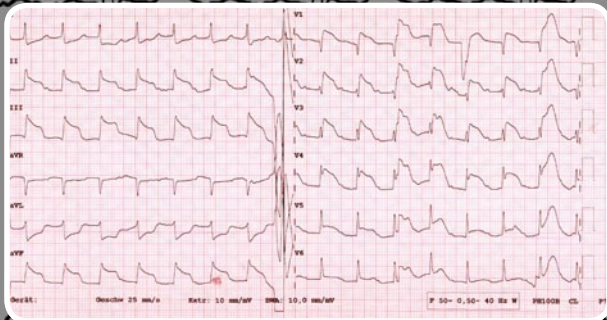


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Editorial-Serie: Die neuen Guidelines der ESC: Neue ESC- und ACC/AHA-Guidelines zum Management von arterieller Hypertonie

M. Rohla

ESC CardioMed – The new electronic ESC Textbook of Cardiovascular Medicine

Kardiale Stammzelltherapie in der ischämischen Kardiomyopathie

D. Traxler, C. Müller, A. Spannauer, M. Gyöngyösi

RUBRIKEN

EKG-Beispiel

Clinical Shortcuts

Echokardiographie aktuell

ÖKG-Kongressbericht

Kongressberichte

Aktuelles

Für Sie gelesen

Pharma-News



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Senken Sie die Herzfrequenz



Ivabradin Genericon

- 233 Brief des Herausgebers**
K. Huber
Editorial-Serie: Die neuen Guidelines der ESC
- 235 Neue ESC- und ACC/AHA-Guidelines zum Management von arterieller Hypertonie**
M. Rohla
- 238 ESC CardioMed – The new electronic ESC Textbook of Cardiovascular Medicine**
- 242 Kardiologie Stammzelltherapie in der ischämischen Kardiomyopathie**
D. Traxler, C. Müller, A. Spannauer, M. Gyöngyösi

Rubriken

EKG-Beispiel

- 250 Ubiquitäre ST-Hebungen nach lokaler Epinephrin-Applikation im Rahmen einer Bronchoskopie**
A. Fellner

Clinical Shortcuts

- 252 Revaskularisation bei Karotisstenose – Update 2018**
V. Kinz, K. Altmann, A. Kampfl

Echokardiographie aktuell

- 255 Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp (ASD I)**
W. Weihs, T. Pap, M. Genger

A14254 Softlink

ÖKG-Kongressbericht

- 260 Die *eine* KHK gibt es nicht!**
S. Fisch

Kongressbericht

- 258 ACCA-Meeting: Kontroversielle Debatten im Mittelpunkt**
H. Nöbauer
- 262 Morbus Fabry – eine kardiologische Herausforderung**
H. Leitner

Aktuelles

- 268 Einstieg in die Insulintherapie – pragmatischer Ansatz im internistischen Alltag**
E. Schwaiger, R. Mihaljevic
- 267 Für Sie gelesen**
- 272 Pharma-News**

- 233 Impressum**

Titelbild: Im ersten 12-Kanal-EKG zeigten sich multiple ST-Hebungen in den inferioren (Ableitungen II, III, aVF) und in den anterolateralen Ableitungen (V₁–V₆) entsprechend einer Kompromittierung des Ramus interventricularis anterior sowie der rechten Koronararterie. In den Ableitungen I und aV₁ fand sich eine korrespondierende ST-Senkung, begleitender AV-Block Grad I mit 0,28 Sekunden. Aus A. Fellner, Ubiquitäre ST-Hebungen nach lokaler Epinephrin-Applikation im Rahmen einer Bronchoskopie, Abb. 1. S. 250.

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 282



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. Drexler, A	H. Mayr, A	F. Weidinger, A
B. Eber, A	B. Meier, CH	J. Wojta, A
H. Frank, A	E. Minar, A	G. Zenker, A
M. Frick, A	H.-J. Nesser, A	
M. Grabenwöger, A	T. Neunteufl, A	

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

Brief des Herausgebers

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

in der vorliegenden Ausgabe des JOURNALES starten wir eine Editorial-Reihe zu den rezenten Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und beginnen mit den neuen Hypertonie-Leitlinien (**M. Rohla, Wien**).

Die Arbeitsgruppe von Frau Prof. **M. Gyöngyösi** (Erstautorin **D. Traxler, Wien**) hat eine exzellente Übersichtsarbeit über den neuesten Stand der Stammzelltherapie bei der ischämischen Kardiomyopathie vorgelegt.

Ferner stellen wir das neue elektronische ESC Textbook of Cardiovascular Medicine vor.

Die gerne gelesenen Rubriken runden den Inhalt dieser Ausgabe ab.

Ich wünsche Ihnen viel Freude bei der Lektüre und verbleibe

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

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Druck: Wallig Ennstaler Druckerei und Verlag
Ges.m.b.H., A-8962 Gröbming, Mitterberg-
straße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 6× im Jahr

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

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

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

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

ITERIUM®

Das sympathische Antihypertensivum



Altersbedingte
Hypertonie^{2,4,6}



Stressbedingte
Hypertonie⁸



Metabolisches
Syndrom^{3,5,7,10}



Perimenopausale
Disposition⁹

zur Kombination^{1,2} mit:

Betablocker*
ACE-Hemmer
AT2-Blocker
Ca-Kanalblocker
Diuretikum



bei Bedarf Steigerung
auf 1-0-1 nach 1 Monat¹

Das sympathische Antihypertensivum

¹⁾ Fachinformation Stand Juni 2017; * siehe Punkt 4.5; nicht empfohlene Kombination mit Betablockern bei Patienten mit Herzinsuffizienz, ²⁾ Luccioni R et al., Presse Med 1995; 24:1857-64, ³⁾ Achnikov D et al., Curr Med. Res. and Opinion 2005; 21,1,P1-P7, Paper 2830, ⁴⁾ Galley P et al., Am J Cardiol 1988; 61:86D-90D, ⁵⁾ Huggett R et al., Hypertension 2004; 44:847-852, ⁶⁾ Kourilsky O et al., Presse Med 2002; 31(39):1863-1868, ⁷⁾ Konrady AO et al., Journal of Human Hypertension 2006; 1-9, ⁸⁾ Esler M et al., J of Hypertens 2004; 22:1529-1534, ⁹⁾ Kawecka-Jaszcz K et al., Blood Pressure 2006; 15:51-58, ¹⁰⁾ Yildiz G et al., Diabet Bilimi 2003; 1:71-77

Bezeichnung: Iterium® 1 mg – Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 1,544 mg Rilmenidindihydrogenphosphat, entsprechend 1 mg Rilmenidin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 47 mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose Monohydrat, mikrokristalline Zellulose, Paraffin, Natriumcarboxymethylstärke, wasserfreies kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum, weißes Bienenwachs. Anwendungsgebiete: Iterium® 1 mg – Tabletten werden angewendet bei Erwachsenen. Zur Behandlung einer leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie, vorzugsweise in Kombination mit anderen Antihypertonika. Dosierung und Art der Anwendung: Die empfohlene Richtdosis beträgt 1 Tablette einmal täglich morgens. Bei Niereninsuffizienz ist bei einer Kreatininclearance >15 ml/min keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Gegenanzeigen: Iterium darf nicht angewendet werden: bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile, bei schwerer Depression, bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance <15 ml/min), in Kombination mit Sultoprid (siehe Abschnitt 4.5). Warnhinweise: Bei Absetzen von Iterium sollte die Dosis schrittweise reduziert werden, ein plötzliches Abbrechen der Behandlung darf nicht erfolgen. Patienten mit kürzlich aufgetretenen Gefäßerkrankungen (Schlaganfall oder Myokardinfarkt): Während der Behandlung unter ständiger medizinischer Kontrolle. Auf Grund des Risikos, dass Rilmenidin die Herzfrequenz senken und Bradykardie auslösen kann, sollte der Beginn einer Therapie bei Patienten mit existierender Bradykardie oder Risikofaktoren für eine Bradykardie (z.B. bei älteren Patienten, bei Patienten mit Sinusknotensyndrom, AV-Block, bestehender Herzinsuffizienz oder jedem Zustand, in dem die Herzfrequenz mittels übermäßigem sympathischen Tonus aufrechterhalten wird) sorgfältig abgewogen werden. Bei diesen Patienten muss die Herzfrequenz speziell in den ersten 4 Therapiewochen kontrolliert werden. Der Konsum von Alkohol wird nicht empfohlen. Die Kombination mit Beta-Blockern, welche zur Behandlung von Herzinsuffizienz eingesetzt werden (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol) ist nicht empfohlen. Die Kombination mit MAO-Hemmern ist nicht empfohlen. Aufgrund der Möglichkeit einer orthostatischen Hypotonie, sollten vor allem ältere Patienten auf das erhöhte Sturzrisiko hingewiesen werden. Hilfsstoffe: Enthält Lactose. Wechselwirkungen: Kontraindizierte Kombinationen: Sultoprid. Nicht empfohlene Kombinationen: Alkohol, Beta-Blocker bei Herzinsuffizienz (Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol), MAO-Hemmer. Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen erfordern: Baclofen, Beta-Blocker, Arzneimittel, die eine Torsade de pointes induzieren (außer Sultopride), trizyklische Antidepressiva, andere Antihypertensiva. Kombinationen, die berücksichtigt werden sollten: Alpha Blocker, Amifostin, Corticosteroide und Tetracosactid (systemisch) (außer Hydrocortison), Neuroleptika, Imipramin Antidepressiva, Morphin Derivate (Analgetika, Antitussiva und Ersatztherapie), Benzodiazepine, Anxiolytika - andere als Benzodiazepine, Hypnotika, Neuroleptika, sedative H1 Histamin Antagonisten, sedative Antidepressiva (Amisriptylin, Doxepin, Mianserin, Mirtazapin, Trimipramin) andere zentral wirksame Antihypertensiva, Baclofen, Thalidomid, Pizotifen, Indoramin. Fertilität* Schwangerschaft und Stillzeit*: Nicht empfohlen. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen*: Da Somnolenz eine häufige schwere Nebenwirkung darstellt, sollten Patienten auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit eine Maschine zu betätigen, hingewiesen werden. Nebenwirkungen: Häufig: Angst, Depression, Schlaflosigkeit, Somnolenz, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Palpitationen, peripheres Kältegefühl, Schmerzen Oberbauch, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, Pruritus, Ausschlag, Muskelspasmen, sexuelle Funktionsstörung, Asthenie, Ermüdung, Ödeme. Gelegentlich: Hitzewallungen, Orthostasesyndrom, Übelkeit. Selten: Kurzatmigkeit. Nicht bekannt: Bradykardie. Überdosierung* Pharmakodynamische Eigenschaften*: Iterium, ein Oxazolin mit blutdrucksenkenden Eigenschaften, bindet selektiv an Imidazolinrezeptoren. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensiva, Antidiuretika, zentral wirkend, Imidazolin-Rezeptoragonisten, ATC-Code: C02AC06. Art und Inhalt des Behältnisses*: Polyamid-Al-PVC-Blistertreife mit aufgeschweißtem (Heißklebefilm) Al-Folien-Durchdrückrücken in einer Faltschachtel. Packungen zu 30 Stück. Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers*: SERVIER AUSTRIA GMBH, Mariahilferstraße 20, 1070 Wien. www.servier.at REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig. *Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Juni 2017.

Neue ESC- und ACC/AHA-Guidelines zum Management von arterieller Hypertonie

M. Rohla

■ Einleitung

Trotz vieler effektiver, sicherer und kostengünstiger antihypertensiver Präparate stellt die flächendeckende Blutdruckkontrolle eine Herausforderung dar. So erreichen in Österreich nur 41 % von diagnostizierten, behandelten und überwiegend therapietreuen Patienten das Blutdruckziel [1].



Dr. M. Rohla

Die kürzlich veröffentlichten neuen Leitlinien der europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC, präsentiert am ESC-Kongress, 26. August 2018) und die Ende 2017 veröffentlichten Leitlinien des American College of Cardiology (ACC) bzw. der American Heart Association (AHA) beinhalten teils kontrovers diskutierte Neuerungen hinsichtlich Diagnostik und Therapie [2, 3]. Nachfolgend sollen einige praxisrelevante Teilaspekte dieser Leitlinien beleuchtet werden.

■ Blutdruckgrenzwerte – „A never ending story“

Praxis-Blutdruckmessung

Die im November 2017 veröffentlichten ACC/AHA-Leitlinien brachten durch eine Re-Klassifizierung der Blutdruckgrenzwerte einmal mehr Dynamik in die Diskussion um Diagnosekriterien und Therapieziele.

Diese Empfehlungen basieren auf einer Reihe von Meta-Analysen, in welchen normotensive Patienten (< 120/80 mmHg) und Patienten mit hochnormalem Blutdruck (120–129 mmHg systolisch, 80–84 mmHg diastolisch) oder „Prä-Hypertonie“ (130–139 mmHg systolisch, 85–89 mmHg diastolisch) verglichen wurden: Patienten mit Prä-Hypertonie wiesen gegenüber normotensiven Patienten ein etwa 1,5–2-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, koronare Herzkrankung, Insult) auf [4–6]. Somit ist in den aktuellen ACC/AHA-Leitlinien ein erstgradiger Hypertonus mit systolischen/diastolischen Blutdruckwerten zwischen 130–139/80–89 mmHg definiert (Tab. 1) [2].

Die ESC-Leitlinien definieren arterielle Hypertonie anhand jenes Grenzwertes, ab welchem die Vorteile einer Therapie gegenüber dem potenziellen Schaden eindeutig überwiegen [3]. Obwohl zahlreiche epidemiologische oder auch großangelegte prospektiv randomisierte Studien die Korrelation zwischen systolischen Blutdruckwerten > 115 mmHg und kardiovaskulären Ereignissen belegen, führen Interventionen zur Blutdrucksenkung bei diesen Patienten mit „hochnormalem“ Blutdruck nicht eindeutig zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen [7–9]. So war etwa auch im rezent veröffentlichten HOPE-3-Trial (n = 12.705), welches Patienten mit moderatem kardiovaskulärem Risiko rekrutierte, eine systolische Blutdrucksenkung von 6 mmHg bei einem Ausgangs-

wert von 138,1 mmHg nicht mit einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen assoziiert [7].

Weiters sei erwähnt, dass in mehreren „positiven“ randomisierten Studien (so auch im SPRINT-Trial) Patienten mit hochnormalen Blutdruckwerten bereits unter antihypertensiver Pharmakotherapie standen, d. h. unbehandelt anzunehmender Weise Blutdruckwerte > 140/80 mmHg aufwiesen [10, 11].

Welche Grenzwert-Klassifikation man in seiner klinischen Routine auch einsetzen möchte, beide Leitlinien halten fest, dass zur Diagnosesicherung mittels Praxis-Messung der Blutdruck bei zumindest 2 verschiedenen Arztbesuchen erhöht sein muss und mehrmals pro Arztbesuch gemessen werden sollte (ESC: 3 Messungen, ACC/AHA: ≥ 2 Messungen pro Arztbesuch) [2, 3].

„Out-Of-Office“-Blutdruckmessung

In den europäischen Leitlinien sind die Grenzwerte für die Heimblutdruckmessung und 24h-Blutdruckmessung unverändert geblieben (135/85 mmHg Heimblutdruck und 24h-Tagesintervall, 130/80 24h-Gesamtdurchschnitt, 120/70 24h-Nachtintervall).

Die amerikanischen Leitlinien nennen zu erwartende Vergleichswerte für die Heim- und 24h-Blutdruckmessung korrespondierend zum Praxisblutdruck.

Korrespondierend zu einem Praxis-Blutdruck von 130/80 mmHg sind idente Werte für die Heimblutdruckmessung und das 24h-Tagesintervall angegeben (die Differenz zwischen den Messmethoden wird erst im höheren Blutdruckbereich relevant [12]). Die entsprechenden Grenzwerte für 24h-Gesamtdurchschnitt und 24h-Nachtintervall sind mit 125/75 mmHg und 110/65 mmHg genannt [2].

Tabelle 1: Hypertoniegrade anhand der Praxis-Blutdruckmessung. Mod. nach [2, 3].

Kategorie	ESC 2018	ACC/AHA 2017
Optimal	< 120 / < 80	
Normal	120–129/80–84	< 120/< 80
Hochnormal / „Elevated“	130–139/85–89	120–129/< 80
Grad I	140–159/90–99	130–139/80–89
Grad II	160–179/100–109	≥ 140/≥ 90
Grad III	≥ 180/≥ 110	
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140/< 90	

ESC: European Society of Cardiology; ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; Werte in mmHg

Während die europäischen Leitlinien „Out-of-Office“-Messungen dann empfehlen, wenn diese „logistisch und ökonomisch“ sinnvoll erscheinen, oder wenn spezifische klinische Situationen vorliegen (Verdacht auf Weißkittelhypertonie, maskierte

Hypertonie, Beurteilung von Behandlungseffekten und Nebenwirkungen), ist die „Out-of-Office“-Messung in den amerikanischen Leitlinien zur Diagnosesicherung und Therapieanpassung routinemäßig empfohlen (Empfehlungsgrad I A) [2, 3].

Tabelle 2: Indikation zur Einleitung einer Pharmakotherapie – ESC 2018*. Mod. nach [3].

Hochnormal 130–139/ 85–89 mmHg	Eine Pharmakotherapie kann bei Hochrisikopatienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, speziell bei koronarer Herzerkrankung, erwogen werden. (IIb A)
Grad I 140–159/ 90–99 mmHg	Therapieeinleitung bei niedrig- bis moderatem kardiovaskulärem Risiko ohne Hinweis auf hypertensiven Endorganschaden, wenn nach 3–6-monatiger Lebensstilmodifikation der Blutdruck nicht kontrolliert ist. (I A) Prompter Therapiebeginn bei Hochrisikopatienten, etablierter kardiovaskulärer Erkrankung oder hypertensivem Endorganschaden. (I A)
Grad ≥ II ≥160 / ≥100 mmHg	Prompter Therapiebeginn unabhängig vom kardiovaskulären Risiko. (I A)

*Immer begleitet von Lebensstilmodifikationsmaßnahmen, wie z. B. Salzrestriktion, Alkohol-Restriktion, diätetische Maßnahmen, Gewichtsabnahme, körperliche Betätigung, Raucherentwöhnung

Tabelle 3: Indikation zur Einleitung einer Pharmakotherapie – ACC/AHA 2017*. Mod. nach [2].

Grad I 130–139/ 80–89 mmHg	Therapieeinleitung bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (Primärprävention) und 10-Jahres-Risiko für atherosklerotische Herzkreislauferkrankung ≥ 10 % [§] . (I A/C) Therapieeinleitung bei Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung [§] (Sekundärprävention). (I A/C) Therapieeinleitung bei Patienten mit Diabetes mellitus. (I B/C)
Grad II ≥ 140/ ≥ 90 mmHg	Therapieeinleitung zur Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung und 10-Jahres-Risiko für atherosklerotische Herzkreislauferkrankung < 10 % [§] . (I C)

*Immer begleitet von Lebensstilmodifikationsmaßnahmen, wie z. B. Gewichtsreduktion, diätetische Maßnahmen (DASH-Diät), Salzrestriktion, kaliumreiche Kost, körperliche Betätigung, Alkoholrestriktion

[§] ACC-ASCVD- („Atherosclerotic Cardiovascular Disease“-) Risikokalkulator <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/>

[§] Definiert als koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder stattgehabter Insult

■ Therapieziele

Beide Leitlinien halten fest, dass der Nettonutzen einer antihypertensiven Therapie nicht nur vom Blutdruck abhängt, sondern maßgeblich vom kardiovaskulären Gesamtrisiko des Patienten mitbestimmt ist. Daran orientiert sich auch die Indikation zur Einleitung einer medikamentösen Therapie (stets begleitet von Maßnahmen zur Lebensstilmodifikation), wie in Tabelle 2 (ESC-Leitlinien) und Tabelle 3 (ACC/AHA-Leitlinien) dargestellt [2, 3].

Die ACC/AHA-Leitlinien definieren entsprechend der Re-Klassifikation der Hypertonie ersten Grades für die allermeisten Subgruppen ein Therapieziel von < 130 mmHg systolisch und < 80 mmHg diastolisch.

Dazu zählen Patienten mit ischämischer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz, Insult oder TIA (Sekundärprävention, Empfehlungsgrad IIb), PAVK, Diabetes mellitus und selbstbestimmte nicht-institutionalisierte ältere Patienten ≥ 65 Jahre (systolisch < 130 mmHg) [2].

Die ESC-Leitlinien empfehlen eine Blutdrucksenkung < 140 mmHg systolisch und < 90 mmHg diastolisch für alle Patienten, und sofern die Therapie gut vertragen wird, ein Therapieziel von 130/80 mmHg oder darunter.

Wie in Tabelle 4 dargestellt, sind für einzelne Subgruppen unterschiedliche Therapieziele mit teils eng begrenzten Optimalwerten genannt [3].

■ Therapieeinleitung mit 1 vs. 2 Substanzen

Beide Leitlinien empfehlen in unterschiedlicher Formulierung, die antihypertensive Therapie mit einer Kombination bestehend aus 2 Erstliniensubstanzen zu initiieren. Ausgenommen sind Patienten mit gering erhöhten Blutdruckwerten (ESC < 150 mmHg systolisch; ACC/AHA < 20/10 mmHg über den Blutdruckziel). Die ESC-Leitlinien nehmen zusätzlich ältere, gebrechliche Patienten und jene mit geringem Risiko aus

Tabelle 4: Blutdruckzielwerte in ausgewählten Subgruppen – ESC 2018. Mod. nach [3].

Alter	Arterielle Hypertonie	Systolisches Blutdruckziel (mmHg)			
		+ Diabetes	+ CNI	+ KHK	+ Insult/TIA**
18–65 Jahre	Ziel 130, darunter wenn toleriert. Nicht < 120	Ziel 130, darunter wenn toleriert. Nicht < 120	Ziel < 140 bis 130 wenn toleriert	Ziel 130, darunter wenn toleriert. Nicht < 120	Ziel 130, darunter wenn toleriert. Nicht < 120
65–79 [§] Jahre			Ziel 130–139 wenn toleriert		
≥ 80 [§] Jahre			Ziel 130–139 wenn toleriert		

CNI: Chronische Niereninsuffizienz; KHK: Koronare Herzerkrankung; TIA: Transiente ischämische Attacke

Diastolisches Blutdruckziel in allen Gruppen 70–79 mmHg

**Sekundärprävention, nicht im akuten Setting

[§]Therapieentscheidung und Blutdruckziel müssen bei gebrechlichen Patienten ggf. modifiziert werden

und betonen, dass Kombinationspräparaten gegenüber einer Einzelverschreibung der Vorzug zu geben ist [2, 3].

■ Zusammenfassung

In beiden Leitlinien ist der Trend zu niedrigeren Blutdruckzielen evident, ein Umstand, der dem SPRINT-Trial und rezenten Meta-Analysen randomisierter Studien zuzuschreiben ist [10, 11, 13].

Nichtsdestotrotz erreichen nur 13 % aller an Hypertonie erkrankten Personen das Blutdruckziel, da die Diagnose nur bei jedem zweiten Betroffenen gestellt ist, und in den meisten Ländern nur etwa 35 % aller Behandelten kontrollierte Blutdruckwerte < 140/90 mmHg aufweisen [14]. Somit erübrigt sich für die überwiegende Mehrheit aller Patienten die Diskussion um Zielwerte zwischen 120–130 mmHg systolisch.

Erfreulicherweise beinhalten beide Leitlinien Strategien, um therapeutische Hürden zu überwinden. Eine aus ärztlicher Sicht sehr effiziente, wenig zeitintensive Maßnahme zur Steigerung der Adhärenz ist, einfache Therapiestrategien einzusetzen. Dazu zählen die Vermeidung einer 2x täglichen Dosierung (bei fast allen Erstliniensubstanzen aus pharmakokinetischer Sicht unnötig) und die Verwendung von Kombinationspräparaten [2, 3].

Korrespondenzadresse:

Dr. Miklos Rohla, PhD

3. Medizinische Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: miklos.rohla@meduniwien.ac.at

Literatur:

1. Rohla M, Haberfeld H, Tscharré M, Huber K, Weiss TW. Awareness, treatment, and control of hypertension in Austria: a multicentre cross-sectional study. *J Hypertens* 2016; 34: 1432–40.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127–e248.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.
4. Huang Y, Cai X, Li Y, Su L, Mai W, Wang S, et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology* 2014; 82: 1153–61.
5. Huang Y, Cai X, Liu C, Zhu D, Hua J, Hu Y, et al. Prehypertension and the risk of coronary heart disease in Asian and Western populations: a meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: pii: e001519.
6. Huang Y, Su L, Cai X, Mai W, Wang S, Hu Y, et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with prehypertension: a meta-analysis. *Am Heart J* 2014; 167: 160–8.
7. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2009–20.
8. Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and

- cardiovascular disease across blood pressure levels: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 28–36.
9. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
10. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–16.
11. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–67.
12. Asayama K, Thijs L, Li Y, Gu YM, Hara A, Liu YP, et al. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. *Hypertension* 2014; 64: 935–42.
13. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 613–22.
14. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310: 959–68.

Blutdruck Ziel

Cenipres®

1 Tablette

24h-Wirkung

Fachkurzinformation siehe Seite 282

Gebro Pharma

green box lassen frei

ESC CardioMed – The new electronic ESC Textbook of Cardiovascular Medicine

Education – The mission of the ESC

The education of trainees, postgraduate and established cardiologists alike has always been a critical component of the mission of the *European Society of Cardiology*. Besides the most successful congresses of the main Society as well as its Associations, the growing *ESC Journal Family* and also the *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* have been important products of this successful strategy.

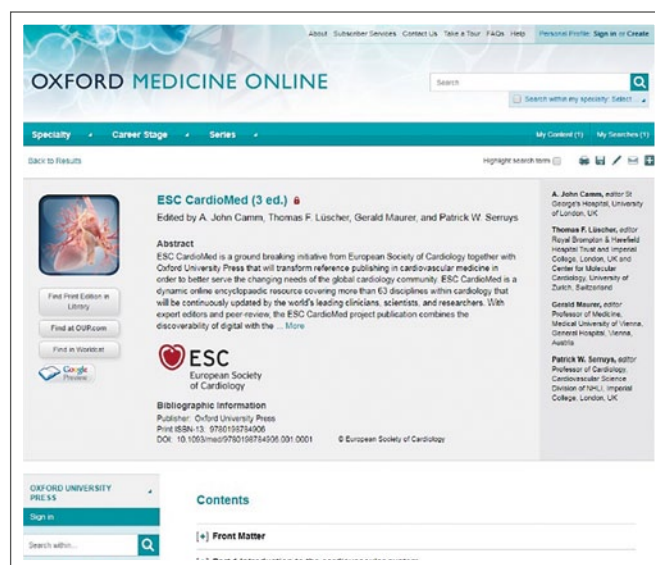
The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine

The first edition of the *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* was published in print in 2009 by Blackwell, with John Camm, Thomas F. Lüscher and Patrick Serruys as editors. Following the success of the first edition, the second edition appeared in 2011, this time published by Oxford University Press. Although available from the outset in a basic digital format, after the launch of the second edition the editors of the textbook felt that in today's modern world a more dynamic electronic version of a cardiology textbook with a sophisticated search system, many illustrations and movies should be developed.

ESC CardioMed

Thus, in 2016 the ESC Board of the *European Society of Cardiology* decided to launch a third edition of the textbook, this time in a completely different format. The editors, now also including Gerald Maurer (Fig. 1), decided to enlarge the scope of the textbook to include many of the so far uncovered topics within the growing field of cardiovascular medicine, such as embryology, catheter-based structural interventions, psychological factors, ethnicity, interpretation of trials and personalised medicine, to name but a few.

As such, the concept of a huge primarily electronic textbook was born with four main editors, 63 section coordinators and more than 1000-chapter authors. As one can imagine, such a large project took more time than anticipated to develop, but the editors are now ready to proudly announce the publication of *ESC CardioMed*. Access to this huge electronic data base is available as a membership benefit for all Professional Members and Fellows of the *European Society of Cardiology* (Fig. 2). For others wishing to access the publication, annual subscriptions are available for individuals and institutions alike through the publisher.



In spring 2018 about a third of the *ESC CardioMed* content became available online and now on the occasion of the Annual Congress of the *European Society of Cardiology* in Munich this August 2018, the majority of the chapters with a very few exceptions will be accessible online. The database is endowed with a sophisticated search system allowing rapid identification of the relevant parts of the book. Each of the chapters is illustrated, most with full colour figures and informative tables or videos of the most important clinical features. Indeed, particularly the imaging sections contain numerous videos of different cardiac conditions.

A novel aspect of the electronic *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* is first of all its name. It will be introduced under the name of *ESC CardioMed* to communicate its modern nature as a primarily comprehensive electronic database. Furthermore, and most importantly, it will be continuously updated three times a year, after each of the large cardiology congresses such

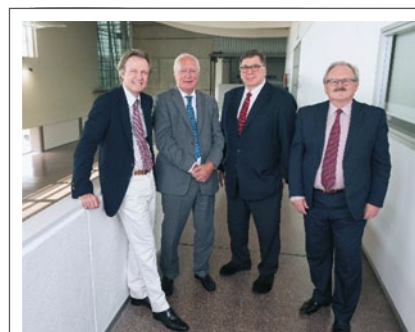


Figure 1. ESC CardioMed editors (from left to right): Thomas F. Lüscher, John A. Camm, Gerald Maurer, Patrick W. Serruys

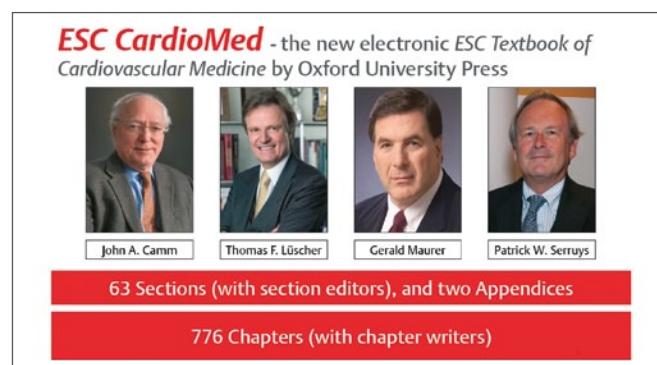


Figure 2. Structure of ESC CardioMed – the new electronic, continuously upgraded ESC Textbook of Cardiovascular Medicine edited by the European Society of Cardiology with Oxford University Press.

as the Annual Congress of the *European Society of Cardiology*, the Scientific Sessions of the *American Heart Association* and the Annual Congress of the *American College of Cardiology*. Updates will primarily involve new trials affecting clinical practice or new imaging or interventional techniques highly relevant for the management of patients, as well as new insights into causes and mechanisms of cardiovascular disease of clinical interest. This will avoid the problem that most textbooks encounter, i.e. that they are outdated by the time they appear.

■ The Content

The content of the textbook is divided into 63 sections that cover major aspects of cardiovascular disease (Tab. 1).

■ Interaction with ESC Guidelines

A further major new aspect of *ESC CardioMed* is its alignment with the *ESC Guidelines*. Many leaders in the field as well as

Table 1. CardioMed Table of contents

Part 1 Introduction to the cardiovascular system

- Section 1 Cardiovascular history and physical examination Nicholas Boon
- Section 2 Developmental biology of the heart Miguel Torres
- Section 3 Functional anatomy of the heart Yen Ho
- Section 4 Cardiovascular physiology Guido Grassi
- Section 5 Cardiovascular pharmacology Faiez Zannad
- Section 6 Anticoagulation Raffaele DeCaterina
- Section 7 Epidemiology and global burden Sumeet Chugh

Part 2 Investigations

- Section 8 Electrocardiogram Antonio Bayes de Luna
- Section 9 Chest radiography Christian Herold
- Section 10 Cardiac ultrasound Frank Flachskampf
- Section 11 Cardiovascular magnetic resonance Dudley Pennell
- Section 12 Cardiovascular computed tomography Stephan Achenbach
- Section 13 Nuclear cardiology and positron emission tomography Philipp Kaufmann
- Section 14 Invasive imaging – haemodynamics Carlo Di Mario
- Section 15 Selection of imaging techniques Jeroen Bax

Part 3 Heart diseases

- Section 16 Genetics of CV diseases Heribert Schunkert
- Section 17 Congenital heart disease (GUH) John Deanfield
- Section 18 Prevention in cardiovascular disease and rehabilitation Massimo Piepoli
- Section 19 Diabetes mellitus metabolic syndrome Lars Ryden
- Section 20 Heart and the brain Hans-Christoph Diener
- Section 21 Cardiovascular problems in chronic kidney disease Thomas Lüscher
- Section 22 Erectile dysfunction Charalambos Vlachopoulos
- Section 23 Lung disease Martin Cowie
- Section 24 Gastrointestinal disease Gerhard Rogler
- Section 25 Rheumatoid arthritis and the heart Thomas Lüscher
- Section 26 Rheumatic heart disease Ferande Peters
- Section 27 Cardio-oncology John Groarke
- Section 28 HIV Edited Nombulelo Magula
- Section 29 Acute coronary syndromes Stefan James
- Section 30 Takotsubo syndrome Christian Templin
- Section 31 Chronic ischaemic heart disease William Wijns
- Section 32 Myocardial disease Perry Elliott

- Section 33 Pericardial disease Yehuda Adler
- Section 34 Tumours of the heart Gaetano Thiene
- Section 35 Valvular heart disease Helmut Baumgartner
- Section 36 Infective endocarditis Gilbert Habib
- Section 37 Heart failure John McMurray
- Section 38 Bradycardia Giuseppe Boriani
- Section 39 Syncope Michele Brignole
- Section 40 Supraventricular tachycardias Carina Blomstorm-Lundqvist
- Section 41 Atrial fibrillation John Camm
- Section 42 Ventricular tachycardia Brian Olshansky
- Section 43 Sudden cardiac death Gerhard Hindricks
- Section 44 Systemic hypertension Bryan Williams

Part 4 Vascular disease

- Section 45 Pulmonary hypertension Marc Humbert
- Section 46 Diseases of the aorta Raimund Erbel
- Section 47 Trauma to the cardiovascular system Christoph Nienaber
- Section 48 Non-cardiac surgery Steen Kristensen
- Section 49 Peripheral arterial diseases Victor Aboyans
- Section 50 Venous thromboembolism Stavros Konstantinides
- Section 51 Venous disease Sebastien Schellong

Part 5 Special populations

- Section 52 Cardiovascular disease in women Noel Bairey Merz
- Section 53 Pregnancy and heart disease Vera Zagrosek-Regitz
- Section 54 Ethnicity Gregory Lip

Part 6 Other aspects

- Section 55 Sports and heart disease Antonio Pelliccia
- Section 56 Elderly Franz Messerli and Tomasz Grodzicki
- Section 57 Precision medicine Paulus Kirchhof
- Section 58 Decision making and heart team Patrick Serruys
- Section 59 Psychological factors and heart disease Susanne Pedersen
- Section 60 Interpretation of clinical trials John Cleland
- Section 61 Environment Thomas Münzel
- Section 62 Occupational and regulatory aspects Demosthenes Katritsis
- Section 63 Economics and cost-effectiveness Lorenzo Mantovani

Part 7 Appendices

- Appendix 1 Cardiovascular disease risk estimation
- Appendix 2 Patient reported outcome measures

Source: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906?rskey=RT6jVq&result=1> (last seen June 28, 2018)

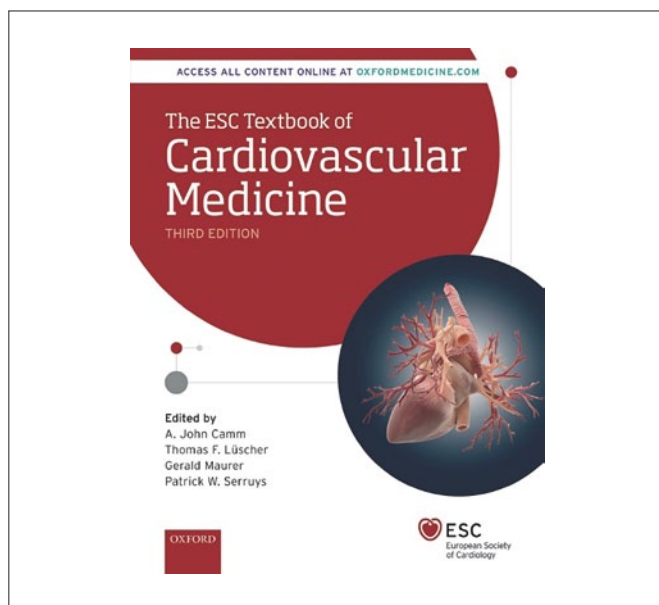


Figure 3. Print version of the ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Oxford University Press, 2019

the users of the ESC Guidelines have felt for some time that the documents were too long and difficult to read and it was difficult to find the main message. Therefore, the editors of *ESC CardioMed* came together with the *ESC Guidelines Committee* and its chairman Stephan Windecker and decided to gradually

bring the two products together. To that end it is envisaged that the *ESC CardioMed* will provide the background knowledge such as mechanisms of disease, epidemiology and describe the trials in more detail, while the *ESC Guidelines* will focus primarily on the recommendations. Examples of this synergy are the direct links between *ESC CardioMed* and the most recent *ESC Guidelines on Valvular Heart Disease* and on *Peripheral Arterial Disease* published in the *European Heart Journal*. This concept will make the *ESC Guidelines* more readable and digestible and still provide the full information through the links with *ESC CardioMed*. This process will take some time to be completed but is currently ongoing as new *ESC Guidelines* are being developed.

A print version will be published as *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine 3rd ed.* early in 2019 (Fig. 3).

The editors and the leaders of the *European Society of Cardiology* involved in this project do hope that *ESC CardioMed* will be frequently used by our cardiologists around the world and will turn out to be essential in their daily practice.

Correspondence to:

Fernando Alfonso MD, PhD, FESC
Chairman of the Editors' Network
e-mail: nseditros@escardio.org

Kardiologie im Zentrum

Fortbildung der Klinik für Kardiologie
und Internistische Intensivmedizin

 Kepler
Universitäts
Klinikum

FR 05.10.2018–
SA 06.10.2018

Fortbildungsveranstaltung
im Design Center Linz
Europaplatz 1, 4020 Linz

Um Anmeldung wird gebeten:
www.kardiologieimzentrum.at



DIE STARKE WIRKUNG ALS KOMBINATIONS- PRÄPARAT



* in der Subgruppe mit schwerer Hypertonie (> 180 mmHg systolisch)

1 Calhoun DA et al., Adv Ther (2009); 26(11):1012-23.

Datum der Erstellung: 09/2018, AT1809885173

Kardiale Stammzelltherapie in der ischämischen Kardiomyopathie

D. Traxler, C. Müller, A. Spannauer, M. Gyöngyösi

Kurzfassung: Verbesserte Therapiemöglichkeiten haben die Mortalität des akuten Myokardinfarktes und der Herzinsuffizienz deutlich gesenkt. Als Konsequenz dessen steigt jedoch die Anzahl der Patienten mit austherapierter chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz, welchen keine weiteren etablierten Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Die kardiale Regenerationstherapie mit Stammzellen für Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie wurde in den vergangenen Jahren intensiv erforscht. Viele Studien zeigten eine Verbesserung der klinischen Parameter (z. B. linksventrikuläre Auswurfraction, NYHA-Klassifikation, Belastungskapazität) und der Lebensqualität. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse nach kritischem Studium der aktuellen Literatur widersprüchlich. Dies ist vor allem auf die Verwendung verschiedener Stammzellarten, Applikationswege und unterschiedlicher Therapiezeitpunkte zurückzuführen. Die

SCIENCE-Studie (eine internationale Kooperation u. a. der Medizinischen Universität Wien), in die Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz inkludiert werden, soll dazu beitragen, den Stellenwert der kardialen Stammzelltherapie zu klären.

Schlüsselwörter: Stammzelltherapie, mesenchymale Stammzellen, kardiale Regeneration, ischämische Kardiomyopathie, chronische Herzinsuffizienz

Abstract: Cardiac Stem Cell Therapy in Ischemic Cardiomyopathy. Improved therapy of acute myocardial infarction and heart failure has drastically reduced mortality of ischemic heart disease. As a consequence, the number of patients suffering from chronic symptomatic heart failure to whom, apart from maximal medical treatment, no further established therapy options can be offered, has risen.

Cardiac regeneration therapy using stem cells in patients with chronic ischemic cardiomyopathy has been studied intensively within the past years. Studies have shown improved clinical parameters (e.g. left ventricular ejection fraction, NYHA classification, exercise capacity) and quality of life. Nevertheless critical review of current literature revealed contradictory results. This may be tied to use of different stem cell types, ways of application and varying time points of administration. The SCIENCE Study (an international cooperation i. a. at the Medical University of Vienna) including patient with symptomatic heart failure shall help to clarify cardiac stem cell therapy's status. *J Kardiologie* 2018; 25 (9–10): 242–48.

Key words: stem cell therapy, mesenchymal stem cells, cardiac regeneration, ischemic cardiomyopathy, chronic heart failure

■ Einleitung

Die ischämische Kardiomyopathie (iCMP) als Folge der koronaren Herzkrankheit (KHK) und des akuten Myokardinfarktes (MI) ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Sie stellt weltweit mit 7 Millionen Todesfällen jährlich die häufigste Todesursache dar [1]. In Österreich versterben daran ca. 15.000 Patienten/Jahr. Die hohe Prävalenz von bis zu 10 % bei Patienten > 70 Jahre stellt nicht nur eine große persönliche, sondern auch eine hohe volkswirtschaftliche Belastung dar [2, 3].

Das Ziel der Herzinsuffizienztherapie ist eine Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität, Prävention von Spitalsaufenthalten und Reduktion der Mortalität. Eine optimale Titration der Pharmakotherapie sowie die kardiale Resynchronisationstherapie führen zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [4]. Als Konsequenz der rückläufigen MI-Mortalität steigt die Zahl der Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz, welchen keine weiteren etablierten Therapieoptionen zur Verfügung stehen [5, 6]. Die iCMP tritt als Folge eines Verlustes von viablen Kardiomyozyten und des daraus resultierenden Gewebumbaus auf [7]. Obwohl die Hypothese, dass das Herz ein Organ ohne Regenerationskapazität ist, bereits widerlegt wurde, sind linksventrikuläre mechanische Unterstützungssysteme (LVAD) und die Herztransplantation momentan noch die einzigen etablierten Optionen, um iCMP im Endstadium zu therapieren [4, 8, 9]. Neue Therapiemöglichkeiten sollen das

durch die Ischämie entstandene Zelldefizit mittels weniger invasiver Maßnahmen ausgleichen können. Die Therapie mit Stammzellen könnte dies theoretisch durch Regeneration von Herzmuskelgewebe erreichen [7].

■ Stammzelltherapie der ischämischen Kardiomyopathie

Eine Vielzahl von präklinischen und klinischen Studien, welche die Stammzelltherapie in der iCMP prüften, wurde bereits durchgeführt (Tab. 1). Die Ergebnisse dieser Studien zeigten einen positiven Effekt auf die Regeneration des Herzens, jedoch ist dieser noch limitiert; die Wirksamkeit der Zelltherapie muss daher verbessert werden [7]. Bedeutende Aspekte wie die Auswahl der Zellen, die Verabreichungsart, die Dosis oder der Injektionszeitpunkt der Zellen müssen noch geklärt werden [8]. Ziel ist es, sowohl die Retentionsrate der Zellen als auch deren Überleben im Gewebe zu erhöhen [10, 11].

Applikationsart

Ein wichtiger Aspekt für den Therapieerfolg ist die Verabreichungsart. Prinzipiell werden 4 Methoden unterschieden: intramyokardiale (i. m.), intrakoronare (i. c.) und intravenöse (i. v.) Injektion oder „tissue engineering“-basierte Systeme [7]. Die i. m.-Darreichung ist die am häufigsten gewählte Applikationsart bei Patienten mit Herzinsuffizienz und hat im Vergleich zur i. v.- oder i. c.-Administration die höchste Retentionsrate der injizierten Zellen [12].

Körpereigene oder körperfremde Zellen?

Zu Beginn wurden in klinischen Studien autologe (körpereigene) Stammzellen verwendet. Jedoch führten diese oft nur zu einem mäßigen Erfolg. In einer Meta-Analyse (31 randomisiert kontrollierte Studien [RCT], 1521 Patienten) wurden Sicherheit und Wirksamkeit der autologen Zelltherapie untersucht.

Eingelangt und angenommen: 18. Mai 2018; Pre-Publishing Online: 04. Juli 2018
Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Denise Traxler, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien;
E-Mail: denise.traxler-weidenauer@meduniwien.ac.at

Diese war im Hinblick auf Mortalität, Rehospitalisierung, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Symptomatik, Belastungskapazität und Lebensqualität überlegen. Die Hälfte der Studien entspricht jedoch nicht dem Prinzip von verblindeten RCTs. Die Autoren heben dennoch hervor, dass die Zelltherapie sicher ist und nur mit minimalen interventionsassoziierten Komplikationen einhergeht [13].

Die Verwendung von allogenen (körperfremden) Stammzellen von jungen und gesunden Spendern könnte den Therapieerfolg deutlich verbessern, da sich iCMP-Patienten meist in einem fortgeschrittenen Alter befinden und deren körpereigene Stammzellen bereits eine verminderte Regenerationskapazität aufweisen [7]. Außerdem unterliegen autologe Zelltherapien starken individuellen Schwankungen im Bezug auf Zellzahl und Regenerationskapazität [14]. Des Weiteren erleichtert die Verwendung von allogenen mesenchymalen Stammzellen (MSCs) (multipotente Vorläuferzellen verschiedener Zellarten) als „Off-the-shelf“-Produkt (z. B. direkt in Apotheken erhältlich) die Implementierung der Stammzelltherapie in die Praxis. MSCs werden vom Immunsystem kaum erkannt, sodass auch die Verabreichung von allogenen MSCs ein lediglich geringes Risiko birgt [7]. Allogene MSCs aus dem Fettgewebe („adipose derived stem cells“, ASCs) und dem Knochenmark („bone marrow-derived mesenchymale stem cells“, BM-MSCs) führten zu keinen schwerwiegenden Komplikationen, die auf die Herkunft oder Applikationsart der Zellen zurückführbar waren [15–17].

Auswahl der Zellart und Ergebnisse aus klinischen Studien

Unselektionierte Stammzellen aus dem Knochenmark und Fettgewebe

Die Auswahl der richtigen Zellart ist ausschlaggebend für den Erfolg der Therapie. Zu Beginn wurden vor allem unselektionierte Knochenmarkszellen („bone marrow cells“, BMCs) verwendet [14]. Die Therapie mit autologen BMCs stellte sich als sicher heraus [18–27]. Die Autoren zeigten in einigen Studien auch, dass es zu einer Zunahme der LVEF [19, 21, 22, 24, 25, 27], Belastungskapazität [20, 24], Kontraktilität [19] und einer Verminderung der Infarktgröße [25] und Symptomatik [19, 20, 24, 25, 27] in der Gruppe der mit BMC behandelten Patienten kam. Einem Großteil der durchgeführten Studien fehlte jedoch der Vergleich mit einer Kontrollgruppe [20] und es fand keine Randomisierung oder Verblindung statt [19, 21, 22, 25].

Die „Stromal Vascular Fraction“ (SVF) stellt eine heterogene Zellpopulation dar, welche aus dem Fettgewebe isoliert wird. In Studien zeigte sich ein Anstieg von LVEF [28], zurückgelegter Distanz beim 6-Minuten-Gehtest (6MGT) [28], Lebensqualität [29] und Belastungskapazität [30].

Selektionierte Knochenmarksstammzellen

Ebenfalls eine sehr heterogene Zellpopulation sind mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark („bone marrow-derived mononuclear cells“, BM-MNCs). Viele Studien berichten von einer Verbesserung der Symptomatik [31–33], LVEF [31, 32, 34, 35] und Lebensqualität [31] nach der Zelltherapie, dennoch fehlte der Vergleich mit einer Kontrollgruppe [31–35]. Weitere Studien verglichen die Zelltherapie ungeblindet mit einer

Kontrollgruppe [36–42]. In diesen Studien sahen die Autoren ebenso einen positiven Effekt der Zelltherapie auf LVEF [36–40, 42, 43], 6MGT [41, 43], Symptomatik [38, 39, 42, 44] und Lebensqualität [44]. Auch bei direktem Vergleich mit einer Placebosubstanz zeigte sich die Therapie mit BM-MNCs überlegen [45–49]. Yao et al. hingegen konnten keine Wirksamkeit der BM-MNCs zeigen [50].

In der CELLWAVE-Studie wurden BM-MNCs mit Stoßwellentherapie kombiniert. Die Kombination aus Stoßwelle und nachfolgender Zelltherapie führte zu einer signifikanten Verbesserung der LVEF und NYHA-Klassifikation [51].

Aus dem Knochenmark können auch spezifische Zellpopulationen wie CD133⁺-Zellen [52–55] oder „aldehyde dehydrogenase-bright“- (ALDH^{br}-) Zellen [56] isoliert werden. Auch die Applikation von CD133⁺-Zellen kann als sicher eingestuft werden [52–55]. Es konnte ein Anstieg der LVEF [52, 53] und des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) [53, 55] sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [52] und Symptomatik [52] gezeigt werden [52]. Jedoch waren in der Cardio133-Studie CD133⁺-Zellen Placebo in keinem der gemessenen Parametern überlegen [54]. Perin et al. untersuchten ALDH^{br}-Zellen und zeigten eine Verbesserung des LVESV [56].

Mesenchymale Stammzellen

MSCs sind BMCs im Hinblick auf ihre Wirksamkeit überlegen [7, 57]. MSCs sind leicht zu gewinnen und modifizieren, des Weiteren können sie einfach *in vitro* ohne Funktionsverlust und Änderung des Phänotyps expandiert werden [7]. Trotz des unterschiedlichen Gewebeursprungs sind BM-MSCs und ASCs im Bezug auf die regenerative Kapazität und Immunogenität vergleichbar. ASCs haben gegenüber BM-MSCs jedoch den Vorteil, dass erstere deutlich leichter und minimal invasiver zu gewinnen sind sowie die Proliferationsrate höher ist [7]. *In vivo* spielt vor allem der parakrine Effekt von injizierten MSCs die Hauptrolle für den Therapieerfolg. MSCs schütten Zytokine und Wachstumsfaktoren aus, sodass eine regenerative Kaskade ausgelöst wird. Kardiomyozyten werden vor Apoptose/Nekrose geschützt, Vorläuferzellen für Angio- und Kardiomyogenese rekrutiert und Fibrose und Narbenbildung reduziert [58].

Die MESAMI-1-Studie war eine Pilotstudie, welche die Therapie mit BM-MSCs untersuchte. Sie war sicher und es zeigte sich eine Verbesserung der Parameter LVEF, NYHA-Klassifikation und Lebensqualität [59]. Die Therapie mit autologen BM-MSCs zeigte sich auch bei dem Vergleich mit einer Kontrollgruppe überlegen [57, 60–62].

Bartunek et al. differenzierten in der C-Cure-Studie BM-MSCs unter Zugabe eines kardiopoietischen „Cocktails“ zu kardiopoietischen Stammzellen aus und zeigten gute Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit [63]. Aus BM-MSCs können ebenfalls CD133⁺-Zellen isoliert werden, die Autoren konnten jedoch lediglich die Sicherheit und Machbarkeit dieser Therapieoption nachweisen [64, 65].

Um die Implementierung der Stammzelltherapie in den klinischen Alltag zu erleichtern, werden allogene Zellen bevor-

zugt. Ascheim et al. prüften allogene Vorläuferzellen aus dem Knochenmark (BMPCs). Das allogene Zellprodukt war sicher, jedoch konnten die Autoren keine Verbesserung klinischer Parameter nachweisen [66]. In der TRIDENT-Studie wurden allogene CD105⁺-BM-MSCs intramyokardial appliziert. Es wurde ein Anstieg der LVEF und eine Reduktion der Infarktgröße beobachtet [67].

Bisherige Studien haben bereits gezeigt, dass die Therapie mit ASCs eine vielversprechende Option ist, um das Remodelling und die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion nach einem MI zu reduzieren [68]. In der MyStromalCell-Studie wurde eine verbesserte Belastungskapazität nach Therapie mit Endothelwachstumsfaktor A („vascular endothelial growth factor-A“, VEGF-A) stimulierten ASCs festgestellt [15].

Weitere Stammzellarten

Weitere Stamm- und Vorläuferzellen, die ebenfalls Gegenstand der kardialen Regenerationsforschung sind, jedoch aufgrund verschiedener Charakteristika (starkes immunogenes/karzinogenes Potential, schlechte/r Ertrag/Effektivität, ethische Bedenken), in den Hintergrund traten, sind z. B. embryonale Stammzellen (ESCs), induziert pluripotente Stammzellen, endotheliale Vorläuferzellen, hämatopoetische Stammzellen und skelettale Myoblasten (SMs). Kardiale Stammzellen („cardiac stem cells“ und „cardiospheres“ [CSCs]) hingegen sind momentan die Favoriten für die kardiale Regenerationstherapie [7, 8].

Häufig wurden autologe Stammzellen aus dem Blut isoliert [69–76]. Die Applikation dieser Zellen resultierte ebenfalls in einer Verbesserung der LVEF-Symptomatik [69, 70, 73, 74, 76] und Belastungskapazität [71, 74]. Allerdings fehlte auch bei diesen Studien teilweise der Vergleich mit einer Kontrollgruppe [70, 73]. Losordo et al. konnten nach der Therapie mit CD34⁺-Stammzellen keinen Unterschied zur Placebogruppe zeigen [72].

Die Gabe von Stamm-/Vorläuferzellen aus quergestreiftem Muskelgewebe resultierte in einem Anstieg der LVEF [77], einer Verbesserung der Symptomatik [78] und der Belastungskapazität [78], doch wurden die Ergebnisse nicht mit Kontrollpatienten verglichen.

In Studien erwies sich die Applikation von CSCs/CPCs als sicher und wirksam [79–82], die SCPIO-Studie [79, 80] warf jedoch eine gewisse methodische Problematik auf.

■ Die Zukunft der Stammzelltherapie in Österreich – die SCIENCE-Studie

Obwohl die Ergebnisse einiger kleinerer Studien auf einen positiven Effekt der Stammzelltherapie bei Herzinsuffizienz hinweisen, ist sie bis dato noch nicht für die Routinetherapie zugelassen. Bisherige Studien zeigten ein inkohärentes Bild bezüglich der Effektivität der Stammzelltherapie, da vor allem ältere Studien methodische Defizite (fehlende/falsch gewählte Kontrollgruppe, „open-label design“, kleine Patientenzahl) aufweisen, sodass Ergebnisse aus diesen schwer zu interpretieren sind. Rezenter Studien untersuchten vor allem die Applikation von MSCs, zuletzt auch allogener Zellen. Experten sehen in der Verwendung von allogenen Zellen einen großen

Vorteil, da diese keinen interindividuellen Schwankungen unterliegen. Um die Rolle der Stammzelltherapie endgültig zu klären, bedarf es großer, randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien.

Bis 2020 wird an 6 europäischen Zentren (auch an der Medizinischen Universität Wien) die SCIENCE-Studie (NCT02673164) durchgeführt. Diese ist eine von der EU geförderte doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie, welche die Therapie mit allogenen ASCs (CCSC_ASC, intramyokardial verabreicht) bei symptomatischen iCMP-Patienten prüft. Eingeschlossen werden stabile iCMP-Patienten im Alter von 30–80 Jahren mit einer reduzierten systolischen Funktion (LVEF ≤ 45 %) und einem erhöhten NT-proBNP-Wert (≥ 300 pg/ml), die trotz bestmöglicher etablierter Therapie Symptome zeigen (NYHA II–III) und keine schweren Begleiterkrankungen (aktive Krebserkrankung, chronische Entzündung, reduzierte Immunantwort) haben. In einer Phase-I-Studie beschreiben die klinischen Prüfarzte eine moderate Verbesserung der Herzfunktion und das Fehlen von schwerwiegenden Komplikationen nach der Therapie mit CCSC-ASC [83].

■ Conclusio

Bisherige Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die kardiale Regenerationstherapie mit Stamm- oder Vorläuferzellen in der fortgeschrittenen iCMP eine hoffnungsvolle Therapiemöglichkeit darstellt. Vorhergehende Studien zeigten heterogene Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit, weswegen wichtige Aspekte wie die Wahl der Zellart, der Zellzahl, der Applikationsart und des Therapiezeitpunktes noch genau identifiziert werden müssen, um ein bestmögliches Ergebnis zu erzielen. Große RCTs wie die SCIENCE-Studie sind deswegen unerlässlich, um die Rolle der Stammzelltherapie in der Behandlung von iCMP zu klären.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Finegold JA, et al. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organization and United Nations. *Int J Cardiol* 2013;168: 934–45.
2. Griebler R, et al. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich. Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. Epidemiologie und Prävention. Wien, Bundesministerium für Gesundheit, 2015.
3. Burkert N, et al. Herz-Kreislauf-Report für Österreich. Erstellt auf Basis von Daten aus der BIG-Datenbank und Interpretation der Ergebnisse unter Einbezug makroökonomischer Indikatoren. Jahresthema 2012. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Medizinischen Universität Graz, 2013.
4. Terzic A, et al. Stem cell therapy for heart failure: Ensuring regenerative proficiency. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 395–404.
5. Kazi DS, et al. The economics of heart failure. *Heart Fail Clin* 2013; 9: 93–106.
6. McMurray JJ, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 803–69.
7. Yu H, et al. Stem cell therapy for ischemic heart diseases. *Br Med Bull* 2017; 121: 135–54.
8. Cambria E, et al. Translational cardiac stem cell therapy: advancing from first-generation to next-generation cell types. *NPJ Regen Med* 2017; 2: 17.
9. Anversa P, et al. Innate regeneration in the aging heart: healing from within. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 871–83.
10. Georgiadis V, et al. Cardiac tissue engineering: renewing the arsenal for the battle against heart disease. *Integr Biol (Camb)* 2014; 6: 111–26.
11. Hastings CL, et al. Drug and cell delivery for cardiac regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 84: 85–106.
12. Hou D, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. *Circulation* 2005; 112: 1150–6.

13. Fisher SA, et al. Meta-analysis of cell therapy trials for patients with heart failure. *Circ Res* 2015; 116: 1361–77.
14. Povsic TJ. Current State of Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 17.
15. Qayyum AA, et al. Adipose-Derived Stromal Cells for Treatment of Patients with Chronic Ischemic Heart Disease (MyStromalCell Trial): A Randomized Placebo-Controlled Study. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 523–706.
16. Panes J, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1281–90.
17. de la Portilla F, et al. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 313–23.
18. Ang KL, et al. Randomized, controlled trial of intramuscular or intracoronary injection of autologous bone marrow cells into scarred myocardium during CABG versus CABG alone. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 663–70.
19. Assmus B, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1222–32.
20. Fuchs S, et al. Safety and feasibility of transcatheter autologous bone marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 823–9.
21. Hendrikx M, et al. Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial. *Circulation* 2006; 114: 1101–7.
22. Patel AN, et al. REVIVE Trial: Retrograde Delivery of Autologous Bone Marrow in Patients With Heart Failure. *Stem Cells Transl Med* 2015; 4: 1021–7.
23. Santoso T, et al. Endomyocardial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells in advanced ischemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (END-HF). *J Cardiovasc Transl Res* 2014; 7: 545–52.
24. Tse HF, et al. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial). *Eur Heart J* 2007; 28: 2998–3005.
25. Turan RG, et al. Improved functional activity of bone marrow derived circulating progenitor cells after intra coronary freshly isolated bone marrow cells transplantation in patients with ischemic heart disease. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 646–56.
26. Patel AN, et al. Ixmyelocel-T for patients with ischaemic heart failure: a prospective randomised double-blind trial. *Lancet* 2016; 387: 2412–21.
27. Choudhury T, et al. An exploratory randomized control study of combination cytokine and adult autologous bone marrow progenitor cell administration in patients with ischaemic cardiomyopathy: the REGENERATE-IHD clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 138–47.
28. Comella K, et al. Effects of the intramyocardial implantation of stromal vascular fraction in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *J Transl Med* 2016; 14: 158.
29. Henry TD, et al. The Athena trials: Autologous adipose-derived regenerative cells for refractory chronic myocardial ischemia with left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 169–77.
30. Perin EC, et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE Trial. *Am Heart J* 2014; 168: 88–95.
31. Beeres SL, et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with chronic myocardial infarction and severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1094–8.
32. Beeres SL, et al. Sustained effect of autologous bone marrow mononuclear cell injection in patients with refractory angina pectoris and chronic myocardial ischemia: twelve-month follow-up results. *Am Heart J* 2006; 152: 684 e11–6.
33. Diederichsen AC, et al. Effect of repeated intracoronary injection of bone marrow cells in patients with ischaemic heart failure: the Danish stem cell study-congestive heart failure trial (DanCell-CHF). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 661–7.
34. Beeres SL, et al. Effect of intramyocardial bone marrow cell injection on diastolic function in patients with chronic myocardial ischemia. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 992–7.
35. Beeres SL, et al. Feasibility of transcatheter cell transplantation in chronic ischaemia. *Heart* 2007; 93: 113–4.
36. Mocini D, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2006; 151: 192–7.
37. Patel AN, et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1631–8.
38. Perin EC, et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294–302.
39. Rivas-Plata A, et al. Bypass grafts and cell transplant in heart failure with low ejection fraction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010; 18: 425–9.
40. Strauer BE, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1651–8.
41. Pokushalov E, et al. Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: a randomized study. *J Cardiovasc Transl Res* 2010; 3: 160–8.
42. van Ramshorst J, et al. Effect of intramyocardial bone marrow cell injection on left ventricular dyssynchrony and global strain. *Heart* 2009; 95: 119–24.
43. Hu S, et al. Isolated coronary artery bypass graft combined with bone marrow mononuclear cells delivered through a graft vessel for patients with previous myocardial infarction and chronic heart failure: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2409–15.
44. Perin EC, et al. A randomized study of transcatheter injection of autologous bone marrow mononuclear cells and cell function analysis in ischemic heart failure (FOCUS-HF). *Am Heart J* 2011; 161: 1078–87.
45. Wang H, et al. Effect of autologous bone marrow cell transplantation combined with off-pump coronary artery bypass grafting on cardiac function in patients with chronic myocardial infarction. *Cardiology* 2015; 130: 27–33.
46. van Ramshorst J, et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1997–2004.
47. Zhao Q, et al. Randomized study of mononuclear bone marrow cell transplantation in patients with coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1833–40.
48. Perin EC, et al. Effect of transcatheter delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial. *JAMA* 2012; 307: 1717–26.
49. Patila T, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in ischemic heart failure: a prospective, controlled, randomized, double-blind study of cell transplantation combined with coronary bypass. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 567–74.
50. Yao K, et al. Administration of intracoronary bone marrow mononuclear cells on chronic myocardial infarction improves diastolic function. *Heart* 2008; 94: 1147–53.
51. Assmus B, et al. Effect of shock wave-facilitated intracoronary cell therapy on LVEF in patients with chronic heart failure: the CELLWAVE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1622–31.
52. Assmann A, et al. Laser-supported CD133+ cell therapy in patients with ischemic cardiomyopathy: initial results from a prospective phase I multicenter trial. *PLoS One* 2014; 9: e101449.
53. Stamm C, et al. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 717–25.
54. Nasser BA, et al. Autologous CD133+ bone marrow cells and bypass grafting for regeneration of ischaemic myocardium: the Cardio133 trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1263–74.
55. Wojakowski W, et al. Effects of Transendocardial Delivery of Bone Marrow-Derived CD133(+) Cells on Left Ventricle Perfusion and Function in Patients With Refractory Angina: Final Results of Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled REGENT-VSEL Trial. *Circ Res* 2017; 120: 670–80.
56. Perin EC, et al. Randomized, double-blind pilot study of transcatheter injection of autologous aldehyde dehydrogenase-bright stem cells in patients with ischemic heart failure. *Am Heart J* 2012; 163: 415–21.
57. Heldman AW, et al. Transendocardial mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HFT randomized trial. *JAMA* 2014; 311: 62–73.
58. Noisieux N, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing Akt dramatically repair infarcted myocardium and improve cardiac function despite infrequent cellular fusion or differentiation. *Mol Ther* 2006; 14: 840–50.
59. Gujarrar D, et al. Intramyocardial transplantation of mesenchymal stromal cells for chronic myocardial ischemia and impaired left ventricular function: Results of the MESAMI 1 pilot trial. *Int J Cardiol* 2016; 209: 258–65.
60. Chen S, et al. Intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for ischemic cardiomyopathy due to isolated chronic occluded left anterior descending artery. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 552–6.
61. Karantalis V, et al. Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting: The Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) trial. *Circ Res* 2014; 114: 1302–10.
62. Mathiasen AB, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial). *Eur Heart J* 2015; 36: 1744–53.
63. Bartunek J, et al. Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: the C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failure) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2329–38.
64. Steinhoff G, et al. Cardiac Function Improvement and Bone Marrow Response - Outcome Analysis of the Randomized PERFECT Phase III Clinical Trial of Intramyocardial CD133(+) Application After Myocardial Infarction. *EBioMedicine* 2017; 22: 208–224.
65. Noisieux N, et al. The IMPACT-CABG trial: A multicenter, randomized clinical trial of CD133(+) stem cell therapy during coronary artery bypass grafting for ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 1582–8.
66. Ascheim DD, et al. Mesenchymal precursor cells as adjunctive therapy in recipients of contemporary left ventricular assist devices. *Circulation* 2014; 129: 2287–96.
67. Florea V, et al. Dose Comparison Study of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Patients With Ischemic Cardiomyopathy (The TRIDENT Study). *Circ Res* 2017; 121: 1279–90.
68. Quevedo HC, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via lineage differentiation capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 14022–7.
69. Gu X, et al. Repeated intracoronary infusion of peripheral blood stem cells with G-CSF in patients with refractory ischemic heart failure--a pilot study. *Circ J* 2011; 75: 955–63.
70. Lee FY, et al. Intracoronary Transfusion of Circulation-Derived CD34+ Cells Improves Left Ventricular Function in Patients With End-Stage Diffuse Coronary Artery Disease Unsuitable for Coronary Intervention. *Crit Care Med* 2015; 43: 2117–32.
71. Losordo DW, et al. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res* 2011; 109: 428–36.
72. Losordo DW, et al. Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 115: 3165–72.
73. Pogljajen G, et al. Effects of transcatheter CD34+ cell transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 552–9.
74. Wang S, et al. Intracoronary autologous CD34+ stem cell therapy for intractable angina. *Cardiology* 2010; 117: 140–7.
75. Jimenez-Quevedo P, et al. Selected CD133(+) progenitor cells to promote angiogenesis in patients with refractory angina: final results of the PROGENITOR randomized trial. *Circ Res* 2014; 115: 950–60.
76. Honold J, et al. G-CSF stimulation and coronary reinfusion of mobilized circulating mononuclear proangiogenic cells in patients with chronic ischemic heart disease: five-year results of the TOPCARE-G-CSF trial. *Cell Transplant* 2012; 21: 2325–37.
77. Smits PC, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2063–9.

78. Gwizdala A, et al. Safety, feasibility and effectiveness of first in-human administration of muscle-derived stem/progenitor cells modified with connexin-43 gene for treatment of advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 148–57.

79. Bolli R, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet* 2011; 378: 1847–57.

80. Chugh AR, et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation* 2012; 126 (11 Suppl 1): S54–64.

81. Makkar RR, et al. Intracoronary cardiosphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet* 2012; 379: 895–904.

82. Menasche P, et al. Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 429–38.

83. Kastrup J, et al. Cryopreserved Off-the-Shelf Allogeneic Adipose-Derived Stromal Cells for Therapy in Patients with Ischemic Heart Disease and Heart Failure-A Safety Study. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6: 1963–71.

84. Diederichsen AC, et al. Changes in left ventricular filling patterns after repeated injection of autologous bone marrow cells in heart failure patients. *Scand Cardiovasc J* 2010; 44: 139–45.

85. Hare JM, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 2369–79.

■ Anhang: Beendete und publizierte Studien (Tab. 1)

Tabelle 1: Beendete und publizierte Studien.

Autor	Studien-name	Zellart (Verabreichung)	Kontrolle	Studiendesign	Primärer Endpunkt	Ergebnis
Assmann A	NV [52]	autologe CD133+ BMCs (i.m. während CABG)	keine	open label, Phase I	UEs	keine therapie-assoziierten UEs
Beeres SL	NV [31]	autologe BM-MNCs (i.m.)	keine	open label	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapie-assoziierten UEs
Beeres SL	NV [34]	autologe BM-MNCs (i.m.)	keine	open label	NV	↑ E'/A'-Verhältnis
Beeres SL	NV [32]	autologe BM-MNCs (i.m.)	keine	open label	NV	↑ LVEF, Lebensqualität
Beeres SL	NV [35]	autologe BM-MNCs (i.m.)	keine	open label	NV	↑ LVEF
Chen S	NV [60]	autologe BM-MSCs (i.c.)	Standardtherapie	randomisiert, open label	NV	↑ LVEF, Belastungskapazität, ↓ NYHA-Klassifikation nur nach Zelltherapie
Fuchs S	NV [20]	autologe BMCs (i.m.)	keine	open label, Phase I	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapie-assoziierten UEs
Gu X	NV [69]	autologe PBSCs nach G-CSF-Stimulierung (1×/2×) (i.c.)	Standardtherapie	open label, Phase I	LVEF	↑ LVEF
Hendriks M	NV [21]	autologe BMCs (i.m.)	CABG	randomisiert, open label	LVEF	↔ LVEF
Honold J	TOPCARE-G-CSF [76]	autologe CMPCs nach G-CSF-Stimulierung (i.c.)	G-CSF	randomisiert, open label	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapie-assoziierten UEs
Lee FY	NV [70]	autologe CD34+-Stammzellen nach G-CSF-Stimulierung (hoch-/niedrig dosiert) (i.c.)	keine	randomisiert, doppelblind	NV	↑ LVEF
Losordo DW	NV [72]	autologe CD34+-Stammzellen (3 Dosen) nach G-CSF-Stimulierung (i.m.)	5 % HSA in NaCl	randomisiert, doppelblind, Phase I–II	NV	keine therapie-assoziierten UEs
Mocini D	NV [36]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	CABG	open label	NV	keine therapie-assoziierten UEs, ↑ LVEF
Patel AN	NV [37]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	CABG	randomisiert, open label	NV	↑ LVEF
Perin E	NV [38]	autologe BM-MNCs (i.m.)	Standardtherapie	open label	NV	↑ LVEF nur nach Zelltherapie
Rivas-Plata A	NV [39]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	CABG	open label	NV	↑ LVEF
Smits PC	NV [77]	autologe SMs (i.m.)	keine	open label	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapie-assoziierten UEs
Stamm C	NV [53]	autologe CD133+-BMCs (i.m. während CABG)	CABG	randomisiert, open label	Mortalität, LVEF	↑ LVEF
Strauer BE	IACT [40]	autologe BMMNCs (i.c.)	Standardtherapie	open label	NV	↑ EF, ↓ Infarktgröße nur nach Zelltherapie
Tse HG	PROTECT-CAD [24]	autologe BMCs (hoch-/niedrig dosiert) (i.m.)	autologes Plasma	randomisiert, verblindet	Belastungskapazität	↑ Belastungskapazität
Turan RG	NV [25]	autologe BMCs (i.c.)	Scheineingriff	randomisiert, open label	EF, Infarktgröße	↑ EF, ↓ Infarktgröße
Van Ramshort J	NV [42]	autologe BM-MNCs (i.m.)	retrospektiv zugeordnet	open label, Phase I	NV	↑ LVEF
Van Ramshort J	NV [46]	autologe BM-MNCs (i.m.)	0,5 % HSA in NaCl	randomisiert, doppelblind, Phase II	„summed stress score“	↓ „summed stress score“

Fortsetzung Tabelle 1

Autor	Studienname	Zellart (Verabreichung)	Kontrolle	Studiendesign	Primärer Endpunkt	Ergebnis
Wang H	NV [45]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	NaCl	randomisiert, open label	NV	↑ LVEF
Wang S	NV [74]	autologe CD34 ⁺ -Stammzellen (i.c.)	HSA in NaCl	randomisiert, doppelblind	NV	↑ Myokardperfusion
Yao K	NV [50]	autologe BM-MNCs (i.c.)	NaCl mit Heparin	randomisiert, open label	NV	↔ LVEF
Zhao Q	NV [47]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	NaCl mit Heparin	randomisiert, open label	Mortalität, MI, HI	↔ Mortalität, MI, HI
Gwizdala A	NV [78]	autologe Cx-43-MDS/PC (i.m.)	keine	Open label, Phase I	Sicherheit, Mortalität	keine therapieassoziierten UEs und Todesfälle
Perin EC	FOCUS-HF [44]	autologe BM-MNCs (i.m.)	Scheineingriff	randomisiert, blind, Phase I	UEs, SUEs	keine therapieassoziierten UEs
Diederichsen AC	DanCell-CHF [33, 84]	autologe BM-MNCs (2× verabreicht) (i.c.)	keine	open label, Phase II	LVEF	↔ LVEF
Assmus B	TOPCARE-CHD [19]	autologe CPCs oder BMCs (i.c.)	Standardtherapie	randomisiert, open label, Phase II	LVEF	↑ LVEF
Losordo DW	ACT34-CMI [71]	autologe CD34 ⁺ -Stammzellen (2 Dosen) nach G-CSF-Stimulierung (i.m.)	Trägermedium	randomisiert, doppelblind, Phase II	Anginahäufigkeit	↓ Anginahäufigkeit
Perin EC	FOCUS Br [56]	autologe ALDH ^{br} -Knochenmarksstammzellen (i.m.)	5 % Albumin in Plasma	randomisiert, doppelblind, Phase I	MACCE	↔ MACCE
Assmus B	CELLWAVE [51]	autologe BM-MNC+ Stoßwelle (hoch-/niedrig dosiert) (i.c.)	Stoßwelle, Zellkulturmedium	randomisiert, doppelblind, Phase I–II	LVEF	↑ LVEF
Hu S	NV [43]	autologe BM-MNCs (i.c. während CABG)	CABG	randomisiert, doppelblind, Phase I–II	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapieassoziierten UEs
Pătilă T	NV [49]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	autologes Serum	randomisiert, vierfach verblindet, Phase II	LVEF	↔ LVEF
Perin EC	PRECISE [30]	autologe ADRCs = SVF (i.m.)	Laktat-Ringer-Lösung mit autologem Blut	Randomisiert, vierfach verblindet, Phase I	MACCE	↔ MACCE
Nasseri BA	Cardio133 [54]	autologe CD133 ⁺ BMCs (i.m. während CABG)	Placebo	randomisiert, doppelblind, Phase II–III	LVEF	↔ LVEF
Bolli R, Chugh AR	SCPIO [79, 80]	autologe CSCs (i.c.)	Standardtherapie	open label, Phase I	UEs, SUEs	↔ UEs, SUEs
Ang KL	NV [18]	autologe BMCs (i.c., i.m. während CABG)	CABG	randomisiert, vierfach verblindet, Phase II	Kontraktilität der behandelten Infarktsegmente	↔ Kontraktilität der behandelten Infarktsegmente
Karantalis V	PROMETHEUS [61]	autologe BM-MSCs (hoch-/niedrig dosiert) (i.m. während CABG)	Scheineingriff, Standardtherapie	open label, Phase I–II	UEs	keine therapieassoziierten UEs
Mathiasen AB	MSC-HF trial [62]	autologe BM-MSCs (i.m.)	NaCl	randomisiert, vierfach verblindet, Phase I–II	LVESV	↑ LVESV
Jimenez-Quevedo P	PROGENITOR [75]	autologe CD133 ⁺ -PCs nach G-CSF-Stimulierung (i.m.)	Scheineingriff	randomisiert, verblindet, Phase I–II	MACE	↔ MACE
Choudhury T	REGENERAT-IHD [27]	autologe BM-MSCs nach G-CSF-Stimulierung (i.c., i.m.)	autologes Serum nach G-CSF-Stimulierung	randomisiert, dreifach verblindet, Phase II–III	LVEF	↑ LVEF
Heldman AW	TAC-HFT [57]	autologe BM-MSCs/BMCs (i.m.)	1 % HSA in PBS	randomisiert, doppelblind, Phase I–II	SUEs	keine therapieassoziierten SUEs
Bartunek J	C-Cure [63]	autologe BMDCSC (i.m.)	Standardtherapie	randomisiert, blind, Phase II–III	Machbarkeit, Sicherheit, LVEF	keine therapieassoziierten UEs, ↑ LVEF
Perin EC	FOCUS-CCTR [48]	autologe BMMNCs (i.m.)	5 % HSA in NaCl	randomisiert, vierfach verblindet, Phase II	VO _{2max} , LVESV, reversible ischämische Defekte	↔ VO _{2max} , LVESV, reversible ischämische Defekte
Pokushalov E	ESCAPE [41]	autologe BM-MNC oder periphere Blutstammzellen (i.m.)	Standardtherapie	randomisiert, blind, Phase III	Mortalität	↓ Mortalität

Fortsetzung Tabelle 1

Autor	Studien-name	Zellart (Verabreichung)	Kontrolle	Studiendesign	Primärer Endpunkt	Ergebnis
Makkar RR	CADU-CEUS [81]	autologe CDCs (hoch-/niedrig dosiert) (i.c.)	Standardtherapie	randomisiert, Phase I	Mortalität, MACE	↔ Mortalität, MACE
Steinhoff G	PERFECT [64]	autologe CD133 ⁺ -BM-MSCs (i.m. während CABG)	NaCl mit autologem Serum	randomisiert, vierfach verblindet, Phase III	LVEF	↔ LVEF
Noiseux N	IMPACT-CABG [65]	autologe CD133 ⁺ -BM-MSCs (i.m. während CABG)	NaCl mit autologem Plasma	randomisiert, vierfach verblindet, Phase II	MACE, Arrhythmien	keine therapie-assoziierten UEs
Guijarro D	MESAMI-1 [59]	autologe BM-MSCs (i.m.)	keine	open label, Phase I-II	SUEs, Machbarkeit	keine therapie-assoziierten UEs
Hare JM	POSEI-DON-Pilot-Study [85]	autologe/allogene BM-MSCs (i.m.)	keine	randomisiert, open label, Phase I-II	SUEs	keine therapie-assoziierten SUEs
Santoso T	END-HF [23]	autologe BMCs (i.m.)	Plasma	randomisiert, doppelblind, Phase II	LVEF	↔ LVEF
Patel AN	REVIVE [22]	autologes Knochenmark-saspiratkonzentrat (i.c.)	Standardtherapie	randomisiert, open label, Phase I	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapie-assoziierten UEs
Poglajen G	NV [73]	autologe CD34 ⁺ -Blutstammzellen nach G-CSF Stimulierung (i.m.)	keine	open label	LVEF	↑ LVEF
Ascheim DD	NV [66]	allogene BMPCs (i.m. während LVAD-Implantation)	Einfriermedium	randomisiert, open label, Phase II	UEs	keine therapie-assoziierten UEs
Qayyum AA	MyStromal-Cell-Trial [15]	autologe VEGF-A165 stimulierte ASCs (i.m.)	0,1 % Albumin in PBS	randomisiert, doppelblind, Phase II	Fahrradergometrie	↑ Fahrradergometrie nur nach Zelltherapie
Comella K	NV [28]	autologe SVF (i.m.)	keine	open label, Phase I	SUEs, 6MGT	keine therapieassoziierten SUEs, ↑ 6MGT
Henry TD	ATHENA [29]	autologe ADRCs = SVF (i.m.)	Laktat-Ringer-Lösung mit autologem Blut	randomisiert, dreifach verblindet, Phase II	SUEs, MACE, Arrhythmien, mVO ₂ , LVESV, LVEDV, EF, Perfusionsdefizit, Nutzung von Ressourcen, Symptomatik, Lebensqualität	↑ mVO ₂ , Lebensqualität, ↔ LVEF, vorzeitiger Abbruch aufgrund nicht zell-assoziiierter UEs
Wojakowsk W	REGENT-VSEL [55]	autologe CD133 ⁺ -BMCs (i.m.)	0,9 % NaCl	randomisiert, doppelblind, Phase II	Ischämie (SPECT)	↔ Ischämie
Patel AN	ixCELL [26]	autologe CD90 ⁺ -MSCs und CD45 ⁺ -CD14 ⁺ -Makrophagen aus dem Knochenmark (ixmyelocel-T) (i.m.)	Trägersubstanz	randomisiert, doppelblind, Phase II	Mortalität, Hospitalisierung, ambulante Behandlung (HI assoziiert)	↓ kardiale UEs, SUEs
Florea V	TRIDENT [67]	allogene CD105 ⁺ -BM-MSCs (hoch-/niedrig dosiert) (i.m.)	keine	randomisiert, blind, Phase II	SUEs	keine therapie-assoziierten SUEs
Henry TD	ATHENA II [29]	autologe ADRCs = SVF (i.m.)	Laktat-Ringer-Lösung mit autologem Blut	randomisiert, vierfach verblindet, Phase II	MLHFQ	↑ Lebensqualität
Menasche P	ESCORT [82]	allogene ESC derived CPCs CD15 ⁺ Isl-1 ⁺ in Fibrin-Scaffold (epikardial)	keine	open label, Phase I	UEs	keine therapie-assoziierten UEs
Kastrup J	NV [83]	allogene ASCs (i.m.)	keine	open label, Phase I	SUEs, Spender-spezifische Antikörper	keine therapieassoziierten SUEs, Spender-spezifische Antikörper sind ohne Konsequenz

FUP = Follow-up-Periode, NV = nicht vorhanden, BMC = „bone marrow cells“ (Knochenmarkszellen), i.c. intrakutan, i.m. = intramyokardial, CABG = „coronary artery bypass graft“ (Koronarbypass), UE = unerwünschtes Ereignis, BM-MNCs = „bone marrow derived mononuclear cells“ (mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark), ↑ = Anstieg, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, BM-MSC = „bone marrow mesenchymal stem cells“ (mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark), ↓ = Abfall, PBSC = „peripheral blood stem cells“ (periphere Blutstammzellen), G-CSF = „granulocyte-colony stimulating factor“ (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor), ↔ = ident zwischen Gruppen, CMPC = „circulation mononuclear proangiogenic cells“ (zirkulierende mononukleäre proangiogenetische Zellen), KHK = koronare Herzkrankheit, HSA = humanes Serumalbumin, NaCl = Natriumchlorid, SM = skeletale Myoblasten, EF = Ejektionsfraktion, MI = Myokardinfarkt, HI = Herzinsuffizienz, MDS/PC = „muscle derived stem/progenitor cells“ (Muskelstamm-/Vorläuferzellen), SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, CPC = „cardiac progenitor cells“ (kardiale Vorläuferzellen), ALDH^{br} = „aldehyd dehydrogenase bright“, MACCE = „major adverse cardiac and cerebrovascular events“ (schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen), ADRC = „adipose derived regenerative cells“ (regenerative Zellen aus dem Fettgewebe), SVF = stromale vaskuläre Fraktion, CSC = „cardiac stem cells“ (kardiale Stammzellen), VT = ventrikuläre Tachykardie, LVESV = linksventrikuläres end-systolisches Volumen, PC = „progenitor cells“ (Vorläuferzellen), MACE = „major adverse cardiac events“ (schwere kardiale Komplikationen), PBS = „phosphate buffered saline“ (phosphatgepufferte Salzlösung), BMDCSC = „bone marrow derived cardiac stem cells“ (kardiale Stammzellen aus dem Knochenmark), VO_{2max} = maximale Sauerstoffkapazität, CDC = „cardiosphere derived cells“, BMPC = „bone marrow progenitor cell“ (Knochenmarkvorläuferzellen), ASC = „adipose derived stem cell“ (MSCs aus dem Fettgewebe), 6MGT = 6-Minuten-Gehtest, mVO₂ = myokardialer Sauerstoffverbrauch, LVEDV = linksventrikuläres end-diastolisches Volumen, SPECT = Singlephotonen-Emissionscomputertomographie, MLHFQ = „Minnesota living with heart failure questionnaire“

1 x täglich dran denken - das schaff' ich!



1 x täglich



28 Stück
greenbox



trinomia®
Acetylsalicylsäure • Atorvastatin • Ramipril

die **Drei in Eins** Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse

Ubiquitäre ST-Hebungen nach lokaler Epinephrin-Applikation im Rahmen einer Bronchoskopie

A. Fellner

Aus der Klinik für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Fallbericht

Bei einer 36-jährigen Patientin wurde zur Abklärung von Hämoptysen eine Bronchoskopie durchgeführt, in welcher sich der linke Unterlappenbronchus durch weißliches Gewebe obstruiert zeigte. Im Zuge der bronchoskopischen Gewebsgewinnung trat eine bronchoalveoläre Blutung auf. Zur Blutstillung wurde neben einer Argon-Plasma-Koagulation Epinephrin (1:10.000) lokal instilliert. Unmittelbar danach kam es zu einem Blutdruckabfall, im 12-Kanal-EKG zeigten sich ubiquitäre ST-Hebungen in den inferioren und anterolateralen Ableitungen (Abb. 1).

Die Patientin wurde intubiert in hämodynamisch stabilem Zustand auf der internistischen Intensivstation übernommen. Die ST-Hebungen bildeten sich bereits nach 26 Minuten zurück (Abb. 2) und nach 3 Stunden konnte die Patientin erfolgreich extubiert werden. Eine kardiale Abklärung mittels Echokardiographie und Koronar-CT ergaben jeweils einen unauffälligen Befund.

Die histologische Aufarbeitung der im Zuge der Bronchoskopie entnommenen Gewebeproben zeigte das Bild eines typischen Karzinoids.

Diskussion

In Zusammenschau der Befunde wurden die transienten ubiquitären ST-Hebungen als ausgeprägter koronarer Vasospasmus durch die lokale Epinephrin-Gabe während der Bronchoskopie interpretiert. Differentialdiagnostisch wäre auch eine Luftembolie im Zuge der Verwendung des Argon-Plasma-Lasers ins Kalkül zu ziehen.

Ein ähnlicher Fallbericht mit multiplen ST-Hebungen nach lokaler Epinephrin-Applikation im Rahmen einer Bronchoskopie wurde bereits 2009 in *Heart* publiziert [1]. Ausgeprägte koronare Vasospasmen können zu einem Myokardinfarkt, aber auch zu ventrikulären Arrhythmien und zu Kreislaufstillständen führen [1–3]. Im Falle einer Reanimation muss bedacht werden, dass weitere Gaben von Katecholaminen einen Koronarspasmus verschlechtern [2–3].

Take-home-Message

Epinephrin-induzierte Vasospasmen nach topischer Applikation beziehungsweise Luftembolien im Zuge einer Argon-Plasma-Koagulation im Rahmen von Bronchoskopien sind seltene Komplikationen und können lebensbedrohliche Folgen haben.

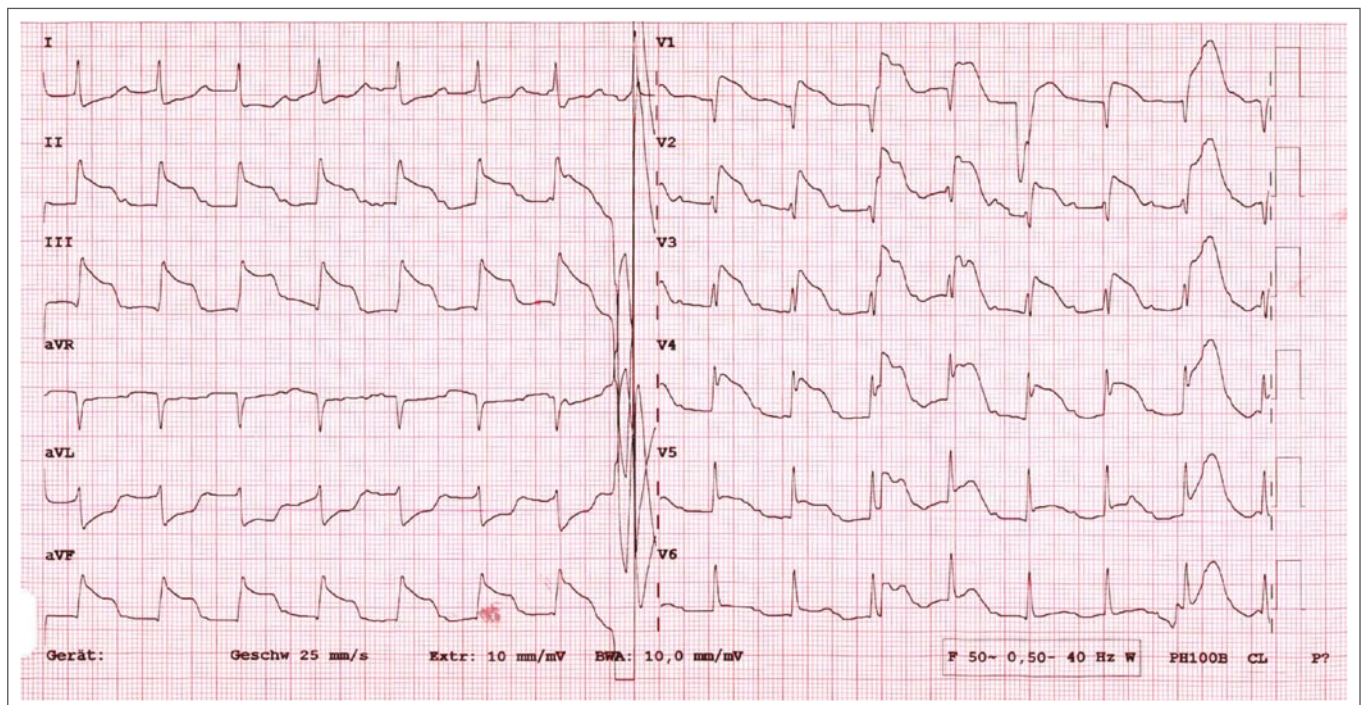


Abbildung 1: Im ersten 12-Kanal-EKG zeigten sich multiple ST-Hebungen in den inferioren (Ableitungen II, III, aVF) und in den anterolateralen Ableitungen (V₁–V₆) entsprechend einer Kompromittierung des Ramus interventricularis anterior sowie der rechten Koronararterie. In den Ableitungen I und aV₁ fand sich eine korrespondierende ST-Senkung, begleitender AV-Block Grad I mit 0,28 Sekunden.

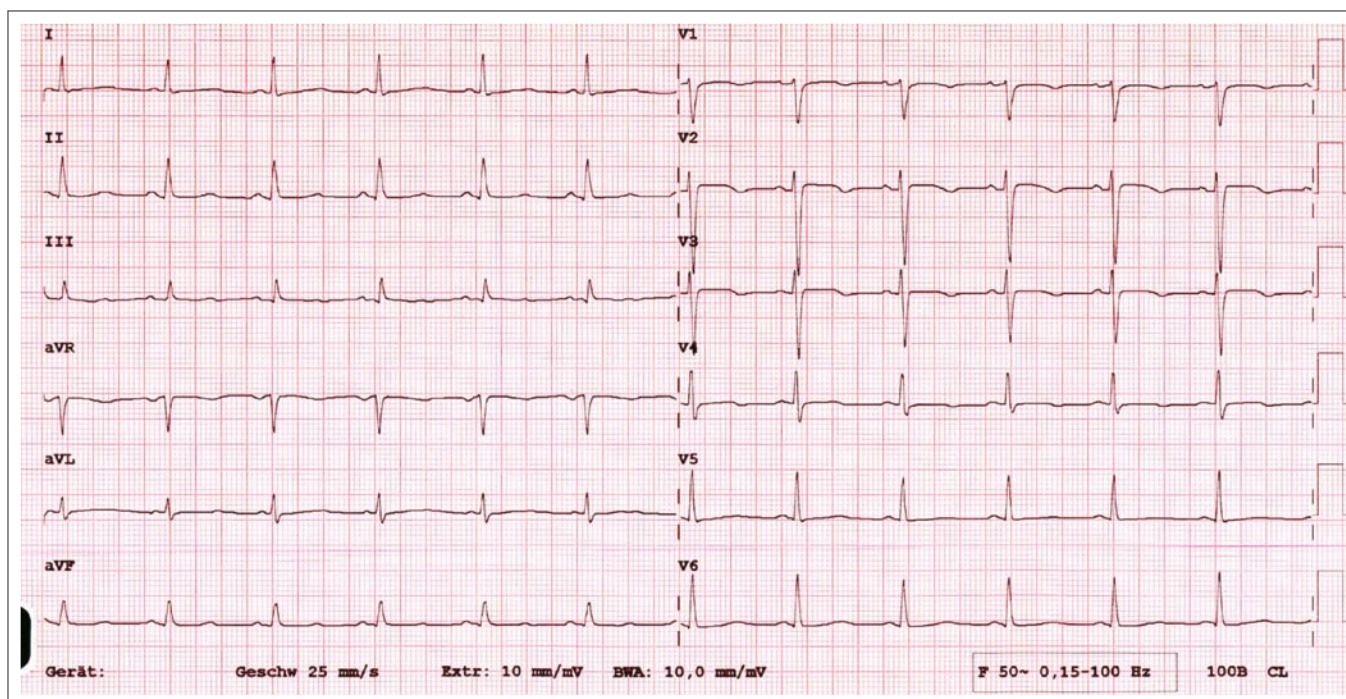


Abbildung 2: Bereits nach 26 Minuten kam es zu einer vollständigen Rückbildung aller ST-Hebungen und Senkungen, auch die AV-Überleitung normalisierte sich wieder (PQ-Zeit 0,12 Sekunden).

Weitere Katecholamingaben, zum Beispiel im Rahmen einer Reanimation, sollten vermieden werden. Nitroglycerin-Derivate können alternativ in Erwägung gezogen werden.

Literatur:

1. Janjua M, Badshah A, Allen SA. Epinephrine-induced ST elevation: a case of endobronchial topical epinephrine-induced coronary vasospasm. *Heart* 2009; 95: 656.
2. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, deMarchena E, Interian A, et al. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1992; 326: 1451–5.
3. Kiss G, Corre Om Gueret G, Nguyen BV, Gilard M, Boschat J. Management of cardiac arrest caused by coronary artery spasm: epinephrine/adrenaline versus nitrates. *Heart Lung* 2009; 38: 228–32.

Korrespondenzadresse:

Dr. Alexander Fellner
Klinik für Interne 1 – Schwerpunkt Kardiologie und Internistische Intensivmedizin
Kepler Universitätsklinikum GmbH
Krankenhausstraße 1
A-4021 Linz
E-Mail: Alexander.fellner@kepleruniklinikum.at

Pericarditis

Ergänzungstherapie

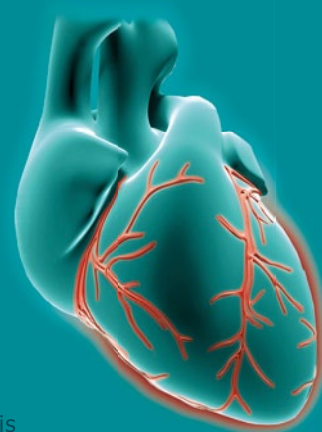


● 1 mg Colchicin/Tabl. ● 10, 30 Stk. ● Grüne Box

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



Revaskularisation bei Karotisstenose – Update 2018

V. Kinz, K. Altmann, A. Kampfl

Aus der Neurologischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Schwestern Ried im Innkreis

■ Bildgebende Diagnostik bei zerebrovaskulärer Arteriosklerose

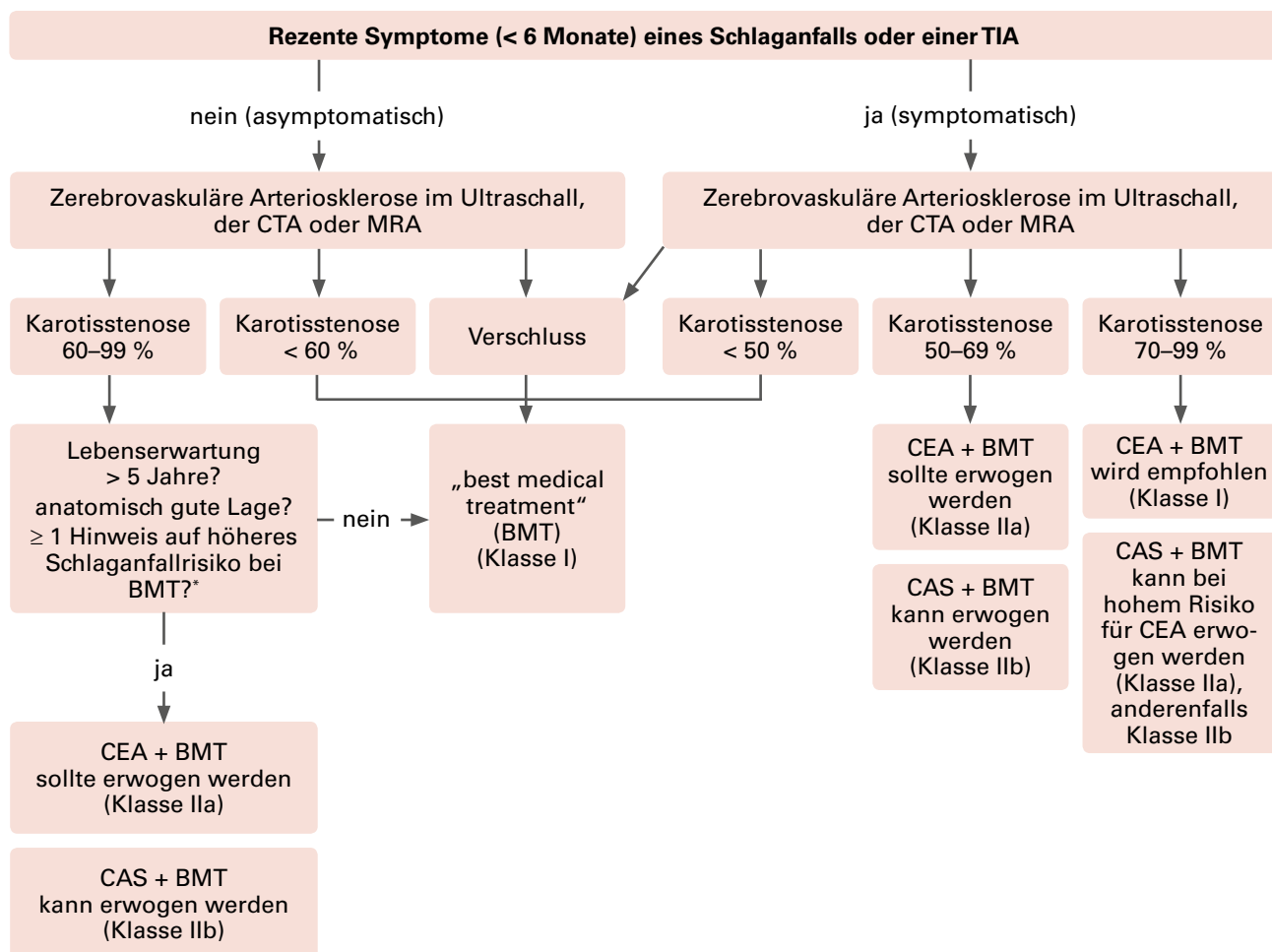
- Duplex-Ultraschall ist die Untersuchungsmodalität der ersten Wahl bei Karotisstenosen (B-Mode inkl. „color flow“, Doppler zur Flussgeschwindigkeitsmessung)
 - Stenosequantifizierung nach NASCET/ECST-Kriterien mit Dokumentation der Methode im Befund (Tab. 1).
 - NASCET: Stenosegrad in Relation zum distalen Lumen der A. carotis interna (ACI)
 - ECST: Stenosegrad in Relation zum ursprünglichen Lumen der ACI.
- CT- oder MR-Angiographie (CTA bzw. MRA): Vorteil aufgrund der Möglichkeit, gleichzeitig Aortenbogen, supraaortale Äste und Karotisbifurkation sowie distale ACI und intrakranielle Zirkulation (z. B. für etwaige Stentimplantation) darzustellen. Die kontrastmittel-unterstützte MRA hat dabei eine höhere Genauigkeit als die nicht-kontrastmittel-unterstützte MRA („time of flight“).
- Wird eine Intervention erwogen, sollte der Ultraschallbefund um eine CTA, MRA oder eine weitere Ultraschalluntersuchung durch einen anderen Untersucher erweitert werden.
- Die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie wird aufgrund der signifikanten Befunddiskrepanz im Vergleich zu nicht-invasiven Untersuchungsmodalitäten nicht empfohlen.

Tabelle 1: Stenosegraduierung der A. carotis interna in der Duplexsonographie nach NASCET und ECST (ACA = Arteria cerebri anterior, ACC = Arteria carotis communis)

Stenosegrad (NASCET-Definition) (in %)		10	20–40	50	60	70	80	90	Verschluss
Stenosegrad alt (ECST-Definition) (in %)		45	50–60	70	75	80	90	95	Verschluss
Hauptkriterien	B-Bild	+++	+						
	Farbdoppler-Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
	Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			200	250	300	350–400	100–500	
	Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch (cm/s)					> 50	< 50	< 30	
	Kollateralen und Vorstufen (Periorbitalarterien/ACA)					(+)	++	+++	+++
Zusatzkriterien	Diastolische Strömungsverlangsamung poststenotisch (ACC)					(+)	++	+++	+++
	Strömungsstörungen poststenotisch			+	+	++	+++	(+)	
	Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s) ca.			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
	Konfetti-Zeichen				(+)	++	++		
	Stenoseindex ACI/ACC			≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4		

■ Management von symptomatischen und asymptomatischen Karotisstenosen

Algorithmus gemäß den „Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery 2017“ (Stenosegrad nach NASCET) [1, 2]. Nachdruck aus [2] mit Genehmigung der Oxford University Press.



CAS = „carotid artery stenting“, CEA = Karotisthrombendarteriektomie

*Klinische und bildgebende Hinweise für erhöhtes Schlaganfallrisiko unter „best medical treatment“ (BMT) [3]

- Stille Infarkte in der Bildgebung mittels MR/CT
- Stenoseprogression
- Große Plaquesfläche
- Große „juxta-luminal black area“ (JBA) in computergestützter Plaqueanalyse
- Echoarme Plaquemorphologie
- Intra-Plaques-Hämorrhagie im MR
- Verminderte zerebrovaskuläre Reservekapazität
- Spontane Embolisierung im transkraniellen Doppler

■ Sekundärprävention bei asymptomatischen Patienten

- Lifestyle-Modifikation
 - Gesunde Ernährung, Nikotinkarenz, körperliche Aktivität
- Thrombozytenaggregationshemmung
 - Niedrigdosiertes Aspirin (75–325 mg – Standarddosis 100 mg täglich)
 - alternativ Clopidogrel (75 mg täglich) bei Aspirinintoleranz
- Lipidsenkende Therapie
 - Statintherapie als Langzeitprävention für Schlaganfall, Myokardinfarkt oder andere kardiovaskuläre Ereignisse empfohlen
 - Keine einheitlichen Daten betreffend Dosierung und/oder Intensität der Statintherapie bei asymptomatischen Karotisstenosen, evidenzbasierte Daten von Patienten mit symptomatischer oder asymptomatischer kardiovaskulärer Erkrankung empfehlen LDL-Ziel < 70 mg/dl oder 50%ige LDL-Reduktion mit 40–80 mg Atorvastatin oder 20–40 mg Rosuvastatin – Daten zumindest auf Patienten mit symptomatischer Karotisstenose übertragbar
- Arterielle Hypertonie
 - Blutdruckziel < 140/90 mmHg
 - Kalziumkanalblocker reduzieren Progression der Intima-Media-Dicke mehr als Diuretika, Betablocker oder ACE-Hemmer [4]
- Diabetes mellitus
 - Strikte glykämische Kontrolle
 - Blutdruckziel < 140/85 mmHg

■ CEA vs. CAS bei Karotisstenose

- CEA vs. CAS bei symptomatischer 50–99%-iger Karotisstenose

Die Rate an Restenosen ($\geq 50\%$) tritt häufiger nach CAS als nach CEA auf und erhöht das Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall in einer sekundären Datenanalyse der ICSS-Studie [5].

- Asymptomatische Patienten mit 60–99%-iger Karotisstenose

Primär ist bei Patienten mit asymptomatischer 60–99%-iger Karotisstenose ein „best medical treatment“ anzustreben, sollte dennoch eine Intervention erwogen werden, ist Folgendes zu beachten:

- **bei durchschnittlichem OP-Risiko:** CEA sollte und CAS kann als Alternative bei Patienten erwogen werden mit mehr als einem bildgebenden Charakteristikum für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (siehe Algorithmus), einer perioperativen Schlaganfall- bzw. Mortalitätsrate < 3 % und einer Lebenserwartung > 5 Jahre
- **bei hohem OP-Risiko:** CAS kann erwogen werden bei Patienten mit mehr als einem bildgebenden Charakteristikum für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (siehe Algorithmus), einer perioperativen Schlaganfall- bzw. Mortalitätsrate < 3 % und einer Lebenserwartung > 5 Jahre

Hohes OP-Risiko (SAPPHIRE-Studie [6]) bei ≥ 1 Kriterium: klinisch signifikante koronare Herzkrankheit (Herzinsuffizienz, abnorme Ergometrie, Notwendigkeit einer Herz-OP), schwere Lungenerkrankung, kontralateraler Karotisverschluss, kontralaterale N.-laryngeus-Parese, vorangegangene radikale „neck dissection“, Z. n. zervikaler Radiatio, Restenose nach CEA, Alter > 80 Jahre

Literatur:

1. Naylor AR, Ricco JB, de Borst GJ, Debus S, de Haro J, et al. Editor's Choice – Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease: 2017 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur J Vasc Endovasc Surg 2018; 55: 3–81.
2. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Eur Heart J 2018; 39: 763–816.
3. Naylor AR. Which patients with asymptomatic carotid stenosis benefit from revascularization? Curr Opin Neurol 2017; 30: 15–21.
4. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2006; 37: 1933–40.
5. Bonati LH, Gregson J, Dobson J, McCabe DJH, Nederkoorn PJ, et al. Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the International Carotid Stenting Study (ICSS): secondary analysis of a randomised trial. Lancet Neurol 2018; 17: 587–596.
6. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. N Engl J Med 2004; 351: 1493–501.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Viktoria Kinz
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Ried im Innkreis,
Abteilung für Neurologie mit Stroke Unit
Schlossberg 1
A-4910 Ried im Innkreis
E-Mail: viktoria.kinz@bhs.at

Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp (ASD I)

W. Weihs, T. Pap, M. Genger

Aus dem Echolabor des LKH Graz Süd-West



Anamnese

Ein 56-jähriger Patient wird wegen eines tachykarden Vorhofflatterns zu einer Kardioversion unserer Kardiologie zugewiesen. Der Patient weist keine kardialen oder sonstigen Vorerkrankungen auf und nimmt keine Medikamente. Nachdem der Beginn der Rhythmusstörung nicht eindeutig festzulegen ist, wird vor der Kardioversion eine (transösophageale) Echokardiographie geplant.

Klinisch-physikalisch befindet sich der Patient in einem guten Allgemeinzustand. Auskultatorisch zeigt sich eine rhythmische, tachykarde Herzaktion (HF ca. 140/min). Die Herztöne werden unter dieser tachykarden Herzfrequenz als normal beschrieben. Es fällt ein leises Systolikum mit *punctum maximum* links parasternal auf. Die Lungen weisen beidseits ein Vesikuläratmen auf. Es liegen keine peripheren Ödeme vor. Der übrige Status ist unauffällig.

Im EKG (Abb. 1) zeigen sich ein VH-Flattern mit einer Herzfrequenz von 140/min, ein Linkstyp, ein inkompletter RSB sowie vereinzelt VES.

Echokardiographie

Es wird zunächst eine transthorakale Echokardiographie vorgenommen. Von parasternal finden sich keine optimalen Schallbedingungen, sodass die Untersuchung nur von apikal und subkostal durchgeführt werden kann. Im apikalen Vierkammerblick fällt sofort eine Unterbrechung des interatrialen Septums direkt oberhalb der AV-Klappenebene im Sinne eines Vorhofseptumdefektes auf (Abb. 2). Eine Bestätigung der Diagnose findet sich im subkostalen Vierkammerblick (Abb. 3), in welchem der Schallstrahl in einem flacheren Winkel auf das interatriale Septum trifft. Dadurch können artefaktbedingte Auslöschungsphänomene eher ausgeschlossen werden. Im sel-



Abbildung 1: Aufnahme-EKG

ben Schnitt ist auch zu erkennen, dass der rechte Ventrikel und auch der Vorhof vergrößert sind. Im Farbdoppler lässt sich neben dem Links-Rechts-Shunt über dem Vorhofseptumdefekt auch eine zumindest mittelgradige Mitralsuffizienz darstellen (Abb. 4). In weiterer Folge wird eine transösophageale Echokardiographie vorgenommen. Dabei bestätigt sich der Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp. In einer dreidimensionalen Ansicht kann die Größe des Defekts direkt vermessen werden (Abb. 5). Im Farbdoppler kommen auch hier ein Links-Rechts-Shunt sowie eine mittelgradige Mitralsuffizienz zur Darstellung (Abb. 6). Bei einem Vorhofseptumdefekt vom Primumtyp

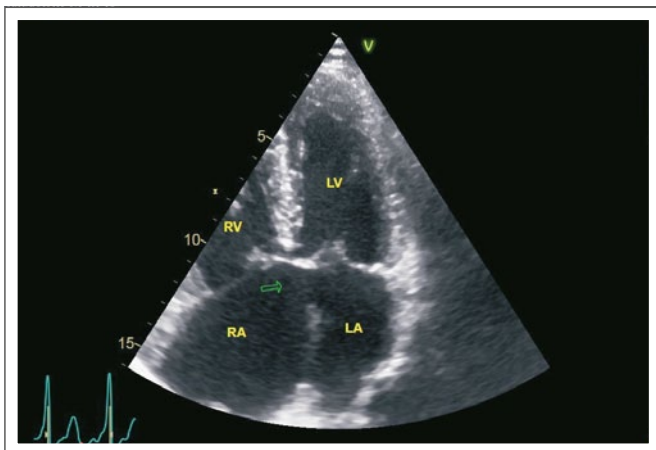


Abbildung 2: Apikaler Vierkammerblick. Tiefsitzender Vorhofseptumdefekt (Pfeil) im Sinne eines ASD I. LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel

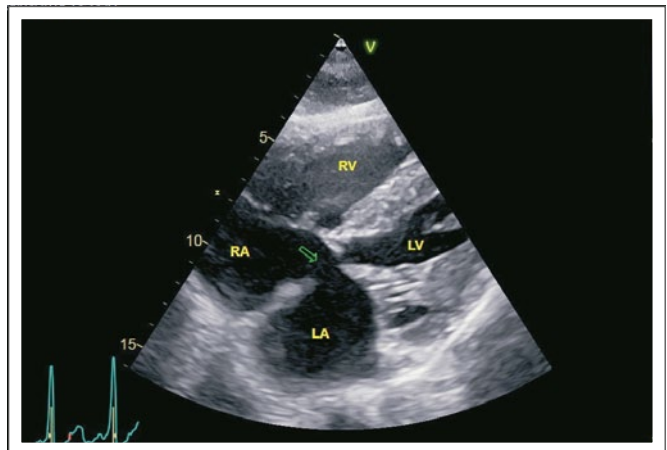


Abbildung 3: Subkostaler Vierkammerblick. Tiefsitzender Vorhofseptumdefekt (Pfeil) im Sinne eines ASD I. LA: linker Vorhof, LV: linker Ventrikel, RA: rechter Vorhof, RV: rechter Ventrikel

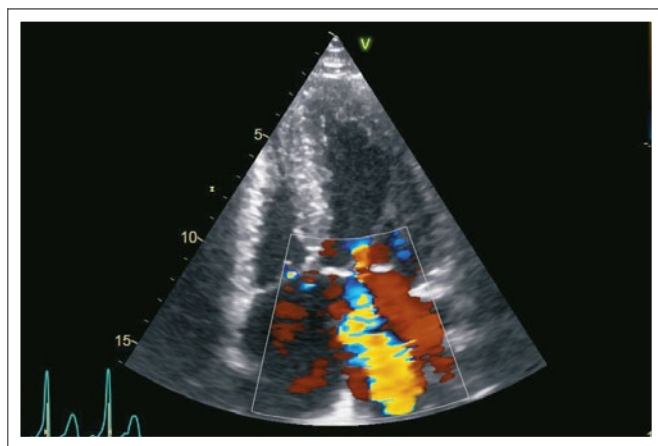


Abbildung 4: Darstellung der Mitralsuffizienz im Vierkammerblick

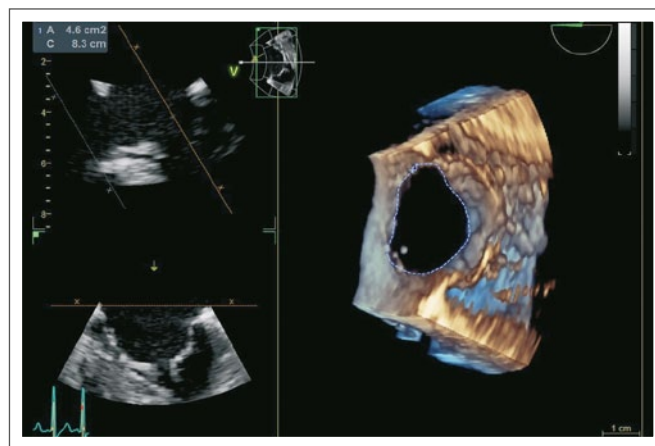


Abbildung 5: Dreidimensionale Darstellung des ASD I aus Sicht des linken Vorhofes mit Vermessung.

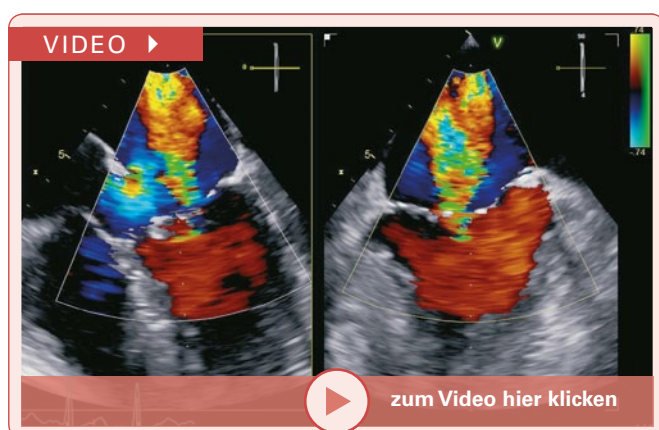


Abbildung 6: Biplane Darstellung des Links-Rechts-Shunts sowie der Mitralsuffizienz im Farbdoppler.



Abbildung 7: Dreidimensionale Darstellung der Mitralklappe aus der Sicht des linken Vorhofes („Chirurgenblick“). Spaltbildung im vorderen Mitralsegel (Pfeil). AML: anteriores Mitralsegel, PML: posteriores Mitralsegel

ist die sorgfältige Evaluierung der AV-Klappen und des basalen interventrikulären Septums wichtig. Im vorliegenden Fall ist das interventrikuläre Septum intakt. Die AV-Klappen liegen in einer Ebene, wobei die Mitralklappe eine Spaltbildung („cleft mitral valve“) aufweist (Abb. 7). Durch diese abnormale Anlage der Mitralklappe kann eine Insuffizienz variablen Ausmaßes (in diesem Fall mittelgradig) vorliegen.

■ Verlauf

Nachdem in der weiteren transösophagealen Echokardiographie kein Hinweis auf etwaige Thromben im linken Vorhof bzw. -ohr gefunden wird, erfolgt eine komplikationslose elektrische Kardioversion. Aufgrund der Größe des Vorhofseptumdefektes und der eindeutigen hämodynamischen Wirksamkeit (mit Vergrößerung des rechten Ventrikels und Vorhofs) stellen wir die Indikation für eine operative Sanierung inkl. Rekonstruktion der Mitralklappe.

■ Kommentar

Vorhofseptumdefekte stellen das dritthäufigste kongenitale Vitium dar und werden nicht selten erst im Erwachsenenalter erkannt. In Abhängigkeit von der Lage zur Fossa ovalis unterscheidet man Defekte vom Sekundumtyp (Bereich der Fossa ovalis, 80 %), vom Primumtyp (tiefsitzend, 15 %), Sinus-

venosus-Defekte (superior 5 %, inferior < 1 %) und Koronarsinusdefekte (< 1 %). Für die Diagnose und die Entscheidung des weiteren Vorgehens ist die Echokardiographie die Methode der ersten Wahl. Im vorliegenden Fall wird die Diagnose eines Vorhofseptumdefektes vom Primumtyp (ASD I) gestellt. Dieser wird eigentlich zu den atrioventrikulären Septumdefekten gerechnet, da er häufig mit einem zusätzlichen basalen Ventrikelseptumdefekt vergesellschaftet ist. Hinsichtlich der Größe des atrialen bzw. ventrikulären Septumdefektes sowie der Morphologie und Funktion der AV-Klappen können sich die atrioventrikulären Septumdefekte sehr heterogen präsentieren. Eine sehr sorgfältige echokardiographische Evaluierung ist daher vor allem für eine etwaige operative Korrektur essentiell. Bei unserem Patienten liegt ein atrialer Septumdefekt vor, während das ventrikuläre Septum intakt ist. Es lassen sich dadurch 2 AV-Klappen, die in einer Ebene liegen, aber eindeutig dem linken bzw. dem rechten Ventrikel zugeordnet sind, identifizieren. Spaltbildungen im Bereich der Mitralklappe sind häufig und führen in der Regel zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Insuffizienz. Im Gegensatz zum Vorhofseptumdefekt vom Sekundumtyp ist der Verschluss mit einem Device nicht angezeigt. Die Indikation für einen Verschluss (aller Vorhofseptumdefekte) ist bei Vorliegen eines hämodynamisch wirksamen Links-Rechts-Shunts (Dilatation des rechten Ventrikels) sowie bei einer paradoxen Embolie (auch ohne wirksamen Links-Rechts-Shunt) gegeben. Eine frühzei-

tige Intervention (vor dem 25. Lebensjahr) führt zu den besten Ergebnissen hinsichtlich des Langzeitverlaufes. Problematisch sind Patienten mit pulmonaler Hypertonie (vor allem wenn der Pulmonalarteriendruck $> 2/3$ des Systemdrucks beträgt). Bei Vorliegen eines Eisenmengersyndroms ist der Verschluss kontraindiziert.

Korrespondenzadresse:

Dept. Dr. Wolfgang Weihs
Abteilung für Innere Medizin/Department für Kardiologie
und Intensivmedizin – LKH Graz Süd-West/Standort West
A-8020 Graz, Göstinger Straße 22
E-Mail: wolfgang.weihs@kages.at



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A14254
oder mittels Eingabe von A14254 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)



Vertrauen durch Erfahrung*



www.xarelto.at

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



Details sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen

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

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

Fachkurzinformation siehe Seite 266

LAT.MKT.05.2017.5961



Science For A Better Life

ACCA-Meeting: Kontroversielle Debatten im Mittelpunkt*

H. Nöbauer

Der 6. „Annual Congress of the Acute Cardiovascular Care Association“ fand von 3.–5. März 2018 in Mailand statt. **Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber**, Wien, fungierte als Vorsitzender des Organisationskomitees des Meetings.

Unter dem Motto „Working together for acute cardiovascular patients“ diskutierten Kardiologen, Intensivmediziner, Anästhesisten, Internisten, Herzchirurgen, Pflegepersonal und andere Gesundheitsberufe alle Themen, die für kritisch kranke kardiologische Patienten relevant sind.

Großen Anklang fanden vor allem die „Controversies“- sowie die „Great Debate“-Sessions. So wurde in der Sitzung „Controversies in patients with NSTEMI“ darüber diskutiert, ob sehr alte Patienten > 80 Jahre mit NSTEMI mit einer invasiven oder konservativen Strategie behandelt werden sollten. Für die invasive Strategie plädierte **Prof. S. Savonitto**, Lecco (IT); für die konservative Strategie sprach **Prof. H. Darius**, Berlin (DE). Das Ergebnis: Es ist nicht das Alter alleine entscheidend hinsichtlich eines interventionellen Vorgehens. Prof. Huber zusammenfassend: *„Die Daten sprechen eher für ein aggressives Vorgehen, weil man nach der Angiographie noch immer entscheiden kann, ob diesem Patienten eine Intervention oder sogar eine Operation zugemutet werden kann. Es sollte also eher eine invasive Diagnostik gemacht werden. Die Mehrheit der Patienten wird trotz des Alters einer Intervention zugeführt werden und profitiert dann auch davon, was klinische Endpunkte anbelangt wie zum Beispiel Re-Infarkt, Re-Hospitalisierung, neuerliche Intervention bei Beschwerden und kardiovaskuläre Mortalität.“*

■ „Great Debate on STEMI“

Die nächste Diskussion „Great Debate on STEMI: current controversies on immediate treatment“ beschäftigte sich mit der Frage, ob man bei einem Patienten mit akutem Herzinfarkt bei einer primären Koronarintervention in einer Sitzung auch die nicht-Infarktbezogenen Engstellen mitbehandeln soll oder nur die „culprit lesion“ (Infarct-Related Artery, IRA). Prof. Huber: *„Hier gibt es hinsichtlich der Empfehlungen unterschiedliche Meinungen, die wir beide im Wesentlichen akzeptiert müssen, es gibt aber im Moment den Plan, diesbezüglich eine Studie durchzuführen, die MULTISTARS-AMI-Studie, die derzeit schon in der Schweiz läuft und im Herbst auch in Österreich beginnen wird. Es geht um die Frage, ob man sofort ausschließlich die infarktbezogenen Gefäße versorgt und in einem zweiten Schritt nach frühestens 3 Wochen die anderen Gefäße angeht oder sofort alle Gefäße auf einmal behandelt.“*

Für die sofortige Intervention aller signifikant verengten Koronargefäße, also auch von Non-IRA-Gefäßen, referierte **Prof. K. G. Oldroyd** aus Glasgow (UK), für die andere Option im Sinne einer „staged procedure“ nahm **Prof. H. Thiele** aus Leipzig (DE) Stellung.

Ein weiterer Punkt in dieser Pro-und-Kontra-Sitzung war, inwieweit Cangrelor als intravenöser ADP-Rezeptorblocker in der Akutintervention beim STEMI angewendet werden soll. Dafür war **Prof. S. Leonardi**, Pavia (IT); dagegen war **Prof. P. Tricoci**, Durham (USA). *„Man hat sich auf die gültigen ESC-Guidelines geeinigt, wonach Cangrelor immer dann angewendet werden soll, wenn Patienten auf dem Weg ins Katheterlabor keine Vorbehandlung mit Prasugrel oder Ticagrelor bekommen haben“*, so Prof. Huber. *„Es wurde aber auch diskutiert, Cangrelor dann anzuwenden, wenn diese Vorbehandlung ganz kurzfristig innerhalb von 1–2 Stunden vor dem Katheter begonnen wurde, weil Ticagrelor und Prasugrel innerhalb dieser Zeit nur bei jedem 2. Patienten eine optimale Plättchenhemmung bewirken.“*

■ Antikoagulantien als Sekundärprävention nach Herzinfarkt

Eine weitere kontroversielle Sitzung beschäftigte sich mit dem Thema der Antikoagulantien als Sekundärprävention nach Herzinfarkt. Eine Diskussion bezog sich auf die ATLAS-2-Studie, in der nach Herzinfarkt eine Niedrigdosis Rivaroxaban in Kombination mit dualer Antiplättchentherapie gegenüber einer dualen Antiplättchentherapie (DAPT) verglichen wurde. Prof. Huber dazu: *„Es gab gewisse Vorteile für das Rivaroxaban im Sinne einer Reduktion ischämischer Ereignisse im Verlaufe der Studie, allerdings auch eine höhere Blutungsrate. Obwohl ATLAS-2 in den Leitlinien bereits erwähnt ist, hat sich diese Vorgangsweise vermutlich wegen der erhöhten Blutungsneigung nie durchgesetzt.“*

Für die Strategie mit Rivaroxaban sprach **Prof. A. Rubboli**, Ravenna (IT), kontra – also nur über duale Antiplättchentherapie alleine – **Prof. R. F. Storey**, Sheffield (UK.). *„Letzterer argumentierte, dass es sinnvoll ist, in der Antiplättchentherapie zum Beispiel Ticagrelor als stärksten ADP-Rezeptorblocker mit der geringsten Non-Responderrate (< 2 %) zu verwenden und sich nicht auf die anderen Substanzen einzulassen, die eine höhere Non- oder Low-Responderrate aufweisen. Die Leitlinien ermöglichen beide Optionen, in der Sitzung wurde aber die DAPT gegenüber einer „triple“-Therapie bevorzugt“*, so Prof. Huber.

Wichtig war auch die Diskussion darüber, wie man 12 Monate nach Stentimplantation bei Patienten mit Vorhofflimmern vorgehen sollte und ob man nach 12 Monaten auf OAK-Monotherapie oder auf Aspirin plus OAK umstellen soll.

*Ersterscheinung in CardioNewsAustria 2018; 5: 4.
Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature, Wien

Für die Kombination sprach **Prof. R. De Caterina** aus Chieti (IT), für die OAK-Monotherapie referierte **Prof. C. B. Granger**, Durham (USA). Prof. Huber: „Das Ergebnis nach den Vorträgen war, dass eine Kombinationstherapie aus OAK plus Antiplättchentherapie über 12 Monate hinaus nur solchen Patienten angeboten werden soll, die ein sehr hohes Ischämie-, aber niedriges Blutungsrisiko aufweisen, weil eine verlängerte antithrombotische Therapie zu mehr Blutungen führt.“

■ Klinische Bedeutung rezenter Leitlinien

Generell war das ACCA-Meeting ein Versuch, die klinische Bedeutung rezenter Leitlinien in der akuten kardiovaskulären Medizin zu verdeutlichen und entsprechende Empfehlungen an die Teilnehmer abzugeben. Es wurden alle wichtigen Schwerpunkte der akuten kardiovaskulären Medizin auf dem neuesten Stand des Wissens abgehandelt und großer Wert auf Interaktivität und Interdisziplinarität gelegt. Ein weiterer Schwerpunkt war auch die Grundlagenforschung in Bezug auf deren klinische Bedeutung („bench-to bedside, translational medicine“). Prof. Huber: „Ein Grundprinzip aller Sitzungen war es – auch zur Anschaulichkeit der Vorträge – Fälle zu präsentieren. Diese Art der Organisation der Symposien hat beim Publikum großen Anklang gefunden.“

Es wurden mehr als 300 Abstracts mit hoher wissenschaftlicher Qualität präsentiert, mit einer Akzeptanzrate von über 80 %.

Im Rahmen der „ACCA School“ fanden anschauliche Kurse zur kardiovaskulären klinischen Praxis statt, deren erfolgreiche Teilnahme auch mit Zertifikaten bestätigt wurde – etwa zur renalen Ersatztherapie, ECMO oder zu implantierbaren kardialen Devices.

Zitat Prof. Huber: „Am interessantesten am ACCA-Meeting in Mailand waren die Pro-und-Kontra-Sessions mit interaktiven praxisbezogenen Fallpräsentationen, die auf dem neuesten Stand der Wissenschaft diskutiert wurden. Diese Form der Präsentation soll auch für das ACCA-Meeting 2019 beibehalten und optimiert werden.“

Das nächste ACCA-Annual Meeting findet von 2.–4. März 2019 in Malaga, Spanien, statt.

Korrespondenzadresse:

Dr. Hannelore Nöbauer
hannelore.noebauer@gmail.com

Für Patienten, die weiterhin sehr hohes kardiovaskuläres Risiko haben: Jetzt Repatha® und LDL-C <70 mg/dl senken!

Wenn Statine/Ezetimib alleine unzureichend sind,
um das LDL-C und das
kardiovaskuläre Risiko
zu senken!

AMGEN®

Cardiovascular



Repatha®
(evolocumab)

Die *eine* KHK gibt es nicht!*

S. Fisch

Mancher Patient mit ausgedehnter Myokardischämie bewältigt seinen Alltag relativ ungehindert, während ein anderer, dessen Ischämie-Last deutlich geringer ist, fast täglich mit den Symptomen seiner koronaren Herzerkrankung (KHK) zu kämpfen hat. Ein Symposium des Pharmaunternehmens A. Menarini Pharma beleuchtete, im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kardiologie, die Lebensqualität von KHK-Patientinnen und -Patienten und warf ein Schlaglicht auf die Wichtigkeit der individualisierten Therapie der Betroffenen.

Die KHK ist die häufigste Todesursache in Europa. 20 % aller Männer und 22 % aller Frauen versterben an einer koronaren Herzerkrankung [1]. In der Therapie der KHK geht es vor allem darum, die Lebensqualität zu verbessern sowie Myokardinfarkt und Tod zu verhindern. „Das bedeutet etwa die Reduktion der Ischämie und die Verringerung der Angina-pectoris-(AP-)Symptomatik“, erläuterte **Prim. PD Dr. Georg Delle Karth**, Vorstand der 4. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie im Krankenhaus Hietzing, Wien.

Um eine KHK optimal behandeln zu können, müssen das Ausmaß der Ischämie-Last und Symptome genau erfasst werden. „Und das ist mitunter gar nicht so einfach“, hielt Delle Karth fest. „Die KHK ist oft nicht leicht zu fassen.“ Auch bei freien Koronararterien kann der Koronarfluss aufgrund von Mikroarteriopathien („small vessel disease“) eingeschränkt sein. „Eine derartige Dysfunktion führt zu Angina pectoris, die einer Behandlung nur schwer zugänglich ist“, so Delle Karth.

In der COURAGE-Studie, die 2007 im *New England Journal of Medicine* publiziert wurde, wurde nachgewiesen, dass sich die Lebenserwartung nach perkutaner Koronarintervention (PCI)

und Stenting bei stabiler KHK nicht verändert [2]. „Allerdings bessert sich nach Stenting die induzierbare Ischämie und die Lebensqualität“, berichtete Delle Karth.

Bestätigt wurden die Ergebnisse des COURAGE-Trials 2018 als die ORBITA-Studie in *Lancet* publiziert wurde [3]. In ORBITA wurde erstmals verblindet eine PCI mit einer ebenfalls invasiven Scheinintervention verglichen. Dabei konnte kurzfristig (6 Wochen) kein signifikanter Unterschied zwischen echter und Schein-PCI festgestellt werden: Weder Belastbarkeit noch Lebensqualität waren unter PCI besser als unter alleiniger Medikation.

Allerdings zeigte sich in einer Subgruppenanalyse, dass nach PCI signifikant mehr Patienten anginafrei waren als nach der Scheinprozedur. „Zudem haben“, so resümierte PD Dr. Delle Karth die Studie, „85 % aller Patientinnen und Patienten nach der Scheinprozedur und Ende der Verblindung einen Stent erhalten.“

Abschließend präsentierte PD Dr. Delle Karth aus dem Projekt „Lebensqualität von Angina-pectoris-Patienten in Österreich“, in das zwischen September und Dezember 2017 660 Patienten eingeschlossen wurden, eigene Daten zur Lebensqualität von KHK-Patienten. 70 % der Teilnehmer waren männlich, 30 % weiblich. Der Großteil der Teilnehmer der Befragung war > 60 Jahre alt. Die Patienten waren nachgewiesenermaßen an stabiler KHK erkrankt und mussten eines der folgenden Kriterien erfüllen: dokumentierter Herzinfarkt vor > 3 Monaten, durch Angiographie dokumentierte Koronarstenose > 50 %, AP-Symptome mit myokardialer Ischämie im Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie, Bypass-Operation oder invasiver Eingriff vor > 3 Monaten. 43 Patienten kamen aus 4 kardiologischen Ambulanzen in die Studie, 430 aus den Praxen von 46 Internisten und 187 aus 36 allgemeinmedizinischen Ordinationen. Zur Befragung wurde der Seattle Angina Questionnaire herangezogen [4].

Im Ergebnis zeigte sich, dass immerhin 64 % der Befragten über Einschränkungen in der Bewältigung ihres Alltags berichteten. Ebenfalls 64 % gaben an, dass ihre Lebensqualität aufgrund ihrer Erkrankung eingeschränkt sei, 16 % fürchten sich vor Herzinfarkt und Tod. Allerdings zeigen sich fast 90 % der Befragten zufrieden mit ihrer Behandlung. „Wir vermuten allerdings, dass hier ein gewisser Prozentsatz der Patienten ihren behandelnden Arzt nicht kränken will oder glaubt, sie müssten sich mit der Therapie, die sie erhalten, abfinden“, hielt PD Dr. Delle Karth fest, der abschließend vorschlug: „Manchmal sollten wir Ärzte gezielter nachfragen, um die optimale Therapie für unsere Patientinnen und Patienten zu finden.“

Typische Angina-pectoris-Symptomatik

- substernaler Brustschmerz mit charakteristischer Qualität und Dauer
- hervorgerufen durch körperliche Belastung oder emotionalen Stress
- Besserung innerhalb von Minuten durch Ruhe oder Nitrate

Atypische Angina-pectoris-Symptomatik

- lediglich 2 der oben genannten Symptome sind zu beobachten

In einem zweiten Vortrag stellte **Prim. Dr. Josef Aichinger**, Leiter der 2. Abteilung für Innere Medizin am Elisabethinen-Krankenhaus in Linz, die Therapiemöglichkeiten bei stabiler KHK vor. „Eine wesentliche Voraussetzung für eine individualisierte und treffsichere Behandlung ist die Diagnosesicherung und die Prognoseabschätzung“, berichtete Aichinger. „Die Ergometrie weist in der Diagnosesicherung eine wesentlich geringere Sensitivität (lediglich 50 %) auf als etwa ein Stress-Echo oder ein Koronar-CT.“

Die Revaskularisation (PCI, CABG) verbessert bei sehr kranken KHK-Patienten die Lebensqualität und trägt zu einem längeren Überleben bei.

Hingegen bringt die Revaskularisation bei stabiler KHK und niedrigem Risiko

*Quelle: Satellitensymposium: Lebensqualität bei stabiler KHK – Der Patient im Fokus, im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft 2018, 8. Juni 2018, Salzburg Congress

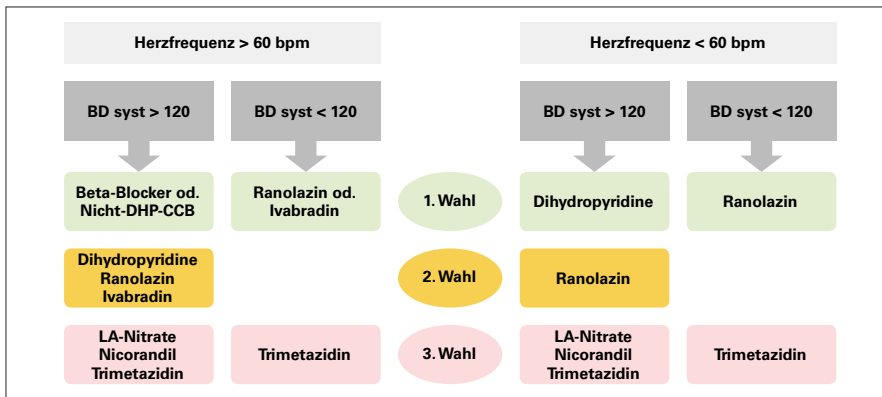


Abbildung 1: Therapiealgorithmus: Maßgeschneiderte Therapie der stabilen Angina pectoris. Mod. nach [9]. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Elsevier. BD: Blutdruck; Nicht-DHP-CCB: Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten; LA-Nitrate: Langwirksame Nitrate

keine Lebensverlängerung. „Dies konnte durch eine ganze Reihe von Studien – vom CASS-Trial [5] bis zur Meta-Analyse von Trikalinos et al. [6] gezeigt werden“, hielt Aichinger fest.

Allerdings gibt es auch in der Gruppe mit stabiler KHK durchaus Indikationen für eine Revaskularisation. Patienten mit relevanter Ischämie und großen ischämischen Defekten im SPECT weisen ein erhöhtes Myokardinfarkt- und Mortalitätsrisiko auf, das durch eine Revaskularisation signifikant reduziert werden kann [7]. „Wenn die (SPECT) PET-Untersuchung mehr als 10 % des Myokards von Ischämie bedroht nachweist, erniedrigt die Revaskularisation signifikant Myokardinfarkt und Mortalität“, resümiert Prim. Dr. Aichinger.

Bei stabiler KHK stehen in erster Linie die Verringerung von Angina pectoris-Symptomen und die Verbesserung der Lebensqualität im Mittelpunkt einer optimalen medikamentösen Therapie. „Zur Prävention unerwünschter Ereignisse sind Lebensstiländerungen, die optimale Kontrolle von Risikofaktoren sowie Patientenschulung angezeigt“, fasste Aichinger zusammen. Zur Kontrolle der vorliegenden Risikofaktoren sollte die Gabe von

- ASS
- Statinen
- ACE-Hemmern oder
- Angiotensin-Rezeptorblockern erwogen werden.

In den ESC-Guidelines 2013 wurden nachstehende Substanzen zur optimalen Therapie der stabilen KHK aufgeführt [8]. Zur Verringerung pektanginöser Beschwerden sind kurzwirksame Nitrate Mittel der ersten Wahl. Dazu können

– je nach Beschwerdebild – Betablocker oder Kalziumantagonisten mit herzfrequenzsenkender Wirkung kombiniert werden. „In Erwägung zu ziehen sind auch Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ, falls die Herzfrequenz niedrig ist oder Intoleranzen auftreten“, sagte Aichinger. Auch die Kombination von Betablockern mit Kalziumantagonisten vom Dihydropyridin-Typ ist – bei Vorliegen einer Angina nach CCS-Score > 2 – möglich.

Zu den Medikamenten zweiter Wahl zählen u. a. Ivabradin sowie Ranolazin [8, 9]. „Für beide Substanzen liegen große Studien vor“, hielt Aichinger in seinem Vortrag fest. Bei maximaler Basistherapie senkt Ranolazin etwa die AP-Beschwerden um 61 % [10]. In der gleichen Studie sank unter Ranolazin der Bedarf an Nitraten um 84 %.

In der MERLIN-TIMI-36-Studie zeigte sich, dass bei Diabetikern, die bereits mindestens ein anti-anginöses Medikament einnahmen, eine deutliche Reduktion von AP-Episoden zu beobachten war [11]. „Dies galt insbesondere für jene, die einen erhöhten HbA_{1c}-Spiegel aufwiesen“, erläuterte Aichinger. „Es kam – zusätzlich zur anti-anginösen Wirkung von Ranolazin – zu einer signifikanten Senkung des HbA_{1c}-Wertes.“ Die Ursache dafür könnte eventuell eine Funktionsverbesserung der Inselzellen im Pankreas durch Ranolazin sein.

Abschließend zeigte sich Prim. Dr. Aichinger davon überzeugt, dass für jeden KHK-Patienten ein individualisiertes Risikoprofil erstellt und eine maßgeschneiderte Therapie verordnet werden sollte (Abb. 1).

Der „kranke“ KHK-Patient

- Klinisches Risikoprofil:
 - Diabetes mellitus
 - Hypertonie
 - Hypercholesterinämie
 - PAVK
 - „New-onset“-KHK
- Ausgedehnte Ischämie: PET-Spect > 12 % des Myokards
- Schwere der Symptome
- „Cross-over-OMT“-Revaskularisation (33–42 %)
- Reduzierte Linksventrikelfunktion
- Koronarmorphologische Kriterien:
 - Hauptstammstenose
 - Mehrgefäßerkrankung
 - „Last remaining vessel“

Literatur:

- Nichols M, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. Eur Heart J 2013; 34: 3028–34.
- Boden WE, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503–16.
- Al Lamee R, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 31–40.
- Spertus JA, et al. Development and evaluation of the Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 333–41.
- Eaker ED, et al. Comparison of the long-term, postsurgical survival of women and men in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). Am Heart J 1989; 117: 71–81.
- Trikalinos TA, et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. Lancet 2009; 373: 911–8.
- Shaw LJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. Circulation 2008; 117: 1283–91.
- Montalescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
- Manolis AJ, et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. Int J Cardiol 2016; 220: 445–53.
- Sendón JL, et al. Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: analysis from the Combination Assessment of Ranolazine In Stable Angina (CARISA) randomized trial. Eur J Prev Cardiol 2012; 19: 952–9.
- Morrow DA, et al. Evaluation of the Glycometabolic Effects of Ranolazine in Patients With and Without Diabetes Mellitus in the MERLIN-TIMI 36 Randomized Controlled Trial. Circulation 2009; 119: 2032–9.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Morbus Fabry – eine kardiologische Herausforderung

H. Leitner

Bis zu 6 % der Männer und 12 % der Frauen mit hypertropher Kardiomyopathie unklarer Genese leiden unter einem nicht diagnostizierten Morbus Fabry [1, 2]. Nahezu alle Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens progressive kardiale und kardiovaskuläre Veränderungen. In altersunabhängigen Querschnittsuntersuchungen zeigten sich kardiale Veränderungen bei bis zu 69 % der Patienten [3]. Sie stellen eine der wesentlichsten Todesursachen beim Morbus Fabry dar [4]. Im Rahmen eines Expertenmeetings der Firma Shire diskutierten Kardiologen aus ganz Österreich über Pathologie, Pathophysiologie sowie die bildgebende Diagnostik kardialer Manifestationen des M. Fabry.

Der Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte Erkrankung und zählt zur Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen (LSD), die durch einen gestörten Abbau von Lipiden charakterisiert sind. M. Fabry wird durch eine oder mehrere Mutationen des GLA-Gens verursacht, das sich auf dem X-Chromosom befindet und das lysosomale Enzym α -Galaktosidase A enkodiert. Dieses Enzym ist für den Abbau einer Fettsubstanz, das so genannte Globotriaosylceramid (Gb3), verantwortlich. Patienten mit Morbus Fabry leiden unter einem Mangel an α -Galaktosidase A. Dieser Mangel führt zu einer Ansammlung von Gb3 in den Körperzellen. Die Ansammlung von Gb3 beginnt bereits vor der Geburt und hat eine tiefgreifende Wirkung auf die Zellfunktion. Die fortschreitende Akkumulation von Gb3 und ihres wasserlöslichen Substrates Lyso-Gb3 führt zu einer Reihe von Symptomen, die viele Organe betreffen, einschließlich Herz, Nieren und Gehirn.

Früher ging man von einer Inzidenz des M. Fabry in der Gesamtbevölkerung von 1:117.000 aus [5]. Aktuellere Daten aus Neugeborenen-Screenings sprechen jedoch von einer geschätzten Inzidenz von Mutationen, die im Verdacht stehen, mit M. Fabry assoziiert zu sein, zwischen 1:3.000 und 1:7.000 [6, 7].

Prof. Christoph Kampmann, Leiter der Sektion Pädiatrische Kardiologie an der Universitätsklinik Mainz (D), betont die Wichtigkeit, M. Fabry zu diagnostizieren: „Wenn wir einen Patienten diagnostizieren, der am Ende der Erkrankung

steht, ist es sinnvoll, dessen familiärer Konstellation nachzugehen, um ebenfalls betroffene Familienmitglieder zu finden, die sich eventuell noch in einem klinisch besseren Zustand befinden.“ So berichtet der Experte, dass hinter einem Index-Patienten mit M. Fabry aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs in Europa ca. 4,4 weitere Patienten stehen.

■ Ein Fall von „klassischem“ M. Fabry

Anzeichen und Symptome für Morbus Fabry treten bereits im frühen Alter, etwa ab dem zweiten Lebensjahr, auf und schreiten im Laufe des Lebens fort. Trotz Auftretens der ersten Symptome bereits im Kindesalter wird die Erkrankung häufig erst wesentlich später diagnostiziert. So beschreibt Kampmann den „klassischen“ Fall eines männlichen Fabry-Patienten. Der Patient war bei Diagnosestellung 39 Jahre alt, hatte eine hypertrophe Kardiomyopathie und seit zumindest 18 Jahren für M. Fabry klassische Symptome wie Hautläsionen, Fatigue-Symptomatik, Anhidrose und verlangsamten Puls. Kampmann betont jedoch, dass solch „klassische“ Fabry-Patienten eher selten zu sehen sind und Patienten, die eine spezifische Mutation tragen, die für organspezifische Veränderungen verantwortlich sind, deutlich häufiger auftreten.

Im EKG des Patienten zeigen sich Fabry-typische Veränderungen wie Repolarisationsstörungen, massive Veränderungen der T-Wellen, ein kurzes PR-Intervall sowie eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH). Kampmann erklärt, dass die Repolarisationsstörungen bei diesen Patienten viel später als die LVH auftritt und meist in den Ableitungen V₆ und

V₅ beginnt. „Das ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit mit der Ausbildung der Fibrose im Bereich der posterioren Wand des linken Ventrikels assoziiert“, so Kampmann. In der Echokardiographie des beschriebenen Patienten zeigte sich eine ausgeprägte biventrikuläre Hypertrophie mit Wanddicke von 22 mm. Die meisten Patienten, rund 80 %, haben jedoch weniger stark ausgeprägte LVH mit Wanddicken zwischen 11 und 16 mm.

In der Niere sind Gb3-Ablagerungen in den Endothelien des Glomerulums, in den Mesangiumzellen, den Zellen im Interstitium und in den Podozyten das führende Zeichen des M. Fabry. Kampmann betont jedoch, dass diese nicht pathognomonisch sind, da auch bestimmte Medikamente, wie etwa Amiodaron, den lysosomalen Stoffwechsel beeinflussen können und daher den Patienten mit M. Fabry nicht verabreicht werden sollten.

Der von Kampmann vorgestellte Patient erhält seit nunmehr 10 Jahren eine Enzym-Ersatztherapie (ERT) mit Agalsidase alfa. Zusätzlich bekommt er einen ACE-Hemmer, einen Betablocker, Spironolacton sowie Gabapentin und wurde mit einem Herzschrittmacher versorgt. Die Kombination dieser Maßnahmen hat dazu geführt, dass die LV-Masse reduziert, die Herzfrequenz angehoben und die Belastbarkeit gesteigert werden konnten. „Wir müssen diesen Patienten neben der Enzym-Ersatztherapie auch alle anderen Therapieformen, sei es gegen die Herzinsuffizienz oder die Hypotonie, anbieten“, zieht Kampmann ein Fazit.

■ Pathologie und Pathophysiologie

Der M. Fabry ist eine Erkrankung mit progredienter Pathologie (Abb. 1) [8]. Beim klassischen Phänotyp stehen in frühen Phasen neurologische Symptome wie Schmerz, gastrointestinale (GI-) Symptome aufgrund der Dysregulation des autonomen Nervensystems, Hypohidrose, Hitze- bzw. Kälteempfindlich-

Quelle: Advisory Board: Früherkennung von kardialen Manifestationen bei Morbus Fabry. 6. Juni 2018, Salzburg.

keit im Vordergrund, wodurch es zu Einschränkungen der Lebensqualität kommt. Im weiteren Verlauf nimmt der Grad an Gb3-Speicherung und Gewebeschädigung zu und es kommt in der 3. bis 4. Lebensdekade zu Spätkomplikationen wie Niereninsuffizienz, kardiovaskulären Komplikationen, Schlaganfall und Tod.

Obwohl die Kardiomyopathie erst im späteren Krankheitsverlauf manifest wird, lassen sich bereits im Kindesalter Störungen der autonomen Regulation der Herzfrequenz nachweisen [9]. „Wenn Kinder frühzeitig mit Enzym-Ersatztherapie behandelt werden, normalisiert sich dies wieder [10]“, berichtet Kampmann.

M. Fabry manifestiert sich aber auch am Auge, vorwiegend in der Konjunktiva und der Retina, deren Gefäße bei Fabry-Patienten eine charakteristische Schlangelung zeigen. Des Weiteren können Ablagerungen in den Gefäßen zur Bildung von Aneurysmen führen [11]. Hier kommt es ebenso wie in den Arterien des Gehirns zu Ablagerungen von Gb3 in der glatten Muskulatur. Im Gehirn ist diese Dolidochoektasie wahrscheinlich die Ursache für die Entstehung der zahlreichen „White Matter Lesions“ (WML) bei diesen Patienten [12].

Relativ früh im Krankheitsgeschehen kommt es zu einer Pseudoatrophie des Gehirns. So konnte mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung bei Fabry-Patienten Mikroschäden in der weißen Substanz nachgewiesen werden, noch bevor WML in der konventionellen MRT darstellbar waren [13]. Diese Atrophie nimmt im Laufe des Lebens zu und kann für die mit M. Fabry assoziierte Demenz verantwortlich sein [14].

■ Die zerebro-renale Verbindung

Chronische Niereninsuffizienz und neurokognitive Veränderungen stehen häufig in einem Zusammenhang. Dieser wird durch Erkrankungen der kleinen Gefäße („small vessel disease“, SVD) vermittelt, die sowohl in der Niere als auch im Gehirn hämodynamische Ähnlichkeiten aufweisen [15]. Klinische Studien haben gezeigt, dass Marker der Niereninsuffizienz, wie etwa die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

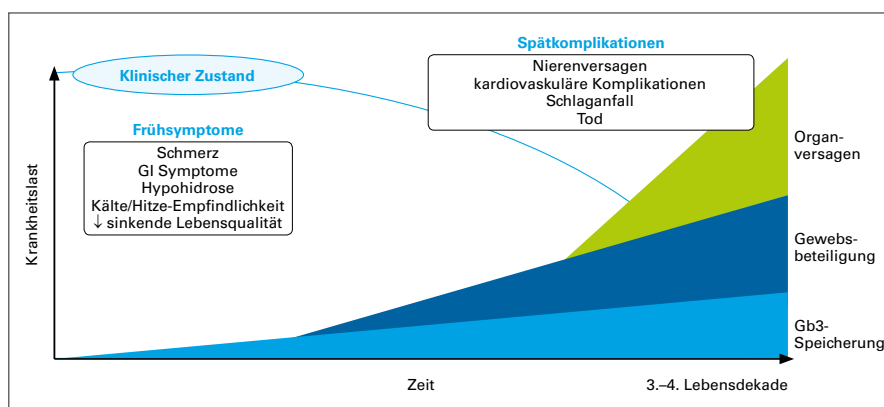


Abbildung 1: Progrediente Pathologie des M. Fabry. Mod. nach [8]

(eGFR), Prädiktoren für SVD, WML, stille Ischämien oder Mikroblutungen sein können. Diese Veränderungen im Gefäßsystem tragen zur Entstehung und zum Fortschreiten von kognitiven Beeinträchtigungen, nicht nur von vaskulärer, sondern auch von Alzheimer-Demenz, bei.

Endotheliales Stickstoffmonoxid (eNO) ist ein Schlüsselregulator für die Funktion der Gefäßwand und die kardiovaskuläre Homöostase. Fabry-Patienten mit Kardiomyopathie, die einen gewissen Polymorphismus im eNO Synthase-Signaling aufweisen, haben eine größere LV-Muskelmass als Patienten, die diesen Polymorphismus nicht haben [16]. Dieser Polymorphismus spielt jedoch nicht nur beim M. Fabry eine Rolle, sondern ist auch bei der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung mit einer rascheren Krankheitsprogression assoziiert [17].

■ Gb3-Speicherung und -Abbau

Von entscheidender Bedeutung für den Abbau von Gb3 ist, wo es gespeichert ist. Das Lysosom weist einen pH-Wert von 4,5 auf, während der pH-Wert des Zytoplasmas 7,3 ist. Der Transport eines Enzyms vom endoplasmatischen Retikulum zum Lysosom erfolgt in einem pH-neutralen Milieu und daher ist es inaktiv. Aktiv wird das Enzym erst bei einem pH-Wert von 4,5. „Befindet sich das Abbauprodukt nicht mehr im Lysosom, so kann ich es auch nicht mehr erreichen, da das Enzym inaktiv ist. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Fabry befindet sich ein erheblicher Anteil des Gb3 außerhalb des Lysosoms und ist daher nicht abbaubar“, erklärt Kampmann.

Entscheidend für die zelluläre Homöostase ist der Stress, der auf das endoplasmatische Retikulum (ER) ausgeübt wird [18]. Dieser Stress kann verschiedene Ursachen haben, wie etwa die Ablagerung von Gb3 am ER oder ein fehlerhaft gefaltetes Enzym. „So weiß man heute, dass bei M. Gaucher, ebenfalls eine lysosomale Speichererkrankung, dieser Stress am ER für die Zellpathologie verantwortlich ist“, so Kampmann. Für die Niere bedeutet der Stress am ER eine Veränderung der Podozyten sowie apoptotische Prozesse im Bereich der tubulären Zellen.

So wie in der Niere lagert sich Gb3 auch im Herzen an. Das Speicherprodukt findet sich hier in den Koronararterien, der glatten Muskulatur, der Adventitia und auch den Schwann'schen Zellen [19].

Beim M. Fabry gibt es zwei unterschiedliche Verläufe: die klassische Verlaufsform und die sogenannten kardialen Varianten. Besonders bei den kardialen Varianten ist laut Kampmann auffällig, dass sie keine Niereninsuffizienz entwickeln, die Diagnose wesentlich später als bei klassischen Verläufen gestellt wird und dass sie bei Diagnosestellung eine schwere Kardiomyopathie aufweisen. Eine residuelle Enzymaktivität bleibt bei diesen Patienten bestehen. Bei diesen kardialen Varianten finden sich massive Gb3-Ablagerungen in den Myozyten, während die Gefäße frei von Gb3 sind [20]. „Patienten mit einer geringen residuellen Enzymaktivität haben eine geringere vaskuläre Komplikationsrate als Patienten ohne Enzymaktivität. Die geringe Enzymaktivität reicht jedoch offenbar nicht aus, um auch somatische Zellen zu klären“, sagt Kampmann.

■ Kardiale Fibrosierung

Die klassische Fabry-Kardiomyopathie besteht aus einer Reihe von Komponenten wie der „kompensatorischen“ Hypertrophie aufgrund des Zelltodes auf der einen Seite und der „kompensatorischen“ Hypertrophie aufgrund einer Energiedefizienz. Darüber hinaus bestehen eine „defensive“ Hypertrophie, eine Fehlregulation von Autophagie und Apoptose, Entzündungsprozesse, vaskuläre endotheliale Beteiligung sowie eine gestörte autonome Kontrolle [21, 22].

Die mit klassischem M. Fabry assoziierte Kardiomyopathie ist progredient und korreliert mit der Mortalität, wobei sie bei Frauen später auftritt und langsamer voranschreitet als bei Männern [23]. Mit Erhöhung der Wanddicke steigt auch der Grad der kardialen Fibrosierung [24]. Kampmann betont jedoch, dass eine Wanddicke von 12 mm nicht generell als Grenzwert angenommen werden kann, da vor allem Frauen auch bei geringeren Wanddicken bereits Fibrosen haben können.

Chronische Schädigung des Myokards, etwa bei Herzinsuffizienz, führt zur Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen und zur Hochregulation von Biomarkern für Inflammation, oxidativen Stress, extrazelluläres Matrix-Remodeling, Myozyten-Schäden und -Stress [25]. Folgen davon sind u.a. LV-Dysfunktion, Lungenödeme, Kardiomyopathie und endotheliale Dysfunktion. Am Beginn einer lysosomalen Speicherkrankheit steht ein genetischer Defekt, der Veränderungen zellulärer Prozesse und sekundärer biochemischer Pathways bewirkt, die zu Gewebspathologien und Veränderungen der Genexpression führen [26]. Zusätzlich kommt es dazu, dass Zytokine freigesetzt werden, die diese Kaskade beschleunigen.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die ERT bei Patienten mit Fabry-Kardiomyopathie in der Lage ist, die Spiegel von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin (IL-) 1 β , IL-6, IL-2, TNF α oder Adhäsionsmolekülen zu senken [27]. Damit war auch eine Reduktion der LV-Masse, der Septumdicke sowie der Gb3-Spiegel assoziiert.

■ Die kardiale MRT

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bietet in der Diagnostik kardialer Erkrankungen eine Reihe von Werkzeugen, mit denen sich Morphologie, Funktion und Perfusion sowohl in Ruhe als auch unter Belastung beurteilen lassen. Darüber hinaus bietet die MRT die Möglichkeit der Angiographie, der Unterscheidung von vitalem und Narbengewebe, der Flussmessung sowie des Mappings. Noch im experimentellen Stadium befindet sich das MR-Straining zur Darstellung von Störungen der Wandbewegung.

Die kardiale Funktion lässt sich sowohl in der kurzen Achse als auch im Vierkammerblick darstellen, womit sich die links- und rechtsventrikuläre Funktion sowohl in der Diastole als auch endsystolisch sowie die Muskelmasse bestimmen lassen. „Ein großer Vorteil ist, dass die Ergebnisse unabhängig vom Untersucher und reproduzierbar sind. Mittlerweile ist dies der Goldstandard zur genauen Bestimmung der linksventrikulären Funktion und Masse“, sagt Univ.-Prof. Dr. Christian Loewe, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Wien.

Mittels „late enhancement“ kann nekrotisches oder Narbengewebe semi-quantitativ von vitalem Myokard unterschieden werden. Das ist etwa für die Entscheidung, ob Maßnahmen zur Revaskularisierung sinnvoll sind oder nicht, von Bedeutung. „Software-Tools erlauben die Quantifizierung des Anteils an Narbengewebe an der Gesamt-Myokardmasse und bieten sehr gute prognostische Parameter“, so Loewe.

Neue Verfahren der kardialen MRT sind das T1- und das T2-Mapping, die eine quantitative und nachvollziehbare Beurteilung des Zustandes des Myokards ermöglicht. Damit lassen sich fibrotisches Gewebe, Ödeme, Einblutungen, Fett- oder Eisen-Einlagerungen darstellen und quantifizieren. „Wünschenswert wäre, dass wir durch Kombination von nativem T1-Mapping mit Kalkulation des Extrazellulärvolumens und Bestimmung der T2- und T2*-Zeit in der Lage sind, normales Myokard, Myokarditis, Amyloidose, Morbus Fabry und eine diffuse Fibrose voneinander zu unterscheiden“, sagt Loewe. Noch gibt es Überlap-

pungsbereiche dieser Diagnosen, die T1-Werte und das Extrazellulärvolumen (EZV) geben laut Loewe jedoch eine klare Richtung vor.

Vorteile des Mappings sind, dass es sowohl diagnostisch als auch prognostisch einsetzbar ist, dass es absolute Werte (ms) liefert, gut standardisiert und reproduzierbar ist und die Unterscheidung von intra- und extrazellulärer Pathologie erlaubt. Limitierend ist derzeit noch, dass die T1-Werte abhängig von der Feldstärke sind und die Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Scannersystemen nicht gegeben ist, weshalb die Nachfolgeuntersuchungen für einzelne Patienten immer am gleichen System erfolgen sollten.

■ M. Fabry und kardiales MRT

„Die kardiale MRT erlaubt einen Einblick in die Myokardstruktur, die exakte Charakterisierung und Quantifizierung von Gewebe, sie ist ein diagnostisches und prognostisches Tool und nicht-invasiv und frei von Röntgenstrahlen“, schildert Loewe die Rationale für den Einsatz der kardialen MRT bei M. Fabry. Das übliche MR-Protokoll bei hypertropher Kardiomyopathie (HCM) besteht aus MR-Morphologie und -Funktion, der MR-Vitalität mittels „late Gadolinium enhancement“ (LGE), T1/T2-Mapping und optionalem MR-Strain.

Gadolinium bindet an das Narbengewebe und wird dort länger gebunden als im gesunden Myokard [28]. Im Gegensatz zur Darstellung der Vaskularisierung wird der Scan beim LGE nicht unmittelbar nach Kontrastmittel (KM-) Gabe durchgeführt, sondern erst nach 10 oder mehr Minuten, bis das KM aus dem normalen Gewebe ausgewaschen und nur noch im geschädigten Myokard angereichert ist. Loewe: „Damit ist es eine sehr sensitive Technik, um Fibrosen bei Morbus Fabry zu darzustellen.“ (Abb. 2) Eine klinische Studie untersuchte die prognostische Wertigkeit des LGE [29]. Dabei hat sich gezeigt, dass ein negatives LGE, also keine Fibrose, mit einem geringen Risiko für maligne Arrhythmien assoziiert ist und die Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien mit dem Grad der Fibrosierung steigt.

■ Diagnostische Herausforderung

Beim LGE handelt es sich um ein sehr sensitives, allerdings wenig spezifisches Diagnose-Tool. Ein Schlüsselement zu Differenzialdiagnose von Erkrankungen, die mit myokardialer Hypertrophie einhergehen, ist die Hypertrophie der Papillarmuskel [30]. So lassen sich späte Stadien von M. Fabry, die mit stark ausgeprägter Hypertrophie der Papillarmuskulatur assoziiert sind, von Hypertrophie aufgrund von Hypertonie, Aortenstenosen oder Amyloidosen unterscheiden.

Auch das LGE kann zur Differenzialdiagnose vom M. Fabry und anderen HCMF beitragen. Bei M. Fabry ist das LGE vorwiegend lateral und an der Hinterwand lokalisiert und eher flächig, während es bei einer ausgeprägten HCMF typischerweise im Septum zu finden und fleckig ist. Bei der Amyloidose hingegen „funktioniert das LGE nur schlecht und ist eher diffus.“

Während späte Formen von M. Fabry relativ gut zu diagnostizieren sind, stellt das Erkennen von frühen Formen eine diagnostische Herausforderung dar. Hilfreich dabei ist laut Loewe das T1-Mapping, das bei M. Fabry in spezifischer Weise verkürzt ist. So sind außer dem M. Fabry nur noch der Eisen-Overload und fettige Myokardveränderungen im Rahmen eines Diabetes mellitus mit einer Verkürzung des T1-Mappings assoziiert [31]. Bei Frauen sind diese Veränderungen allerdings geringer ausgeprägt [32], sodass möglicherweise die Grenzwerte adaptiert werden müssten.

Loewe weist darauf hin, dass es im Verlauf der Erkrankung aufgrund der Inflammation zu einer Pseudonormalisierung des T1-Mapping kommen kann. Daher ist die Kombination mit dem T2-Mapping interessant, mit dem die Entzündungskomponente nachgewiesen werden kann [33].

■ Ausblick

Derzeit ist eine Reihe von Studien zum Therapie-Monitoring mittels MR, dem Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie sowie dem Einsatz der MRT bei Patienten mit aktiven Implantaten im

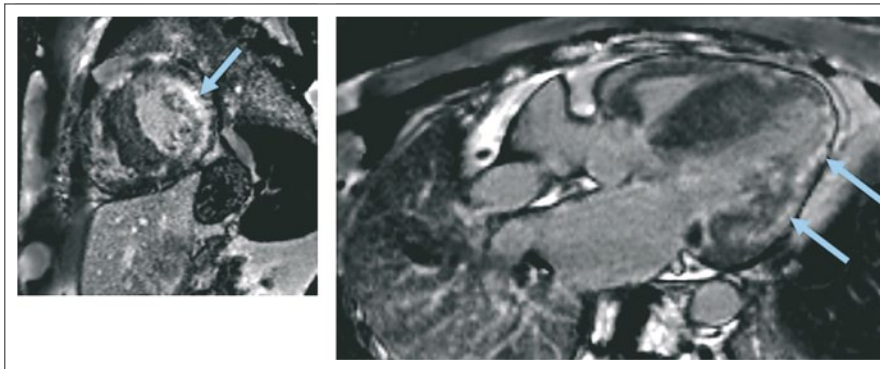


Abbildung 2: M. Fabry: positives LGE bevorzugt in der Lateral- / Hinterwand = Fibrose MR-Kurzachsen und 3-Kammerschnitt einer Patientin mit bekannten M. Fabry. Die weißen Bereiche bei der Lateralwand repräsentieren ausgedehnte fibrotische Veränderungen. Das Septum imponiert deutlich verdickt. (Foto: Dr. Dietrich Beitzke, Medizinische Universität Wien)

Laufen. So werden in einer Britisch-Australischen Studie an 400 Fabry-Patienten der Verlauf des T1- und T2-Mappings sowie der LV-Masse unter 12 Monaten ERT untersucht. „Ziel sollte sein, die Patienten früher zu identifizieren und zu behandeln, um in Zukunft die Ausbildung von Fibrosen zu verhindern“, sagt Loewe.

Bei der simultanen PET/MR-Untersuchung sollen mittels MR Masse und Funktion, Mapping sowie Fibrose und mittels PET die molekularen Marker für Inflammation und Innervation bestimmt werden. Eine Studie hat gezeigt, dass damit die Früherkennung der kardialen Beteiligung bei M. Fabry möglich ist [34], allerdings ist dieses Verfahren mit hohen Kosten und aufwendiger Logistik verbunden.

Während bei älteren Schrittmacher/ICD-Systemen die MRT kontraindiziert war, sind neue Systeme MR-tauglich, wobei allerdings Limitationen bestehen. So erlauben nicht alle Systeme Ganzkörperuntersuchungen oder 3 Tesla-Untersuchungen und es bestehen Limitationen hinsichtlich Sequenzen und Spulenposition.

■ Fazit MRT

Die Herz-MRT stellt eine nichtinvasive Bildgebungsmodalität mit einer Vielzahl an Tools dar. In fortgeschrittenen Stadien des M. Fabry ist die MRT von großer diagnostischer Bedeutung und erlaubt die exakte Differenzialdiagnose bei Hypertrophie des LV. Bei Frühformen wird das T1-Mapping in Zukunft einen Beitrag zur Diagnosestellung leisten können. Das T2-Mapping erlaubt das Mo-

onitoring unter ERT und die Erfassung von Fibrosen und Inflammation. Des Weiteren ist zu erwarten, dass das MRT in Zukunft vollständig Schrittmacher/ICD-tauglich sein wird.

■ Österreichisches Fabry-Register

Im an die beiden Vorträge anschließenden Expertengespräch kam zum Ausdruck, dass die Awareness für die Fabry-Kardiomyopathie sowohl an kardiologischen Abteilungen als auch im niedergelassenen Bereich erhöht werden müsse. So sollte bei Patienten mit ungeklärter HCMF auch an das eventuelle Vorliegen eines M. Fabry gedacht und entsprechende diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden.

Auf Interesse stieß auch die Idee eines österreichweiten Fabry-Registers, in das gescreente und diagnostizierte Patienten eingeschlossen werden. Damit lassen sich nicht nur Leitsymptome, die zur Diagnose geführt haben, erfassen, sondern auch Scores entwickeln, mit denen Fabry-Patienten identifiziert werden können. Ziel ist, einen Algorithmus für die Diagnostik der HCMF zu entwickeln.

Literatur:

1. Sachdev B et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1407–11.
2. Chimenti C et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1047–53.
3. Mehta A et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236–42.
4. MacDermot KD et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750–60.
5. Meikle PJ et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249–54.

6. Scott CR et al. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *J Pediatr* 2013; 163: 498–503.
7. Hopkins PV et al. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J Pediatr* 2015; 166: 172–7.
8. Eng CM 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.
9. Kampmann C et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr* 2008; 97: 463–9.
10. Schiffmann R et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr* 2010; 156: 832–7.
11. Sodi A et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 210–4.
12. Fellgiebel A et al. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 791–5.
13. Paavilainen T et al. Diffusion tensor imaging and brain volumetry in Fabry disease patients. *Neuroradiology* 2013; 55: 551–8.
14. Okeda R, Nishihara M. An autopsy case of Fabry disease with neuropathological investigation of the pathogenesis of associated dementia. *Neuropathology* 2008; 28: 532–40.
15. Mogi M, Horiuchi M. Clinical interaction between brain and kidney in small vessel disease. *Cardio Res Pract* 2011; 10: 306189.
16. Rohard I et al. Association between polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) and left posterior wall thickness (LPWT) of the heart in Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2008; 31 (Suppl 2): S349–56.
17. Persu A et al. Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 229–41.
18. Maekawa H, Inagi R. Stress signal network between hypoxia and ER stress in chronic kidney disease. *Front Physiol* 2017; 8: 74.
19. Askai H et al. Cellular and tissue localization of globotriaosylceramide in Fabry disease. *Virchows Arch* 2007; 451: 823–34.
20. Elleder M 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.
21. Kampmann C et al. The heart in Anderson Fabry disease. *Z Kardiol* 2002; 91: 786–95.
22. Weidemann F et al. The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist. *Annu Rev Med* 2011; 62: 59–67.
23. Kampmann C et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130: 367–73.
24. Niemann M et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovascular Imaging* 2011; 4: 592–601.
25. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148–59.
26. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 554–65.
27. Chen H et al. Evaluation of proinflammatory prognostic biomarkers for Fabry cardiomyopathy with enzyme replacement therapy. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1221.e1–e9.
28. Moon JC et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 479–82.
29. Krämer C et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol* 2014; 114: 895–900.
30. Kozor R et al. Insight into hypertrophied hearts: a cardiovascular magnetic resonance study of papillary muscle mass and T1 mapping. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2017; 18: 1034–40.
31. Messroghli DR et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 75.
32. Pica S et al. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014; 16: 99.
33. Nordin S et al. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1707–8.
34. Nappi C et al. First experience of simultaneous PET/MRI for the early detection of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2015; 42: 1025–31.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Mit freundlicher Unterstützung von
Shire

W-PUB-4903
Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 257

Xarelto 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

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

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose 2910, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.); **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose 2910, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 33,92 mg/26,51 mg/24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01 **Anwendungsgebiete:** 2,5 mg: Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern. Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse. 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Akute, klinisch relevante Blutungen. – 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 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 sein. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind. – Schwangerschaft und Stillzeit. 2,5 mg: Gleichzeitige Behandlung nach ACS mit einer plättchenhemmenden Behandlung bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Gleichzeitige Behandlung von KHK/pAVK mit ASS bei Patienten mit früherem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall oder einem Schlaganfall im vergangenen Monat. **Inhaber der Zulassung:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland **Verschreibungs- / Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig.

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

Stand der Information: 08/2018

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

■ Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease: an analysis from FOURIER

Sabatine MS et al. *Circulation* 2018; Apr 6, pii: CIRCULATIONAHA.118.034309
[Epub ahead of print]

Einleitung

Die Senkung des Low-density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) ist integraler Bestandteil der Therapie von Patienten nach einem Myokardinfarkt (MI), wobei Statine die Medikamente der Wahl sind. Jüngst konnte in der FOURIER- (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in patients with Elevated Risk) Studie gezeigt werden, dass durch die Gabe des PCSK9-Inhibitors Evolocumab zusätzlich zur Statintherapie das LDL-C um 59 % gesenkt und das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bei Patienten mit stabiler atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung signifikant reduziert wird [1]. Diese Daten veranlassten die European Society of Cardiology (ESC) sowie European Atherosclerosis Society (EAS) dazu, eine Empfehlung für Evolocumab für Patienten mit atherosklerotischen, kardiovaskulären Erkrankungen inklusive vorangegangenen MI auszusprechen, um das Risiko dieser Patienten für MI, Schlaganfall und koronare Revaskularisierung zu reduzieren [2].

In Zeiten personalisierter Medizin und erhöhten Kostendruckes ist es jedoch von Bedeutung, jene Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die von einer Therapie besonders profitieren. So konnte gezeigt werden, dass in der großen Gruppe von Patienten nach einem MI 3 Faktoren das kardiovaskuläre Risiko wesentlich bestimmen: zeitlicher Abstand vom letzten MI, Anzahl vorangegangener MIs sowie Vorliegen einer residualen Mehrgefäßerkrankung.

In der FOURIER-Studie wurde die Effektivität von Evolocumab in den Subgruppen von Patienten mit diesen 3 Risikofaktoren evaluiert.

Methode

Bei FOURIER handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie, in die insgesamt 27.564 Patienten mit klinisch evidenter

atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (vorangegangener MI, vorangegangener nicht-hämorrhagischer Schlaganfall oder symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit) plus zusätzliche Risikofaktoren wie hohes Alter, Diabetes oder Rauchen inkludiert. Zu Studienbeginn mussten die Studienteilnehmer unter optimierter Statin-Therapie ein LDL-C ≥ 70 mg/dl oder ein Non-HDL-C ≥ 100 mg/dl haben. Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Evolocumab subkutan (140 mg alle 2 Wochen oder 420 mg monatlich) oder Placebo. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 2,2 Jahren.

Der primäre Endpunkt setzte sich aus kardiovaskulärem Tod, MI, Schlaganfall, koronare Revaskularisierung oder Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris zusammen. Wichtigster sekundärer Endpunkt war eine Kombination aus kardiovaskulärem Tod, MI, oder Schlaganfall.

Ergebnisse

22.351 Patienten aus der FOURIER-Studie wiesen einen MI in der Anamnese auf und qualifizierten sich somit für die vorliegende Analyse. Insgesamt erreichten 2506 Patienten den primären und 1518 den wichtigsten sekundären Endpunkt. Evolocumab konnte das Risiko sowohl für den primären Endpunkt (3-Jahres Kaplan-Meier-Rate 13,3 % vs. 15,1 %, HR 0,89 [95%-CI: 0,82–0,96], $P = 0,002$) als auch den wichtigsten sekundären Endpunkt (8,0 % vs. 9,9 %, HR 0,82 [0,74–0,91], $P < 0,001$) signifikant reduzieren.

Die Subgruppenanalysen zeigten weiters, dass das kardiovaskuläre Risiko für Patienten höher war, wenn der qualifizierende MI 2 Jahre oder weniger zurück lag. Ebenso waren mehrfache MIs und residuale Mehrgefäßerkrankungen jeweils mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Unabhängig von diesen Risi-

kofaktoren konnte mittels Evolocumab das LDL-C um 59–61 % auf Werte von 29–30 mg/dl gesenkt werden. Darüber hinaus profitierten die Patienten mit den zusätzlichen Risikofaktoren stärker von Evolocumab. So wurde das Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen, bei Patienten mit einem maximal 2 Jahre zurück liegenden MI um 20 % gesenkt, während dies bei 5 % mit länger zurück liegenden MIs der Fall war. Bei Patienten mit multiplen MIs betrug die Risikoreduktion für den primären Endpunkt 18 % und für Patienten mit einem MI 8 %. Ein ähnliches Bild mit einer Risikoreduktion von 21 % vs. 7 % zeigte sich auch in Bezug auf das Vorliegen einer Mehrgefäßerkrankung.

Das höhere Ausgangsrisiko sowie die größere relative Risikoreduktion bei Patienten in diesen Subgruppen spiegelte sich auch in einer größeren Reduktion des absoluten Risikos wieder. Diese absolute Risikoreduktion bezüglich des primären Endpunktes schlägt sich in den Hochrisiko-Gruppen in einer „Number Needed to Treat“ (NNT) über 3 Jahre von 27–30 nieder, während sie in der Gesamtpopulation von Patienten mit MI in der Anamnese bei 54 liegt.

Fazit

Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass Patienten mit einem MI in der Anamnese, der erst vor Kurzem stattgefunden hat, Patienten mit mehrfachen MIs sowie Patienten mit residualer Mehrgefäßerkrankung einerseits ein hohes Risiko für ein schweres vaskuläres Ereignis aufweisen, auf der anderen Seite jedoch von einer LDL-C-Senkung mittels Evolocumab im Sinne einer signifikanten relativen und absoluten kardiovaskulären Risikoreduktion profitieren.

Literatur:

1. Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713–22.
2. Landmesser U et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2018; 39: 1131–43.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Einstieg in die Insulintherapie – pragmatischer Ansatz im internistischen Alltag

E. Schwaiger, R. Mihaljevic

Insulintherapie ist eine lebenslang erforderliche Behandlungsmaßnahme für die Mehrheit der Menschen mit Diabetes. Trotz zunehmender Einfachheit in der Anwendung durch moderne Insulinpräparate und Applikationsgeräte (wie Fertigpens) ist diese Art der pharmakologischen Intervention mit zahlreichen alltäglichen Herausforderungen verbunden. Aufgrund der einfachen Durchführbarkeit, der hohen Effektivität in verschiedenen Patientenkollektiven, und bewiesenen Sicherheit in der Langzeitüberwachung ist die BOT (Basalinsulin-unterstützte orale Therapie) mit modernen Basalinsulinanaloga ein logischer und pragmatischer Einstieg in die Insulintherapie des Alltags.

Die weltweit pandemische Entwicklung der sogenannten Zivilisationskrankheiten, insbesondere Diabetes und Adipositas, stellt Ärzte und Gesundheitssysteme durch die stetig steigende Multimorbidität der alternden Gesellschaft vor große Probleme [1]. Auch hierzulande geht man mittlerweile davon aus, dass mindestens jeder zehnte im Warteraum einer Ordination sitzende Mensch einen Diabetes oder eine Störung der Glukoseregulation („Prädiabetes“) hat [1]. Zusätzlich ist der Diabetes sehr häufig mit anderen Erkrankungen (wie z. B. Hypertonie) oder einer Stoffwechselstörung (wie z. B. Hyperlipidämie) – oft im Rahmen eines „metabolischen Syndroms“ – assoziiert. Diese Patienten mit multifaktoriellen Störungen benötigen eine vielschichtige medikamentöse Intervention, neben der konstant begleitenden Lebensstiloptimierung [2, 3].

In der Auswahl der Pharmakotherapie werden fast automatisch, primär wegen der Patientenakzeptanz, orale Darreichungsformen bevorzugt, so auch im Diabetesmanagement [3, 4]. Selbst wenn Tabletten aufgrund der Krankheitsprogression nicht mehr ausreichend wirken, werden sie oft in höchsten Dosen verabreicht, mit oft folgeschwerer Konsequenz: einer Verschlechterung der Diabeseinstellung (HbA_{1c} -Wert $>7\%$) [5].

■ Therapieziele: Wann Insulinisieren?

Ziel des Diabetes-Managements ist es, eine gute Einstellung des HbA_{1c} -Wertes unter Berücksichtigung der individuellen Voraussetzungen und Bedürfnisse

der Patienten, bei gleichzeitig bestmöglicher Sicherheit zu erreichen [2, 3].

Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) ist eine gute Blutzuckereinstellung insbesondere zur Prävention von Spätkomplikationen maßgeblich. Diese können makrovaskulär zu einem Herz- oder Gehirnfarkt führen, aber auch mikrovaskuläre Schädigungen, wie die Retinopathie und Albuminurie, gilt es zu verhindern [2].

Die Österreichische Diabetes-Gesellschaft (ÖDG) empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien aus 2016, einen HbA_{1c} -Wert zwischen 6,0 und 6,5 % bei kurzer Diabetesdauer und langer Lebenserwartung anzustreben, wohingegen für die meisten (älteren) Patienten ein HbA_{1c} -Ziel $<7,0\%$ als ausreichender mikro- und makrovaskulären Schutz erachtet wird. Nüchternblutzuckerwerte $<130\text{ mg/dL}$ (ideal $<110\text{ mg/dL}$) und ein postprandiales Blutzuckerziel 2 Stunden nach einer Mahlzeit $<180\text{ mg/dL}$ sind als sekundäre Zielgrößen angeführt [3, 6].

Trotz breiten Einsatzes oraler Antidiabetika schafft nur die Hälfte aller Diabespazienten, ihr individuelles HbA_{1c} -Ziel zu erreichen [7]. Für den zögerlichen Start einer Insulintherapie sind folgende Aspekte federführend:

- Patientenwiderstand: Angst vor der Injektion, vor Unterzuckerung, vor Gewichtszunahme.
- Psychologische Belastung des Betroffenen: Das Vorliegen einer chronischen Erkrankung (schwer, unheilbar) wird als Versagen des eigenen Körpers interpretiert.

- Unklare Symptomatik des Insulinmangels (Gewichtsverlust mehrerer Kilos innerhalb weniger Wochen ohne diätetische Maßnahme und/oder Veränderung der Bewegungsmuster bei gleichzeitiger Verschlechterung der Blutzuckerwerte).
- Keine Betrachtung der Diabetesdauer, obwohl sich der HbA_{1c} -Wert mit Fortschreiten der Krankheit stetig verschlechtert: Die UK Prospective Diabetes Study zeigte, dass ein Insulinmangel durchschnittlich ca. 7 Jahre nach Diagnosestellung vorliegt [8].

Obwohl die Leitlinien der amerikanischen und europäischen Diabetesgesellschaften die vorhandene Evidenz für einen erfolgreichen, frühen Einsatz von Insulin im Verlauf der Therapie bereits in der Zweifachkombination mit Metformin anführen [2, 4], wird die Insulintherapie oftmals sehr spät begonnen [5].

Als Grundgedanke gilt es, die vorhandene Glukosetoxizität so gut und so schnell wie möglich (ohne Hypoglykämien) durch Insulingabe als mächtigste Therapiewaffe zu reduzieren. Dabei kann der Patient bei zusätzlicher Umsetzung der begleitenden Lebensstiländerung (Gewichtsoptimierung, Bewegung, Raucherentzug) und Diabeteschulung sogar von der Insulintherapie nach wenigen Monaten auf alleinige Tabletten-Gabe zurückkommen [9, 10]. Somit gilt nicht: „einmal Insulin – immer Insulin“!

■ Womit Insulinisieren: Warum BOT?

Die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) gilt als einfacher und leitlinienkonformer Einstieg in die Insulintherapie [2–4]. Die BOT beruht auf der Erkenntnis, dass nach Versagen oraler Antidiabetika primär der Nüchternblutzucker (NBZ, im Ausmaß von ca. 80 %) für den pathologisch hohen HbA_{1c} -Wert verantwortlich ist. Die logische Konsequenz ist daher, den NBZ zunächst durch Gabe eines Basalinsu-

lins zu senken („Fix Fasting First“) [11]. Mit der Entwicklung des Basalinsulin-analogs Insulin Glargin (Lantus® [12], sanofi-aventis, Paris) wurde erstmals das Treat-to-Target-Prinzip mit signifikant weniger Hypoglykämien als unter Neutral-Protamin-Hagedorn- (NPH-) Insulinen ermöglicht [13–15].

Das Treat-to-Target-Prinzip umfasst die folgenden Bausteine:

- Vereinbarung eines individuellen NBZ-Ziels mit dem Patienten,
- Einmal tägliche Verabreichung eines Basalinsulins (zusätzlich zur OAD-Medikation),
- Regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle,
- Selbständige Basalinsulin-Dosisanpassung seitens des Patienten auf Basis des gemessenen NBZ-Werts anhand eines vorgegebenen, einfachen Schemas (Abb. 1).

■ Warum BOT mit Insulinanaloga?

Gemäß der in Österreich geltenden Erstattungsregeln sollten zunächst NPH-Insuline zum Einsatz kommen [16]. In vielen Fällen ist jedoch eine Zielwerterreichung damit nicht möglich, u. a. aufgrund von gehäuftem nächtlichen Hypoglykämien und ausgeprägter intra- und interindividueller Variabilität des Blutzuckerungsverlaufs sowie kürzerer Wirkdauer [13].

■ Neue Daten zu Basalinsulinanaloga der 2. Generation

Zu den neuesten Entwicklungen auf dem Sektor der Insulintherapie zählen die ultralangwirksamen Insulinanaloga der 2. Generation – Insulin degludec (Tresiba® [17], NovoNordisk, Dänemark, zugelassen in der EU in 2013), und Insulin Glargin 300 E/mL (Toujeo® [18], sanofi-aventis, Paris, zugelassen in der EU in 2015). Beide Insuline beruhen auf einer galenischen Modifikation von Insulin Detemir (Levemir® [19, 20], NovoNordisk, Dänemark) bzw. Insulin Glargin 100 E/mL (Lantus® [12, 21–24], sanofi-aventis, Paris). Dadurch konnten die pharmakologischen Eigenschaften beider Insuline optimiert werden, sodass sich primär eine längere Wirkdauer (Insulin degludec rund 42 Stunden, Insulin Glargin 300 E/mL über 30 Stunden) mit noch weniger Blutzuckerschwankungen

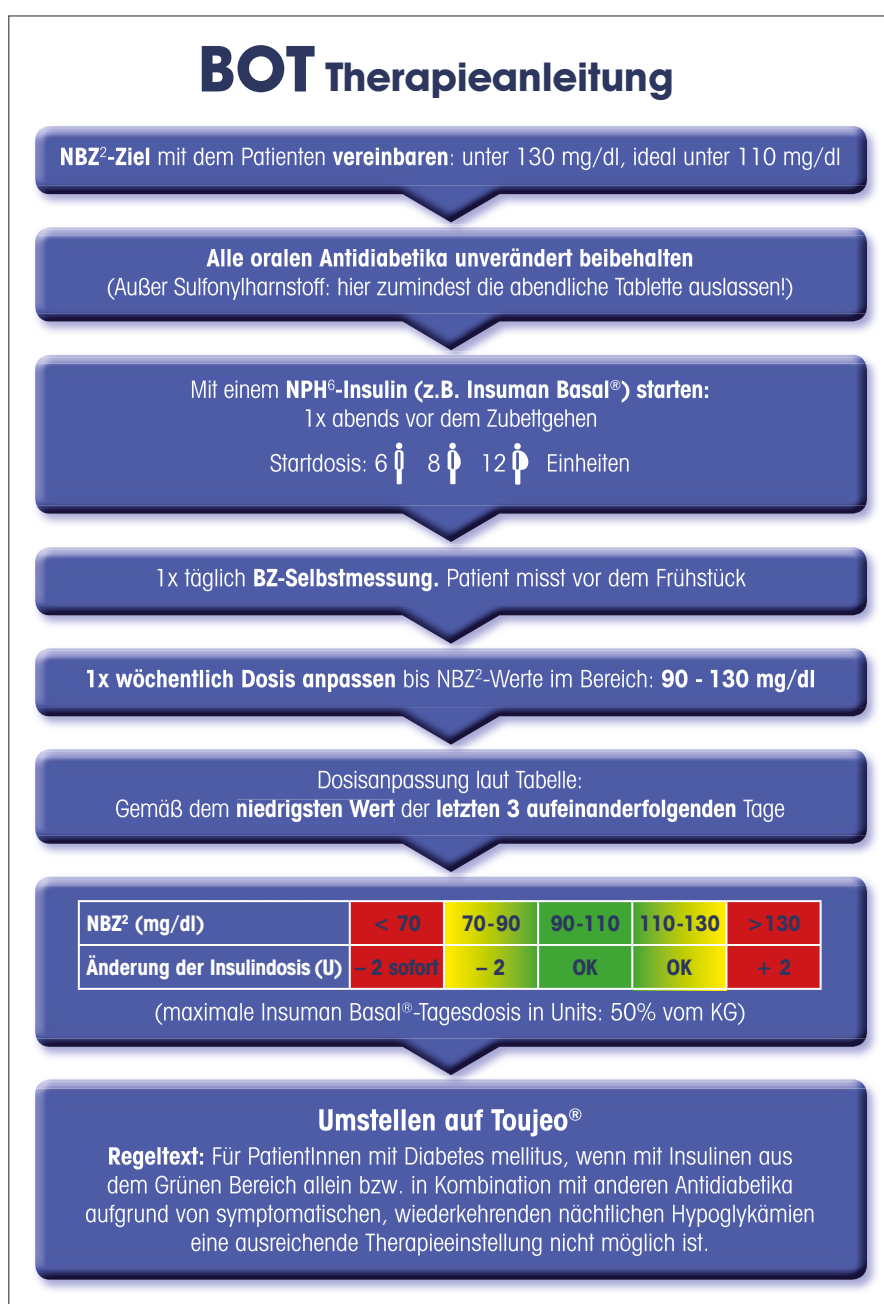


Abbildung 1: BOT-Therapieanleitung

im Tagesprofil ergibt [24, 25]. Verglichen mit dem bisher als Goldstandard bezeichnetem Insulin Glargin 100 E/mL zeigen beide modernen Basalinsulinanaloga bessere Hypoglykämie-Daten in den Zulassungsstudien: BEGIN-Programm für Insulin degludec [26], bzw. EDITION-Programm für Insulin Glargin 300 E/mL [27–31].

Die vor Kurzem veröffentlichte und bisher größte Real-World-Vergleichs-Studie im Bereich Diabetes, LIGHTNING, konnte dies an einer sehr großen Patientenpopulation unter alltäglichen Praxisbedingungen, sowohl im Vergleich mit Insulin Glargin 100 E/mL als auch mit Insulin detemir, bestätigen [32].

■ BRIGHT: Erste RCT Head-to-head-Studie mit den Basalinsulinanaloga der 2. Generation

In der BRIGHT-Studie wurden die beiden Insulinanaloga der 2. Generation, Insulin degludec (Tresiba®, NovoNordisk, Dänemark) und Insulin Glargin 300 E/mL (Toujeo®, sanofi-aventis, Paris) zum ersten Mal im direkten Vergleich prospektiv untersucht [33].

929 Erwachsene mit langjährigem Typ-2-Diabetes wurden entweder auf 1x täglich Insulin degludec 100 E/mL oder Insulin Glargin 300 E/mL randomisiert.

Die Insulin-naïven Patienten hatten davor mit Tabletten (orale Antidiabetika, OADs), mit oder ohne Glucagon-like Peptide- (GLP-1-) Analoga, keine zufriedenstellende Blutzuckerkontrolle erreicht. Die Wirksamkeit (HbA_{1c}-Senkung) und Sicherheit (Hypoglykämien) wurde über 24 Wochen im klinischen Setting (randomized controlled trial, RCT) untersucht [33].

Beide Insuline zeigen eine sehr gute Wirksamkeit in der Reduktion des HbA_{1c}-Wertes (–1,59 % HbA_{1c} unter Insulin degludec bzw. –1,64 % HbA_{1c} unter Insulin Glargin 300 E/mL) und demonstrieren somit nochmals die hohe Effektivität einer BOT als Einstiegstrategie in der Insulinisierung. Während der ersten 12 Wochen der Therapie (Titrationsphase) verminderte Insulin Glargin 300 E/mL im Vergleich mit Insulin degludec die Hypoglykämie-Inzidenz um 26 %, und die Hypoglykämie-Rate (Ereignisse/Patient/Jahr) um 23 % ($p < 0,05$). Während der darauffolgenden 12 Wochen (Behandlungswochen 13–24) zeigten beide Insuline eine vergleichbare Inzidenz und Rate an Hypoglykämien [33].

Fazit

Ziel einer personalisierten Insulintherapie ist es, die physiologische Insulinsekretion so gut als möglich nachzubilden. Zudem ist ein einfaches Therapieschema, welches den Patienten in seinem Alltag nicht limitiert, besonders wichtig für eine hohe Therapieadhärenz.

Im Rahmen einer BOT wird der Nüchternblutzucker durch Gabe eines – im optimalen Fall – modernen Basalinsulinanalog in Kombination mit oralen Antidiabetika nach individuellen Werten angepasst. Für den praktischen Einsatz kann ein einfacher Therapieleitfaden Hilfe bieten (BOT-Therapieanleitung; Abb. 1).

Literatur:

- Han Cho N, et al. IDF DIABETES ATLAS, Eighth edition 2017. Brussels, 2017; 110–27. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html> (zuletzt gesehen: 10.09.2018).
- American Diabetes A. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41(Suppl 1): S7–S12.
- Clodi M, et al. Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2. Wien Klin Wochenschr 2016; 128 (Suppl 2): S45–53.
- Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 140–9.
- Khunti K, et al. Study of Once Daily Levemir (SOLVE): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 654–61.
- Clodi M, et al. Antihyperglycemic Treatment Guidelines for diabetes mellitus type 2. Wien Klin Wochenschr 2012; 124 (Suppl 2): 10–6.
- Casagrande SS, CC Cowie, and JE Fradkin. Utility of the U.S. Preventive Services Task Force criteria for diabetes screening. Am J Prev Med 2013; 45(2): 167–74.
- UK Prospective Diabetes Study Group. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Diabetes 1995; 44(11): 1249–58.
- Kramer CK, B Zinman, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1: 28–34.
- Ryan EA, S Imes, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1028–32.
- Riddle MC, et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. Diabetes Care 2011; 34: 2508–14.
- Lantus® – Summary of Product Characteristics EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf (zuletzt gesehen: 11.09.2018).
- Riddle MC, et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003; 26: 3080–6.
- Yki-Jarvinen H, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. Diabetologia 2006; 49: 442–51.
- Bretzel RG, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 1073–84.
- Erstattungskodex – EKO Stand: 1.Jänner 2018. 2018. <http://www.hauptverband.at/cdscontent/?contentid=10007.754453&portal=hvbportal&viewmode=content> (zuletzt gesehen: 10.09.2018)
- Tresiba® – Summary of Product Characteristics EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf (zuletzt gesehen: 11.09.2018).
- Toujeo® – Summary of Product Characteristics EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf (zuletzt gesehen: 11.09.2018).
- Levemir® – Summary of Product Characteristics EMA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf (zuletzt gesehen: 11.09.2018).
- Tambascia MA, Eliaschewitz FG. Degludec: the new ultra-long insulin analogue. Diabetol Metab Syndr 2015; 7: 57.
- Pettus J, et al. The past, present, and future of basal insulins. Diabetes Metab Res Rev 2016; 32: 478–96.
- Sutton G, et al. U300, a novel long-acting insulin formulation. Expert Opin Biol Ther 2014; 14(12): 1849–60.
- Steintraesser A, et al. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 873–6.
- Becker RH, et al. New insulin glargine 300 Units . mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units . mL-1. Diabetes Care 2015; 38: 637–43.
- Heise T, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 859–64.
- Heller S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012; 379: 1489–97.
- Riddle MC, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). Diabetes Care 2014; 37: 2755–62.
- Yki-Jarvinen H, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). Diabetes Care 2014; 37: 3235–43.
- Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). Diabetes Obes Metab 2015; 17: 386–94.
- Home PD, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diabetes Care 2015; 38: 2217–25.
- Matsuhisa M, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese adults with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). Diabetes Obes Metab 2016; 18: 375–83.
- Pettus J. Comparable rates of severe hypoglycemia in people with type 2 diabetes (T2DM) at high risk of hypoglycemia switching to either insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) or insulin degludec (IDeg): the LIGHTNING real-world predictive modeling study. American Diabetes Association, June 2018, Orlando, Florida. Diabetes 2018; 67 (Supplement 1). DOI <https://doi.org/10.2337/db18-97-LB> (zuletzt gesehen: 10.09.2018)
- Rosenstock J, et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. Diabetes Care 2018; [Epub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

Dr.rer.nat. Elisabeth Schwaiger
sanofi-aventis GmbH Österreich
A-1120 Wien,
Leonard-Bernstein Strasse 10
E-Mail: Elisabeth.Schwaiger@sanofi.com
www.sanofi.at

Der Toujeo®-Effekt

Optimierte Wirkung durch subkutanes Kompaktdepot¹⁻³




Toujeo®
Insulin glargin 300 E/ml

Hält die Balance



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

Schafft Freiraum



Flexibilität beim Injektionszeitpunkt von ± 3 Stunden⁴

Bietet Stabilität



Weniger Blutzuckerschwankungen vs. Insulin glargin 100 E/ml⁵

Gibt Sicherheit



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



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

Toujeo 300 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen

• **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 10,91 mg). Ein Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten (*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt). • **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol (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 

Dosieren Sie Eliquis® richtig!



Eliquis®
Apixaban
Macht den Unterschied

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern sind häufig älter oder haben Ko-Morbiditäten wie beispielsweise eine eingeschränkte Nierenfunktion. In der Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern gilt daher für den Einsatz von Eliquis® ein gut durchdachtes und auf den Patienten zugeschnittenes Dosierungsschema [1]. Hier eine praxisnahe Übersicht mit Fallbeispielen: Dosieren Sie richtig!

Die Standarddosierung für Eliquis in der Schlaganfallprophylaxe bei nicht-valvulärem VHF beträgt 5 mg, 2× täglich. Diese Dosierung ist für die meisten Patienten zutreffend! [2]

Die reduzierte Dosierung von 2,5 mg 2× täglich ist in dieser Indikation für folgende **2 Situationen** vorgesehen:

- Für Patienten, die mindestens 2 der folgenden ABC-Kriterien erfüllen:
 - **A – AGE:** Alter 80 Jahre oder darüber;
 - **B – BODY WEIGHT:** Gewicht 60 kg oder darunter;
 - **C – CREATININE:** Serum-Kreatinin 1,5 mg/dl oder mehr.
- Für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCl

Fallbeispiel 1:

Patientin mit nicht-valvulärem VHF und Indikation für Apixaban zur Schlaganfallprophylaxe
78 Jahre, 65 kg, Serum-Kreatinin 1,7 mg/dl
CrCl 28 ml/min

Empfohlene Dosierung für Apixaban: 2,5 mg 2× täglich
(wegen schwerer Nierenfunktionsstörung: CrCl 15–29 ml/min)

Fallbeispiel 2:

Patient mit nicht-valvulärem VHF und Indikation für Apixaban zur Schlaganfallprophylaxe
86 Jahre, 70 kg, Serum-Kreatinin 0,9 mg/dl
CrCl 58 ml/min

Empfohlene Dosierung für Apixaban: 5 mg 2× täglich
(nur eines der ABC-Kriterien erfüllt und keine schwere Nierenfunktionsstörung)

Fallbeispiel 3:

Patientin mit nicht-valvulärem VHF und Indikation für Apixaban zur Schlaganfallprophylaxe
82 Jahre, 57 kg, Serum-Kreatinin 1,1 mg/dl
CrCl 35 ml/min

Empfohlene Dosierung für Apixaban: 2,5 mg 2× täglich
(2 der 3 ABC-Kriterien erfüllt)

15–29 ml/min) – die reduzierte Dosierung gilt hier unabhängig von den oben genannten ABC-Kriterien.

Dieses einfache Dosierungsschema sieht für solche Patienten mit nicht-valvulärem VHF, für die eine erhöhte Apixaban-Exposition anzunehmen ist [3], eine niedrigere Dosierung vor und leistet damit einen wesentlichen Beitrag zu einer patientengerechten Antikoagulation.

Literatur:

- Eliquis® Fachinformation in der aktuellen Fassung
- Granger CB, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. NEJM 2011; 365: 981–92.
- Lopes RD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am Heart J 2010; 159: 331–9.

ACHTUNG: In anderen Indikationen (z. B. Therapie der venösen Thromboembolie) gelten eigene (andere) Dosierungsrichtlinien!

Fachkurzinformation siehe Seite 282

Weitere Informationen:

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

PP-ELI-AUT-0339/07/2018; 432AT18PR04102-01

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 276

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.

Empagliflozin (Jardiance®/Synjardy®)

Empagliflozin als einziges orales Antidiabetikum zur Verringerung des kardiovaskulären Risikos empfohlen [1]

Epidemiologischen Untersuchungen zufolge ist das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Typ-2-Diabetes deutlich höher als jenes der Normalbevölkerung [2]. Besteht zusätzlich ein kardiovaskulärer Risikofaktor wie koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, vorangegangener Myokardinfarkt oder Schlaganfall, steigt das Mortalitätsrisiko nochmals deutlich an. So ist die Lebenserwartung eines 60-jährigen Typ-2-Diabetikers mit nur einem dieser kardiovaskulären Risikofaktoren bereits um 12 Jahre verkürzt [2]. Daher finden präzise Empfehlungen zur Behandlung des kardiovaskulären Risikos von Typ-2-Diabetikern zunehmend Eingang in Therapieleitlinien, etwa jene der amerikanischen Diabetesgesellschaft ADA [1].

Neue ADA-Leitlinien mit präzisiertem Behandlungsalgorithmus

In früheren ADA-Therapieempfehlungen lag der Fokus vor allem auf der Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, zunächst durch Lebensstilmodifikationen und initiale Therapie mit Metformin. Bei nicht ausreichender glykämischer Kontrolle sollte ein weiteres Antidiabetikum hinzugefügt werden, wobei keine konkreten Empfehlungen für bestimmte Substanzen oder Substanzklassen angeführt waren. Laut dem Anfang 2018 veröffentlichten neuen ADA-Behandlungsalgorithmus [1] soll nun bei allen Typ-2-Diabetikern mit nicht ausreichender glykämischer Kontrolle zunächst das kardiovaskuläre Risiko abgeklärt werden. Dabei sind neben Risikofaktoren wie Hypertonie, Dyslipidämie, Rauchen, familiäre kardiovaskuläre Belastung, chronische Niereninsuffizienz und Albuminurie auch bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen oder periphere Gefäßerkrankungen mit vermuteter atherosklerotischer Ätiologie zu erfassen.

Besteht additiv zu nicht ausreichender glykämischer Kontrolle eine der genannten atherosklerotischen kardiovaskulären Begleiterkrankungen, ist ein

weiteres Antidiabetikum hinzuzufügen. Allerdings, und das ist neu, werden nun explizit 2 Substanzen mit einer Grad-A-Empfehlung für diese weiterführende Behandlung angeführt, nämlich der oral zu verabreichende SGLT-2-Hemmer Empagliflozin sowie ein injizierbares GLP-1-Analogon. Denn beide Substanzen, so die ADA-Begründung für diese Empfehlung, können nachweislich schwere kardiovaskuläre Ereignisse und/oder die kardiovaskuläre Mortalität reduzieren [1].

Empagliflozin als einziges orales Antidiabetikum empfohlen

Empagliflozin (Jardiance®) und die Fixkombination Empagliflozin/Metformin (Synjardy®) sind somit die einzigen oralen Antidiabetika mit bestätigter Wirkung auf kardiovaskuläre Ereignisse, die gemäß ADA-Grad-A-Empfehlung bei nicht ausreichender glykämischer Kontrolle und zusätzlicher atherosklerotischer kardiovaskulärer Begleiterkrankung indiziert sind [1]. Basis für diese Empfehlung sind die überzeugenden Ergebnisse der spezifischen kardiovaskulären Endpunktstudie EMPA-REG OUTCOME [3]. An dieser doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studie nahmen 7020 Typ-2-Diabetiker mit hohem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis teil. Sie erhielten additiv zu Standardtherapie Empagliflozin (10 mg oder 25 mg einmal täglich) oder Placebo.

Kardiovaskuläre Mortalität um 38 % verringert

Im mittleren Beobachtungszeitraum von 3,1 Jahren erwies sich Empagliflozin gegenüber Placebo bei der Reduktion des primären kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall überlegen (HR 0,86; 95%-CI: 0,74–0,99; $p = 0,04$). Die kardiovaskuläre Mortalität unter Empagliflozin war sogar um signifikante 38 % (HR 0,62; 95%-CI 0,49–0,77; $p < 0,001$) und die Gesamtmortalität bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risikoprofil unter Empagliflozin um signifikante 32 % niedriger als unter

Placebo (HR 0,68; 95%-CI 0,57–0,82; $p < 0,001$), trotz ausreichender Vorbehandlung [3].

Rasche Wirksamkeit von Empagliflozin

Dieser signifikante Effekt von Empagliflozin auf den primären Endpunkt, vor allem auf die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, war bereits nach 2 Monaten nachweisbar [4]. Aus einer weiteren Analyse der Studienpopulation geht zudem hervor, dass Empagliflozin bei Typ-2-Diabetikern mit hohem kardiovaskulärem Risiko sowohl die Hospitalisierungsrate als auch die Mortalität aufgrund von Herzversagen signifikant verringerte [5]. Die Wirksamkeit von Empagliflozin hinsichtlich der Reduktion der kardiovaskulären Mortalität war zudem unabhängig vom Ausgangs-HbA_{1c} oder von Veränderungen im HbA_{1c} im Studienverlauf [6].

Fazit: Sowohl die Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als auch die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sind ein integraler Bestandteil der Behandlung des Typ-2-Diabetes [7]. Empagliflozin kann als einziges orales Antidiabetikum nachweislich die kardiovaskuläre Mortalität von Typ-2-Diabetikern signifikant senken, wie in der entsprechenden kardiovaskulären Endpunktstudie nachgewiesen werden konnte [3].

Literatur:

1. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S73–S75.
2. Di Angelantonio E, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015; 314: 52–60.
3. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
4. Assessment Report Jardiance, EMA/11728/2017, www.ema.europa.eu. (zuletzt gesehen 24.07.2018)
5. Fitchett D, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1526–34.
6. Inzucchi SE, et al. Poster Nr. 1174-P, ADA, 77th Scientific Sessions, 9.–13. Juni 2017, San Diego, USA
7. Jardiance®, veröffentlichte Fachinformation, Stand Juli 2018

Weitere Informationen:

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
A-1121 Wien,
Dr. Boehringer-Gasse 5–11
E-Mail:
MEDmedicalinformation.AT
@boehringer-ingelheim.com

Der CV Tod kann bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und CV Erkrankung* jederzeit zuschlagen¹

TRETEN SIE DEM CV TOD ENTGEGEN - MEHR DENN JE!

38%
RRR FÜR
CV TOD^{2,3}

Jardiance®
(Empagliflozin)

Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)

Fachkurzinformation siehe Seite 285

1) Di Angelantonio E et. al.; JAMA 2015;314:52-60, 2) Jardiance® Fachinformation, Stand Mai 2018, 3) Synjardy® Fachinformation, Stand Mai 2018

RRR: relative Risikoreduktion, OAD: Orales Antidiabetikum

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

Prävention kardiovaskulärer Mortalität

AT/JAR/0918/PC-AT-100246

**JARDIANCE®/
SYNJARDY®**

Das erste OAD mit
bestätigter Wirkung auf CV
Ereignisse in der Zulassung^{2,3,#}



Kompendium „Antihypertensiva und Antidiabetika“ – jetzt kostenlos

Autor: Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger

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

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

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

Weitere Informationen und kostenfreie Bestellung bis auf Widerruf bei:

Kwizda Pharma GmbH

Effingergasse 21

A-1160 Wien

E-Mail: pharma@kwizda.at

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

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 251

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

Fachkurzinformation zum Text und Inserat auf Seite 273

Vastarel 35 mg – Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidindihydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE:** **Tabletten-Kern:** Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose 4000, Povidon, wasserfreies, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, **Tabletten-Überzug:** Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht. Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörungen (Creatinin-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 (Creatinin-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:** Palpationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. **Nicht bekannt:** Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-leg-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach 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 UNTERNEHMER*:** 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**

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



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

Therapie-Adhärenz bei der Antikoagulation

Weitere Vereinfachung der NOAK-Therapie mit Lixiana® (Edoxaban) unterstützt die Therapietreue

Die Therapietreue ist eine große Herausforderung für die Medizin. Sie bezeichnet das Ausmaß, in dem das Verhalten eines Patienten bei der Einnahme seiner Medikamente mit den vereinbarten Empfehlungen übereinstimmt. Eine mangelnde Therapietreue kann den Heilungsprozess/die Gesundheit eines Patienten gefährden.

Lixiana® (Edoxaban) ist als erstes NOAK* in einer neuen patientenfreundlicheren Verpackung verfügbar, wodurch die tägliche Medikamenten-Einnahme vereinfacht und die langfristige Therapietreue der Patienten unterstützt wird. Neben der 1× täglichen Einnahme – unabhängig von den Mahlzeiten – führt diese Neuerung zu einer weiteren Vereinfachung der Edoxaban-Therapie und kann die Therapiesicherheit für die Patienten unterstützen.

Voraussetzung für den Therapieerfolg ist die korrekte Einnahme der Tabletten. Real-World-Daten zeigen jedoch, dass mehr als ¼ der nvVHF**-Patienten eine suboptimale NOAK-Adhärenz haben [1]. Die Folge: Wird die OAK***-Therapie länger als 3 Tage unterbrochen, haben Patienten mit Vorhofflimmern ein signifikant höheres Risiko für kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse als adhärenzte Patienten [2]. Die Gründe für eine Non-Adhärenz sind vielfältig: Nebenwirkungen, komplexes Behandlungsregime oder Arzneimittel, die präventiv verabreicht werden und keine akuten Symptome behandeln, sowie persönliche Gründe des Patienten können Hürden für die Adhärenz darstellen [2–5].

- 1 Intuitive Handhabung
- 2 Einnahme-Erinnerung
- 3 Wochentag-Aufdruck auf dem Blister
- 4 Hinweis auf den letzten Blisterstreifen
- 5 Digitale Produktinformation



Abbildung 1: Folgende Packungsgrößen sind ab September 2018 in der neuen Verpackung erhältlich: 14 Stk., 28 Stk. und 84 Stk. in 60 mg und 30 mg.

Über Lixiana® (Edoxaban)

Lixiana® (Edoxaban) ist in der Europäischen Union seit Juni 2015 für die Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen embolischen Ereignissen (SEE) bei erwachsenen Patienten mit nvVHF** und mindestens einem Risikofaktor zugelassen. Zu den Risikofaktoren zählen kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter von ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Anamnese [6]. Darüber hinaus ist Edoxaban für die Behandlung venöser Thromboembolien (VTE; tiefe Venenthrombosen [TVT] und Lungenembolien [LE]) sowie zur Prophylaxe rezidivierender VTE bei erwachsenen Patienten indiziert [6]. Die Standarddosierung von Edoxaban beträgt 1× tägl. 60 mg für alle zugelassenen Indikationen (bei VTE nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mind. 5 Tage). Patienten, die gleichzeitig mit den P-Glykoprotein-Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol behandelt werden, sowie Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–50 ml/min) oder

einem Körpergewicht ≤ 60 kg erhalten eine reduzierte Edoxaban-Dosis von 30 mg 1× tägl. [6].

Fachkurzinformation siehe Seite 284

Literatur:

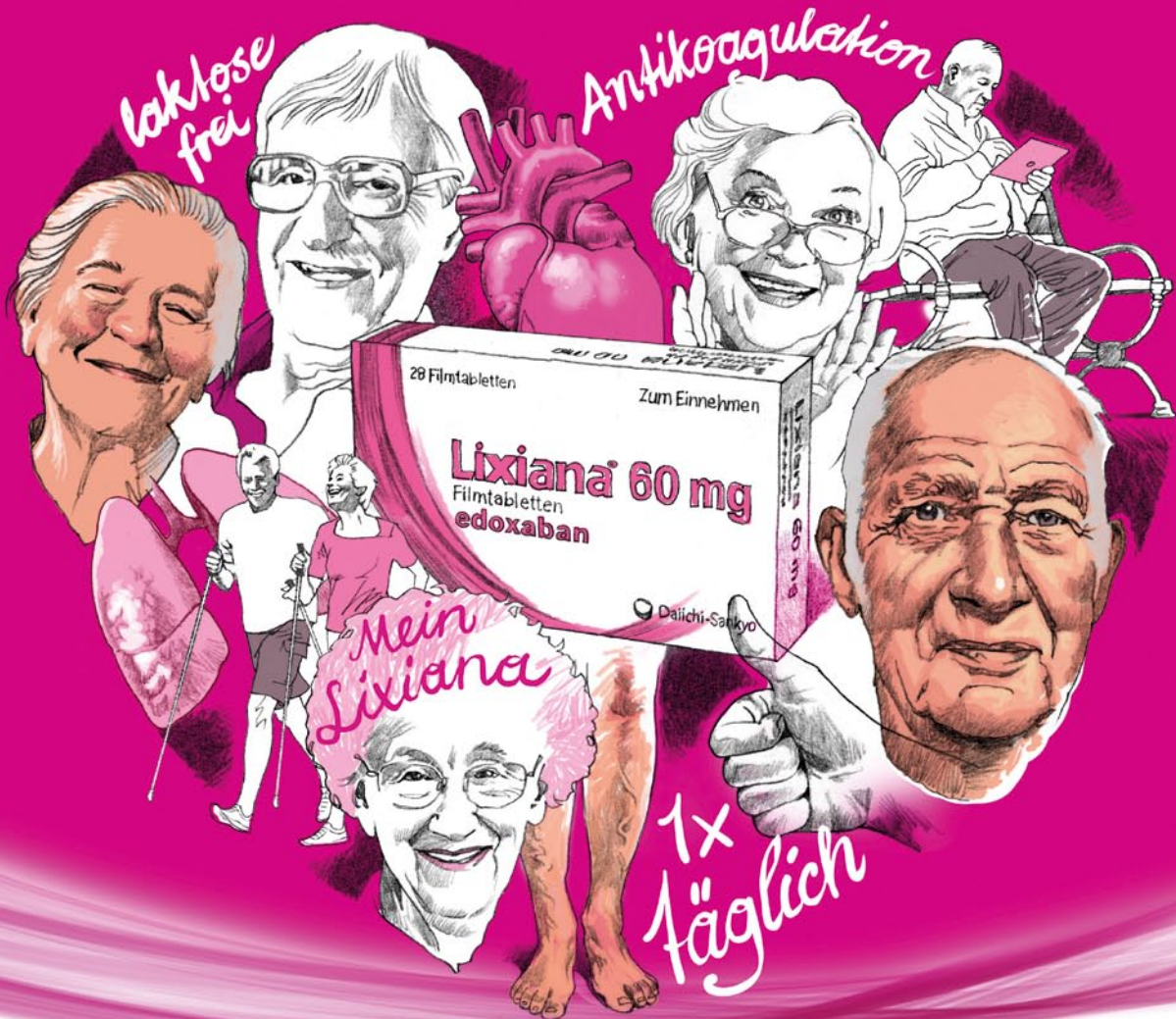
1. Borne RT, et al. Adherence and outcomes to direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: findings from the veterans health administration. *BMC Cardiovascular Disorders* 2017; 17: 236.
2. Cavallari I, et al. Clinical events after interruption of anticoagulation in patients with atrial fibrillation: An analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol* 2018; 257: 102–7.
3. Kolandaivelu K, et al. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J* 2014; 35: 3267–76.
4. Ho PM, et al. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028–35.
5. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–97.
6. Fachinformation Lixiana®, Stand: August 2018

Weitere Informationen:

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Mag. Annette Schwendemann, PhD
MBA
Europlaza Gebäude J
A-1120 Wien, Kranichberggasse 2
E-Mail:
annette.schwendemann@daiichi-sankyo.at
www.daiichi-sankyo.at

*NOAK: Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien; **nvVHF: nicht valvuläres Vorhofflimmern; ***OAK – orale Antikoagulation

Sagen Sie JA zur Schlaganfallprophylaxe!



Vorhofflimmern führt zu einem bis zu 5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko Ihrer Patienten.*

Sagen Sie ja zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern.**

Lixiana®. Weil jedes Ereignis eines zuviel ist.


Lixiana®
edoxaban

* Ball et al., Review, Atrial fibrillation: Profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century, Int J of Card 167(2013)1807–1824

** und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

Korrigenda

Tabelle 2 des Artikels Haller PM, Antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern nach perkutaner Koronarintervention: Österreichische Expertenempfehlung. J Kardiolog 2018; 25 (7-8): 199 wurde korrigiert und lautet korrekt wie folgt:

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

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.

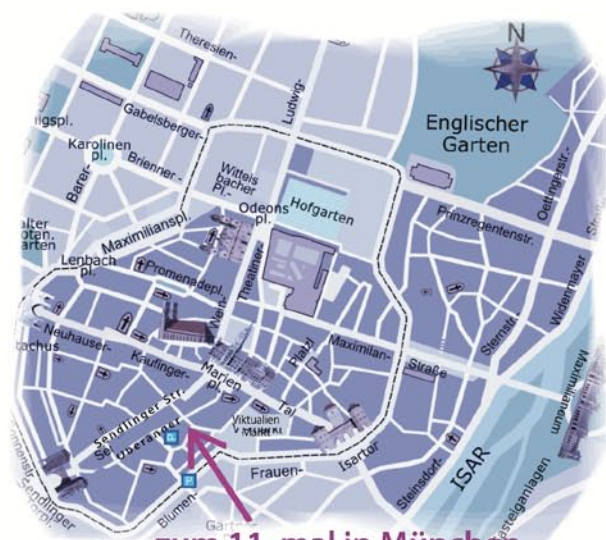
Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **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, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX14. **Stand der Information:** Juni 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.

pci.live 2018

praktisch · kooperativ · interaktiv

live · interaktiv
pci kongress
 TAVI-Elektrophysiologie · Koronar
 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**

Fachkurzinformation zum Text auf Seite 272 und 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, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug:** Lactose Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen. **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit 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:** 06/2018 **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

Ivabradin Genericon 5 mg Filmtabletten und Ivabradin Genericon 7,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ivabradin Genericon 5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 1,344 mg Lactose-Monohydrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Ivabradin Genericon 7,5 mg Filmtabletten:** Eine Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 2,016 mg Lactose-Monohydrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris: Ivabradin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit bei normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von $\geq$ 70 Schlägen pro Minute (bpm). Ivabradin ist indiziert: bei Erwachsenen mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind. Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz $\geq$ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablocker oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; Herzfrequenz im Ruhezustand unter 70 Schläge pro Minute vor der Behandlung; Kardiogener Schock; Akuter Myokardinfarkt; Schwere Hypotonie ($< 90/50$ mmHg); Schwere Leberinsuffizienz; Sick-Sinus-Syndrom; SA-Block; Instabile oder akute Herzinsuffizienz; Herzschrittmacher-Abhängigkeit (Herzfrequenz wird ausschließlich durch den Schrittmacher erzeugt) Instabile Angina pectoris; AV-Block 3. Grades; Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV-Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2); Kombination mit Verapamil oder Diltiazem (moderate CYP3A4-Inhibitoren mit herzfrequenzsenkenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5); Schwangerschaft, Stillzeit und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, **ATC-Code:** C01EB17. **Ivabradin Genericon 5 mg Filmtabletten, OP zu 28 und 56 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Ivabradin Genericon 7,5 mg Filmtabletten, OP zu 28 und 56 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. 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_09_ivabradin_I_JK_01

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 232

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

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 237

Cenipres 10 mg/20 mg Tabletten. Zusammensetzung: 10 mg Enalaprilmaleat 20 mg Nitrendipin. **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette Cenipres 10 mg/20 mg enthält 63,58 mg Laktose-Monohydrat. **Hilfsstoffe:** Natriumhydrogencarbonat, Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Povidon, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat **Anwendungsgebiete:** Behandlung von essenzieller arterieller Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck mit Enalapril bzw. Nitrendipin als Monotherapie nicht hinreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Cenipres darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden: bei Überempfindlichkeit gegenüber Enalapril, Nitrendipin oder einem der sonstigen Bestandteile bei Patienten mit anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem infolge einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) sowie hereditärem/idiopathischem angioneurotischem Ödem Zweites und drittes Trimester der Schwangerschaft bei Patienten mit hämodynamisch instabilen Zuständen, insbesondere Herz-Kreislauf-Schock, akuter Herzinsuffizienz, akutem Koronarsyndrom, akutem Schlaganfall bei Patienten mit Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere) bei Patienten mit hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose und hypertropher Kardiomyopathie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min) und Hämodialyse-Patienten bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung. Die gleichzeitige Anwendung von Cenipres mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE-)Hemmer und Kalziumkanalblocker. ATC-Code: C09BB06 **Packungsgröße(n):** Packung mit 30 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig **Kassenstatus:** Green Box **Zulassungsinhaber:** FERRER INTERNACIONAL S.A. Gran Vía de Carlos III, 94 08028 – Barcelona (Spanien) **Stand der Information:** Februar 2016

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

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

Exforge® HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten. Exforge® HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten. Exforge® HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten. Exforge® HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten. Exforge® HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. *Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. *Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. *Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. *Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten:* Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Exforge HCT 5 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten:* Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Überzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum. *Exforge HCT 10 mg/160 mg/12,5 mg Filmtabletten:* Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Überzug: Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172). *Exforge HCT 5 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten:* Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Überzug: Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). *Exforge HCT 10 mg/160 mg/25 mg Filmtabletten:* Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Überzug: Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). *Exforge HCT 10 mg/320 mg/25 mg Filmtabletten:* Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Überzug: Hypromellose, Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCT), die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamidderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation) – Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase – Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²), Anurie und Dialysepatienten. – Die gleichzeitige Anwendung von Exforge HCT 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 der Fachinformation). – Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie – Schwere Hypotonie – Schock (einschließlich kardiogener Schock) – Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose) – Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das ReninAngiotensinSystem, AngiotensinII-Antagonisten, andere Kombinationen, **ATC-Code:** C09DX01. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion 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.**

Version: 06/2018

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 nichtvalvulärem 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 am 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:** August 2018. 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

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

Repatha® 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie: Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie: Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung: Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet: in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Mai 2018.

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

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

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

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

Jardiance 10 mg Filmtabletten. Jardiance 25 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jardiance 10 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jardiance 25 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BK03 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettentkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) **Anwendungsgebiete:** Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:**

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rp, apothekenpflichtig

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com

Stand der Fachkurzinformation: April 2017

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

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com

Stand der Fachkurzinformation: März 2017

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

