBL 32MG	30	ST	7.80	2	G	
CANDESARCOMP TBL 8MG/12,5MG	30	ST	7.80	2	G	
CANDESARCOMP TBL 16MG/12,5MG	30	ST	7.80	2	G	▼

Verordne:



... Genericon!

Fachkurzinformation siehe Seite 224

Symbolpackungen, Stand WVZ 07/2018, 2018_07_HKL_LJK_01



- 179 Brief des Herausgebers**
K. Huber
- 181 Eine seltene Ursache der hypertrophen Kardiomyopathie – Morbus Fabry**
J. Auer, D. Reitgruber, M. Hubauer, C. Primus
- 186 Die funktionelle Mitralinsuffizienz**
T. Schachner, M. Wanitschek
- 194 Antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention: Österreichische Expertenempfehlung**
P. M. Haller, T. Gremmel, J. Auer, R. K. Binder, G. Delle-Karth, M. Frick, M. Gwechenberger, U. C. Hoppe, H. Pürerfellner, P. Siostrzonek, R. Zweiker, D. Scherr, M. Martinek, T. Neunteufl, R. Berger, H. Alber, M. Stühlinger, H. Frank, P. Lechleitner, I. M. Lang, A. Niessner, K. Huber



Rubriken

Fallbericht

- 203 Ultraschall-gestützte PTA eines fokal komprimierten, vollständig verschlossenen, nicht röntgendichten, extraanatomischen, femoro-kruralen Propaten®-PTFE-6-mm-Kunststoffbypasses bei PAVK**
C. Jacke, S. Köpnick, S. Hejazi, U. Görler, J. Arjumand

Echokardiographie aktuell

- 206 Eine ungewöhnliche Mitralinsuffizienz – Teil 2**
I. Aydın, N. Fiegl, K. Riedl, A. Strouhal

Interview

- 210 NT-proBNP: Therapiemonitoring bei Herzinsuffizienz**
H. Leitner

Kongressbericht

- 211 Jardiance® (Empagliflozin): Auf Herz und Niere geprüft**
H. Leitner

214 Pharma-News

179 Impressum

226 Hinweise für Autoren

Titelbild: Es werden 4 Patientengruppen mit der empfohlenen antithrombotischen Therapie gezeigt. Diese Patientengruppen werden basierend auf dem ischämischen und Blutungsrisiko differenziert. Rot = „triple“ antithrombotische Therapie (TAT) empfohlen; Orange = TAT möglich und liegt im Ermessen des behandelnden Kardiologen; Gelb = duale antithrombotische Therapie (DAT) empfohlen; Grün = Monotherapie mit einem oralen Antikoagulans. © P. M. Haller. Aus P. M. Haller et al., Antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention: Österreichische Expertenempfehlung. Abb. 2, S. 197.

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 212



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
W. Benzer, A	U. Hoppe, A	F. X. Roithinger, A
R. Berger, A	F. Hoppichler, A	H. Schühlen, D
R. Binder, 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

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die vorliegende Ausgabe des JOURNALES bietet diesmal verschiedene Inhalte mit hoher Qualität und Aktualität: So beschreiben **J. Auer** und Mitarbeiter (Braunau) das seltene Krankheitsbild des Morbus Fabry, wofür es auch neue Behandlungsoptionen gibt, und referieren **T. Schachner** und **M. Wanitschek** (Innsbruck) über die funktionelle Mitralinsuffizienz.

Besonders hingewiesen werden muss aber auf das Experten-Manuskript zum Thema „Antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention“, das unter Mitarbeit führender österreichischer Spezialisten von **P. Haller** (Wien) als Erstautor verfasst wurde und Empfehlungen für die klinische Routine beinhaltet.

Wie immer tragen auch die interessanten Rubriken zur Qualität dieser Ausgabe bei und erfüllen hoffentlich Ihre Erwartungen.

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 zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

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

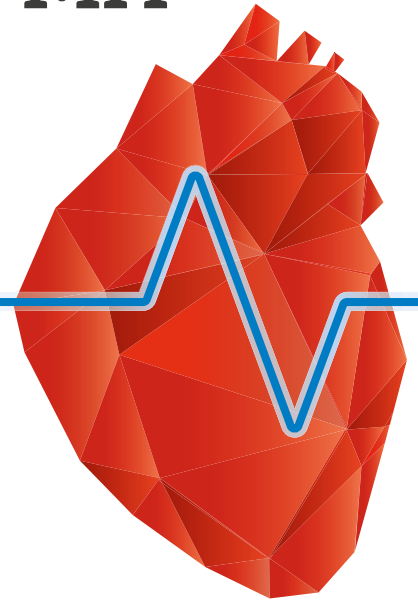
Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

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 leichten 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**

Klappenanomalien

Konzentrische LVH

Arrhythmien

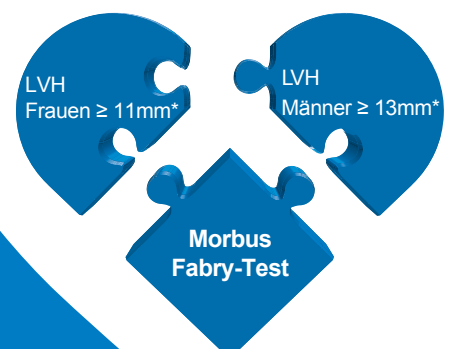
**Prominenter
Papillarmuskel**

**Hypertrophe
Kardiomyopathie**

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.

Eine seltene Ursache der hypertrophen Kardiomyopathie – Morbus Fabry

J. Auer, D. Reitgruber, M. Hubauer, C. Primus

Kurzfassung: Die Anderson-Fabry-Erkrankung ist die häufigste lysosomale Speichererkrankung. Es handelt sich um eine X-chromosomal vererbte Störung im Glykosphingolipid-Metabolismus mit Akkumulation von Glykosphingolipid-Stoffwechselprodukten in den Lysosomen unterschiedlicher Organe. Neurologische und kardiale Symptome sowie Nierenfunktionsstörungen zählen zu den häufigsten Manifestationen dieser Erkrankung. Diese Übersichtsarbeit soll eine Zusammenfassung des aktuellen Wissensstandes zu Genetik, klinische Manifestationen, Diagnostik, Differentialdiagnosen und Therapieoptionen der Anderson-Fabry-Erkrankung darstellen.

Schlüsselwörter: Anderson-Fabry-Erkrankung, Alpha-Galaktosidase A, X-chromosomal vererbte Erkrankung, Klinik, kardiale Manifestation, Enzym-Ersatztherapie

Abstract: A Rare Cause of Hypertrophic Cardiomyopathy: Fabry's Disease. Fabry's disease is a X-linked genetic disorder caused by deficiency of lysosomal enzyme alpha-galactosidase A. This mechanism results in progressive accumulation of glycosphingolipid metabolites within different tissues and organs. By histopathological examination, glycosphingolipid deposits appear as lamellate membrane like structures also named myeloid or Zebra bodies. Clinical manifestations include angiokeratomas, left ven-

tricular hypertrophy, cardiac arrhythmias, renal insufficiency, cerebrovascular accidents, and hypohidrosis. Diagnosis of Anderson-Fabry disease requires a high degree of suspicion, enzyme assays and gene typing as appropriate. Fabry's disease can be treated with enzyme replacement therapy. This review provides a summary of current knowledge regarding genetics, signs and symptoms, diagnosis and therapeutic options for patients with Fabry's disease. *J Kardi* 2018; 25 (7–8): 181–4.

Key words: Fabry's disease, alpha-galactosidase A, x-chromosomal deisable disease, clinic, cardiac manifestation, enzyme replacement therapy

■ Einleitung

Bei Morbus Fabry oder der Anderson-Fabry-Erkrankung handelt es sich um die häufigste lysosomale Speichererkrankung. Es liegt eine X-chromosomal vererbte Störung im Glykosphingolipid-Metabolismus vor. Es resultiert eine Akkumulation von Globotriaosylceramid (Gb3) und der deazetylierten Form Globotriaosylsphingosin (Lyso Gb3) in den Lysosomen einer Vielzahl von Zellen und Organen [1].

Die Manifestation der Erkrankung ist nicht spezifisch. Es können unterschiedliche neurologische Symptome inklusive Zeichen eines zerebralen Insults, aber auch kardiale Symptome und Nierenfunktionsstörungen auftreten [2].

Typisch ist eine verzögerte Diagnosestellung der Erkrankung, wobei nach Auftreten erster Symptome die korrekte finale Diagnose bei Männern durchschnittlich erst nach mehr als 13 Jahren und bei Frauen nach mehr als 16 Jahren gestellt wird [3].

Genmutationen, die mit der Manifestation eines Morbus Fabry assoziiert sind, kommen bei Männern in 1:22.000 bis 1:40.000 vor. Jene Mutationen, die mit atypischen Formen des Morbus Fabry assoziiert sind („late onset“), kommen in einer Häufigkeit von 1:1000 bis 1:3000 bei Männern und 1:6000 bis 1:40.000 bei Frauen vor [4, 5].

Der metabolische Defekt bei Morbus Fabry ist ein Mangel der lysosomalen Hydrolase Alpha-Galaktosidase A, welche die Hydrolyse der terminalen Galaktose von Globotriaosylceramid katalysiert. Das Gb3 akkumuliert vor allem in Ge-

fäßendothelien, glatten Gefäßmuskelzellen und Perizyten. Die Glykosphingolipid-Ablagerung in diesen Zellen kann zu Zelltod, glatten Muskelzellen, Gefäßokklusion und Ischämie führen [6].

Die gleichen Stoffwechselprodukte können sich im zentralen Nervensystem, in glomerulären und tubulären Strukturen der Niere, in interstitiellen Zellen und in der Herzmuskulatur ablagern [6, 7].

■ Genetik

Es handelt sich um eine X-chromosomal vererbte Erkrankung. Männer mit Morbus Fabry sind hemizygot und tragen kranke genetische Varianten auf allen ihren Zellen. Die Erkrankung wird an alle Töchter weitervererbt, die dann heterozygot sind. Die Söhne betroffener Männer erkranken nicht. Generell ist festzuhalten, dass Männer schwerer erkranken als betroffene Frauen.

Frauen mit Morbus Fabry sind heterozygot für das Fabry-Gen und haben eine 50%ige Chance der Weitergabe der Gene auf ihre Söhne und Töchter. Heterozygote Frauen haben einen variablen Erkrankungsschweregrad abhängig von der zufälligen Aktivierung des X-Chromosoms auf den individuellen Zellen unterschiedlicher Organe [1, 8, 9].

Es sind einige Hundert verschiedene Mutationen im Galaktosidase-Alpha-Gen identifiziert [10].

■ Klinische Manifestationen

Diese umfassen neurologische, dermatologische, renale und kardiale Symptome. Erkrankungsbeginn ist häufig die 2. und 3.–5. Lebensdekade.

Männer mit atypischen Genvarianten können relativ spät im Leben manifest erkranken und werden häufig durch Herzinsuffizienz oder Proteinurie auffällig [11, 12].

Eingelangt am 06. Mai 2018; angenommen zur Publikation am 06. Mai 2018
Aus der Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Intensivmedizin, Krankenhaus St. Josef Braunau

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, 1. Interne Abteilung mit Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Krankenhaus St. Josef Braunau, Ringstraße 60, A-5280 Braunau; E-Mail: johann.auer@khbr.at

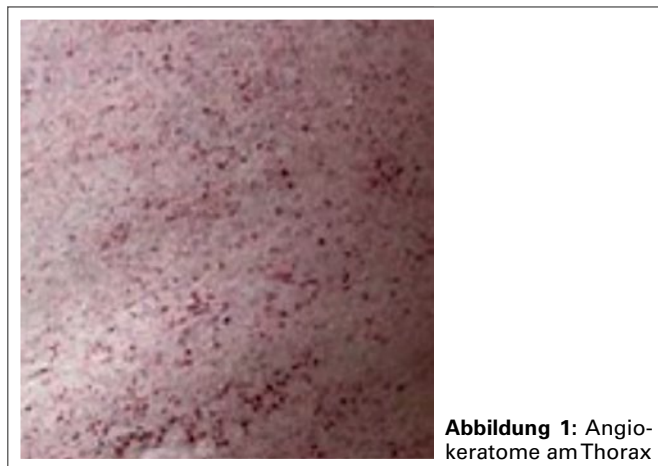


Abbildung 1: Angiokeratome am Thorax

Die Symptome des klassischen Morbus Fabry umfassen schwere Neuropathien, Teleangiektasien und Angiokeratome [13], gastrointestinale Symptome wie Abdominalschmerz, Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö und Verstopfung [14], verursacht vor allem durch einen Befall der autonomen Ganglien des Darms, weiters Hornhauttrübungen (*Cornea verticillata*) am Auge [15]. Häufig sind Nierenmanifestationen mit Proteinurie, Isostenurie und Polyurie sowie Polydipsie und unklare Niereninsuffizienz [16].

Zu den nichtspezifischen Manifestationen zählen Hitze-, Kälte-, oder Belastungsintoleranz und Schweißminderung. Eine Hörverminderung bis hin zum Hörverlust ist ein relativ häufiges und typisches Symptom [17].

Die Beteiligung des zentralen Nervensystems kann zu transitorisch ischämischen Attacken oder Schlaganfällen führen. Das häufigste Manifestationsalter ist um das 40. Lebensjahr [18].

Kardiale Manifestationen des Morbus Fabry inkludieren Linksventrikelhypertrophie, Myokardfibrose, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Abnormalitäten der Aorten- und Mitralklappe und Erregungsleitungsstörungen [1, 19, 20]. Kardiale Manifestationen treten in > 80 % der Männer, mit klassischem Morbus Fabry, mit einem mittleren Manifestationsalter knapp > dem 40. Lebensjahr auf. Bei vielen Patienten ist die Linksventrikelhypertrophie die einzige Manifestation der Erkrankung [21]. Arrhythmien kommen relativ häufig vor und können potenziell fatal sein [20]. Es existiert eine sogenannte „kardiale

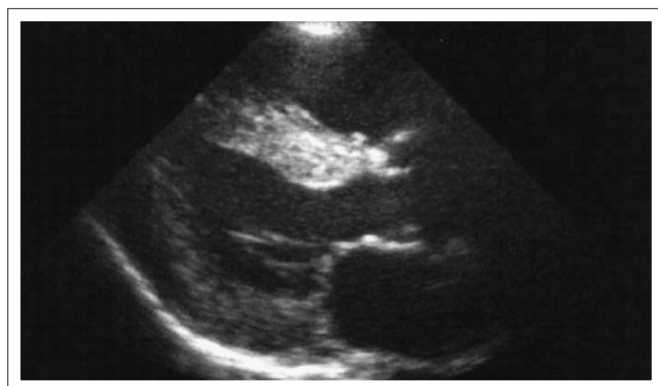


Abbildung 3: Echokardiographie: parasternaler Längsschnitt mit deutlicher konzentrischer, symmetrischer linksventrikulärer Hypertrophie

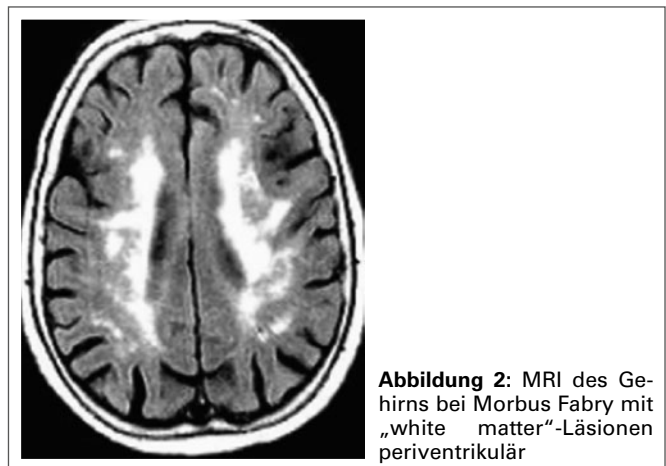


Abbildung 2: MRI des Gehirns bei Morbus Fabry mit „white matter“-Läsionen periventrikulär

ale Variante“ des Morbus Fabry, die zu den atypischen („late onset“ Varianten) zählt. Bei dieser Variante ist das Herz das am meisten befallene Organ mit der geringsten Alpha-Galaktosidase-A-Aktivität [22–24] (Abb. 1).

■ Diagnosestellung und mögliche Leitsymptome

Ein Morbus Fabry muss immer in Betracht gezogen werden, wenn die Familienanamnese für eine Fabry-Erkrankung positiv ist. Die Diagnose wird typischerweise durch biochemische und/oder molekulare genetische Testung bestätigt [25].

Zu den Symptomen, die zum Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Fabry Anlass geben, zählen: intermittierende Episoden mit brennenden Schmerzen an den Extremitäten, Hautläsionen im Sinne von Angiokeratomen, Schweißsekreptionsstörungen (Hypo- oder Anhidrose), charakteristische Augenveränderungen im Sinne von Hornhaut- oder Linsen-trübungen, Abdominalschmerz, Übelkeit und Diarrhö, Linksventrikelhypertrophie unklarer Ätiologie vor allem bei jungen Erwachsenen, Arrhythmien unklarer Ätiologie vor allem bei jungen Erwachsenen, Schlaganfall unklarer Ätiologie, chronische Nierenerkrankung und Proteinurie [1] (Abb. 2).

Die Diagnosestellung bei Männern erfolgt üblicherweise durch Messung der Alpha-Galaktosidase-Aktivität in Leukozyten. Bei Frauen wird meist eine genetische Mutationsanalyse des Alpha-Galaktosidase-Gens als initialer Test durchgeführt [1, 26, 27].

■ Differentialdiagnosen des Morbus Fabry

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen zählen rheumatische Erkrankungen inkl. Dermatomyositis und rheumatisches Fieber, Arthritis, neuropsychologische Erkrankungen, Fibromyalgie, Morbus Osler, Menièresche Erkrankung, multiple Sklerose, Reizdarmsyndrom, idiopathische Linksventrikelhypertrophie, andere Nierenerkrankungen [1] sowie Amyloidose.

■ Kardiale Manifestationen

Linksventrikelhypertrophie

Es existieren unterschiedliche Formen einschließlich konzentrischer, asymmetrischer und exzentrischer Hypertrophie. Die

konzentrische Hypertrophie ist das häufigste Muster, das bei Morbus Fabry beobachtet wird. Eine asymmetrische septalbetonte Hypertrophie kommt nur etwa in 5 % der Fälle vor [28–32].

Ursächlich für die Hypertrophie ist sowohl eine Myozytenhypertrophie als auch eine Glykolipiddeposition verantwortlich. Die Diagnosestellung wird zumeist mittels Echokardiographie [34–40] (Tab. 1) und/oder kardialer Kernspintomographie durchgeführt.

Eine Beteiligung des rechten Ventrikels im Sinne einer Hypertrophie und gestörten Funktion ist häufig [33] (Abb. 3).

Myokardfibrose

Eine interstitielle Myokardfibrose – häufig in der Umgebung enggestellter Arterien – wird im Rahmen von Myokardbiopsien bei Morbus Fabry beschrieben [30, 31].

Herzklappenbefall

Im Rahmen des Morbus Fabry kommt es relativ häufig zu geringer Verdickung des Mitral- und Aortenklappenapparates. Regurgitationen an diesen Klappen sind häufig [30, 31, 42].

Angina pectoris

Ursächlich ist meist eine Engstellung der kleinen Koronargefäße im Rahmen der Fabry-Erkrankung bei häufig unauffälligen großen epikardialen Gefäßen [30, 31, 43].

Rhythmus- bzw. Reizleitungsstörungen

Sowohl Vorhofflimmern als auch maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen können bei dieser Erkrankung beobachtet werden. Reizleitungsstörungen können durch Glykolipidablagerungen im Bereich des AV-Knotens, des His-Bündels und der Tawara-Schenkel beobachtet werden. Bei älteren Patienten kann elektrokardiographisch häufig eine AV-Blockierung und ein Schenkelblockbild dokumentiert werden [20, 30, 31, 44–48].

Aortendilatation

Diese kann in bis zu einem Drittel der betroffenen Männer und deutlich seltener (bis 6 %) bei Frauen mit Fabry-Erkrankung beobachtet werden [30, 31].

Bluthochdruck

Eine arterielle Hypertonie ist bei Patienten mit Morbus Fabry häufig. Etwa die Hälfte aller Patienten ist betroffen, wobei oftmals eine Assoziation mit einer begleitenden Nierenerkrankung besteht [1, 30, 31].

Kardiovaskuläre Ereignisse

Akute kardiovaskuläre Ereignisse umfassen kardiale Dekompensation, Myokardinfarkt und plötzlichen Herztod. Etwa 6 % der Männer und 4 % der Frauen erleiden die erwähnten kardiovaskulären Ereignisse in einem mittleren Lebensalter von 45–55 Jahren [30, 31, 49, 50].

■ Therapie

Generell wird der Einsatz einer Enzymersatztherapie bei Patienten mit Morbus Fabry und kardialer Manifestation so früh

Tabelle 1: Befunde in der echokardiographischen Untersuchung, die für eine spezifische Grunderkrankung hinweisend sein können. Erstellt nach Daten aus [41].

Befund	Erkrankung, an die gedacht werden sollte
Verdicktes interatriales Septum	Amyloidose
Verdickte AV-Klappen	Amyloidose, Morbus Fabry
Verdickte RV-Wand	Amyloidose, Myokarditis, Morbus Fabry, Noonan-Syndrom und verwandte Erkrankungen
Leicht- oder mittelgradiger Perikarderguss	Amyloidose, Myokarditis
Mattglas-Aspekt des Ventrikulären Myokards in der 2D-Echokardiographie	Amyloidose
Konzentrische LVH	Glykogen-Speicherkrankheit, Morbus Fabry, PRKAG2-Mutationen
Extreme konzentrische LVH (Wanddicke ≥ 30 mm)	Morbus Danon, Morbus Pompe
Globale Hypokinesie (mit oder ohne LV-Dilatation)	Mitochondriale Erkrankungen, TTR-Amyloidose, PRKAG2-Mutationen, Morbus Danon, Myokarditis, fortgeschrittene Sarkomer-HCM, Morbus Fabry
RVOT-Obstruktion	Noonan-Syndrom und verwandte Erkrankungen

als möglich empfohlen [51–53], obwohl ein Effekt auf das kardiovaskuläre Outcome nicht dokumentiert ist [54].

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass unter einer Enzymersatztherapie die Gewebeablagerung und das Fortschreiten der Erkrankung reduziert werden kann. Beobachtungsstudien konnten zeigen, dass eine Enzymersatztherapie eine Reduktion der linksventrikulären Wanddicke und der linksventrikulären Masse erreichen und mit einer Verbesserung der myokardialen Funktion einhergehen kann [55, 56].

Die Begründung für die frühe Initiierung einer Enzymersatztherapie ist die Tatsache, dass bei Auftreten einer fortgeschrittenen myokardialen Fibrosierung (die im kardialen MR detektiert werden kann) eine Verbesserung der Linksventrikelhypertrophie unter Therapie weniger wahrscheinlich ist. Einzelne Daten weisen darauf hin, dass durch die Durchführung einer Langzeit-Enzymsubstitutionstherapie der natürliche Verlauf der Erkrankung nicht oder nur wenig beeinflusst werden kann [56]. Es liegen allerdings einzelne Fallberichte vor, die auch in einem fortgeschrittenen Stadium eines myokardialen Befalls unter Enzymersatztherapie eine deutliche Zunahme der linksventrikulären Funktion dokumentieren konnten [57].

■ Zusammenfassung und Fakten

- Kardiale Manifestationen einer Fabry-Erkrankung beinhalten Links- und Rechtsventrikelhypertrophie, Aorten- und Mitralinsuffizienz und Arrhythmien sowie Reizleitungsstörungen und Angina pectoris.
- Unerklärte Linksventrikelhypertrophie ist ein charakteristisches Zeichen des Morbus Fabry und kommt häufiger und in schwererem Ausmaß bei Männern vor.

- Eine Fabry-Erkrankung sollte bei Vorliegen einer unerklärbaren Linksventrikelhypertrophie differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.
- Bei Männern wird die Diagnose in der Regel mit der Messung der Alpha-Galaktosidase-Aktivität in den Leukozyten bestätigt. Zumal dieser Test nur etwa 50 % der heterozygoten Frauen identifiziert, sollte bei Frauen eine initiale genetische Testung durchgeführt werden.
- Eine Endokard-Biopsie ist generell nicht empfohlen und soll nur bei unklaren Fällen in Betracht gezogen werden.
- Patienten mit Fabry-Erkrankung mit kardialer Manifestation sollten eine den aktuellen Guidelines entsprechende Standardtherapie zur Behandlung einer Herzinsuffizienz, von Arrhythmien und Angina pectoris erhalten.
- Generell wird empfohlen, die Einleitung einer Enzym-Ersatztherapie so früh wie möglich bei kardialer Manifestation in Erwägung zu ziehen.
- Beobachtungsstudien lassen unter Enzymersatztherapie, eine Reduktion der Linksventrikelhypertrophie und eine Verbesserung der myokardialen Funktion vermuten.
- Ein Einfluss einer Enzymersatztherapie auf kardiovaskuläre Endpunkte konnte bislang in klinischen Studien nicht dokumentiert werden.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
- Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 122–38.
- Houge G, Skarbovik AJ. [Fabry disease – a diagnostic and therapeutic challenge]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1004–6.
- Mechtler TP, Stary S, Metz TF, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet* 2012; 379: 335–41.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 31–40.
- Desnick R, Ioannou Y, Eng C. Alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed., McGraw Hill, New York, 2001; 3733–74.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750–60.
- Garman SC, Garboczi DN. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol* 2004; 337: 319–35.
- Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016; 89: 44–54.
- Schäfer E, Baron K, Widmer U, et al. Thirty-four novel mutations of the GLA gene in 121 patients with Fabry disease. *Hum Mutat* 2005; 25: 412.
- Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 338–46.
- Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 184–92.
- Möhrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 189–96.
- Politei J, Thurberg BL, Wallace E, et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet* 2016; 89: 5–9.
- Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 210–4.
- Alroy J, Sabnis S, Kopp JB. Renal pathology in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 2): S134–8.
- Suntjens EB, Smid BE, Biegstraaten M, et al. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis* 2015; 38: 351–8.
- Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke* 2009; 40: 788–94.
- Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009; 11: 790–6.
- Frustaci A, Morgante E, Russo MA, et al. Pathology and function of conduction tissue in Fabry disease cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 799–805.
- Elleder M, Bradová V, Smid F, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 417: 449–55.
- Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288–93.
- von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324: 395–9.
- Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1407–11.
- Hagège AA, Caudron E, Damy T, et al. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart* 2011; 97: 131–6.
- Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis* 2011; 34: 509–14.
- Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke JT, et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1906–14.
- Monserat L, Gimeno-Blanes JR, Marín F, et al. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2399–403.
- Kampmann C, Baehner F, Whybra C, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1668–74.
- O'Mahony C, Elliott P. Anderson-Fabry disease and the heart. *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 52: 326–35.
- Nagueh SF. Fabry disease. *Heart* 2003; 89: 819–20.
- Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 2): S147–9.
- Niemann M, Breunig F, Beer M, et al. The right ventricle in Fabry disease: natural history and impact of enzyme replacement therapy. *Heart* 2010; 96: 1915–9.
- Krämer J, Niemann M, Liu D, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 1587–96.
- Kawano M, Takenaka T, Otsuji Y, et al. Significance of asymmetric basal posterior wall thinning in patients with cardiac Fabry's disease. *Am J Cardiol* 2007; 99: 261–3.
- Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1221–7.
- Pieroni M, Chimenti C, De Cobelli F, et al. Fabry's disease cardiomyopathy: echocardiographic detection of endomyocardial glycosphingolipid compartmentalization. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1663–71.
- Kounas S, Demetrescu C, Pantazis AA, et al. The binary endocardial appearance is a poor discriminator of Anderson-Fabry disease from familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2058–61.
- Koskenvuo JW, Engblom E, Kantola IM, et al. Echocardiography in Fabry disease: diagnostic value of endocardial border binary appearance. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009; 29: 177–80.
- Mundigler G, Gaggli M, Heinze G, et al. The endocardial binary appearance („binary sign“) is an unreliable marker for echocardiographic detection of Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 744–9.
- Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 1448–58.
- Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, et al. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol* 2009; 35: 730–5.
- Chimenti C, Morgante E, Tanzilli G, et al. Angina in fabry disease reflects coronary small vessel disease. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 161–9.
- Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 842–6.
- Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992; 68: 323–5.
- Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J* 1977; 93: 699–705.
- Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994; 74: 203–4.
- Blum A, Ashkenazi H, Haromankov I, et al. First-degree atrioventricular block and restrictive physiology as cardiac manifestations of Fabry's disease. *South Med J* 2003; 96: 212–3.
- MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750–60.
- Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1093–9.
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9–16.
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743–9.
- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 77–86.
- El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD006663.
- Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108: 1299–301.
- Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* 2004; 66: 158–65.
- Komamura K, Higashi M, Yamada N. Improvement of cardiac hypertrophy and ventricular function in a man with Fabry disease by treatment with recombinant alpha-galactosidase A. *Heart* 2004; 90: 617.

PAH (pulmonal-arterielle Hypertonie) IST EINE PROGRESSIVE ERKRANKUNG

Nutzen Sie den Prostazyklin-Signalweg
mit dem einzigen oralen selektiven
IP-Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten



STAY AHEAD

ADD | **Upravi**
selexipag 



ACTELION

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien
www.actelion.at
www.ruhigatmen.at

1) Veröffentlichte Fachinformation Upravi®

Fachkurzinformation siehe Seite 224

028/04 2017

Kurzfassung: Die funktionelle Mitralinsuffizienz hat ihre Ursache, im Gegensatz zur primären Mitralinsuffizienz, in einer ventrikulären Dysfunktion. Die wichtigsten Auslöser sind eine myokardiale Ischämie oder eine dilatative Kardiomyopathie. Dieser Übersichtsartikel behandelt die Epidemiologie mit Prognose sowie Diagnostik und echokardiographische Schweregradeinteilung. Weiters werden die unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten und deren Indikationen vorgestellt: 1.) Konservative Therapie, 2.) Kardiale Resynchronisationstherapie, 3.) Interventionelle Therapie (gegenwärtig vor allem Mitraclip™) 4.) Operative Therapiestrategien.

Dieser Artikel behandelt auch das Vorgehen bei speziellen Konstellationen wie koronare Herzerkrankung und ischämische Mitralinsuffizienz oder Aortenstenose und funktionelle Mitralinsuffizienz.

Schlüsselwörter: funktionelle Mitralinsuffizienz, sekundäre Mitralinsuffizienz, Mitralinsuffizienz, Kardiomyopathie, ischämische Mitralinsuffizienz

Abstract: Functional Mitral Regurgitation. Functional mitral regurgitation is caused by ventricular dysfunction. The most important etiologies are myocardial ischemia and dilated cardiomyopathy. This review article covers epi-

demiology, prognosis, and echocardiographic diagnosis. In addition the different treatment options and their indications are discussed: 1.) conservative therapy, 2.) cardiac resynchronisation therapy, 3.) interventional therapy, 4.) operative treatment.

Special constellations such as coronary artery disease plus ischemic mitral regurgitation and aortic stenosis plus functional mitral regurgitation are discussed. **J Kardiol 2018; 25 (7–8): 186–92.**

Key words: functional mitral regurgitation, secondary mitral regurgitation, mitral regurgitation, cardiomyopathy, ischemic mitral regurgitation

■ Einleitung

Eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist die zweithäufigste Indikation für eine Herzklappenoperation in Europa [1]. Die Prävalenz dieser Erkrankung wird in der Gesamtbevölkerung auf 1–2 % geschätzt und steigt mit dem Alter auf bis > 10 % bei Personen > 75 Jahre [2].

Man unterscheidet die primäre Mitralklappeninsuffizienz – hier ist die Herzklappe *per se* entweder durch strukturelle Abnormalitäten oder degenerative Prozesse der Klappe selbst betroffen – von der häufigeren sekundären oder funktionellen Mitralinsuffizienz (FMR), welche im Rahmen einer linksventrikulären Dysfunktion entsteht [3]. Die häufigere FMR ist mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit Herzinsuffizienz assoziiert; der Nutzen einer operativen Sanierung der Klappe ist im Vergleich zur primären MI unsicher [4]. Die zugrundeliegenden Mechanismen einer FMR sind multifaktoriell, die exakte Evaluierung ist damit oft herausfordernd und diffizil [4].

■ Pathophysiologie

Die Mitralklappe besteht aus einem anterioren und einem posterioren Segel (welches seinen Ursprung aus dem linksatrialen Endokard nimmt), die ihre Verankerung im sattelförmigen Mitralklappenanulus finden [4]. Die beiden Mitralklappensegel werden durch den subvalvulären Apparat gestützt, welcher aus dem anterolateralen und posteromedialen Papillarmuskel (hervorgegangen aus dem Myokard des linken Ventrikels) sowie den Sehnenfäden besteht.

Kommt es nun im Rahmen einer ischämischen oder nicht-ischämischen Kardiomyopathie zur Dilatation des linken Ventrikels (LV), wird die Koaptation der beiden Segel empfindlich beeinflusst und es resultiert daraus eine FMR.

Die beiden zentralen Pathomechanismen sind zum einen die Dilatation und Abflachung des Mitralklappenanulus mit konsekutiver Erweiterung der Mitralklappenbasis, wodurch die Segel auseinander gezogen werden und nicht mehr richtig schließen [4, 5], zum anderen kommt es durch eine regionale (im Rahmen einer Ischämie) oder globale Dilatation des LV i. R. des Remodellings zum teilweise asymmetrischen Zug der Sehnenfäden und Papillarmuskeln auf die Mitralklappensegel („tethering“) und zur zeltartigen Aufspannung der Klappensegel („tenting“), wodurch die Beweglichkeit der Segel empfindlich eingeschränkt wird und ein vollständiger Klappenschluss nicht mehr möglich ist [6, 7]. Die sattelförmige Struktur des Anulus wird benötigt, um eine normale Spannung der Mitralsegel aufrecht zu erhalten [8]. Kommt es im Rahmen einer LV-Dilatation zu einer Abflachung desselben, so stehen die Mitralklappensegel unter einer erhöhten Spannung. Die LV-Dysfunktion führt zu einem verminderten Mitralklappenschluss; die regional relativ verschobenen Papillarmuskeln erzeugen zudem Zugkräfte, welche sich negativ auf die Segel auswirken. All diese Prozesse kumulieren in einer fehlerhaften Koaptation der beiden Segel [9]. Die Carpentier-Klassifikation, welche üblicherweise herangezogen wird, um die Pathologie der Mitralklappe zu beschreiben, bezieht sich auf eine mechanische und funktionelle Beschreibung der Mitralklappensegel. Eine FMR ist meist vom Typ Carpentier IIIb, seltener vom Typ I [9].

Sämtliche Umbauprozesse stehen im engen Zusammenhang zum Füllungszustand des Herzens und zum Herzzyklus und sind damit dynamische Prozesse [4].

Die Fläche der Mitralklappensegel nimmt beim Vorhandensein einer chronischen FMR um bis zu 35 % über die Jahre hinweg zu, bis zu einem bestimmten Grad wird der Rückfluss über die Mitralklappe damit reduziert. Ein vermindertes Re-

Eingelangt am 18. März 2018; angenommen am 22. März 2018

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

Korrespondenzadresse: ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Schachner, Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck; E-Mail: thomas.schachner@i-med.ac.at

modellierung der Mitralklappe steuert zur Entwicklung einer höhergradigen FMR mit Sicherheit bei, allerdings können selbst bei Patienten mit vergrößerter Segelfläche die Zugkräfte der dysfunktionellen Papillarmuskeln am Ende zu einer hochgradigen FMR führen [10, 11].

■ Ischämische versus nicht-ischämische FMR

Eine nicht-ischämische FMR geht üblicherweise mit einem seit Langem bestehenden Hypertonus oder einer idiopathischen Kardiomyopathie einher und ist neben einer LV-Dilatation durch einen (meist) zentralen Regurgitationsjet und gesteigerter Sphärizität gekennzeichnet [12]. Die Dilatation des Mitralklappenanulus ist bei nicht-ischämischer FMR in septal-lateraler Richtung am größten und korreliert mit dem Schweregrad der FMR [12].

Die viel häufigere ischämische FMR resultiert aus einem ausgeprägten Remodelling des LV mit Dysfunktion der Papillarmuskeln und konsekutivem „tenting“ der Mitralklappe. Dabei muss die globale systolische Ejektionsfraktion nicht zwingend reduziert sein. Regionale Wandbewegungsstörungen mit Remodelling führen zu einem ausreichend starken „tethering“ der Mitralklappe und können bei erhaltener Pumpleistung zu einer schweren FMR führen [13]. Ein symmetrisches „tethering“ mit zentralem Regurgitationsjet ist meist mit einer substantiellen Verschlechterung der LV-Funktion und globalem Remodelling sowie ausgeprägter LV-Sphärizität vergesellschaftet.

Das asymmetrische „tethering“ mit einem meist posterior verlaufenden asymmetrischen Regurgitationsjet findet sich bei lokalisierten Umbauprozessen, welche den posterioren Papillarmuskel betreffen. Dabei sind beide Segel posterior, am ausgeprägtesten im P3-Segment, betroffen. Diese Form der FMR entspricht einer Carpentier-Typ-IIIb-Insuffizienz [14]. Eine Dilatation des Anulus entsteht bei ischämischer FMR erst später im Verlauf und ist dann meist asymmetrisch ausgeprägt und betrifft den hinteren Anulus [15].

■ Prognostische Auswirkung einer funktionellen Mitralklappeninsuffizienz

Eine FMR steht sowohl mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate als auch mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz in Zusammenhang [4].

Wie Grigoni et al. berichteten, wurde bei 303 Patienten mit transmuralen Myokardinfarkt in 64 % der Fälle eine ischämische FMR diagnostiziert. Diese stellte nach einem 5-Jahres-Follow-up einen unabhängigen Prädiktor für die Langzeit-Sterblichkeit der Patienten (relatives Risiko von 1,88 [95%-CI: 1,23–2,86], $p = 0,003$) dar [16]. Patienten mit einer EROA („effective regurgitant orifice area“) von $> 0,20 \text{ cm}^2$ oder einem Regurgitationsvolumen von $> 30 \text{ ml}$ hatten eine doppelt so hohe Sterblichkeit verglichen mit Patienten ohne funktioneller MI. Dass dieses Outcome vergleichbar ist mit einer $\text{ERO} \geq 0,40 \text{ cm}^2$ bei degenerativer Mitralklappeninsuffizienz, verdeutlicht den großen prognostischen Einfluss bereits einer milden funktionellen MI nach Myokardinfarkt.

Die funktionelle MI nach einem Myokardinfarkt geht oft ohne hörbares Herzgeräusch einher und ist daher sehr oft klinisch schwer zu diagnostizieren [17]. In einer Studie von Bursi et al. trat innerhalb der ersten 30 Tage nach einem Myokardinfarkt in 50 % der Patienten eine mittelgradige bis schwere funktionelle MI auf, ein Drittel der Patienten hatten dabei kein hörbares Herzgeräusch [18].

Ähnlich verhält es sich bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Eine Studie der Duke Cardiovascular Datenbank zeigt, dass bei > 2000 Patienten mit einer Linksventrikelfunktion von $< 40 \%$ eine moderate bis schwere funktionelle MI in knapp 30 % der Patienten diagnostiziert wurde und diese ebenso einen unabhängigen Risikofaktor für die Gesamtsterblichkeit darstellte (HR: 1,23 [95%-CI: 1,13–1,34]) [19].

In einer weiteren Studie von Bursi et al. aus dem Jahre 2010 an 469 Patienten mit Herzinsuffizienz war eine geringgradige bis schwere funktionelle MI bei knapp 95 % der Patienten vorhanden. Jeder sechste Patient wies eine schwere funktionelle MI auf, beinahe die Hälfte der Patienten zumindest eine moderate MI. Es konnte gezeigt werden, dass die funktionelle MI einen unabhängigen Risikofaktor (Tod und Indikation zur Herztransplantation) bei Patienten mit weniger schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen I und II) und einem niedrigeren Risikoprofil darstellte. Patienten mit einer moderaten funktionellen MI hatten nach 5 Jahren ein um 50 % erhöhtes Risiko zu versterben oder sich einer Herztransplantation unterziehen zu müssen, verglichen mit Patienten ohne oder mit nur geringgradiger MI; mit einer schweren MI hatte sich das Risiko verdreifacht (HR 3,59 [95%-CI: 2,33–5,54] $p < 0,0001$). Bei Patienten mit bereits deutlich umgebautem linken Ventrikel, bei Vorhandensein einer rechtsventrikulären Dysfunktion sowie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit eines engmaschigen Screenings von Patienten mit Herzinsuffizienz, da die funktionelle MI eine wichtige Rolle in der Frühphase dieser Erkrankung zu spielen scheint. Ob bereits eine weniger schwere funktionelle MI bei leichter ausgeprägter Herzinsuffizienz mittels perkutaner Mitralanuloplastie bzw. operativer Mitralklappenanuloplastie behandelt werden sollte, gilt es noch in größeren klinischen Studien zu untersuchen [20].

Eine Studie der Mayo Clinic zeigte, dass bei 1256 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie in 24 % eine schwere funktionelle MI (definiert als $\text{EROA} > 0,2 \text{ cm}^2$, ein Regurgitationsvolumen von $> 30 \text{ ml}$ oder einer *Vena-contracta*-Breite von $< 0,4 \text{ cm}$) vorlag und diese nach einem Follow-up von 2,5 Jahren ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität und Hospitalisierung darstellte (HR 1,5 [CI: 1,2–1,9]) – unabhängig von der Linksventrikelfunktion [21].

■ Diagnose und Beurteilung einer FMR

Das diagnostische Mittel, um eine Mitralklappeninsuffizienz zu diagnostizieren und zu graduieren, ist die Echokardiographie. Die Mitralklappe war die erste Struktur, welche mittels Echokardiographie identifiziert wurde [22]. Dabei spielen die transthorakale und die transösophageale Echokardiographie komplementäre Rollen. Mittels transösophagealer Echokardio-

graphie (TEE) lässt sich in den meisten Fällen am genauesten die Genese der Mitralklappeninsuffizienz feststellen (ob primär oder sekundär, funktionell). Eine gemischte Ätiologie ist oft nicht ungewöhnlich (z. B. FMR mit verdicktem Segel oder mit Mitraling-Verkalkung). Mittels der im TEE erhobenen Befunde (z. B. der Länge der Segel, das Ausmaß des posterolateralen Winkels, welcher das „tethering“ des posterioren Segels kennzeichnet, oder der Größe der Koaptationszone) wird entschieden, welche Mitralklappe für die verschiedenen interventionellen Optionen in Frage kommt. Da eine reduzierte Füllung des linken Ventrikels zu einer verminderten Regurgitation führen kann, sollte die Schweregradbestimmung der funktionellen MI beim wachen Patienten von transthorakal bestimmt werden, um vasodilatierende Mechanismen wie Sedierung und Hypovolämie zu vermeiden [4].

Der echokardiographisch bestimmte Schweregrad einer funktionellen MI umfasst sowohl quantitative als auch qualitative Kriterien und klassifiziert die MI in mild, moderat und schwer [23]. Qualitative Kriterien umfassen dabei die Klappenmorphologie sowie den Farbfluss und CW-Signale des Regurgita-

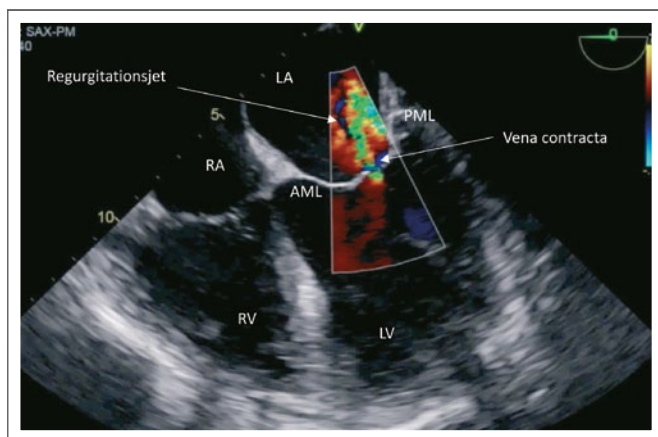


Abbildung 1: Transösophageale 2D-Echokardiographie, Vierkammerblick

LV = linker Ventrikel, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, RA = rechter Vorhof, AML = vorderes Mitralklappen-segel, PML = hinteres Mitralklappen-segel.

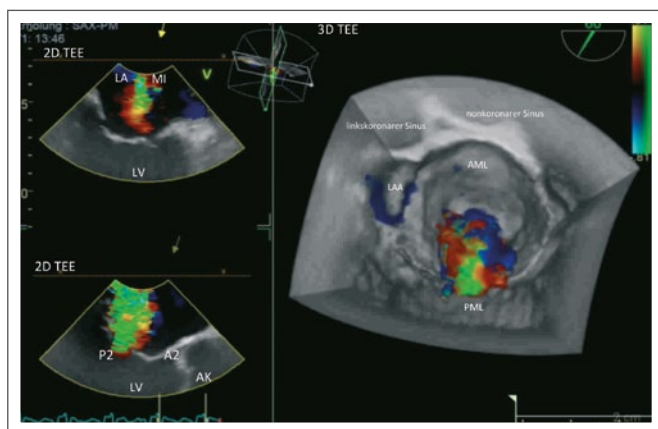


Abbildung 2: Links: transösophageale 2D-Echokardiographie einer funktionellen Mitralinsuffizienz (MI) in 2 perpendicularen Ebenen; rechts: transösophageale 3D-Echokardiographie im sogenannten „chirurgischen Blick“
LV = linker Ventrikel, LA = linker Vorhof, A2/A3 = A2/A3-Segment des vorderen Mitralklappen-segels, P2/P3 = P2/P3-Segment des hinteren Mitralklappen-segels, AK = Aortenklappe, LAA = linker Vorhof, AML = vorderes Mitralklappen-segel.

tionsjets. Semiquantitative Einblicke bietet der Blutfluss in der Pulmonalvene sowie das Muster des Mitralklappeneinstroms. Quantitative Kriterien umfassen schließlich die Messungen der EROA sowie des Regurgitationsvolumens und der Regurgitationsfraktion. Ein vergrößerter linker Vorhof und linker Ventrikel sowie ein erhöhter pulmonal arterieller Druck fließen in die Beurteilung des Schweregrades einer funktionellen MI mit ein.

Die Quantifizierung der FMR in der konventionellen 2D-Echokardiographie beruht auf Messungen des Regurgitationsjets an der *Vena contracta* oder der proximalen Konvergenzzone, in der Annahme, die Öffnungsfläche ist annähernd zirkulär. Allerdings kann der Schweregrad dadurch oftmals unterschätzt werden, da die Öffnungsfläche gerade im Falle einer funktionellen MI oftmals eine elliptische Form annimmt [10]. Mittels 3D-Echokardiographie umgeht man dieses Problem, in dem die *Vena contracta* direkt planimetriert werden kann, unabhängig von der Form der Öffnungsfläche oder der Anzahl der vorhandenen Jets [24].

Umgekehrt tendiert der Farbdoppler in der 2D- und 3D-Echokardiographie dazu, die Öffnungsfläche eher zu überschätzen, da es bei sehr hohen Flussgeschwindigkeiten des Regurgitationsjets zum Aliasing und zu Blooming-Artefakten kommen kann [25]. Ein einzelner Parameter reicht nicht aus, um den Schweregrad der funktionellen MI zu bestimmen, es sollten stets mehrere Parameter aus der 2D- und 3D-Echokardiographie herangezogen werden [25] (Abb. 1, Abb. 2).

Eine hochgradige funktionelle MI ist dann vorliegend, wenn die EROA $\geq 20 \text{ mm}^2$, das Regurgitationsvolumen $> 30 \text{ ml}$ und die Regurgitationsfraktion $\geq 50 \%$ beträgt [26]. Eine primäre Mitralklappeninsuffizienz wird erst bei einer EROA $\geq 40 \text{ mm}^2$ und einem Regurgitationsvolumen $> 60 \text{ ml}$ als hochgradig eingestuft. Diese diskrepante Beurteilung beruht darauf, dass eine funktionelle MI bereits bei einem quantitativ geringeren Regurgitationsvolumen denselben, wenn nicht einen größeren Effekt auf die Sterblichkeit hat als eine primäre Mitralklappeninsuffizienz mit gleichen Parametern [25].

Die Durchführung einer Stressechokardiographie ist angesichts der provozierten Tachykardie und Tachypnoe des Patienten technisch sehr herausfordernd [27]. Kann das Ausmaß der vorliegenden funktionellen MI die Symptome nicht erklären, so können mithilfe der Stressechokardiographie jene Patienten mit einem erhöhten Risiko für Tod und Hospitalisierung identifiziert werden [28].

■ Konservative Therapie

Da die funktionelle MI stets Folge einer Erkrankung des linken Ventrikels ist, stellt die optimale medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz den ersten Schritt im Management dieser Patienten dar [29]. Die Evidenz für die Anwendung von ACE-Hemmern, Betablockern und Mineralokortikoidantagonisten stammt aus mehreren großen randomisierten Studien. Deren positiver Einfluss auf Pumpleistung, Symptome und Überleben sind hinlänglich bekannt [26]. Allerdings bleiben Sterblichkeit und Gesamtmortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und funktioneller MI hoch. Agricola et al. zeigten in einer Studie bei 404 Patienten mit funktioneller MI unter optimaler medi-

kamentöser Therapie eine 4-Jahres-Gesamtsterblichkeitsrate von 43 % bzw. 45 % bei Patienten mit moderater bzw. schwerer MI, verglichen mit nur 6 % Sterblichkeit für Patienten mit geringgradiger MI ($p = 0,003$) [30].

Ergebnisse aus kleineren Studien weisen darauf hin, dass ACE-Hemmer und Betablocker nicht nur das Volumen des linken Ventrikels, sondern auch das Ausmaß der funktionellen MI reduzieren können. Es konnte u. a. gezeigt werden, dass sich bei Patienten mit einer EROA von $> 5 \text{ cm}^2$ diese sich unter Captopril-Therapie (50 mg und 100 mg vs. Placebo) um mindestens $3,1 \text{ cm}^2$ verkleinerte (unter der höheren Dosierung um $5,3 \text{ cm}^2$, $p < 0,001$) und das Schlagvolumen deutlich zunahm [31].

In einer kleinen randomisierten Studie von Loewes et al. wiesen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie unter Betablockertherapie mit Carvedilol verglichen zur Placebogruppe eine signifikante Reduktion der funktionellen MI (gemessen am Verhältnis Regurgitationsjet/Vorhofgröße) auf ($p = 0,04$) [32].

■ CRT

Die Anwendung einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) richtet sich nach den dafür gültigen Richtlinien [29].

Bei Patienten mit milder bis moderater Mitralklappeninsuffizienz konnte gezeigt werden, dass sich die EROA unter Resynchronisationstherapie, verglichen mit Patienten unter optimaler medikamentöser Therapie allein, signifikant verkleinerte [33].

In der Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation-Studie (MIRACLE) bewirkten CRT-Systeme im Vergleich zu Patienten ohne Resynchronisationstherapie nach 6-monatiger Therapie neben einer signifikanten Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Diameters eine signifikante Verkleinerung der Fläche des Insuffizienzjets der Mitralklappe ($-2,7 \text{ cm}^2$ vs. $-0,5 \text{ cm}^2$, $p < 0,001$) [34].

Beim Vorliegen einer moderaten bis schweren funktionellen MI konnten van Bommel et al. zeigen, dass es nach 8-monatiger Resynchronisationstherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Mitralklappeninsuffizienz um mindestens einen Grad kam (am Beispiel der EROA: $0,51 \pm 0,16 \text{ cm}^2$ vs. $0,43 \pm 0,18 \text{ cm}^2$; $p < 0,001$ unter Resynchronisationstherapie) [35].

Erwähnenswert ist, dass bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie signifikant häufiger keinerlei Verbesserung der funktionellen MI in Erscheinung trat und die Verbesserung der MI unter CRT ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben darstellte (HR 0,35 [95%-CI: 0,13–0,94]). Eine mögliche Ursache für das Nicht-Ansprechen der CRT bei Patienten mit ischämischer Mitralklappeninsuffizienz liegt in den Narbenregionen, welche nicht oder nur unzureichend stimuliert werden können [36].

Der Nutzen einer Resynchronisationstherapie verschwindet jedoch sehr rasch nach Beendigung der Therapie. Wie Brandt et al. berichteten, fanden sich 72 h nach elektiver, vorübergehender Beendigung der CRT (nach einer durchschnittlichen

Therapiedauer von > 400 Tagen) signifikante Anstiege in EORA (4,8 auf $9,1 \text{ mm}^2$), im Regurgitationsvolumen (7,8 auf 16 ml) und in der Regurgitationsfraktion (13,8 auf $27,7 \%$) wieder [37].

■ Operative Behandlung der funktionellen Mitralsuffizienz

Es wurden zahlreiche retrospektive Analysen zur operativen Behandlung der funktionellen Mitralsuffizienz publiziert. Meta-Analysen zeigen generell einen Vorteil der Mitralkonstruktion gegenüber dem Mitralklappenersatz hinsichtlich 30-Tages-Mortalität [38]. Dies ist wahrscheinlich durch die schnelle und relativ einfache Mitralinganuloplastie zu erklären, welche in den Studien häufig isoliert angewendet wurde. In Meta-Analysen fand sich jedoch auch schon ein häufigeres Auftreten einer (Rezidiv-) Mitralsuffizienz nach Klappenrekonstruktion im Vergleich zum Klappenersatz [39].

Retrospektive Studien haben allerdings gerade auf dem Gebiet der operativen Behandlung deutliche Limitierungen: Es beginnt bereits mit der Definition der hochgradigen Mitralsuffizienz im Echo. Hier haben sich mehrere Parameter als geeignet für eine integrative Beurteilung der Mitralsuffizienz herausgestellt. Weiters sind die verwendeten operativen Techniken sehr unterschiedlich: Wurde ein kompletter Ring (rigid, semirigid) oder ein inkomplettes Band verwendet? Wurde die Ringanuloplastie „undersized“ und wenn ja, wie viel? Gab es begleitende Maßnahmen wie die Durchtrennung sekundärer Chordae, eine Papillarmuskelrelokation [40], eine Papillarmuskelapproximation [41], eine Patchaugmentation des vorderen Mitralsegels oder einen Edge-to-edge-Repair (nach Alfieri)? Wurde die Operation über Thorakotomie oder Sternotomie durchgeführt? Wurde der Mitralklappenersatz chordaerhaltend durchgeführt? Weiters gibt es einen intraoperativen Selektionsbias für die Rekonstruktion, wie die Klappenmorphologie, das Vorhandensein von Sklerose und ähnlichem, ebenso ist es wichtig, ob eine „Intention to treat“-Analyse durchgeführt wurde. Anderenfalls sind konvertierte Patienten nach misslungenem Rekonstruktionsversuch mit u. U. schlechterem OP-Ergebnis nach langer Operationsdauer alle in der Klappenersatzgruppe. Diese Faktoren sind bei der Beurteilung von Studien zu berücksichtigen.

Es gibt sowohl auf dem Gebiet der operativen als auch der kathetergestützten Therapie der funktionellen Mitralsuffizienz zahlreiche Entwicklungen. Die meistverbreitete operative Therapie ist die Mitralinganuloplastie. Hierbei wird ein stoffüberzogener Ring mit nicht-resorbierbaren Nähten am Mitralling fixiert und dieser dadurch gerafft und stabilisiert. In der Regel wird der Ring in der Größenwahl kleiner gewählt als man es sonst (gemessen zum vorderen Mitralsegel) machen würde (sog. „undersizing“). Diese Operation ist langjährig bewährt und kann sehr rasch durchgeführt werden. Man spricht daher auch vom „Ring and Run“-Konzept. Ein potenzieller Nachteil des unterbemessenen Ringes, der bei dieser Operationstechnik verwendet wird, ist die Entwicklung einer funktionellen Mitralklappenstenose. Fino et al. untersuchten 70 Patienten, je 35 mit Ringanuloplastie und Mitralklappenersatz. Alle Patienten hatten eine ischämische Mitralsuffizienz und eine koronare Revaskularisierung. Die Autoren fanden einen signifikant höheren pulmonalarteriellen Druckanstieg nach Ringanulo-

plastie verglichen mit dem Mitralklappenersatz. Der relative Anstieg des systolischen PAP betrug 33 ± 10 mmHg vs. 20 ± 12 mmHg ($p < 0,001$). Weiters fand sich in dieser Studie eine größere Mitralöffnungsreserve nach Mitralklappenersatz im Vergleich zur „undersized“-Ringanuloplastie [42].

Es wurden in den vergangenen Jahren auch einige Operationstechniken im subvalvulären Bereich, wie beispielsweise die Papillarmuskelapproximation, entwickelt, welche zu einer vermehrten Stabilisierung des Rekonstruktionsergebnisses beitragen.

■ Hochgradige funktionelle Mitralinsuffizienz bei schwerem Aortenklappenvitium und hochgradiger ischämischer Mitralinsuffizienz

Für Patienten, die einer koronaren Bypassoperation (CABG) oder Aortenklappenoperation unterzogen werden, besteht eine Klasse-IIa-Indikation zur Mitbehandlung einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. Im Update 2017 der AHA-Guidelines kam neu hinzu, dass der chordaerhaltende Mitralklappenersatz hierfür alternativ zur Klappenrekonstruktion erwogen werden kann [43].

Die Begründung liegt in einer prospektiv randomisierten Studie an 251 Patienten mit ischämischer funktioneller Mitralinsuffizienz. Es wurde entweder zur Mitralkonstruktion mit „undersized“-Ringanuloplastie oder zum chordaerhaltenden Mitralklappenersatz randomisiert. Circa $\frac{3}{4}$ der Patienten hatten eine begleitende CABG-Operation, bei $\frac{1}{5}$ bestand ein Z. n. CABG und bei $\frac{1}{5}$ bestand ein Z. n. PCI. Die Studie fand keine signifikante Differenz im „left ventricular endsystolic volume index“ (LVESVI) mit $-6,6$ ml/m² nach Mitralkonstruktion und $-6,8$ ml/m² nach Mitralklappenersatz nach 12 Monaten. Weiters fand sich kein signifikanter Unterschied in den postoperativen NYHA-Klassen zwischen den Gruppen nach 6 und 12 Monaten. Es zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität (QOL) im SF-12, Minnesota living with Heart failure-Questionnaire und im EQ 5D. Es zeigte sich jedoch eine signifikant höhere Mitralinsuffizienz ($\geq$ Grad II) nach 12 Monaten in der Mitralkonstruktionsgruppe (32,6 %) als in der Mitralklappenersatzgruppe (2,3 %, $p < 0,001$) [44].

Im 2-Jahres-Follow-up dieser Studie zeigte sich noch eine weitere Zunahme der Re-Mitralinsuffizienz mit 58,8 % nach Rekonstruktion vs. 3,8 % nach Klappenersatz. Es zeigte sich kein Unterschied im Überleben nach 2 Jahren. Die kardiovaskuläre stationäre Wiederaufnahme war jedoch nach Klappenrekonstruktion deutlich höher mit 48,3/100 py im Vergleich zu 32,2/100 py nach Klappenersatz ($p = 0,01$) [45].

Kron et al. führten eine Subanalyse des Mitralklappenrekonstruktionsarms dieser Studie durch. Sie fanden eine basale Dyskinesie bei 45 % aller Patienten. 62,1 % der Patienten mit Re-Mitralinsuffizienz $\geq$ Grad 2 hatten eine basale Dyskinesie im Gegensatz zu 20,5 % der Patienten ohne Re-Mitralinsuffizienz ($p < 0,001$). Dieses echokardiographische Merkmal war auch das einzige mit statistischer Signifikanz hinsichtlich Wiederauftretens einer MI [46].

■ Mittel- bis höhergradige funktionelle Mitralinsuffizienz bei koronarer Bypassoperation

Die Behandlung der mittel- bis höhergradigen Mitralinsuffizienz (Grad 2+) im Rahmen der CABG-Operation wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Es gab eine rezente prospektiv randomisierte Studie mit 301 Patienten, die die isolierte CABG-Operation mit der CABG plus Mitralklappenrekonstruktion mittels Ringanuloplastie verglich [47]. Nach 2 Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Sterblichkeit mit 10,6 % Mortalität in der isolierten CABG-Gruppe und 10 % in der CABG-plus-Mitralringanuloplastie-Gruppe. Es fand sich als Vorteil in der CABG-plus-Mitralring-Gruppe eine geringere Rate an hochgradiger Mitralinsuffizienz als in der isolierten CABG-Gruppe (11,4 % vs. 3,5 %; $p = 0,02$). Ein Nachteil der kombinierten Operation ist jedoch eine signifikant höhere Aortenklemmzeit und Bypasszeit sowie eine höhere Rate neurologischer Ereignisse im 2-Jahres-Zeitraum (5,5 % vs. 1,7 %; $p = 0,02$). Die neurologischen Ereignisse sind vorwiegend perioperativ eingetreten. Daher ist der zusätzliche Eingriff an der Mitralklappe im Rahmen der CABG-Operation bei Mitralinsuffizienz Grad 2+ individuell zu stellen und die Vor- und Nachteile abzuwägen. Es besteht in den aktuellen AHA-Guidelines eine Klasse-IIb-Indikation für den Mitraleingriff in dieser Situation.

■ Hochgradige funktionelle Mitralinsuffizienz bei Kardiomyopathie

Wenn die funktionelle Mitralinsuffizienz im Rahmen einer Kardiomyopathie mit höhergradig eingeschränkter Linksventrikelfunktion auftritt, liegt generell eine deutlich reduzierte Lebenserwartung vor. Wu et al. haben dies bereits in einer Studie aus dem Jahr 2005 gezeigt [48]. Dieselben Autoren fanden auch keinen Unterschied im eventfreien Überleben zwischen Patienten mit operativer Behandlung durch Mitralringanuloplastie vs. konservativer Therapie. Es kam seither sicher zu Verbesserungen der konservativen Herzinsuffizienztherapie und operativen Techniken. Es ist jedoch auch in den ganz aktuellen AHA-Guidelines 2017 die operative Behandlung ab NYHA-Stadium III nach voller Ausschöpfung der guidelinekonformen Herzinsuffizienztherapie nur eine Klasse-IIb-Indikation [43].

■ Vergleich Mitraclip™ vs. Operation

Die EVEREST-Studie hat die Behandlung der hochgradigen Mitralinsuffizienz durch eine Operation mit der perkutanen Applikation eines Mitraclip™ (Abbott Inc.) verglichen. Bei der Mitraclip™-Applikation wird das vordere Mitralsegel mit dem hinteren Mitralsegel zusammengeheftet. Der Vorteil der Mitraclip™-Technik ist der interventionelle Zugang sowie das Vermeiden der Herz-Lungen-Maschine. Der Nachteil dieser Technik liegt in einer prinzipiell unvollständigen Reparaturtechnik. Es erfolgt nämlich insbesondere keine Korrektur und Stabilisierung eines dilatierten Mitralringes. Weiters besteht beim Zusammenheften der Mitralsegel die Gefahr der Ausbildung einer Stenosekomponente. Bei der operativen Mitralkonstruktion werden in der Regel anatomische Korrekturen vorgenommen, beispielsweise durch das Implantieren künstli-

cher Sehnenfäden zur Korrektur eines Prolaps oder eines „flail leaflet“. Bei chirurgischen Hochrisikopatienten hat jedoch die Mitraclip™-Therapie einen hohen Stellenwert.

Feldman et al. haben in ihrer Studie (EVEREST) 279 Patienten Mitraclip™- vs. chirurgischer Therapie im Verhältnis 2:1 randomisiert. Es war jedoch ein gemischtes Kollektiv mit 27 % funktioneller Mitralsuffizienz, die restlichen Patienten wiesen eine degenerative Mitralsuffizienz auf. Der Vorteil der Mitraclip™-Gruppe lag in einer niedrigeren Rate an negativen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen nach dem Eingriff. Dies war jedoch vorwiegend durch den Faktor „Gabe von Blutkonserven“ bedingt [49].

Der Vorteil der chirurgischen Behandlung zeigte sich in den 5-Jahres-Ergebnissen der EVEREST-Studie: Es fanden sich deutlich weniger Rest- bzw. Re-Mitralsuffizienzen. So fanden sich in der Mitraclip™-Gruppe 19 % hochgradige Mitralsuffizienzen verglichen mit 3 % in der chirurgischen Gruppe. Die 5-Jahres-Überlebenskurven unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Die Subgruppenanalyse zeigte hinsichtlich Freiheit von Reoperation, Tod oder Mitralsuffizienz Grad 3 oder Grad 4 einen Vorteil der Mitraclip™-Gruppe bei funktioneller Mitralsuffizienz und einen Vorteil der chirurgischen Behandlung bei Vorliegen einer degenerativen Mitralsuffizienz [50].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt bezüglich der Erstellung dieses Artikels.

■ Danksagung

Die Echokardiographiebilder wurden freundlicherweise von Dr. M. Hackl, Klinikum Klagenfurt, zur Verfügung gestellt.

Literatur:

- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–56.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005–11.
- de Marchena E, Badiye A, Robalino G, et al. Respective prevalence of the different Carpentier classes of mitral regurgitation: a stepping stone for future therapeutic research and development. *J Card Surg* 2011; 26: 385–92.
- Asgar AW, Mack MJ, Stone GW. Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1231–48.
- Carpentier A. Cardiac valve surgery – the „French Correction“. *J Thor Cardiovasc Surg* 1983; 86: 323–37.
- Olsen L, Subramanian R, Ackermann D, et al. Surgical pathology of the mitral valve: a study of 712 cases spanning 21 years. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 22–34.
- Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 373: 1382–894.
- Dal-Bianco JP, Levine RA. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography. *Cardiol Clin* 2013; 31: 151–64.
- Carpentier A. Cardiac valve surgery – the „French correction“. *J Thor Cardiovasc Surg* 1983; 86: 323–37.
- Ray S. The echocardiographic assessment of functional mitral regurgitation. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: i11–7.
- Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling: occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation* 2008; 118: 845–52.
- Nagasaki M, Nishimura S, Ohtaki E, et al. The echocardiographic determinants of functional mitral regurgitation differ in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2006; 108: 171–6.
- Kumanohoso T, Otsuji Y, Yoshifuku S, et al. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients with prior myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 135–43.
- Agricola E, Oppizzi M, Maisano F, et al. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern. *Eur J Echocardiogr* 2004; 5: 326–34.
- Daimon M, Saracino G, Gillinov AM, et al. Local dysfunction and asymmetrical deformation of mitral annular geometry in ischemic mitral regurgitation: a novel computerized 3D echocardiographic analysis. *Echocardiography* 2008; 25: 414–23.
- Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759–64.
- Desjardins VA, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Intensity of murmurs correlates with severity of valvular regurgitation. *Am J Med* 1996; 100: 149–56.
- Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation. *Circulation* 2005; 25: 111: 295–301.
- Trichon BH, O'Connor CM. Secondary mitral and tricuspid regurgitation accompanying left ventricular systolic dysfunction: is it important, and how is it treated? *Am Heart J* 2002; 144: 373.
- Bursi F, Barbieri A, Grigioni F, Reggiani L, Zanasi V, et al. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 382–8.
- Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and nonischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011; 97: 1675–80.
- Edler I. Ultrasound cardiogram in mitral valve disease. *Acta Chir Scand* 1956; 111: 230.
- Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 307–32.
- Thavendiranathan P, Liu S, Datta S, et al. Quantification of chronic functional mitral regurgitation by automated 3-dimensional peak and integrated proximal isovelocity surface area and stroke volume techniques using real-time 3-dimensional volume color Doppler echocardiography: in vitro and clinical validation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 125–33.
- Grayburn PA, Carabello B, Hung J, et al. Defining „severe“ secondary mitral regurgitation: emphasizing an integrated approach. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2792–801.
- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451–96.
- Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, et al. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1713–7.
- Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, et al. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2251–60.
- 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.
- Agricola E, Ielasi A, Oppizzi M, et al. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 581–7.
- Seneviratne B, Moore GA, West PD. Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial. *Br Heart J* 1994; 72: 63.
- Loewes B, Gill E, Abraham WT, et al. Effects of carvedilol on left ventricular mass, chamber geometry, and mitral regurgitation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1201–5.
- Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539–49.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845.
- van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation* 2011; 124: 912.
- Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113: 969.
- Brandt RR, Reiner C, Arnold R, et al. Contractile response and mitral regurgitation after temporary interruption of long-term cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2006; 27: 187.
- MacHaalany J, Sénéchal M, O'Connor K, Abdelaal E, Plourde G, et al. Early and late mortality after repair or replacement in mitral valve prolapse and functional ischemic mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol* 2014; 173: 499–505.
- Dayan V, Soca G, Cura L, Mestres CA. Similar survival after mitral valve replacement or repair for ischemic mitral regurgitation: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 758–65.
- Kron IL, Green GR, Cope JT. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 600–1.
- Hvass U, Joudinaud T. The papillary muscle sling for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 418–23.
- Fino C, Iacovoni A, Ferrero P, Senni M, Merlo M, et al. Restrictive mitral valve annuloplasty versus mitral valve replacement for functional ischemic mitral regurgitation: an exercise echocardiographic study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 447–53.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252–89.
- Acker MA, Parides MK, Perrault LP, Moskowitz AJ, Gelijns AC, et al. Mitral-valve repair versus replacement for severe ischemic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2014; 370: 23–32.

45. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2016; 374: 344–53.

46. Kron IL, Hung J, Overbey JR, Bouchard D, Gelijns AC, et al. Predicting recurrent mitral regurgitation after mitral valve re-

pair for severe ischemic mitral regurgitation. J Thorac Cardiovasc Surg 2015; 149: 752–61.

47. Michler RE, Smith PK, Parides MK, Ailawadi G, Thourani V, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. N Engl J Med 2016; 374: 1932–41.

48. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 381–7.

49. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, et al. Percutaneous repair or

surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med 2011; 364: 1395–406.

50. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 2844–928.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Lecture Board:

Prim. Mag. Dr. Josef Aichinger, Linz
Univ.-Prof. Dr. Alfred Kocher, Wien

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Kardiologie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK



Aktuelles

E-Learning

DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- » Fortbildungen
- » Statistik

DFP-Konto

- » Übersicht
- » Kontodetails
- » Punkte buchen
- » Diplome

Die funktionelle Mitralsuffizienz

AUTOR
ao. Univ.-Prof. Dr.
Thomas Schachner

1) Auf wie hoch wird die Prävalenz der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz in der Gesamtbevölkerung geschätzt?

- a) 0,1–0,2 % b) 1–2 % c) 4–5 % d) 7–8 %

2) Die beiden zentralen Pathomechanismen der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz sind:

- a) Abflachung des Mitralklappenannulus und verminderte Beweglichkeit der beiden Segel.
b) Tethering und Tenting der Mitralklappen Segel.
c) Abflachung des Mitralklappenannulus und endsystolische Dilatation des linken Ventrikels.
d) Die sattelförmige Struktur des Mitralklappenannulus sowie eine fehlerhafte Koaptation der beiden Segel.

3) Eine funktionelle Mitralklappeninsuffizienz ist meist vom Typ Carpentier:

- a) I b) II c) IIIa d) IIIb

4) Welche Operationstechniken sind approbat für die Behandlung der funktionellen Mitralsuffizienz?

- a) Biologischer Mitralklappenersatz
b) Quadranguläre Resektion des hinteren Mitralsegels
c) Mitralinganuloplastie
d) a+c
e) a+b+c

5) Welche Aussage zur operativen Behandlung der funktionellen Mitralsuffizienz ist falsch?

- a) Das Wiederauftreten einer Mitralsuffizienz ist ein wichtiges Problem nach Klappenrekonstruktion
b) Wenn im Rahmen der koronaren Bypassoperation bei MI-Grad 2–3 eine Mitralinganuloplastie durchgeführt wird, erhöht dies das perioperative Risiko und reduziert das Wiederauftreten von höhergradiger Mitralsuffizienz.
c) Der wichtigste Nachteil des biologischen Mitralklappenersatzes ist die dadurch notwendige lebenslange Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten.
d) Die Mitralinganuloplastie kann mit Reparaturtechniken am subvalvulären Halteapparat kombiniert werden.

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen
- » E-Learning Angebot
- » ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

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. • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. • **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland. • **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig. • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10AE04. • **Stand der Information:** Februar 2018.

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 Perv/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: A10AE04. • **Stand der Information:** April 2018.

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 

Antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention: Österreichische Expertenempfehlung

P. M. Haller^{1,2}, T. Gremmel^{3,4}, J. Auer⁵, R. K. Binder⁶, G. Delle-Karth⁷, M. Frick⁸, M. Gwechenberger⁴, U. C. Hoppe⁹, H. Pürerfellner¹⁰, P. Siostrzonek¹¹, R. Zweiker¹², D. Scherr¹², M. Martinek¹⁰, T. Neunteufl¹³, R. Berger¹⁴, H. Alber¹⁵, M. Stühlinger¹⁶, H. Frank¹⁷, P. Lechleitner¹⁸, I. M. Lang⁴, A. Niessner⁴, K. Huber^{1,2,19}

Kurzfassung: Patienten mit Vorhofflimmern benötigen häufig aufgrund einer zeitgleich bestehenden koronaren Herzkrankheit (KHK), die mittels perkutaner Koronarintervention und Stentimplantation (PCI) behandelt wird, zusätzlich zur Antikoagulation eine Thrombozytenaggregationshemmende Therapie. Das hohe Blutungsrisiko einer Kombination aus Antikoagulation mit dualer plättchenhemmender Therapie hat zu Bestrebungen geführt, die Therapieintensität bei den betroffenen Patienten zu reduzieren.

Eine Möglichkeit hierfür bietet eine duale antithrombotische Therapie (DAT), bestehend aus einem oralen Antikoagulans (OAK) und der Gabe eines P2Y₁₂-Antagonisten, die anstelle einer sogenannten „triple“-antithrombotischen Therapie (TAT; bestehend üblicherweise aus Acetylsalicylsäure [ASS] plus Clopidogrel und einem OAK) bei bestimmten Patienten zum Einsatz kommen kann.

Drei große, randomisierte Studien zeigten, dass die DAT einer TAT bezüglich der Vermeidung von Blutungsereignissen überlegen ist. Gleichzeitig scheint das Risiko ischämischer

Ereignisse, wie Myokardinfarkt oder Stentthrombose, vergleichbar zu sein.

Dieser Übersichtsartikel fasst die bestehenden Literatur zusammen. Die darin enthaltenen Empfehlungen sollen eine Hilfestellung für die tägliche Praxis bieten und als Zusatz zu den aktuell gültigen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie dienen.

Schlüsselwörter: Vorhofflimmern, Koronare Herzkrankheit, PCI, duale antithrombotische Therapie, orale Antikoagulation

Abstract: Antithrombotic Therapy in Patients with Atrial Fibrillation after Percutaneous Coronary Intervention: Austrian Expert Recommendations. Patients with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention and placement of a stent for coronary artery disease are in need for anti-platelet therapy in addition to oral anticoagulation. Due to the high bleeding risk under the combination of these therapies efforts have been made to reduce the intensity of therapy in these patients.

The dual antithrombotic therapy (DAT) consisting of an oral anticoagulant and a P2Y₁₂ inhibitor represents one alternative to the commonly used triple antithrombotic therapy (TAT), which requires the intake of a vitamin K-antagonist (VKA) or a non-vitamin-K-antagonist oral anticoagulant (NOAC), a P2Y₁₂ inhibitor and acetylsalicylic acid. Recently, three large studies have been published showing superiority of DAT over TAT with respect to the occurrence of bleeding complications. At the same time, the risk of ischemic events, like myocardial infarction and stent thrombosis, seems to be comparable. This review summarizes the available evidence and aims at providing recommendations for daily clinical practice in addition to the current guidelines published by the European Society of Cardiology. *J Kardiologie* 2018; 25 (7-8): 194–202.

Key words: atrial fibrillation, coronary heart disease, PCI, dual antithrombotic therapy, oral anticoagulation

■ Einleitung

Ein wesentlicher Eckpfeiler in der Behandlung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) ist die Hemmung der Thrombozytenaggregation. Insbesondere nach perkutaner Koronarintervention (PCI) und Implantation eines Stents trägt

die Kombination von zwei Substanzen zur Hemmung der Thrombozytenfunktion, Acetylsalicylsäure (ASS) gemeinsam mit einem P2Y₁₂-Antagonisten (duale Antiplättchentherapie, DAPT) wesentlich zur Sekundärprophylaxe ischämischer Ereignisse bei. Dieser Vorteil ergibt sich vor allem aus einer Reduktion von atherothrombotischen Ereignissen, wie dem Myokardinfarkt oder der Stentthrombose (ST), aber auch durch eine Reduktion der Gesamtmortalität [1, 2].

Ein wesentlicher Nachteil der DAPT ist eine erhöhte Rate an Blutungskomplikationen. Diese steigt noch stärker an, wenn eine zusätzliche gerinnungshemmende Therapie verabreicht wird [3]. Letztere Situation betrifft insbesondere Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), die aufgrund eines erhöhten CHA₂DS₂-VASc-Scores (≥ 2) zusätzlich eine Indikation für eine orale Antikoagulation (OAK) erfüllen.

Die OAK ist eine effektive und weit etablierte Therapie zur Vermeidung von ischämischen Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Patienten mit VHF [4, 5]. Wenn ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall und keine Kontraindikation gegen eine OAK vorliegt, soll letztere etabliert werden. Hierfür stehen neben Vitamin-K-Antagonisten (VKA) vor allem die in den vergangenen Jahren umfassend getesteten Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) zur Verfügung [5].

Eingelangt am 19. Juni 2018; angenommen am 20. Juni 2018

Aus der ¹3. Medizinische Abteilung, Kardiologie und Intensivmedizin, Wilhelminenspital, Wien; dem ²Ludwig-Boltzmann-Cluster für Kardiovaskuläre Forschung, Wien; der ³Abteilung für Innere Medizin, Kardiologie und Nephrologie, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt; der ⁴Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien; der ⁵Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Krankenhaus St. Josef Braunau; der ⁶Abteilung für Innere Medizin II, Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels – Grieskirchen; der ⁷4. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel; der ⁸Abteilung für Innere Medizin I mit Kardiologie, Angiologie, Endokrinologie, Diabetologie und Intensivmedizin, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch; der ⁹Universitätsklinik für Innere Medizin II, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg; der ¹⁰Abteilung für Innere Medizin 2 mit Kardiologie, Angiologie und Internistischer Intensivmedizin, Ordensklinikum Linz, Elisabethinen; der ¹¹Interne II-Kardiologie, KH der Barmherzigen Schwestern, Ordensklinikum Linz; der ¹²Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz; der ¹³Klinischen Abteilung für Innere Medizin 1, Universitätsklinikum Krems, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften; der ¹⁴Abteilung für Innere Medizin I – Kardiologie und Nephrologie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Eisenstadt; der ¹⁵Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Klinikum Klagenfurt; der ¹⁶Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Innsbruck; dem ¹⁷Universitätsklinikum für Innere Medizin, Tulln Karl-Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften; der ¹⁸Abteilung für Innere Medizin, A. ö. Bezirkskrankenhaus Lienz und der ¹⁹Sigmund-Freud-Universität, Fakultät für Medizin, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Paul M. Haller, 3. Medizinische Abteilung, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital Wien, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: paul.m.haller@gmail.com

Patienten mit VHF und PCI gehören bereits jetzt zum klinischen Alltag, mit einer weiter steigenden Häufigkeit. Jüngste Untersuchungen zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit, ab dem 55. Lebensjahr im Verlauf des restlichen Lebens VHF zu entwickeln, bei ca. 37 % liegt [6]. Bei jedem fünften Patienten mit VHF muss aufgrund einer klinischen Indikation eine Koronarintervention durchgeführt werden [7, 8]. Zusätzlich haben Patienten, welche sich mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) präsentieren und in der Mehrheit der Fälle mittels PCI und Stentimplantation behandelt werden, ein erhöhtes Risiko, Arrhythmien zu entwickeln. Dies schließt VHF mit ein, weswegen zwischen 6 und 21 % aller Patienten mit einer Myokardinfarkt-Anamnese im weiteren Verlauf auch VHF entwickeln [9, 10].

■ Die Gratwanderung – Risiko für Blutung und Thromboembolie

Basierend auf der nachgewiesenen Effektivität beider Therapien in ihren jeweiligen Indikationen, zielten die bisherigen Leitlinien darauf ab, bei dieser speziellen Patientengruppe beide Therapieoptionen im Sinne einer „triple“-Therapie (TAT) zu kombinieren [2, 11, 12].

Die Grundidee der TAT basiert auf Untersuchungen, die nachgewiesen haben, dass beide Therapieoptionen nötig sind und sich nicht gegenseitig ersetzen können. Sowohl die DAPT als auch eine ASS-Monotherapie sind bei Patienten mit VHF der OAK signifikant in der Verhinderung ischämischer Schlaganfälle bei Patienten mit VHF unterlegen [4, 13, 14]. Ebenso konnte eine OAK nicht die DAPT bei der Verhinderung von Stentthrombosen ersetzen [15]. Letztere treten bei der neuesten Generation der Drug-eluting Stents (DES) im Vergleich zu jenen der Erstgeneration deutlich seltener auf und erlauben unter bestimmten Voraussetzungen allerdings eine verkürzte Therapiedauer [16, 17].

Durch die Notwendigkeit, beide Therapieformen zu kombinieren, ergibt sich für die TAT ein 2,2-fach erhöhtes Risiko, im Vergleich zu einer DAPT innerhalb der ersten 90 Tage eine fatale bzw. eine behandlungsbedürftige, nicht fatale Blutung zu erleiden [3], wodurch es auch zu einer erhöhten Mortalität kommt [18]. Bisher wurde zur Reduktion des Blutungsrisikos vor allem die Dauer der TAT reduziert. Diese richtete sich schließlich maßgeblich nach der klinischen Präsentation des Patienten und dem Vorliegen einer stabilen KHK oder eines ACS [19].

Blutungskomplikationen bei Patienten unter TAT treten bereits oft nach kurzer Dauer auf [3] und dürften einerseits auf die Intervention selbst und andererseits auf das *per se* erhöhte Blutungsrisiko dieser Patientengruppe zurückzuführen sein. Somit würde eine TAT zu einer Demaskierung der bisher subklinischen Blutungsneigung führen [8]. Damit kann eine Verkürzung der TAT diese häufigen frühen auftretenden Blutungsereignisse nicht verhindern.

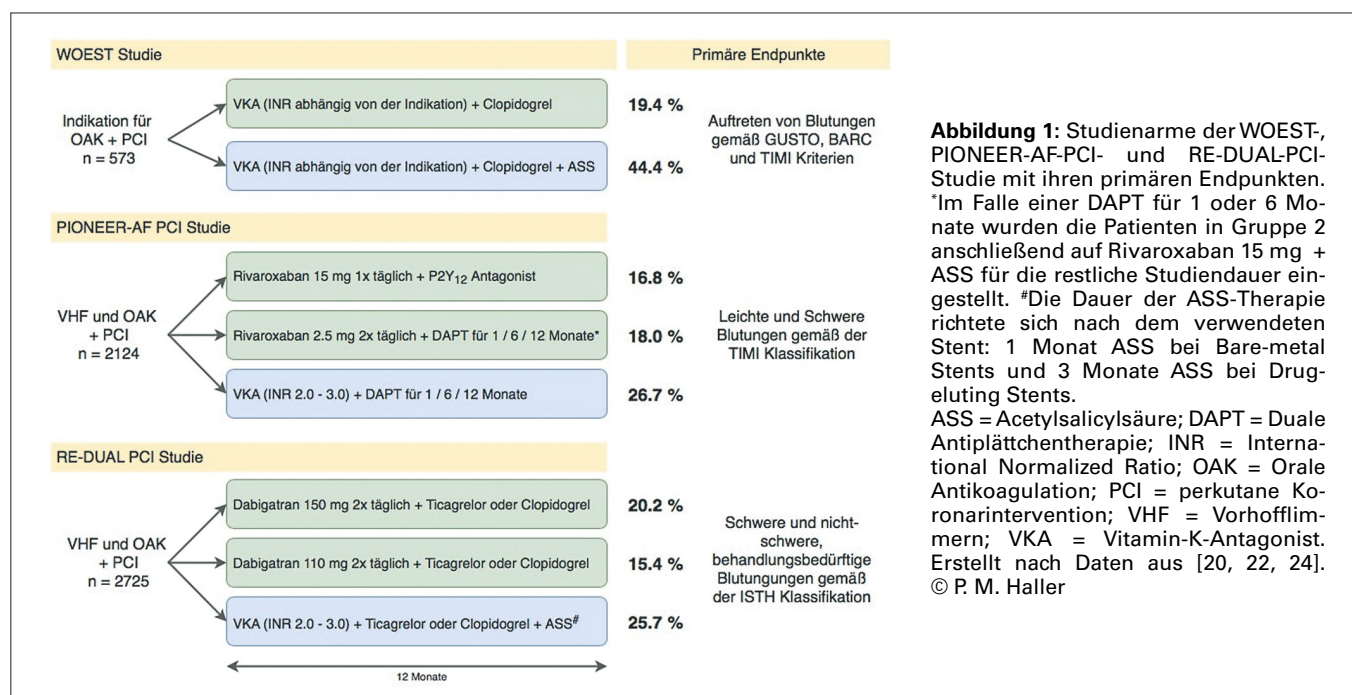
■ Früher Einsatz einer dualen antithrombotischen Therapie (DAT)

Eine alternative Strategie zur Verringerung von Blutungskomplikationen könnte neben der verkürzten Therapiedauer auch

eine Reduktion der verabreichten Medikamente sein. Das Konzept einer DAT basiert auf der Annahme, dass die Kombination eines P2Y₁₂-Antagonisten (mehrheitlich Clopidogrel) mit einer OAK nach PCI die Thrombozyten auch ohne ASS-Verabreichung ausreichend hemmt. In der WOEST-Studie („What Is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting“) wurde erstmals eine VKA-basierte DAT (VKA plus Clopidogrel) gegen eine VKA-basierte TAT verglichen. In der DAT-Gruppe war eine 64%ige relative Reduktion der Blutungsraten zu beobachten [20]. Allerdings war die Studie statistisch nicht dafür ausgelegt, eine valide Aussage in Bezug auf das Auftreten von ischämischen Endpunkten zu geben. Zudem wurden lediglich 27 % aller Patienten wegen eines ACS einer PCI unterzogen, es erfolgte keine Verblindung in Bezug auf die Gruppenzuteilung, es gab keine einheitliche Indikationsstellung für die OAK (nur in 69 % der Fälle war es VHF) und die Dauer der TAT mit bis zu 12 Monaten war nach neueren Erkenntnissen sehr lange. Dennoch bereitete die WOEST-Studie den Weg für weitere Analysen und Studien. Die Reduktion der Blutungskomplikationen im Rahmen einer DAT gegenüber einer TAT war auch noch vor Publikation der beiden bis dato größten Studien in einer Meta-Analyse gezeigt worden. In diesen zusammenfassenden Analysen gab es ebenso keinen Hinweis auf eine erhöhte Anzahl ischämischer Ereignisse [21].

In den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien entwickelt, die sich durch leichter berechenbare Gerinnungshemmung und damit reduziertem Blutungsrisiko auszeichnen. Zwei dieser Medikamente wurden nun auch auf ihre Sicherheit in Kombination mit DAT und TAT analysiert.

In der PIONEER-AF-PCI-Studie („Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention“) [22] wurden 2124 Patienten in 3 Studienarme randomisiert: 2 Arme mit dem direkten Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban und 1 Arm mit der konventionellen TAT (Abb. 1). Gruppe 1 erhielt 15 mg Rivaroxaban 1× tägl. in Kombination mit einem P2Y₁₂-Antagonisten für ein Jahr. Gruppe 2 erhielt eine TAT bestehend aus Rivaroxaban 2,5 mg 2× tägl. in Kombination mit einer DAPT für die Dauer von 1, 6 oder 12 Monaten, je nach Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos durch den behandelnden Kardiologen. In dieser Gruppe wurden im Fall einer DAPT von 1 oder 6 Monaten alle Patienten anschließend auf 15 mg Rivaroxaban 1× tägl. in Kombination mit ASS bis zum Studienende nach 12 Monaten eingestellt. Im Vergleich zur herkömmlichen Standarddosis von 20 mg Rivaroxaban stellt eine Dosis von 15 mg somit bereits eine Reduktion dar, wohingegen eine Dosis von 2,5 mg in Bezug auf die Vermeidung von Schlaganfällen davor nicht getestet wurde. Die 3. Gruppe bestand aus einer herkömmlichen TAT, die ebenfalls individuell für 1, 3 oder 6 Monate durchgeführt wurde und von einer Therapie bestehend aus OAK und ASS bis zum 12. Monat gefolgt war. Fast 50 % der Patienten erhielten eine 12-monatige TAT. Obwohl in der PIONEER-AF-PCI-Studie auch die potenteren P2Y₁₂-Antagonisten, Ticagrelor und Prasugrel, anstelle von Clopidogrel erlaubt waren, wurden diese nur bei 4 % der



Studienpopulation eingesetzt. Die PIONEER-AF-PCI-Studie ergab in der TAT-Gruppe signifikant mehr Blutungskomplikationen, beurteilt anhand der TIMI-Klassifikation, gegenüber den beiden Rivaroxaban-Armen (26,7 % verglichen mit 16,8 % und 18 % für Gruppe 1 und 2; jeweils $p < 0,001$) [22].

In der RE-DUAL-PCI-Studie („Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran versus Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention“) wurde Dabigatran (randomisiert zu 2 Dosierungen, 150 mg und 110 mg, jeweils 2x tägl.) in Kombination mit Clopidogrel oder Ticagrelor mit einer herkömmlichen, VKA-basierten TAT verglichen (Abb. 1). Während die beiden Dabigatran-Dosierungen plus dem P2Y₁₂-Inhibitor (88 % Clopidogrel, 12 % Ticagrelor) über die gesamte Studiendauer verabreicht wurden, wurde die TAT je nach Stentwahl für einen Monat (Bare-metal Stent, BMS) oder zu 3 Monaten (DES) gegeben. Auch in der RE-DUAL-PCI-Studie traten schwere bzw. klinisch-relevante Blutungsereignisse in den beiden DAT-Gruppen signifikant weniger oft auf als in der TAT-Gruppe [24].

Zusammenfassend spricht einiges für die Anwendung einer DAT zur Verringerung des Blutungsrisikos bei ausgewählten Patienten mit VHF nach PCI, wie auch eine zusammenfassende Analyse der erwähnten Studien zeigte [23]. Ein wesentlicher Punkt konnte durch diese Studien allerdings nur unzureichend beantwortet werden. Dieser betrifft das ischämische Risiko unter DAT: Obwohl weder in PIONEER-AF-PCI [22] noch in RE-DUAL-PCI vermehrt ischämische Ereignisse wie Myokardinfarkt, Schlaganfall oder ST aufgetreten sind, kann aufgrund der geringen Fallzahl und der damit verbundenen verminderten statistischen Power eine endgültige Aussage über die Beeinflussung solcher Ereignisse nicht verbindlich getroffen werden. Lediglich in der RE-DUAL-PCI-Studie konnte – allerdings nur bei der kombinierten Analyse beider Dabigatran-Gruppen – eine statistische Power von > 80 % für eine Nichtunterlegenheit der DAT gegenüber der TAT für ischämische Ereignisse nach-

gewiesen werden. Dieser sekundäre Endpunkt fasst folgende Ereignisse zusammen: Myokardinfarkt, Schlaganfall, systemische Embolie, Gesamtsterblichkeit, sowie eine ungeplante koronare Revaskularisation mittels PCI oder aortokoronarem Bypass. Im Behandlungsbereich mit der geringeren Dabigatran-Dosis (2x 110 mg pro Tag) kam es numerisch gesehen allerdings zu einer erhöhten Rate an Myokardinfarkten, insbesondere bei jenen Patienten, welche initial im Rahmen eines ACS eingeschlossen wurden, als auch zu numerisch vermehrten Raten an ST [24]. Daraus könnte man ableiten, dass im Zuge einer DAT mit Dabigatran prinzipiell die höhere Dosis (2x 150 mg pro Tag) verwendet werden und nur dann die niedrigere Dosis gegeben werden sollte, wenn die entsprechenden Dosisreduktionskriterien für Dabigatran erfüllt sind (siehe unten). Dies gilt allerdings nur für die Phase der DAT, während wir keine Daten für eine TAT mit einem NOAK haben.

■ Klinisch praktische Überlegungen

Die neuesten Leitlinien zur antithrombotischen Therapie von Patienten mit VHF und PCI sind im „2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation“ beschrieben [25]. Ein wesentlicher Bestandteil der verschiedenen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ist eine individuelle Behandlung des einzelnen Patienten (Abb. 2), basierend auf dem individuellen ischämischen Risiko und Blutungsrisiko, um möglichen Schaden durch Blutungskomplikationen zu vermeiden und gleichzeitig einen effektiven Schutz vor atherothrombotischen Ereignissen zu bieten [2, 26].

Das Risiko einer Blutung ist schwieriger einzuschätzen als das der Thromboembolie. So korreliert in keiner der NOAK-Zulassungsstudien das Blutungsrisiko mit dem früher empfohlenen HAS-BLED-Score, weswegen die klinische Einschätzung durch den betreuenden Arzt im Vordergrund stehen sollte. Die wichtigsten Faktoren für ein erhöhtes Blutungsrisiko sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Faktoren für ein erhöhtes ischämisches und Blutungsrisiko. Diese Auflistung stellt einen Expertenkonsens dar und ist an Tabelle 5 des „2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)“ [2] angelehnt.

Faktoren für Stent-induzierte ischämische Ereignisse	Erhöhtes Blutungsrisiko
Vorangegangene Stentthrombose unter antithrombotischer Therapie	Alter
Stenting des letzten, verbleibenden Koronargefäßes	Weibliches Geschlecht
Diffuse Mehrgefäßerkrankung, speziell bei Patienten mit Diabetes mellitus	Reduzierte Nierenfunktion
Reduzierte Nierenfunktion (< 60 ml/min)	Schwere Blutung in der Anamnese
Drei oder mehr implantierte Stents	Anämie
Drei oder mehr behandelte Läsionen	Niedriges Körpergewicht
Bifurkationen mit ≥ 2 Stents	
Totale Stentlänge > 60 mm	
Versorgung eines chronisch verschlossenen Gefäßes	

Prinzipiell sollte für jeden Patienten die Indikation für eine OAK wiederholt geprüft werden. Dementsprechend sollten nur jene Patienten mit VHF, welche einen CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 erfüllen, nach PCI mit einem OAK behandelt werden. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≤ 1 kann auch eine DAPT entsprechend der aktuellen Leitlinien ausreichend sein [2].

Patienten mit hohem Blutungsrisiko

Die DAT sollte am ehesten bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko zum Einsatz kommen (Abb. 2). Hierfür wurden bisher die Substanzen Dabigatran 150 mg 2× tägl. oder Rivaroxaban 15 mg 1× tägl. in Kombination mit Clopidogrel getestet (in beiden Fällen Dosisreduktion des NOAK anhand der entsprechenden Kriterien wie in Tabelle 2 zusammengefasst).

Zu beachten gilt, dass in den beiden NOAK-Studien, PIONEER-AF-PCI und RE-DUAL-PCI, die Patienten erst

einige Tage nach der PCI in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurden. Folglich fand bei allen Patienten peri-interventionell und in den Tagen danach eine TAT statt. Dies gilt es auch bei der praktischen Umsetzung einer DAT zu bedenken, weswegen sie idealerweise erst bei Spitalsentlassung begonnen werden sollte, sofern es nicht zu einem prolongierten Aufenthalt kommt.

Die aktuellen Leitlinien lassen viel Spielraum für die Auswahl des NOAKs im Rahmen einer DAT und erlauben alle verfügbaren Präparate. Allerdings sollte beachtet werden, dass momentan lediglich Daten für Rivaroxaban und Dabigatran vorliegen und ein ähnlicher Effekt der anderen NOAKs nur vermutet werden kann. Die entsprechenden Studien für die verbleibenden NOAKs werden voraussichtlich im kommenden Jahr publiziert werden. (AUGUSTUS ClinicalTrials.gov NCT02415400; ENTRUST ClinicalTrials.gov NCT02866175 [27]).

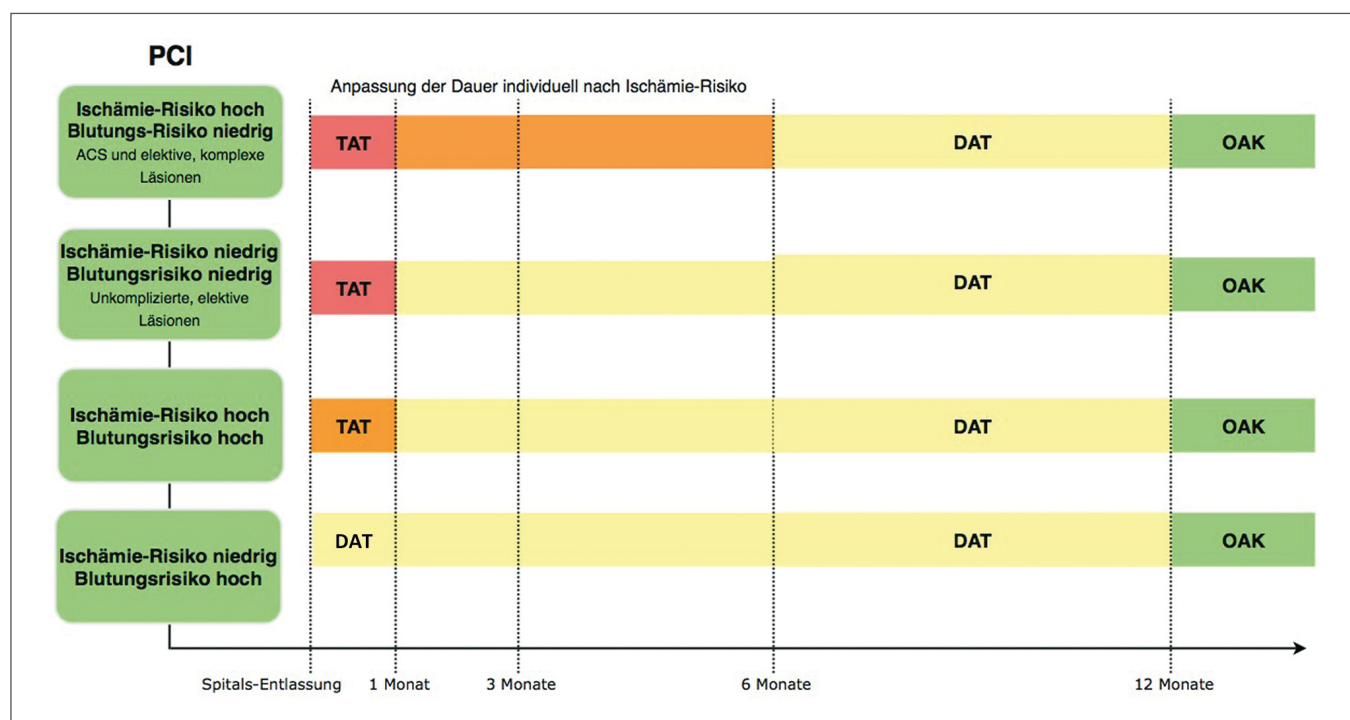


Abbildung 2: Es werden 4 Patientengruppen mit der empfohlenen antithrombotischen Therapie gezeigt. Diese Patientengruppen werden basierend auf dem ischämischen und Blutungsrisiko differenziert. Rot = „triple“ antithrombotische Therapie (TAT) empfohlen; Orange = TAT möglich und liegt im Ermessen des behandelnden Kardiologen; Gelb = duale antithrombotische Therapie (DAT) empfohlen; Grün = Monotherapie mit einem oralen Antikoagulans. © P. M. Haller

Bei einem Teil der Hochrisiko-Patienten wurde in Gerinungstests eine schwächere oder fehlende plättchenaggregationshemmende Wirkung durch Clopidogrel beschrieben. Daher wurden zuletzt potentere P2Y₁₂-Inhibitoren entwickelt, bei denen diese Variationen in der Wirkung nicht beschrieben wurden.

Die beiden neuen Vertreter der P2Y₁₂-Antagonisten, Ticagrelor und Prasugrel, haben aufgrund ihrer hohen Effektivität hinsichtlich der Reduktion ischämischer Ereignisse einen festen Stellenwert bei Patienten mit ACS nach PCI und ohne begleitende OAK [2]. Allerdings ist ihr Einsatz im Rahmen einer DAT aktuell nur wenig untersucht. So wurden nur 12 % aller Patienten in RE-DUAL-PCI mit Ticagrelor behandelt, und bei weitem weniger in PIONEER-AF-PCI. Subanalysen der RE-DUAL-PCI-Studie, welche auf dem Scientific Meeting der American Heart Association im November 2017 in Anaheim, Kalifornien, vorgestellt wurden, weisen auch auf erhöhte Raten an Blutungskomplikationen bei Kombination einer OAK mit Ticagrelor hin. In spezifischen Situationen allerdings, wie beispielsweise dem verifizierten Auftreten von ST unter einer laufenden Clopidogrel-Therapie, kann alternativ individuell auf Ticagrelor zurückgegriffen werden.

Für Patienten mit besonders hohem Blutungsrisiko kann auch eine Therapie mit Dabigatran 110 mg 2× tägl. angedacht werden (anstelle der 2 × 150 mg pro Tag). Hintergrund ist die noch stärkere Reduktion der Blutungskomplikationen im Vergleich zur TAT. Allerdings sollte die niedrigere Dabigatran-Dosis aufgrund der numerisch höheren Rate an ST keine Standardvariante darstellen [24].

Ein weiterer Vorteil einer DAT mit Dabigatran bei Patienten mit besonders hohem Blutungsrisiko (z. B. bei der Notwendigkeit einer Kombination mit Ticagrelor) ist die Verfügbarkeit des Antidots Idarucizumab, womit im Fall einer schweren Blutungskomplikation die Wirkung von Dabigatran schnell und effizient aufgehoben werden kann [28]. Ein Antidot für die anderen NOAKs, Andexanet alfa [29], wurde im Mai 2018 von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA zugelassen [30].

Aktuell wurde eine DAT ausschließlich für einen Zeitraum von 12 Monaten getestet. Es gibt keinerlei Daten für eine verlängerte oder verkürzte Therapiedauer, weswegen diese auch vermieden werden soll und anschließend auf eine NOAK-Monotherapie (in der empfohlenen Dosierung) umgestellt werden sollte [2, 22, 24, 25].

Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko

Steht das Blutungsrisiko nicht im Vordergrund, soll vor allem bei erhöhtem Ischämierisiko eine TAT durchgeführt werden, wobei sich die Dauer an der klinischen Situation orientiert (Abb. 2 und Tab. 1). Patienten mit ACS und jene mit elektiven, jedoch hoch-komplexen Läsionen sollen für zumindest 3 Monate mit einer TAT behandelt werden. Individuell kann diese in sehr speziellen und ausgewählten Situationen auch gemäß der aktuellen Leitlinien auf bis zu 6 Monate verlängert werden. Im Anschluss wird einer der beiden Thrombozytenaggregationshemmer gestoppt und bis zum Ende des 12. Monats noch eine DAT durchgeführt. Danach erfolgt die Monotherapie mittels OAK [2].

Ebenso sollen ACS-Patienten mit niedrigem ischämischen Risiko, bzw. Patienten mit elektiv gestenteten und einfachen Läsionen 1 Monat lang mit einer TAT behandelt werden [2].

Für die TAT stehen alle NOAKs sowie VKAs zur Verfügung. In diesem Fall soll auf die niedrigste, als ischämische Prophylaxe getestete Dosis des betreffenden NOAKs zurückgegriffen werden. Dies bedeutet Dabigatran 2 × 110 mg/Tag, Apixaban 2 × 5 mg/Tag, Rivaroxaban 1 × 20 mg/Tag, sowie Edoxaban 1 × 60 mg/Tag. Für Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban stehen außerdem Kriterien zur Dosisreduktion zur Verfügung, aufgrund derer sich die empfohlenen Dosen auf 2 × 2,5 mg, 1 × 15 mg und 1 × 30 mg reduzieren (Tab. 2). Basierend auf der Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos kann im Fall einer TAT auch von Anfang an die niedrigere Dosis des jeweiligen NOAK gewählt werden.

■ Österreichische Expertenempfehlungen aufgrund der aktuellen Studienlage

- Für Patienten mit erhöhtem Blutungs- und normalem Ischämierisiko, die vor der PCI bereits eine etablierte OAK mit NOAKs hatten, sollte eine Fortsetzung bzw. der Wechsel auf eines der DAT-getesteten NOAKs erwogen werden. Generell sind entsprechend der Studienlage die NOAKs einem VKA vorzuziehen.
- Patienten mit niedrigem Blutungs- und erhöhtem Ischämierisiko sollten mit einer TAT behandelt werden. Hierfür stehen, wie oben beschrieben, alle VKAs und alle NOAKs zur Verfügung.
- Bei Verwendung eines VKA soll die INR engmaschig kontrolliert und im unteren therapeutischen Bereich (2,0–2,5) gehalten werden
- Im Falle einer Stentimplantation sollte die neueste DES-Generation zur Anwendung kommen sollte. Aktuelle Studien zeigen, dass diese „New Generation“-DES auch bei einer nur sehr kurzen DAPT-Dauer sehr sicher sind, bezogen auf das Auftreten von klinisch relevanten, ischämischen Ereignissen wie Myokardinfarkt, ST oder kardiovaskulärer Tod [16, 17, 31]. Trotz der Tatsache, dass es derzeit entsprechende Untersuchungen nur für 2 getestete DES gibt, ist die allgemeine Meinung, dass auch andere „New Generation“-DES zur Verwendung in dieser Indikation geeignet sind [31].
- Das peri-interventionelle Blutungsrisiko bei PCI kann effektiv mit der Verwendung des radialen anstelle des femoralen Gefäßzugangs gesenkt werden [2].
- Das während der Intervention verwendete parenterale Antikoagulans muss in seiner Dosis an die Nierenfunktion und das Körpergewicht des Patienten adaptiert sein (es sollte die jeweils niedrigste empfohlene Dosis verwendet werden).
- Die Wahl des parenteralen Antikoagulans und dessen Dosierung während der PCI ist von der vorbestehenden OAK abhängig. Entsprechende Empfehlungen sind in den aktuellen Leitlinien zum Management von Patienten mit ACS ohne persistierende ST-Hebung zusammengefasst [11].
- Die Verwendung von Protonen-Pumpen-Inhibitoren sollte bei allen Patienten mit antithrombotischer Kombinationstherapie (DAT, TAT oder DAPT) in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem gastrointestinalen Blutungsrisiko (stattgehabte gastrointestinale

Tabelle 2: Zusammenfassung der Kriterien zur Dosisreduktion für Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAKs), allgemein entsprechend der jeweiligen Fachinformation sowie im Rahmen einer dualen antithrombotischen Therapie entsprechend den Studienprotokollen der jeweiligen Studie. #Die Auflistung der Kontraindikationen stellt einen Auswahl dar. Eine vollständige Auflistung, wie auch weitere wichtige Informationen zum Gebrauch sind in der jeweiligen Fachinformation ersichtlich und müssen vor Gebrauch des Präparats dort eingesehen werden. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

	Dabigatran	Rivaroxaban	Edoxaban	Apixaban
Kriterien zur Dosisreduktion im Rahmen einer dualen antithrombotischen Therapie entsprechend der jeweiligen Studie				
Reduzierte Dosis	110 mg 2× tägl.	10 mg 1× tägl.	30 mg 1× tägl.	2,5 mg 2× tägl. (wenn mind. 2 der nachstehenden Kriterien erfüllt werden)
Nierenfunktion (eGFR)	30–50 ml/min	30–50 ml/min	≤ 50 ml/min	≥ 1,5 mg/dl Serumkreatinin
Alter	≥ 80 Jahre	–	–	≥ 80 Jahre
Körpergewicht	–	–	≤ 60 kg	≤ 60 kg
Begleitmedikation	–	–	Bestimmte P-Glykoprotein-Inhibitoren	–
Allgemeine Kriterien zur Dosisreduktion entsprechend der Fachinformation der jeweiligen Substanzen bei Verwendung				
Reduzierte Dosis	110 mg 2× tägl.	15 mg 1× tägl.	30 mg 1× tägl.	2,5 mg 2× tägl. (wenn mind. 2 der nachstehenden Kriterien erfüllt werden oder bei einer eGFR von 15–29 ml/min als alleinigem Kriterium)
Alter	≥ 80 Jahre	–	–	≥ 80 Jahre
Körpergewicht	–	–	≤ 60 kg	≤ 60 kg
Nierenfunktion (eGFR)	Bei 30–50 ml/min Dosisreduktion in Betracht ziehen	15–49 ml/min	15–50 ml/min	Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl (in Kombination mit Alter oder Körpergewicht) oder eGFR von 15–29 ml/min
Begleitmedikation	Verapamil	–	Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketokonazol	–
Individuelle Beurteilung bei	Alter 75–80 Jahre, mäßig beeinträchtigte Nierenfunktion, Gastritis, Ösophagitis, Reflux, allgemein erhöhtes Blutungsrisiko	–	–	–
Keine Anwendung sollte bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien erfolgen#				
	eGFR < 30 ml/min, Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol und Dronedaron	eGFR < 15 ml/min, Lebererkrankungen mit Koagulopathie (inkl. Child Pugh B und C), Azolanti-mykotika-Therapie	eGFR < 15 ml/min, Lebererkrankungen mit Koagulopathie, nicht eingestellte schwere Hypertonie	eGFR < 15 ml/min, Lebererkrankungen mit Koagulopathie, Azolanti-mykotika-Therapie

Blutung, Ulkus-Anamnese, begleitende Therapie mit Kortison oder Nicht-steroidalen Antirheumatika, bekannte Refluxkrankheit, *Helicobacter pylori*-Infektion oder bei chronischem Alkoholabusus) [11, 25]. Bei der Wahl des Protonen-Pumpen-Inhibitors muss ebenso beachtet werden, dass vor allem bei der Verwendung von Omeprazol die Wirkung von Clopidogrel aufgrund der konkurrierenden Metabolisierung in der Leber reduziert wird [32].

■ Zukünftige Studien

Aktuell laufen zwei weitere Studien, welche den Einsatz von Apixaban oder Edoxaban als Teil einer DAT untersuchen. In Bezug auf den Vor- oder Nachteil der ASS-Therapie bei Patienten mit VHF und OAK nach PCI werden die Ergebnisse der AUGUSTUS-Studie (ClinicalTrials.gov NCT02415400) von besonderem Interesse sein. AUGUSTUS randomisiert 4600

Patienten in 2 Schritten; primär erfolgt ein Vergleich zwischen dem direkten Faktor-Xa-Inhibitor Apixaban und einem VKA und in einem zweiten Schritt wird die ASS-Therapie placebo-kontrolliert verglichen. Alle 4 Gruppen erhalten für die Dauer der Studie einen P2Y₁₂-Antagonisten, der durch den behandelnden Arzt bestimmt wird. Primärer Endpunkt ist das Auftreten von schweren und klinisch relevanten Blutungen gemäß der ISTH-Klassifikation („International Society on Thrombosis and Haemostasis“) in einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten. Diese Studie wird daher auch darüber Aufschluss geben, ob die Reduktion des Blutungsrisikos auch unter Apixaban beobachtet werden kann und daher ein Klasseneffekt der Faktor-Xa-Inhibitoren ist. Außerdem wird dadurch eine Aussage getroffen werden können, ob die Vorteile der DAT in erster Linie auf der Reduktion der Anzahl der verwendeten Medikamente basieren (also durch das Weglassen von ASS) und somit auch durch einen VKA erreicht werden können.

Die ENTRUST-AF-PCI-Studie („Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention with stent placement”, ClinicalTrials.gov NCT02866175) vergleicht eine DAT-Strategie mit Edoxaban und einem P2Y₁₂-Antagonisten mit einer herkömmlichen „triple“-Therapie (VKA, P2Y₁₂-Antagonist, ASS). Diese Studie wird bei 1500 Patienten als primären Endpunkt das Auftreten von schweren und nicht schweren, behandlungsbedürftigen Blutungen nach der ISTH-Klassifikation untersuchen. Clopidogrel wird in dieser Studie als primärer P2Y₁₂-Antagonist verwendet, jedoch sind die beiden anderen Substanzen (Prasugrel und Ticagrelor) ebenso zugelassen. Abschließend zu erwähnen ist, dass die Dauer der Therapie mit ASS für den Fall einer TAT vor der Randomisierung definiert werden muss [27]. Die finalen Ergebnisse für beide Studien sind im Laufe des Jahres 2019 zu erwarten.

■ Zusammenfassung

Für Patienten mit nicht-valvulärem VHF und OAK nach PCI zeigen 3 große randomisierte Studien, dass eine DAT verglichen mit der bislang üblichen TAT mit VKA mit geringeren Raten an Blutungskomplikationen assoziiert ist. Folglich sollte diese Art der Therapie bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zum Einsatz kommen. Gleichzeitig gibt es aber keinen Nachweis, dass eine DAT mit den getesteten Substanzen einer konventionellen „triple“-Therapie hinsichtlich der Verhinderung ischämischer Ereignisse unterlegen ist. Folglich sollten derzeit nur bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko der DAT mit NOAKs gegenüber der TAT mit VKAs der Vorzug gegeben werden. Bei VHF-Patienten mit PCI und niedrigem Blutungsrisiko ist nach wie vor eine TAT indiziert und die Dauer entsprechend dem ischämischen Risiko individuell anzupassen. Üblicherweise beträgt sie zwischen 1 und 3 (maximal 6) Monaten. Anschließend an die TAT soll bis zum Ende des 12. Monats eine DAT verschrieben werden. Bei allen Patienten empfiehlt sich nach dem 12. Monat eine OAK-Monotherapie. Für eine TAT stehen wie gewohnt alle Substanzen der NOAKs und VKAs zur Verfügung. Im Rahmen einer DAT wurden bisher Dabigatran und Rivaroxaban erfolgreich getestet. Zur Plättchenhemmung empfiehlt sich die Kombination mit Clopidogrel. Die neueren P2Y₁₂-Antagonisten sollten aufgrund der bislang unzureichenden Testung mit einzelnen Ausnahmen nicht zur Anwendung kommen.

■ Interessenkonflikt

J. Auer: Honorare für Vorträge und Beratertätigkeit von: Boehringer Ingelheim, Bayer Pharma AG, BMS/Pfizer, Daiichi Sankyo, Astra Zeneca
H. Alber: Vortrags- und Beratungshonorare von Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, BMS und Daiichi Sankyo
R. Berger: Vortrags- und Beratungshonorare bzw. Kongressunterstützungen von: Astra Zeneca, Bayer Pharma GmbH, Boehringer Ingelheim, Pfizer
R. K. Binder: Vortragshonorare von Bayer, Daiichi Sankyo, Pfizer, Boehringer Ingelheim und Astra Zeneca.

G. Delle-Karth: Speakers honoraria: Abbott Vascular, Astra Zeneca, Edwards, Amgen, Sanofi, Bayer Pharma GmbH, Medtronic, Pfizer, Daiichi Sankyo, Biotronik, Menarini; Advisory Board: Abbott Vascular, Boehringer Ingelheim, Bayer, MSD, Menarini

H. Frank: kein Interessenkonflikt

M. Frick: Vortragshonorare, Kongressunterstützung oder Drittmittel in den letzten Jahren erhalten von: Abbott, Amgen, Astra Zeneca, Bayer Pharma AG, Biotronik, BMS, Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, Cardinal Health, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GE, Medtronic, Merck, MSD, Novartis, Novomed, Orion Pharma, Sanofi, Servier, St. Jude

T. Gremmel: Vortragstätigkeit/Advisory Boards: Astra Zeneca, Bayer Pharma GmbH, BMS, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Pfizer

M. Gwechenberger: Daiichi Sankyo: Vortragshonorar/Beratungstätigkeiten, Bayer Pharma GmbH: Vortragshonorar/Beratungstätigkeit, Boehringer Ingelheim: Vortragshonorar/Beratungstätigkeit

P. Haller: Travel fees von Daiichi Sankyo und Boehringer Ingelheim

U. C. Hoppe: Unterstützung für wissenschaftliche Studien und Vorträge von: Bayer Pharma GmbH, Boehringer Ingelheim, Pfizer

K. Huber: Lecture fees from Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Pfizer and Sanofi Aventis

I. M. Lang: Consulting fees from AOP Orphan Pharmaceuticals, Actelion, Bayer-Schering, Astra Zeneca, Servier, Cordis, Medtronic, GSK, and Ferrer. In addition to being investigator in trials involving these companies, relationships include research grants and membership of scientific advisory boards.

P. Lechleitner: Vortragshonorare der Firmen Boehringer Ingelheim und Pfizer erhalten

M. Martinek: Advisory Board & Speaker: Boehringer Ingelheim, BMS/Pfizer, Bayer Pharma AG

T. Neunteufel: Forschungsunterstützungen, Einladungen zu Kongressen, Honorare für Beratungs- oder Vortragstätigkeiten bzw. Unterstützungen für organisierte Fortbildungsveranstaltungen von Astra Zeneca, Bayer Pharma AG, Sanofi Aventis, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo

A. Niessner: Vortrags- und Beratungshonorare: Astra Zeneca, Bayer Pharma AG, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Pfizer; Forschungsgrant: Boehringer Ingelheim

H. Pürerfellner: Receipt of honoraria or consultation: Bayer, Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Abbott, Biosense-Webster, Boston Scientific, Medtronic, Participation in a company sponsored speaker's bureau: Biosense Webster, Abbott, Medtronic

D. Scherr: kein Interessenkonflikt

P. Siostrzonek: Beratertätigkeit und Vorträge für Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Daiichi Sankyo

M. Stühlinger: Sprecherhonorare Boehringer Ingelheim, BMS, Daiichi Sankyo

R. Zweiker: Vortragshonorare, Adboard-Honorare, Einladungen, Forschungsunterstützungen: Novartis, Servier, Astra Zeneca, Daiichi Sankyo, Amgen, Merck, Gebro, Sanofi, Boehringer, Abbott, Bayer Pharma AG, Menarini

Literatur:

- Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sørensen S, Ombius R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340: 1421–5.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–60.
- Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, et al. Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126: 1185–93.
- van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 2441–8.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
- Weng LC, Preis SR, Hulme OL, Larson MG, Choi SH, Wang B, et al. Genetic Predisposition, Clinical Risk Factor Burden, and Lifetime Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2018; 137: 1027–38.
- Krlev S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggreffe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One* 2011; 6: e24964.
- Sutton NR, Seth M, Ruwende C, Gurm HS. Outcomes of Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 895–904.
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038–45.
- Saczynski JS, McManus D, Zhou Z, Spencer F, Yarbzebski J, Lessard D, et al. Trends in Atrial Fibrillation Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2009; 104: 169–74.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119–77.
- Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903–12.
- Bai Y, Guo SD, Deng H, Shantsila A, Fauchier L, Ma CS, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing* 2018; 47: 9–17.
- Leon MB, Baim DS, Popma JJ, Gordon PC, Cutlip DE, Ho KK, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665–71.
- Urban P, Meredith IT, Abizaid A, Pocock SJ, Carrie D, Naber C, et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med* 2015; 373: 2038–47.
- Varenne O, Cook S, Sideris G, Kedev S, Cuisset T, Carrié D, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *The Lancet* 2018; 391: 41–50.
- Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433–41.
- Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3155–79.
- Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, Kelder JC, De Smet BJGL, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107–15.
- D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C, Omede P, Grossomarra W, Persson J, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1185–93.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–34.
- Golwala HB, Cannon CP, Steg PG, Doros G, Qamar A, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of dual vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 1726–35a.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Anti-thrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–24.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, 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; 39: 1330–93.
- Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1082–115.
- Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, Tijssen JG, Reimitz PE, Eckardt L, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J* 2018; 196: 105–12.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–41.
- Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131–41.
- Approval for Andexanet alfa 2018. <https://www.fda.gov/downloads/biologics-blood-vaccines/cellulargenetherapyproducts/approvedproducts/ucm610008.pdf>. (Zuletzt gesehen: 20.06.2018).
- Byrne RA, Serruys PW, Baumbach A, Escaned J, Fajadet J, James S, et al. Report of a European Society of Cardiology-European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions task force on the evaluation of coronary stents in Europe: executive summary. *Eur Heart J* 2015; 36: 2608–20.
- Sibbing D, Morath T, Stegherr J, Braun S, Vogt W, Hadamitzky M, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714–9.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

3. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital Wien

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger, Wien

Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Mahla, MSc, Graz

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des Journals für Kardiologie werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungs-Programm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK

meindfp.at

akademie der ärzte

Aktuelles E-Learning DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- » Fortbildungen
- » Statistik

DFP-Konto

- » Übersicht
- » Kontodetails
- » Punkte buchen
- » Diplome

Antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention: Österreichische Expertenempfehlung

AUTOR
Paul M. Haller et al.

1) Welche der folgenden Antwortmöglichkeiten sind wahr?
Patienten mit Vorhofflimmern, welche aufgrund einer koronaren Herzkrankheit mit einem Stent behandelt werden müssen,

- a) haben in den allermeisten Fällen keine Indikation für eine orale Antikoagulation, da eine duale Plättchentherapie eine ausreichende Wirkung zur Vermeidung von Schlaganfällen aufweist.
- b) sollen gemäß CHA₂DS₂-VASC-Score einer oralen Antikoagulation zugeführt werden.
- c) sind ein sehr seltenes Patientenkollektiv und < 10 % aller Patienten mit Vorhofflimmern entwickeln auch eine koronare Herzkrankheit
- d) müssen auch bei Vorliegen eines hohen Blutungsrisikos immer zwingend mit einer „triple“ antithrombotischen Therapie behandelt werden.

2) Welche Maßnahmen/Therapien sind zur Reduktion des Blutungsrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention geeignet?

- a) eine Ko-Medikation mit Protonenpumpen-Hemmern
- b) eine duale antithrombotische Therapie
- c) ein radialer Gefäßzugang für die Intervention
- d) eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten in Kombination mit Acetylsalicylsäure und Clopidogrel

3) Welche der nachstehenden Pharmaka sind gemäß der aktuell verfügbaren Studien zur Anwendung im Rahmen einer dualen antithrombotischen Therapie geeignet?

- a) Clopidogrel
- b) Prasugrel
- c) Dabigatran
- d) Rivaroxaban

4) Welche der folgenden Aussagen ist wahr?

- a) Das Alter einer Patientin/eines Patienten hat Einfluss auf das individuelle Blutungsrisiko.
- b) Die Anzahl ischämischer Ereignisse ist bei der Verwendung von Drug-eluting Stents der neuesten Generation erhöht.
- c) PatientInnen mit anamnestischer Stentthrombose unter dualer Plättchentherapie haben ein erhöhtes ischämisches Risiko.
- d) Bei einer schwer eingeschränkten Nierenfunktion (errechnete Glomeruläre Filtrationsrate unter 15 ml/min) dürfen nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAKs) nur in einer reduzierten Dosis verabreicht werden.

[Abmelden](#)

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

- » Fortbildungen suchen
- » Veranstaltungen
- » E-Learning Angebot
- » ÖÄK-Arztnummer abfragen

Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Ultraschall-gestützte PTA eines fokal komprimierten, vollständig verschlossenen, nicht röntgendichten, extraanatomischen, femoro-kruralen Propaten®-PTFE-6-mm-Kunststoffbypasses bei PAVK

C. Jacke, S. Köpnick, S. Hejazi, U. Görler, J. Arjumand

Aus der Klinik für Angiologie und interventionelle Gefäßmedizin,
Agaplesion Bethesda Krankenhaus Wuppertal, Deutschland

Hintergrund

Ziel war die Rekanalisation eines im Oberschenkelbereich fokal vollständig komprimierten, nicht röntgendichten PTFE-Bypasses, der konsekutiv nach distal und proximal vollständig thrombosiert war. Eine Dilatation des Bypasses sollte auf die komprimierten Bypassanteile begrenzt bleiben, um eine Thrombusmobilisation mit Verschüttung der einzig verbliebenen Unterschenkelarterie zu vermeiden. Daher sollte die gezielte Dilatation unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden (anatomische Übersicht: Abb. 1).

Anamnese

82-jährige Patientin, 167 cm groß, 59 kg KG, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) im sogenannten komplizierten Stadium II nach Fontaine mit ischämischen Wunden der verbliebenen Zehen DII, III und IV linker Fuß bei Z. n. Anlage eines femoro-poplitealen Propaten®-PTFE-6-mm-Bypasses auf das P3-Segment der Art. poplitea (A pop) links, TEA und Venenpatchplastik des Tractus tibiofibularis links. Z. n. nach proximal ausgerichteter Verlängerung des Bypasses durch Implantation einer Viabahn®-Prothese. Z. n. Myokardinfarkt und aorto-koronarer Bypassoperation (ACB-OP) 2013, Z. n. Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT II), erweitertes kardiovaskuläres Risikoprofil (CVRP) mit arterieller Hypertonie, diätetisch geführtem Diabetes mellitus Typ 2 und ehemaligem Nikotinkonsum.

Befunde

Duplexsonographischer Nachweis eines vollständig thrombotisch verschlossenen und im Bereich des Oberschenkels komprimierten PTFE-Bypasses (Abb. 2). Knöchel-Arm-Index (ABI) links 0,59. Labor: D-Dimere 3,68 mg/l (normal < 0,5), CRP 6,34 mg/dl, Kreatinin 1,1 mg/dl, TSH 4,5 mIU/ml.

Perkutane transluminale Angioplastie (PTA)

Die Untersuchung wurde wie eine klassische digitale Subtraktionsangiographie (DSA) in PTA-Bereitschaft vorbereitet und um ein modernes Ultraschallgerät (Philips EPIQ7) mit steril verpacktem linearem 3–12 MHz-Ultraschallkopf ergänzt. Die Zielgebiete linke Leiste und linker Oberschenkel wurden unter Beibehalten von sterilen Bedingungen der Ultraschalluntersuchung zugänglich gemacht. Nach retrograder Punktion der rechten Art. femoralis communis (AFC) wurde in

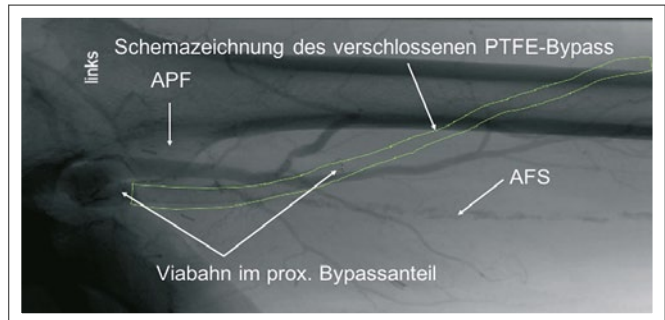


Abbildung 1: Angiographische Übersicht
APF = Art. femoralis profunda; AFS = Art. femoralis superficialis
(alt verschlossen)

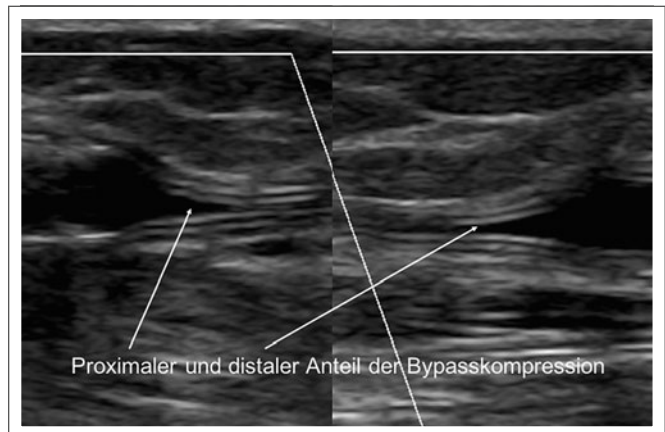


Abbildung 2: Komprimierter PTFE-Bypass

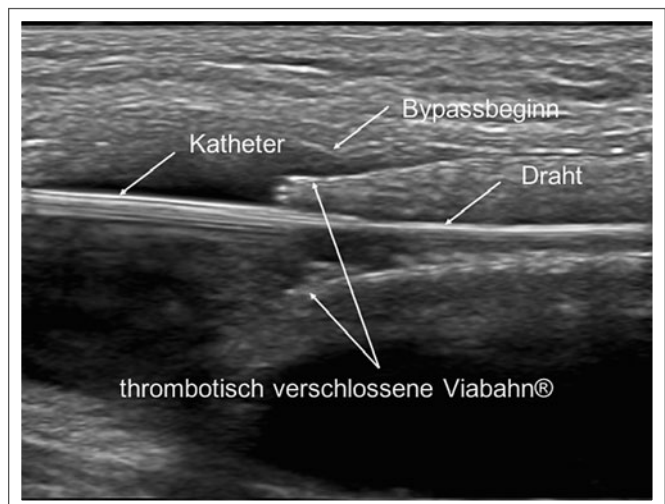


Abbildung 3: Ultraschall-gestützte Rekanalisation: In den Verschluss eingebrachtes Material

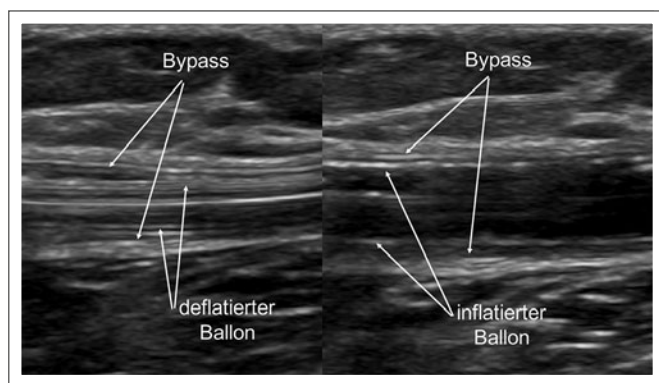


Abbildung 4: Ballon im komprimierten PTFE-Bypassanteil vor und während der Dilatation

typischer Weise eine 6-French- (F-) Cross-over-Schleuse (Fortress®) bis in die linke Art. femoralis communis- (AFC-) Zone samt 0,035"-Draht (Terumo Guide Wire®) und 5-F-Multipurpose- (MP-) Katheter vorgebracht. Unter visueller Echtzeitbetrachtung mittels Ultraschall konnte der MP-Katheter vor den Eingangsbereich des verschlossenen Bypasses so präzise vorgebracht werden, dass die Verschlusskappe mit dem invertierten Terumo®-Draht durchstoßen werden konnte (Abb. 3). Nach neuerlicher Drahtinversion ließen sich dann der Terumo®-Draht samt MP-Katheter unter Ultraschallkontrolle durch den nicht röntgendichten Kunststoffbypass bis an die Stelle vorbringen, die vollständig komprimiert war. Mit Schub wurde der Draht bis in den wieder entfalteten Anteil des Bypasses nach distal vorgebracht, die Länge der komprimierten Strecke mittels Ultraschalls vermessen und dann unter Echtzeitbeobachtung mithilfe eines 6-mm-Mustang®-Ballons durch eine PTA wieder entfaltet (Abb. 4). Wir konnten intraoperativ durch Ultraschall nachweisen, dass es zu keiner embolischen Verschüttung der Art. tibialis anterior (ATA) durch mobilisiertes thrombotisches Material gekommen war. Anschließend wurde eine lokoregionäre Lyse mittels Actilyse® und Orgaran® über Nacht durchgeführt.

Die Kontrolluntersuchung am Folgetag zeigte eine weitestgehend erfolgreiche Lysetherapie mit nur geringer Restthrombusmasse im Bypass. Die Region des dilatierten Bypasses erschien weiterhin entfaltet (Abb. 5). Eine harte und stenosierende Sklerose im Bereich der Viabahn®-Prothese (proximaler Anteil des Bypasses) wurde durch überlappendes Stenting mittels Protégé® GPS 7 × 40 mm und 7 × 60 mm versorgt.

Abschließend konnten wir angiographisch und duplexsonographisch ein gutes Primärergebnis im Sinne einer vollständigen und effektiven Rekanalisation nachweisen (Abb. 6). Einzelschritte der Intervention wurden ebenfalls mittels DSA dokumentiert.

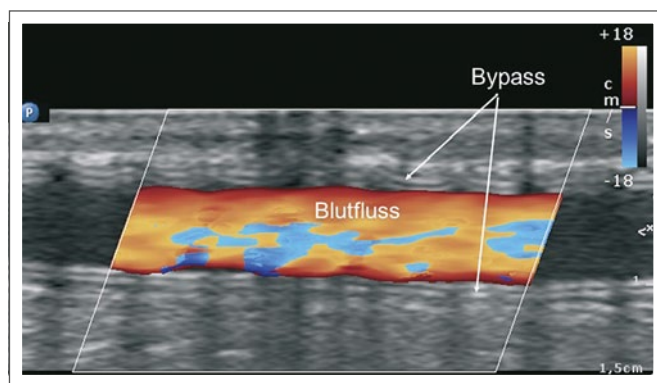


Abbildung 5: Kontrolle des lysierten und mittels PTA wieder entfalteten PTFE-Bypasses

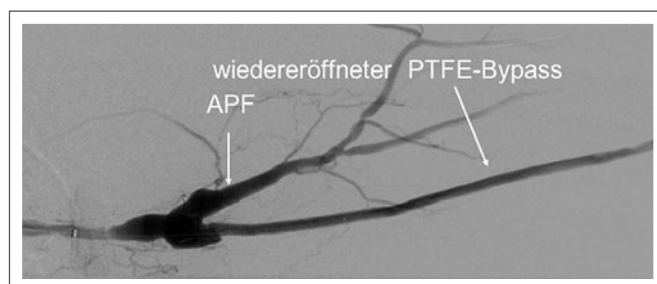


Abbildung 6: Angiographische Abschlusskontrolle mit Darstellung des proximalen Bypassanteils

■ Zusammenfassung

Durch Einsatz von Ultraschall gelang im Rahmen einer komplexen Rekanalisation eines sehr langen und überwiegend thrombotischen Verschlusses eines femoro-kruralen Kunststoffbypasses die Wiederentfaltung des komprimierten und nicht röntgendichten Bypassanteils durch PTA ohne Embolisation thrombotischen Materials.

■ Ausblick

Optimieren der Ultraschallprozedur als ergänzendes Visualisierungswerkzeug zur PTA und Ausweiten der Methode auf andere Arterien oder Venen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Jacke

Klinik für Angiologie und interventionelle Gefäßmedizin

Agaplesion Bethesda Krankenhaus Wuppertal gGmbH

D-42109 Wuppertal, Hainstraße 35

E-Mail: christian.jacke@bethesda-wuppertal.de

Plavix 75 mg Filmtabletten. Plavix 300 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Plavix 75 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 75 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 3 mg Lactose und 3,3 mg hydriertes Rizinusöl. *Plavix 300 mg Filmtabletten:* Jede 300 mg Filmtablette enthält 300 mg Clopidogrel (als Hydrogensulfat). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 12 mg Lactose und 13,2 mg hydriertes Rizinusöl. **Sonstige Bestandteile:** Kern: Mannitol (E 421), Macrogol 6000, mikrokristalline Cellulose, hydriertes Rizinusöl, Hypromellose (5,0-16,0% Hydroxypropoxy-Gruppen). Überzug: Hypromellose (E 464), Lactose-Monohydrat, Triacetin (E 1518), Titandioxid (E 171), Eisen (III)-oxid (E 172). Poliermittel: Carnaubawachs. **Anwendungsgebiete:** Prävention atherothrombotischer Ereignisse: Clopidogrel ist indiziert bei: – erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit. – erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom: – akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS); – akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt. Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern: Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine VKA-Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Leberfunktionsstörungen. Akute pathologische Blutung, wie bei Magen-Darm-Geschwüren oder intrakranielle Blutungen. **Inhaber der Zulassung:** Sanofi Clir SNC, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris – Frankreich **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin, ATC-Code: B01AC-04. **Stand der Information:** Januar 2018.

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.

Das Original.
Jetzt deutlich preisgesenkt!

GRÜNE BOX

SAAT.CLO.17.11.0658

Plavix
clopidogrel 75 mg

Fachkurzinformation obenstehend

Eine ungewöhnliche Mitralinsuffizienz – Teil 2

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

Aus dem ¹KH Hietzing, 4. Med mit Kardiologie und dem
²Zentrum für Innere Medizin – ZIM9 – internistische Gruppenpraxis Fitscha und Partner OG

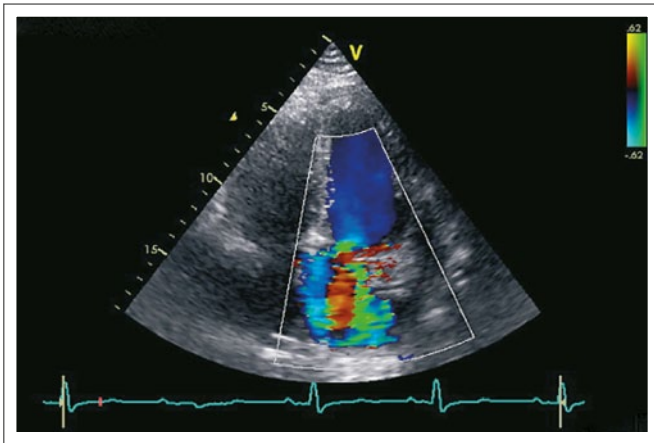


Abbildung 1: TTE-Vierkammerblick mit lateraler/posterolateraler Raumforderung und schwerer Mitralinsuffizienz.

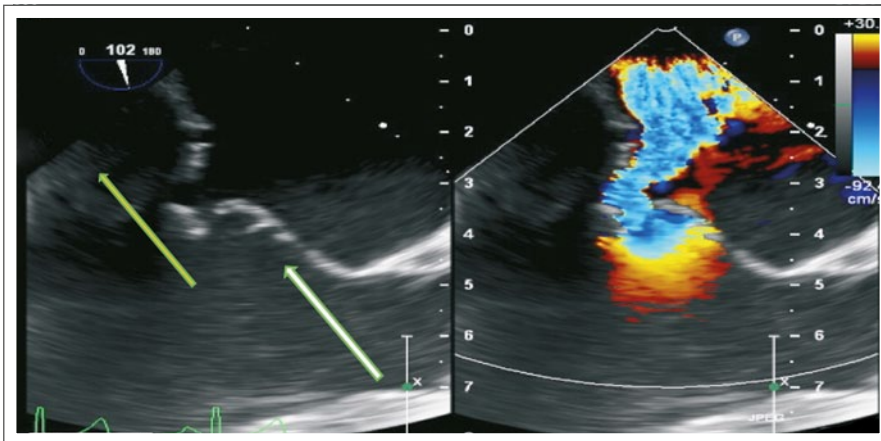


Abbildung 2: TTE-Dreikammerblick – schwere Mitralinsuffizienz. Pfeil grün: Prolaps Segment A2; Pfeil gelb: Raumforderung Fibrom, restriktives posteriores Segel

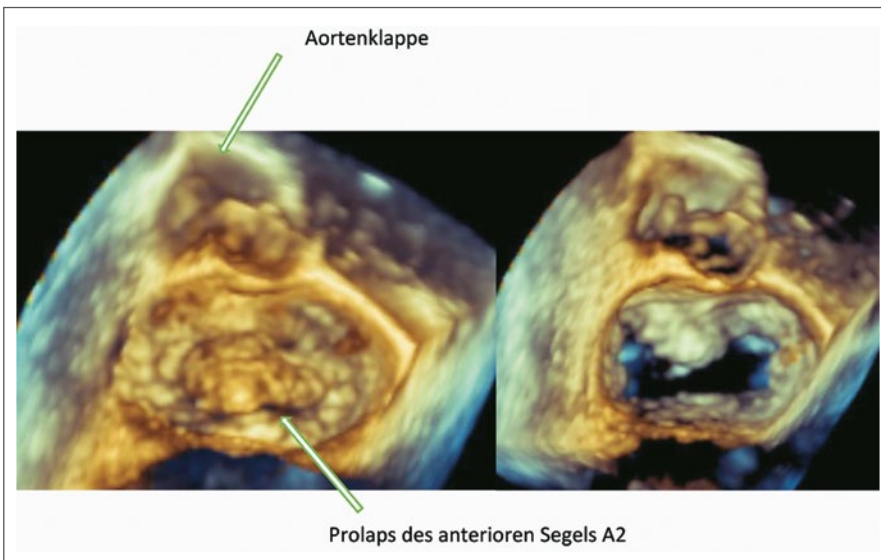


Abbildung 3: 3D-TEE „surgical view“

Ein 46-jähriger männlicher Patient, der initial über eine niedergelassene internistische Gruppenpraxis wegen des Verdachts auf koronare Herzkrankheit mit schwerer Mitralinsuffizienz zugewiesen wurde, war im März 2015 zur Abklärung der Koronarmorphologie und Bridging zur Mitralklappenoperation in unserer Ambulanz vorstellig. Der Patient stammt aus der Türkei – eine Erhebung der Anamnese war mithilfe der Familie oder Kollegen als Dolmetsch möglich. Als Beschwerden gab er seit ca. 1 Jahr eine Belastungsangina und zunehmende Dyspnoe (NYHA I–II) an.

Wie bereits im *Journal für Kardiologie* beschrieben [1], wurde im Rahmen einer umfassenden multimodalen Bildgebung (Echokardiographie, Herz-MRT, PET-MR, Herz-CT, Koronarangiographie) die Diagnose von 2 intramyokardialen Fibromen gestellt. Die Hauptsymptomatik (zunehmende Dyspnoe;

aktuell NYHA II) war hauptsächlich durch die schwere exzentrische Mitralinsuffizienz zu erklären. Einerseits bedingte das verdrängende Wachstum des soliden Tumors in der posterolateralen Wand und um den Mitralklappenring eine Restriktion des kurzen posterioren Segels, andererseits konnte auch ein Prolaps des mittleren Anteiles des anterioren Segels nachgewiesen werden.

Die Therapiestrategie wurde interdisziplinär im Heart-Team festgelegt: Schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose war eine chirurgische Entfernung der gesamten Tumormasse aufgrund der entstehenden Defektgröße technisch nicht möglich. Damals war der Patient oligosymptomatisch, sodass zunächst eine konservative Therapie der höhergradigen Mitralinsuffizienz beschlossen wurde. Sollte es zu einer Größenzunahme der Fibrome mit Progredienz der Herzinsuffizienz kommen, wäre eine Herztransplantation als weitere Intervention anzustreben. Somit wurde eine optimale medikamentöse Herzinsuffizienztherapie etabliert.

In Verlaufskontrollen (während der nächsten 15 Monate) mittels MRT konnte keine Größenzunahme der kardialen Raumforderungen festgestellt werden.

Zwei Jahre nach der Erstvorstellung klagte der Patient über eine Zunahme seiner Belastungsdyspnoe (NYHA II–III). Das

NT-proBNP war unter optimaler medikamentöser Therapie von initial 50 auf 244 ng/L angestiegen. Die Echokardiographie ergab den Befund einer mittlerweile schweren Mitralinsuffizienz mit bereits mittelgradig vergrößertem linken Ventrikel und einer leicht- bis mittelgradig eingeschränkten LV-EF sowie einer schweren pulmonalen Hypertonie mit einem geschätzten sPAP von 79 mmHg.

In der kardialen MRT betrug die LV-EF 47 %, bei Dilatation des linken Ventrikels mit einem erhöhten enddiastolischen Volumen.

In einer neuerlichen Heart-Team-Sitzung wurde ein minimal-invasives, kathetergestütztes Mitralsegel-Clipping (MitraClip®-Verfahren der Firma Abbott) als Bridgingtherapie zur allfälligen LVAD-Implantation/Herztransplantation beschlossen. Das 3D-TEE zur MitraClip®-Evaluierung zeigte ein kurzes restriktives posteriores Segel – bedingt durch die Fibrome – sowie einen Prolaps des anterioren Segels im A2-Segment wie auch zusätzlich eine ausgeprägte Ringdilatation und eine konsekutive hochgradige Mitralinsuffizienz (ERO 0,53 cm², RV 60 ml) (Abb. 1–3).

Die MitraClip®-Implantation konnte mit Absetzen von 2 Clips im Segment A2/P2 erfolgreich durchgeführt werden. Von einer interventionellen oder minimal-invasiven Gewebegewinnung in gleicher Sitzung wurde aufgrund des erhöhten Komplikationsrisikos bei pathognomonischer Bildgebung Abstand genommen. Zudem ist der Zugang zum Tumorgewebe endoluminal aufgrund der umschließenden Endo-/Myokardschicht schwer möglich (Abb. 4, 5).

Die nachfolgende Echokardiographie zeigte eine lediglich leicht- bis mittelgradige Restmitralinsuffizienz mit 3 Jets (lateral, medial und zwischen den 2 abgesetzten Clips) eine leichtgradig reduzierte systolische Funktion. Beide Clips zeigten keine abnorme Beweglichkeit bei einem mittleren transversalulären Gradienten von 3 mmHg. Der postinterventionelle Verlauf gestaltete sich komplikationslos und der Patient konnte am 7. postinterventionellen Tag beschwerdefrei entlassen werden (Abb. 6, 7).

Die weiteren echokardiographischen Kontrollen zeigten einen konstanten Befund mit leicht- bis mittelgradiger Restmitralinsuffizienz. Der mittlere Gradient blieb weiterhin stabil bei

3 mmHg. Im Vergleich zu den Voruntersuchungen normalisierte sich die linksventrikuläre Funktion nahezu, der sPAP und das NT-proBNP sanken in den Normbereich (22 mmHg bzw. 23 ng/L).

In der kardialen MRT konnte ebenfalls eine positive Befunddynamik mit deutlicher Abnahme des LV-EDV und Verbesserung der LV-EF (ca. 50 %) objektiviert werden. Eine geringgradige Größenprogredienz der beiden myokardialen Fibrome von 7,3 × 6,2 cm auf 7,3 × 5 cm war nicht eindeutig und am ehesten durch die Formänderung des LV mit Reduktion der Herzgröße bedingt.

Aufgrund der deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik (NYHA I) des Patienten, der normalen linksventrikulären Funktion und der Größenkonstanz der Fibrome konnten wir von einer HTX-Evaluierung vorerst Abstand nehmen (Abb. 8).

Diskussion

Weltweit wurden bereits > 65.000 MitraClip®-Implantationen durchgeführt. MitraClip® wirkt – vgl. Glower DD et al. [2]. Das 5-Jahres-Ergebnis der Everest-II-Studie zeigte sowohl hinsichtlich der Mortalität als auch der symptomatischen Besserung zwischen den beiden Therapieoptionen keinen signifikanten Unterschied: MitraClip®-Therapie vs. Mitralkappenreparatur/-ersatz. Anzu merken ist, dass in dieser Studie ca. 75 % der Patienten mit primärer Mitralinsuffizienz eingeschlossen wurden.

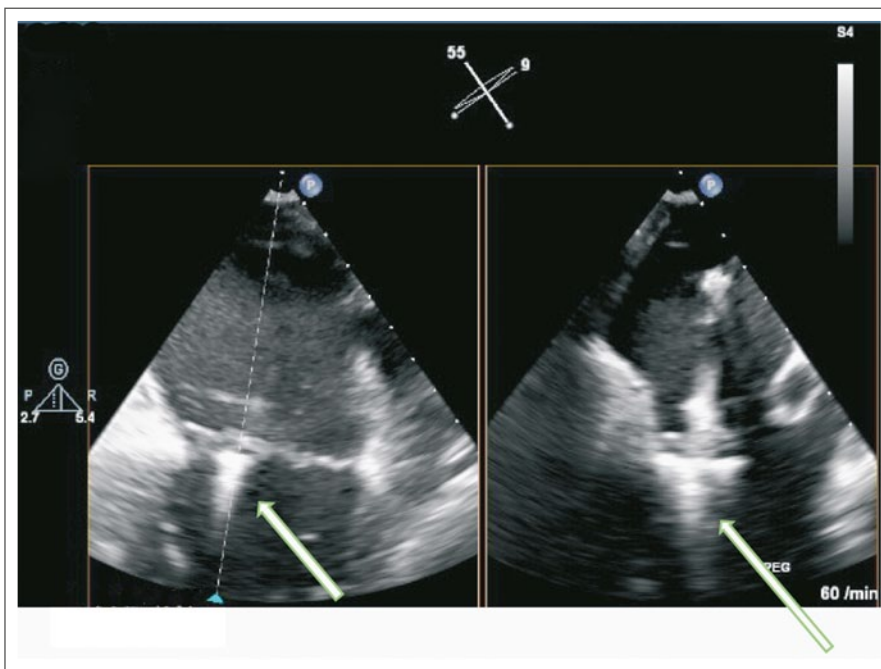


Abbildung 4: (a): TEE-Guiding: MitraClip®-Prozedur; (b): MitraClip® geöffnet – „grasping“ – Fangen der Segel

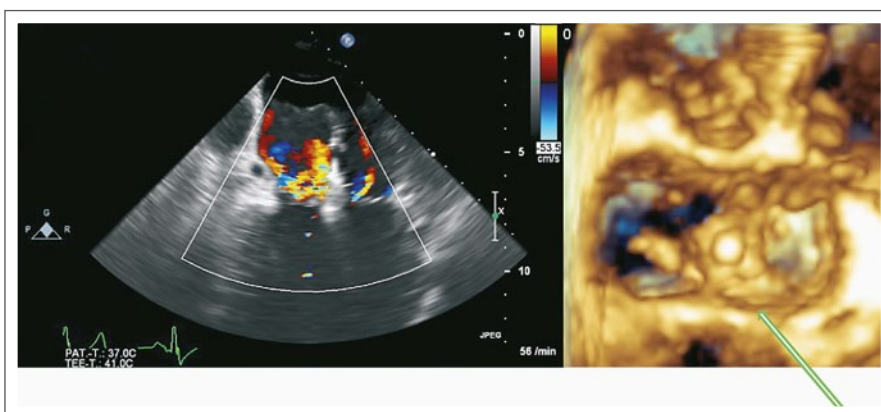


Abbildung 5: (a): TEE 2D: Absetzen des 1. Clips; (b): MitraClip® in 3D TEE-Clipping in A2-P2 – „double orifice“ – „edge to edge repair“

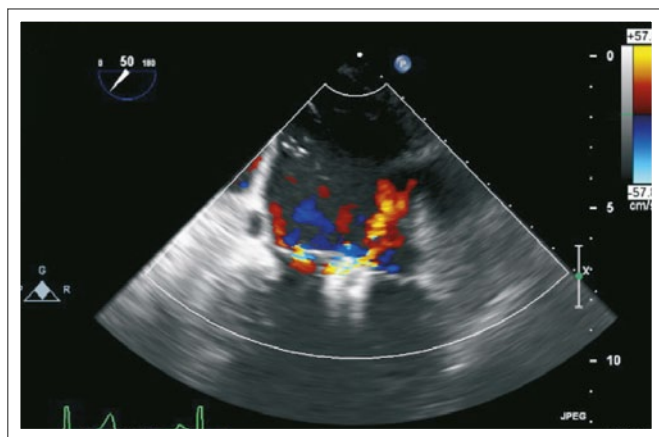


Abbildung 6: Absetzen des 2. Clips

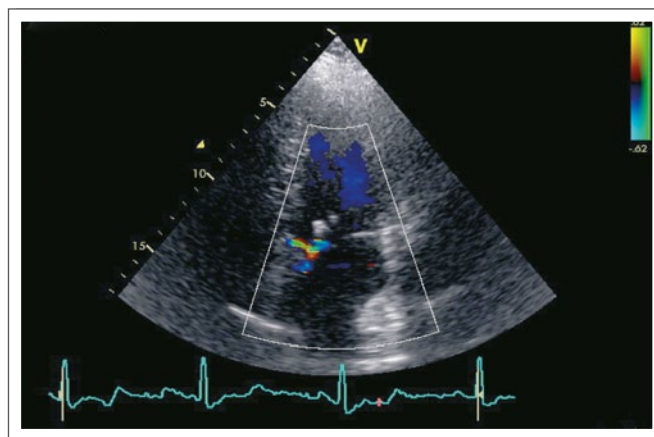


Abbildung 8: 2. Follow-up 6 Monaten nach MitraClip®: geringe Restinsuffizienz

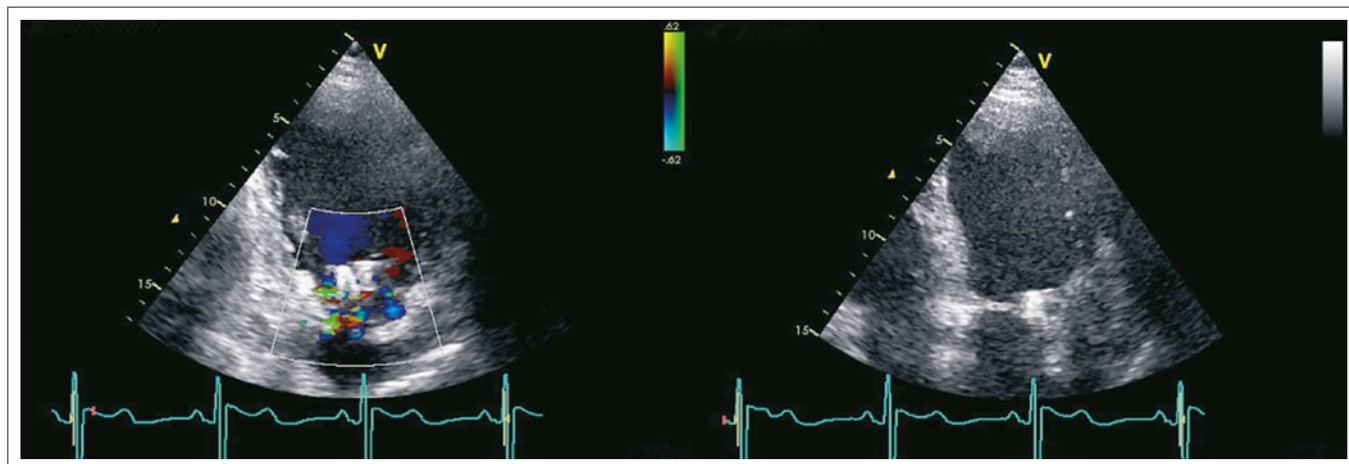


Abbildung 7: Vor Entlassung im transthorakalen Herzultraschall: 3 Restinsuffizienzjets

Sowohl amerikanische als auch europäische Guidelines empfehlen aktuell eine MitraClip®-Therapie bei Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko aufgrund schwerer Ko-Morbidität bei primärer Mitralsuffizienz (USA: Empfehlungsgrad IIB, Evidenzgrad B; Europa: Empfehlungsgrad IIB, Evidenzgrad C).

Lediglich die europäischen Guidelines haben diese Therapieoption zusätzlich als Empfehlung für die Behandlung sekundärer Mitralsuffizienz mit einer EF > 30 % bei erhöhtem OP-Risiko umgesetzt (IIB, Evidenz C).

In unserem Fall hatte die schwere Mitralsuffizienz mehrere Ursachen: einerseits durch Restriktion des kurzen posterioren Segels und des Mitralsrings im posterioren Bereich, bedingt durch das verdrängende Wachstum des soliden Tumors in der posterolateralen Wand, und andererseits durch einen Prolaps des anterioren Segels im A2-Segment mit konsekutiver Ringdilatation.

Eine Mitralklappen-Rekonstruktion konnte nach Einschätzung der Herzchirurgen nicht durchgeführt werden, da eine Resektion der Fibrome zu einem großem myokardialen Defekt der gesamten posterolateralen Wand geführt und einen funktionellen Nachteil gebracht hätte. Einzig ein konventioneller Klappenersatz wäre eine Option nach frustrierender MitraClip®-Implantation gewesen. Eine LVAD-Implantation/Herztransplantation käme nur bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz und bei Größenprogredienz der Fibrome in Frage.

In unserem Fall erreichte der MitraClip®-Eingriff eine signifikante klinische Verbesserung durch ein „reverse Remodelling“, Reduktion des linksventrikulären Füllungsdrucks und Regredienz der pulmonalen Hypertonie. Der Patient hatte bis heute keine kardiale Dekompensation und keine weitere stationäre Aufnahme.

Literatur:

1. Riedl K, Fiegl N, Stadler A, Aydin I, Beitzke D, Strouhal A. Echokardiographie aktuell: Eine ungewöhnliche Mitralsuffizienz – multimodal aufgearbeitet. *J Kardiologie* 2018; 25: 88–91.
2. Glower DD, Kar S, Trento A, Lim DS, Bajwa T, et al. Percutaneous mitral valve repair for mitral regurgitation in high-risk patients: results of the EVEREST II study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 172–81.

Weiterführende Literatur:

- Basso C, Rizzo S, Valente M, Thieme G. Cardiac masses and tumours. *Heart* 2016; 102: 1230–45.
- Dang NC, Aboodi MS, Sakaguchi T, et al. Surgical revision after percutaneous mitral valve repair with a clip: initial multi-center experience. *Ann Thor Surg* 2005; 80: 2338–42.
- Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 616–64.
- Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al; EVEREST Investigators. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2844–54.
- Fussen S, De Boeck BW, Zellweger MJ, Bremerich J, Goetschalckx K, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging for diagnosis and clinical management of suspected cardiac masses and tumours. *Eur Heart J* 2011; 32: 1551–60.
- Motwani M, Kidambi A, Herzog BA, Uddin A, Greenwood JP, Plein S. MR imaging of cardiac tumors and masses: a review of methods and clinical applications. *Radiology* 2013; 268: 26–43.

Korrespondenzadresse:

Dr. Nikolaus Fiegl
Zentrum für Innere Medizin – ZIM9 – internistische Gruppenpraxis Fitscha und Partner OG
A-1090 Wien, Nußdorfer Straße 60
E-Mail: fiegl@zim9.at

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 216

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:** Februar 2018.

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

Fachkurzinformation 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.

Fachkurzinformation siehe Seite 205

NT-proBNP: Therapiemonitoring bei Herzinsuffizienz

H. Leitner

Das NT-proBNP (N-terminales pro-BNP; N-terminales pro brain natriuretic peptide) ist ein kardialer Marker, der in Diagnostik und Management der Herzinsuffizienz viele Anwendungsmöglichkeiten hat. Wir sprachen mit **Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl**, Leiter der Herzinsuffizienzambulanz am Universitätsklinikum St. Pölten-Lilienfeld, über die Bedeutung der NT-proBNP-Bestimmung.

Welche Bedeutung hat das NT-proBNP in der Herzinsuffizienz?

PD Dr. Mörtl: Die Paradeindikation für das NT-proBNP ist die akute Herzinsuffizienz. Kommt ein Patient mit Atemnot an eine Notfallambulanz, so erlaubt das natriuretische Peptid die Triagierung, ob es sich eher um eine kardiologische oder nicht-kardiologische Ursache der Atemnot handelt. Die zweite wichtige Indikation liegt im Diagnosealgorithmus der Herzinsuffizienz im nicht akuten Setting. So wird empfohlen, bei Vorliegen von Parametern, die auf eine eventuelle Herzinsuffizienz hinweisen, das natriuretische Peptid zu bestimmen. Ist das negativ, so kann eine Herzinsuffizienz praktisch ausgeschlossen werden.

Bezüglich der Verlaufskontrolle bei Herzinsuffizienz kann gesagt werden, dass jeder Herzinsuffizienzspezialist das natriuretische Peptid liebt, weil es ein guter Parameter für das Ansprechen auf die Therapie ist und im Krankheitsverlauf große prognostische Bedeutung hat.

Was bildet das natriuretische Peptid pathophysiologisch ab?

PD Dr. Mörtl: Der Organismus versucht, physiologischerweise seinen Volumenhaushalt zu regulieren. Nachdem er jedoch nicht in der Lage ist, die Flüssigkeitsmenge direkt zu messen, tut er das über die Wandspannung im Herzen. Ist viel Volumen im Kreislauf, so erhöht sich die Wandspannung, das natriuretische Peptid wird ausgeschüttet und die Natriurese ausgelöst. Darüber hinaus kommt es zur Vasodilatation, wodurch das Volumen und die Wandspannung reduziert werden und das natriuretische Peptid herunter reguliert wird.

Wie sind die Werte des NT-proBNP zu interpretieren?

PD Dr. Mörtl: Der obere Normwert von NT-proBNP bei Verwendung des Roche-Kits liegt bei 125 pg/ml. Nach oben sind faktisch keine Grenzen ge-

setzt. Als Einschlusskriterien in Studien werden häufig NT-proBNP-Werte von 600 pg/ml oder 1000 pg/ml festgesetzt. Patienten, die akut dekompensiert sind, können jedoch mehrere Tausend pg/ml NT-proBNP haben.

Wie lässt sich das NT-proBNP im Therapiemonitoring bei Herzinsuffizienz einsetzen?

PD Dr. Mörtl: Wir wissen, dass sowohl die Höhe des NT-proBNP als auch die Tatsache, ob es steigt oder fällt, prognostische Relevanz hat. Bei Patienten, bei denen das NT-proBNP niedrig oder im sinken ist, weiß ich, dass ich mit meiner Therapie auf dem richtigen Weg bin und die Wahrscheinlichkeit für ein mit der Herzinsuffizienz assoziiertes Ereignis in nächster Zeit gering ist. Mit einem solchen Ereignis ist primär Verschlechterung, Dekompensation oder sogar der Tod gemeint. Steigt das NT-proBNP oder ist es *per se* schon hoch, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass bald schon ein Ereignis eintritt und der Patient hospitalisiert werden muss.

Hat der Verlauf des NT-proBNP therapeutische Konsequenzen?

PD Dr. Mörtl: Unser Ziel ist, dass alle Patienten die Zieldosen der Herzinsuffizienzmedikamente erhalten. Daher wird die Therapieoptimierung unabhängig vom Trend des NT-proBNP durchgeführt. Wenn bei einem Patienten beispielsweise die Dosis eines ACE-Hemmers gerade gesteigert wird, bin ich beruhigt, wenn das NT-proBNP fällt und alarmiert, wenn es steigt. Die Dosissteigerung wird jedoch in beiden Fällen fortgesetzt.

Wenn Patienten trotz optimierter Therapie ein hohes NT-proBNP haben, sollte überlegt werden, ob sie nicht ein spezifisches Problem haben, das auf die Therapie nicht ausreichend anspricht wie z. B. eine Amyloidose. Unabhängig davon macht es Sinn, Patienten mit ho-

hen NT-proBNP-Werten wegen der hohen Dekompensationsrate engmaschig zu kontrollieren und in ein Disease-Management-Programm einzuschließen. Bei niedrigem NT-proBNP erscheint keine intensiverte Betreuung nötig. Das NT-proBNP eignet sich hier sehr gut zur Triage.

In welchem Setting – Klinik, niedergelassener Kardiologe oder Allgemeinmediziner – sollte das NT-proBNP bestimmt werden?

PD Dr. Mörtl: Das NT-proBNP ist ein extrem wertvolles Diagnosetool, um eine Herzinsuffizienz entweder auszuschließen oder den Verdacht zu erhärten. Liegt bei einem Patienten der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz vor, sollte das NT-proBNP daher auch von niedergelassenen Fachärzten und Allgemeinmedizinern bestimmt werden dürfen. Wir müssen davon ausgehen, dass in Österreich 300.000 oder mehr Patienten mit Herzinsuffizienz leben. Das bedeutet, dass praktisch jeder, der in der Erwachsenenmedizin tätig ist, auf solche Patienten trifft, von denen jedoch viele undiagnostiziert sind.

Wie spezifisch bzw. sensitiv für Herzinsuffizienz ist das NT-proBNP?

PD Dr. Mörtl: Es ist ein hervorragender Rule-out-Marker. Es ist nicht sehr spezifisch, da es auch andere Gründe für eine Erhöhung des NT-proBNP, wie beispielsweise eine schwere Niereninsuffizienz, Infektionen oder Tumore, gibt. Ist das NT-proBNP jedoch im Normbereich, so kann man sich darauf verlassen, dass die Beschwerden eines nicht therapierten Patienten nicht von einer Herzinsuffizienz stammen. Mit einer guten Therapie der Herzinsuffizienz kann das NT-proBNP normalisiert werden, was jedoch nicht bedeutet, dass der Patient nun keine Herzinsuffizienz mehr hat, sondern, dass das Herz so entlastet ist, dass die Werte nicht mehr erhöht sind.

Danke für das Gespräch!

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
E-Mail: hl@teamword.at

Jardiance® (Empagliflozin): Auf Herz und Niere geprüft*

H. Leitner

Die EMPA-REG-Outcome-Studie hat gezeigt, dass der SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin in der Lage ist, die kardiovaskuläre Mortalität bei Diabetespatienten zu senken und die Verschlechterung der Nierenfunktion zu verlangsamen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Typ-2-Diabetes sind eng miteinander assoziiert. So leiden zwischen 40 und 45 % der Patienten mit Herzinsuffizienz auch an Diabetes und etwa jeder dritte Patient mit koronarer Herzerkrankung (KHK) [1] hat einen Diabetes als Begleiterkrankung [2]. So hat die US-amerikanische Gesellschaft für klinische Endokrinologie Diabetes als extrem starken Risikofaktor für KHK eingestuft und die Zielwerte etwa für Cholesterin entsprechend angesetzt [3]. Auch die American Diabetes Association (ADA) hat darauf reagiert und empfiehlt für Diabetes-Patienten mit atherosklerotisch, kardiovaskulärer Erkrankung als Zweitlinien-Therapie nach Metformin die Kombination mit einem Antidiabetikum, das erwiesenermaßen die Rate an kardiovaskulären Ereignissen und die kardiovaskuläre Mortalität senkt, was derzeit für Empagliflozin und einen GLP1-Rezeptoragonisten zutrifft (Grade-A-Empfehlung) [4]. Laut ADA sind SGLT-2-Inhibitoren die einzigen anti-diabetisch wirksamen Substanzen, die auch eine günstige Wirkung auf KHK und Herzinsuffizienz haben.

■ Reduzierte Mortalität

Empagliflozin ist ein SGLT-2-Hemmer, dessen Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte bei > 7000 Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko in der umfassenden EMPA-REG-Outcome-Studie evaluiert wurde [5]. Eingeschlossen wurde ein Patientenkollektiv mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung. So hatten 76 % der Patienten eine KHK, 47 % einen Myokardinfarkt und 25 % eine koronare Bypass-Operation in der Anamnese. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert und erhielten zusätzlich zur Standard-

Diabetestherapie und der medikamentösen Therapie der anderen Risikofaktoren entweder Placebo, Empagliflozin 10 mg oder 25 mg. Primärer Endpunkt in EMPA-REG-Outcome-Studie war die MACE- (Major Cardiovascular Events-) Rate, die sich aus kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall zusammensetzte. Die Auswertung der Daten hat gezeigt, dass in den Empagliflozin-Gruppen (gepoolte Daten) gegenüber dem Placebo-Arm die MACE-Rate um 14 % reduziert war ($p = 0,0382$). Dieser Vorteil war im Wesentlichen auf die hoch signifikante Senkung der kardiovaskulären Mortalitätsrate zurückzuführen (-38 %; $p < 0,0001$), während hinsichtlich Myokardinfarkt und Schlaganfall keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen beobachtet wurden. Subgruppen-Analysen bestätigen, dass die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität konsistent war; unabhängig davon, welche kardiovaskuläre Grunderkrankung die Patienten zu Studienbeginn hatten, welche Begleitmedikation sie eingenommen hatten und auch unabhängig von Kontrolle bzw. Einstellung von Blutzucker, Lipiden und Blutdruck während des gesamten Studienverlaufs [5–7].

■ SGLT-2-Hemmer in den Guidelines

Ergebnisse wie diese haben die European Society of Cardiology (ESC) dazu veranlasst, in ihren Guidelines zur Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen die Empfehlung aufzunehmen, bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauferkrankung einen SGLT-2-Hemmer früh im Krankheitsverlauf zu berücksichtigen, um die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität zu senken [8].

In der EMPA-REG-Outcome-Studie wurde auch der Endpunkte Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz untersucht. Dabei hat sich nach 48 Wo-

chen im Vergleich zum Placebo-Arm in den Empagliflozin-Gruppen eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate um 35 % gezeigt ($p = 0,0017$). Dieser Vorteil war bereits innerhalb der ersten 4 Wochen der Behandlung zu beobachten.

Diese Daten haben die ESC dazu veranlasst zu empfehlen, Empagliflozin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes zu berücksichtigen, um das Neuauftreten oder das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz zu verhindern und um das Leben zu verlängern [9].

■ Diabetes und Niere

Therapeutische Fortschritte haben dazu geführt, dass die Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz bei Diabetikern in den vergangenen 3 Jahrzehnten deutlich abgenommen hat [10]. Intensivierte, multifaktorielle Therapie ist in der Lage, den Funktionsverlust der Niere und damit die terminale Niereninsuffizienz hinauszuzögern [11]. Wesentliche Elemente dabei sind die Blutdruckeinstellung mittels RAAS-Blockade sowie intensive metabolische Kontrolle.

Eine Auswertung der EMPA-REG-Outcome-Studie hat gezeigt, dass Empagliflozin neben der guten Stoffwechselkontrolle und den günstigen kardiovaskulären Effekten auch zu einem gegenüber Placebo geringeren Rückgang der eGFR führt [12]. So kam es bei 12,8 % der Patienten im Empagliflozin-Arm und bei 18,8 % in der Placebo-Gruppe zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion (HR 0,61; 95 %-CI, 0,53–0,70; $p < 0,001$). Es kam unter Empagliflozin signifikant seltener zur Verdoppelung des Serumkreatinins, zur Progression zur Makroalbuminurie sowie zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.

Empagliflozin ist nicht zugelassen zur eigenständigen Behandlung von Herzinsuffizienz bzw. Niereninsuffizienz.

*Quelle: Diabetes Therapie auf Herz und Nieren geprüft. Satellitensymposium von Boehringer Ingelheim im Rahmen der 34. Jahrestagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft, 20. 04. 2018, Graz

Literatur:

1. Mentz RJ, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2281–93.
2. Pichlhöfer O, et al. Clinical presentation and management of stable coronary artery disease in Austria. *PLoS One* 2017; 12: e0176257.
3. Jellinger PS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract* 2017; 23 (Suppl 2): 1–87.
4. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S73–S85.
5. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
6. Fitchett D, et al. Cardiovascular Mortality Reduction With Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 364–7.
7. Zinman B, et al. Empagliflozin (EMPA) Reduces Mortality in Analyses Adjusted for Control of Blood Pressure (BP), Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C), and HbA1c over Time. 1173-P (Poster), ADA, 77th Sessions, June 9–13, 2017, San Diego, USA
8. Piepoli MF, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
9. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
10. Gregg EW, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514–23.
11. Oellgaard J, et al. Intensified multifactorial intervention in type 2 diabetics with microalbuminuria leads to long-term renal benefits. *Kidney Int* 2017; 91: 982–8.
12. Wanner C, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323–34.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 178

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

Diagnose Herzinsuffizienz:

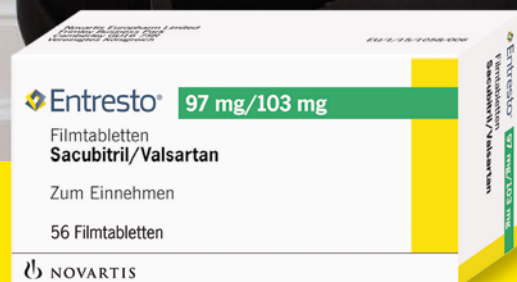
Welche Therapie würden Sie sich selbst verschreiben?

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



ENTRESTO® kann Leben retten.

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



Fachkurzinformation siehe Seite 214

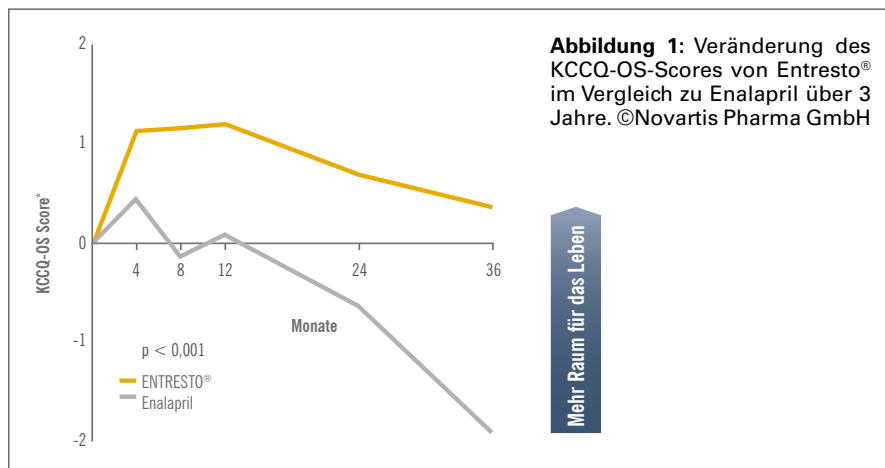
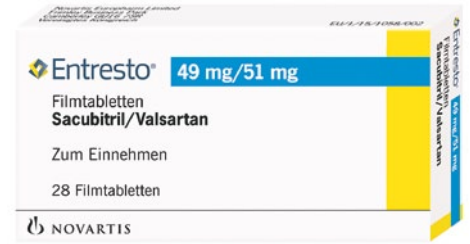
Mit Entresto® können Herzinsuffizienz-Patienten aktiv und stabil ihren Leidenschaften nachgehen [1, 2]

Der lang ersehnte Sommer ist endlich da. Auch Patienten mit Herzinsuffizienz sollen die sommerliche Leichtigkeit genießen können.

Entresto® kann zu einer Verbesserung der klinisch relevanten Symptome der Herzinsuffizienz führen und wirkt den damit verbundenen körperlichen Einschränkungen entgegen. Auch gegen-

über ACE-Hemmer ist die Lebensqualität signifikant verbessert [1] (Abb. 1).

Entscheidend für die Lebenserwartung und Lebensqualität der Patienten ist auch das Vermeiden von Krankenhausaufenthalten. Entresto® senkt signifikant das Risiko einer Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierung um 21 % im Vergleich zum ACE-Hemmer [2].



Literatur:

1. Lewis EF, et al. Quality of life in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail* 2017; doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.166.003430
2. McMurray JJ, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Novartis Pharma GmbH

Dr. Christine Lenk

A-1020 Wien, Stella-Klein-Loew-Weg 17

E-Mail: christine.lenk@novartis.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf Seite 213

▼ 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

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Entresto® 24 mg/26 mg Filmtabletten. Entresto® 49 mg/51 mg Filmtabletten. Entresto® 97 mg/103 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Niedrig substituierte Hypromellose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid **Filmüberzug:**

Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) **Anwendungsgebiete:** Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Entresto darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden. Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Hereditäres oder idiopathisches Angioödem (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen, ATC-Code: C09DX04 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriem Road, Dublin 4, Irland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig

Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Version: 04/2018

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

Cholesterin natürlich senken mit der Kraft des Mikrobioms

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



senkt den LDL-Cholesterinspiegel um 14,65%¹

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

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

Sanofi präsentierte Ergebnisse der ersten Head-to-Head-Studie, die Toujeo® und Insulin degludec verglich

Toujeo® (Insulin glargin 300 Einheiten pro Milliliter; E/ml) erreichte den primären Endpunkt, in dem es den Blutzuckerspiegel senkte und Insulin degludec bei insulinnaiven Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes nicht unterlegen war

Inzidenz und Raten an Ereignissen mit niedrigen Blutzuckerspiegeln wurden unter Insulin glargin 300 E/ml in den ersten 12 Wochen im Vergleich zu Insulin degludec reduziert und waren in den Wochen 13–24 sowie über die gesamte Studiendauer von 24 Wochen vergleichbar.

Sanofi präsentierte im Rahmen der 78. Wissenschaftlichen Jahrestagung der American Diabetes Association (ADA) in Orlando, Florida, USA, positive Nicht-Unterlegenheits-Ergebnisse der BRIGHT-Studie, die das langwirksame Insulin glargin 300 E/ml mit Insulin degludec verglich [1].

Am Ende der BRIGHT-Studie zeigte Insulin glargin 300 E/ml eine mit Insulin degludec vergleichbare Blutzuckerkontrolle (HbA_{1c} : $-1,64\%$ bzw. $-1,59\%$). Während der ersten 12 Wochen der Therapie, einer Phase in der Patienten und Ärzte die individuell am besten geeignete Dosierung erarbeiten, verminderte Insulin glargin 300 E/ml im Vergleich zu Insulin degludec die Rate an Ereignissen mit niedrigen Blutzuckerspiegeln (Hypoglykämien) um 23% und die Inzidenz an Ereignissen mit niedrigen Blutzuckerspiegeln um 26% ($p < 0,05$) [2]. Während der folgenden 12 Wochen der Studie (Behandlungswochen 13–24) zeigten beide Behandlungsoptionen eine vergleichbare Inzidenz und Rate an Hypoglykämien.

„Hypoglykämie ist eine Sorge für Menschen mit Diabetes, insbesondere in der

initialen Phase der Dosistitration“, sagte Alice Cheng, Associate Professor für Endokrinologie, Universität von Toronto, Kanada, und leitende Prüferin. „Die Erfahrung einer Hypoglykämie, insbesondere in dieser frühen Behandlungsphase, könnten zu einem Abbruch ihrer Behandlung führen.“

Die Inzidenzen niedriger Blutzuckerspiegel zu jeder Tageszeit während der 24-wöchigen Behandlung waren unter Insulin glargin 300 E/ml und unter Insulin degludec ebenfalls vergleichbar ($66,5\%$ bzw. $69,0\%$).

Ergebnisse der BRIGHT-Studie

Die randomisierte kontrollierte Studie verglich über 24 Wochen Wirksamkeit und Sicherheit von Insulin glargin 300 E/ml mit der von Insulin degludec. In der Studie wurden 929 Erwachsene mit Typ-2-Diabetes entweder auf $1 \times$ tägl. Insulin glargin 300 E/ml oder Insulin degludec 100 E/ml randomisiert. Die insulinnaiven Patienten hatten vor der Randomisierung mit Tabletten (orale Antidiabetika, OADs) mit oder ohne Glukagon-like-Peptide- (GLP-1-) Rezeptoragonisten keine zufriedenstellende Blutzuckerkontrolle erreicht [1].

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte von Baseline bis Woche 24 eine Reduktion des HbA_{1c} -Levels, die unter Insulin glargin 300 E/ml und Insulin degludec vergleichbar war (bei einer Nicht-Unterlegenheitsspanne von $0,3\%$ und einem Unterschied zwi-

schen den Behandlungen von $-0,05\%$ ($95\%-CI -0,15-0,05\%$) [1].

Über die Studiendauer von 24 Wochen waren Inzidenz und Ereignisraten an bestätigten Hypoglykämien ($\leq 70\text{ mg/dl}$ [$3,9\text{ mmol/l}$] und $\leq 54\text{ mg/dl}$ [3 mmol/l]) zu jeder Tageszeit zwischen Insulin glargin 300 E/ml und Insulin degludec vergleichbar. Während der Titrationsphase (Woche 0–12) waren die Raten an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen um 23% ($\leq 70\text{ mg/dl}$ [$3,9\text{ mmol/l}$] bzw. um 43% ($\leq 54\text{ mg/dl}$ [3 mmol/l]) geringer. Die Inzidenz bestätigter niedriger Blutzuckerspiegel war in dieser Phase um 26% ($\leq 70\text{ mg/dl}$ [$3,9\text{ mmol/l}$] bzw. 37% geringer ($\leq 54\text{ mg/dl}$ [3 mmol/l]). In der Erhaltungsphase (Woche 13–24) waren die Inzidenz von Hypoglykämien und die Ereignisraten vergleichbar [2].

Literatur:

1. Cheng A, et al. Similar Glycemic Control and Less or Comparable Hypoglycemia with Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) vs Degludec 100 U/mL (IDeg-100) in Insulin-Naive T2DM on Antihyperglycemic Drugs $\pm$ GLP-1 RAs: The BRIGHT Randomized Study. Präsentation 301-OR, 78. Jahreskongress der American Diabetes Association (ADA), Orlando, Florida, USA, 25. Juni 2018.
2. Bolli GB, et al. Lower Hypoglycemia Rates with Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) vs Insulin Degludec 100 U/mL (IDeg-100) in Insulin-Naive Adults with T2DM on Oral Antihyperglycemic Therapy $\pm$ GLP-1 RA: The BRIGHT Randomized Study. Präsentation 1032-P, 78. Jahreskongress der American Diabetes Association (ADA), Orlando, Florida, USA, 23. Juni 2018.

Fachkurzinformation siehe Seite 209.

Weitere Informationen:

SANOFI 

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

SAATTJO.18.06.0393



Kompodium „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

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

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

Kwizda Pharma fühlt sich als österreichischer Partner in der Gesundheit den Medizinern 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 zu untenstehendem Inset

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 Gallenwegsverschluss, 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

Pericarditis Ergänzungstherapie

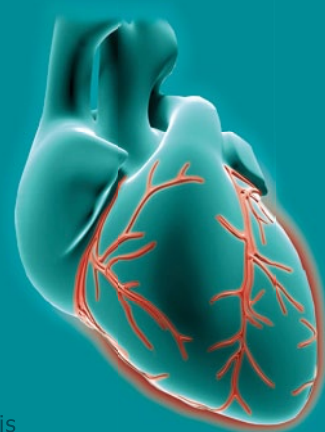


● 1 mg Colchicin/Tabl. ● 10, 30 Stk. ● Grüne Box

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



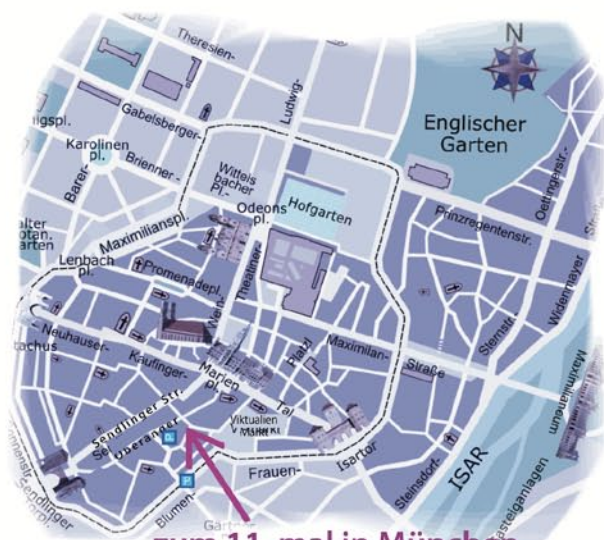
Fachkurzinformation obenstehend

COL-0008_0318

pci.live 2018

praktisch · kooperativ · interaktiv

pci kongress
TAVI-Elektrophysiologie · Koronar
live · interaktiv
Mittwoch - Donnerstag
28. - 29. Nov. 2018



**zum 11. mal in München
in neuer Location
im Herzen der Stadt**



Kongressleitung:
Prof. Dr. med. Sigmund Silber



Live Cases · Workshops · Symposien

Mittwoch und Donnerstag, 28. und 29. November 2018

Jüdisches Zentrum München · Hubert-Burda-Saal · St. Jakobs-Platz 18 · 80331 München

pci kongress

Geschäftsführer:
Esther Silber-Rom
Karlheinz Gelhardt

pci kongress GmbH
Anwänden 15
82067 Zell / Schäftlarn
☎ +49 8178 906 81 99
fax +49 8178 909 713
✉ office@pci-kongress.com

Sponsoring + Industrieausstellung:

Johanna Hutterer
✉ j.hutterer@pci-kongress.com
☎ +49 177 490 490 2

**Anmeldung unter:
www.pci.live**

**Technische Realisierung:
www.medilive.de**

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 222

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.

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 Gesamterblichkeit (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 Auftreten 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 (Proproteinconvertase 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

SAATALL 18.03.0146



FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

WORKSHOP

DER AG HERZINSUFFIZIENZ

DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

Diagnostik in der Herzsuffizienz

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber und
Dr. Katharina Leitner (Klagenfurt)

Devices in der Herzsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien) und
Dr. Markus Salbrechter (Klagenfurt)

anhand aktueller Fallbeispiele

Medikamentöse Therapie der Herzsuffizienz

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (St. Pölten) und
OA Dr. Anna Rab (Villach)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien) und
Dr. Tamara Buchacher (Klagenfurt)

9.00–13.00 Uhr

Sa 6. Oktober 2018

Hotel Werzer Pörschach

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

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



Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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

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

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

Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

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

Fachkurzinformation zum Text und Inserat auf Seite 219

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:** *Tablettenkern:* 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 mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance [30 60] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). **WARNHINWEISE*:** Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spitalweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN*:** **SCHWANGERSCHAFT*:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT*:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT*:** **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN* Häufig:** Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. *Selten:* Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. *Nicht bekannt:* Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-leg-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Vertigo, Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG*:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN*:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB15 **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS*:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 – 0, Fax: 01 524 39 99 – 9, E-Mail: office@at.netgrs.com **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT*:** Rezept- und apothekenpflichtig.

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

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

= 1x TÄGLICH LIXIANA[®]*, 2

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

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

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

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

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

Lixiana.at



Lixiana[®]
edoxaban



Daiichi-Sankyo

Fachkurzinformation zur Titelflappe

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATCCode: 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, Natrium-dodecylsulfat, 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 nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter $\geq$ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse $\geq$ 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:** BristolMyers Squibb/Pfizer EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 05/2018

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

Candesartan comp® 8 mg/12,5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 117,3 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Candesartan comp® 16 mg/12,5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Jede Tablette enthält 109,3 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der primären Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Sulfonamid-abgeleitete Wirkstoffe. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-abgeleiteter Wirkstoff. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6), Schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance $<$ 30 ml/min/1,73 m² KO). Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. Therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalziämie. Gicht. Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan comp® 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, Kombinationen; Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika. **ATC-Code:** C09DA06, Candesartan comp® 8 mg/12,5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, Candesartan comp® 16 mg/12,5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. **Candesartan Genericon 8 mg/16 mg/32 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** **Candesartan Genericon 8 mg:** Jede Tablette enthält 8 mg Candesartan Cilexetil. **Candesartan Genericon 16 mg:** Jede Tablette enthält 16 mg Candesartan Cilexetil. **Candesartan Genericon 32 mg:** Jede Tablette enthält 32 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Candesartan Genericon 8 mg: Jede Tablette enthält 129,8 mg Lactose-Monohydrat. **Candesartan Genericon 16 mg:** Jede Tablette enthält 121,8 mg Lactose-Monohydrat. **Candesartan Genericon 32 mg:** Jede Tablette enthält 243,6 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Triethylcitrat, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Candesartan Genericon wird angewendet zur: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen; Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis $<$ 18 Jahren; Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq$ 40%), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 und 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. Kinder unter 1 Jahr (siehe Abschnitt 5.3). Die gleichzeitige Anwendung von Candesartan 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:** Angiotensin-II-Antagonisten, rein (Candesartan), **ATC-Code:** C09CA06, **Candesartan Genericon 8 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Candesartan Genericon 16 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, Candesartan Genericon 32 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.
2018_07_HKL_I_JK_01

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 185

Upravi® 200µg / 400µg / 600µg / 800µg / 1000µg / 1200µg / 1400µg / 1600µg 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 der veröffentlichten Fachinformation.

Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält entweder 200µg, 400µg, 600µg, 800µg, 1000µg, 1200µg, 1400µg oder 1600µg Selexipag; Sonstige Bestandteile: **Tablettenkern:** Mannitol (E421), Maisstärke, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Propylenglycol, Titandioxid (E171), Carnaubawachs und Eisenoxide (Upravi 200µg Filmtablette enthält Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Upravi 400µg Filmtablette enthält Eisen(III)-oxid (E172), Upravi 600µg Filmtablette enthält Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172), Upravi 800µg Filmtablette enthält Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172), Upravi 1000µg Filmtablette enthält Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Upravi 1200µg Filmtablette enthält Eisen(II,III)-oxid (E172) und Eisen(III)-oxid (E172), Upravi 1400µg Filmtablette enthält Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Upravi 1600µg Filmtablette enthält Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin, **ATC-Code:** B01AC27 **Anwendungsgebiet:** Upravi ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen. Die Wirksamkeit wurde bei PAH, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegewebserkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere koronare Herzerkrankung oder instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, dekompensierte Herzinsuffizienz, sofern nicht engmaschig überwacht, schwere Arrhythmien, zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. transiente ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten 3 Monate, angeborene oder erworbene Klappendefekte mit klinisch relevanten myokardialen Funktionsstörungen, die nicht mit einer pulmonalen Hypertonie in Verbindung stehen, gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren (z.B. Gemfibrozil). **Zulassungsinhaber:** Actelion Registration Ltd, Chiswick Tower 13th Floor, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, Vereinigtes Königreich. **Vertrieb in Österreich:** Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** Juli 2017.

KARDIOLOGISCHE FORTBILDUNGSSEMINARE

SCHLOSS WILHELMINENBERG



Oskar Kokoschka, Wien vom Wilhelminenberg

VEREIN ZUR FÖRDERUNG DER FORSCHUNG AUF DEM GEBIET DER
ARTERIOSKLEROSE, THROMBOSE UND VASKULÄREN BIOLOGIE (ATVB)

Hyperlipidämie und Diabetes mellitus – Update Prävention

6. Oktober 2018

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG:

KURT HUBER (WIEN) UND HEINZ DREXEL (FELDKIRCH)



www.cardio-congress.com

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.

- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

KARDIOLOGISCHE FORTBILDUNGSSEMINARE

SCHLOSS WILHELMINENBERG



Oskar Kokoschka, Wien vom Wilhelminenberg

VEREIN ZUR FÖRDERUNG DER FORSCHUNG AUF DEM GEBIET DER
ARTERIOSKLEROSE, THROMBOSE UND VASKULÄREN BIOLOGIE (ATVB)

Antithrombotische Therapie bei Herzerkrankungen

24. November 2018

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG: KURT HUBER UND HARALD DARIUS

GEMEINSAM MIT
DER AG FÜR ATHEROSKLEROSE, THROMBOSE UND VASKULÄRE BIOLOGIE DER ÖKG



www.cardio-congress.com

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



Fachkurzinformation siehe Seite 209

Praluent® Fachinformation, Stand November 2017

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

www.lipidmanagement.at