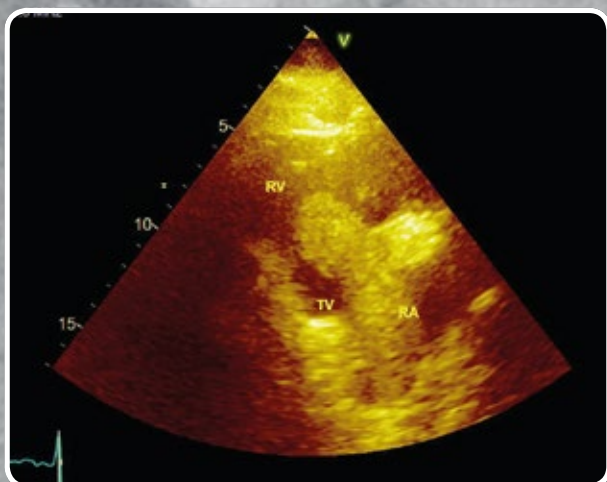


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Conflicting past and present of home telemonitoring in Heart Failure: What about the future?

A.V. Gonçalves, T. Pereira-da-Silva, R. M. Soares, R. C. Ferreira

Verursachen P2Y₁₂-Inhibitoren solide Tumore? Eine Analyse

C. C. Kaufmann, A. R. Lyon, J. Wojta, K. Huber

RUBRIKEN

Echokardiographie aktuell

OCT-Corner

EKG-Beispiel

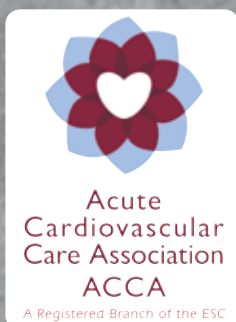
Aktuelles

Für Sie gelesen

Interview

Pharma-News

Medizintechnik



Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Senken Sie die Herzfrequenz



Ivabradin Genericon

- 59 Brief des Herausgebers**
K. Huber
- 61 Editorial: Telemedizin und Herzinsuffizienz**
M. Nürnberg
- 62 Conflicting past and present of home telemonitoring in Heart Failure: What about the future?**
A. V. Gonçalves, T. Pereira-da-Silva, R. M. Soares, R. C. Ferreira
- 68 Verursachen P2Y₁₂-Inhibitoren solide Tumore? Eine Analyse**
C. C. Kaufmann, A. R. Lyon, J. Wojta, K. Huber

Rubriken

Echokardiographie aktuell

- 72 Hypernephrom als Differenzialdiagnose eines rechtsatrialen Myxoms**
W. Weihs, M. Genger

A14372 Softlink

OCT-Corner

- 75 Überraschungen mit therapeutischen Konsequenzen**
S. Harb, W. Weihs

EKG-Beispiel

- 78 Hochgradiger AV-Block**
R. Zechner, F. Glaser

Aktuelles

- 83 Die medikamentöse anti-anginöse Therapie bei der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK)**
M. Gottsauner-Wolf
- 87 Hypoglykämieprofil von Insulin glargin 300 E/ml – Analyse der neuen klinischen Studien und RWE- (Real World Evidence-) Daten**
R. Mihaljevic

- 90 Für Sie gelesen**

Interview

- 92 Kardiovaskuläre Risikoreduktion bei Typ-2-Diabetes**
H. Leitner

- 95 Pharma-News**

- 99 Medizintechnik**

- 59 Impressum**

Titelbild: Parasternaler rechtsventrikulärer Einflusstraktschnitt (Diastole). Raumforderung vom rechten Vorhof in den rechten Ventrikel prolabierend. Aus: W. Weihs, M. Genger, Hypernephrom als Differenzialdiagnose eines rechtsatrialen Myxoms. Abb. 2, S. 72.

Hintergrundbild: Eine präoperative Angiographie bei bekannter koronarer Herzkrankheit zeigte Stenosen von LAD und Diagonalästen. Aus: C. Tepeköylü, J. Holfeld, L. Müller, J Kardiologie 2017; 24 (1–2): 18–9, Abb. 2, S. 18.

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



Zentren für Erstverordnung
von PCSK9-Hemmern

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



Die Ergebnisse der kardiovaskulären Endpunktstudie ODYSSEY OUTCOMES, die Praluent® (Alirocumab) hinsichtlich der Wirkung auf kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität untersuchte, wurden der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im 2. Quartal 2018 zur Überarbeitung der Produktinformation vorgelegt.

Fachkurzinformation siehe Seite 70

Praluent® Fachinformation, Stand Juni 2018

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

www.lipidmanagement.at

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

J. Auer, Braunau
G. Delle-Karth, Wien
F. Glaser, Krems
J. Holfeld, Innsbruck

W. Kaltenbrunner, Wien
M. Nürnberg, Wien
H. Pürerfellner, Linz
W. Weihs, Graz

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2019:

Ch. Adlbrecht, Wien
H. Gabriel, Wien
St. Harb, Graz
K. Krychtiuk, Wien
E. Kunschitz, Wien
I. Lang, Wien
H. Mächler, Graz

E. Mahla, Graz
B. Metzler, Innsbruck
T. Michalski, Salzburg
V. Mühlberger, Innsbruck
A. Niessner, Wien
M. Pavone-Gyöngyösi, Wien
T. Schachner, Innsbruck

J. Siller-Matula, Wien
W. Speidl, Wien
M. Stühlinger, Innsbruck
Th. Sturmberger, Linz
W. Weihs, Graz

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2019:

H. Alber, A
J. Auer, A
A. Bauer, D
H. Baumgartner, D
R. Berger, A
R. Binder, A
Ch. Bode, D
H. Darius, D
G. Delle-Karth, A
H. Drexel, A
B. Eber, A
L. Fiedler, A
H. Frank, A
M. Frick, A
M. Grabenwöger, A

M. Grimm, A
D. Gulba, D
C. Hengstenberg, A
U. Hoppe, A
F. Hoppichler, A
R. Koppensteiner, A
A. N. Laggner, A
G. Laufer, A
P. Lechleitner, A
Th. F. Lüscher, UK
H. Mayr, A
B. Meier, CH
H.-J. Nesser, A
T. Neunteufl, A
O. Pachinger, A

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

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

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

in der vorliegenden Ausgabe des JOURNALES haben wir das Thema Telemedizin und „home monitoring“ bei Herzinsuffizienz in den Mittelpunkt gestellt: **Michael Nürnberg** (Wien) hat dazu ein sehr treffendes Editorial verfasst. Die Autoren um **Antonio Gonçalves** aus Lissabon sind der Thematik in ihrem Übersichtsartikel minutiös nachgegangen.

Die kontroversiellen Diskussionen der Vergangenheit um das Auftreten solider Tumore unter P2Y₁₂-Hemmer-Therapie wurden im Artikel von **Christoph Kaufmann** (Wien) und Mitarbeitern unter Beteiligung des renommierten Cardio-Onkologen **Alex Lyon** (London) ins richtige Lot gerückt.

Interessante Fallberichte zu OCT-Corner, EKG-Rubrik, Echokardiographie-Rubrik und eine Übersichtsarbeit zur medikamentösen anti-anginösen Therapie (**Michael Gottsauner-Wolf**, Wien), ein Interview und Pharma-News tragen zur breiten Information auf kardiovaskulärem Sektor wesentlich bei.

Wir hoffen, Ihnen mit dieser Ausgabe des JOURNALES wieder interessanten Lesestoff vermittelt zu haben, 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-1160 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, Linzerstraße 177A/21
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,
Mitterbergstraße 36

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 6× im Jahr

Abonnement: EUR 60,-/Jahr (im Ausland zuzügli-
ch 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 Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwe-
cken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthal-
tenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind
urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die
nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zu-
gelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen
Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere
für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Überset-
zungen, Mikroverfilmungen und die Einspei-
cherung und Verarbeitung in elektronischen Sys-
temen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch
Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Ma-
gnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege blei-
ben vorbehalten.

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

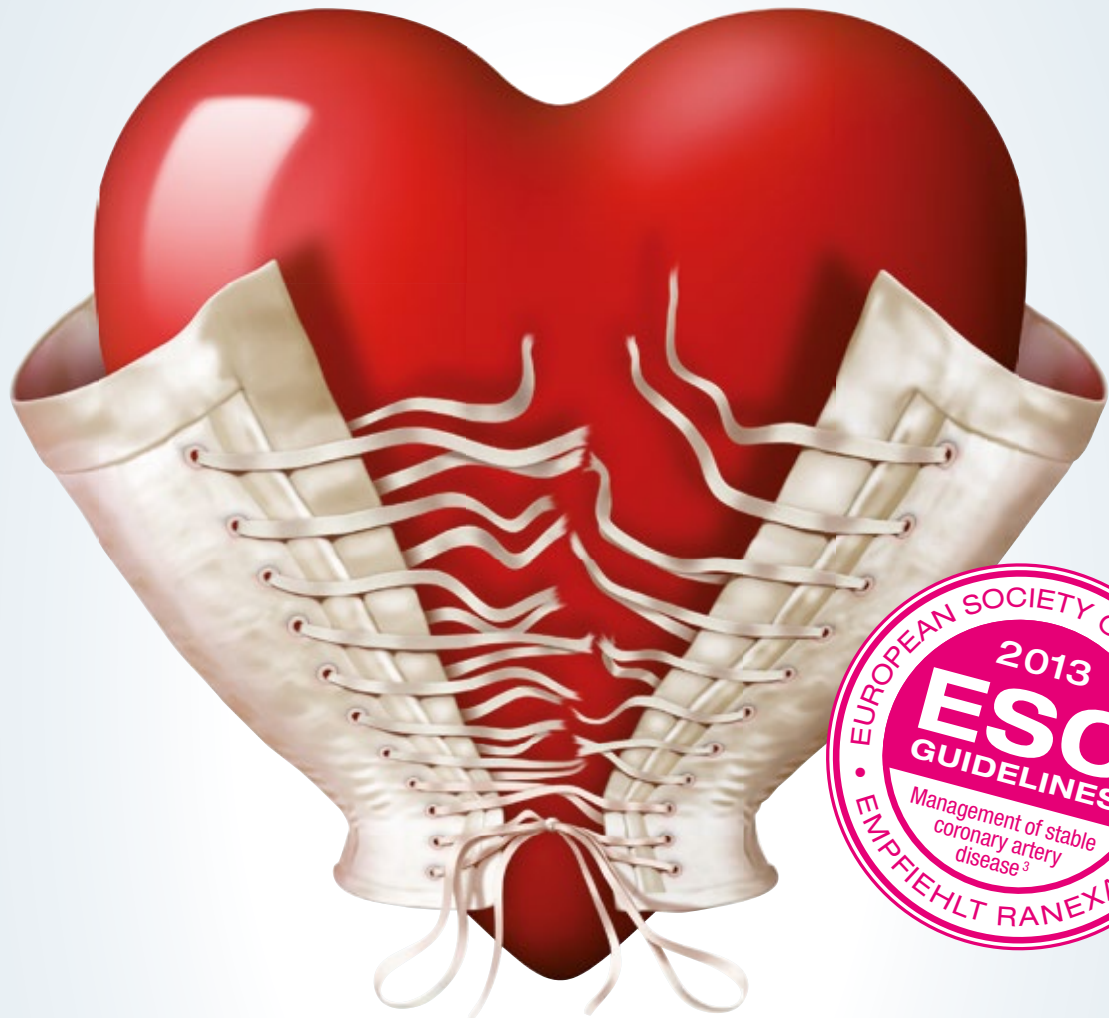
schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Na-
men im Sinne der Warenzeichen- und Marken-
schutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten
wären und daher von jedermann benützt werden
dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und
Applikationsformen kann vom Verlag keine Ge-
währ übernommen werden. Derartige Angaben
müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall
anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtig-
keit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persö-
nlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unau-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form verwen-
det. Es sind jedoch jeweils weibliche und männli-
che Personen gemeint.

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 67





OA Dr.
Michael Nürnberg

Telemedizin und Herzinsuffizienz

M. Nürnberg

Die Diagnosestellung und Therapie der Herzinsuffizienz stellt eine zunehmend große medizinische Herausforderung dar. Vorrangig möchten wir die Lebensqualität der Patienten verbessern, kostspielige (Re-) Hospitalisierung vermeiden oder zumindest reduzieren sowie die Mortalität senken.

Internet und fortschreitende Digitalisierung begleiten unseren Alltag und haben auch die telemedizinische Nachsorge möglich gemacht. Teilweise erfolgt schon jetzt die Datenübertragung implantierter Geräte über eine App, die auf das Smartphone des Patienten geladen wird. Durch diese Form der Patientenbetreuung kann man rascher auf beginnende Zeichen einer Herzinsuffizienz reagieren und dadurch Hospitalisierung vermeiden.

Die portugiesische Übersichtsarbeit „Conflicting past and present of home telemonitoring in Heart Failure. What about the future?“ von A. V. Gonçalves et al. in diesem Heft präsentiert Daten sowohl über nicht-invasives Monitoring als auch invasive Gerätenachsorge in Bezug auf die Behandlung der Herzinsuffizienz. Statistisch signifikante positive Ergebnisse bezüglich Hospitalisierung und Mortalität lassen sich oft erst durch Meta-Analysen finden. Nichtsdestoweniger hat die telemedizinische Nachsorge schon Eingang in internationale Empfehlungen (ESC/ACC/AHA/HRS) gefunden.

Motivation für die portugiesischen Kollegen war die Implementierung der Telemedizin in Portugal 2018.

Wie ist die Situation in Österreich?

In den Bundesländern hat Tirol mit Herzmobil eine Vorreiterrolle, indem Telemedizin für Herzinsuffizienzpatienten 2017 dort in die Regelversorgung

und -finanzierung übergegangen ist. In der Steiermark, in Oberösterreich und in Salzburg laufen auch Projekte in der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz. In Niederösterreich funktioniert in einigen Häusern die telemedizinische Nachsorge von implantierten Geräten. Wien ist anders und bietet derzeit weder eine nicht-invasive noch eine invasive telemedizinische Nachsorge an. An der Umsetzung der Telemedizin für implantierte Geräte wird derzeit gearbeitet.

Auf Bundesebene entstand 2014 ein Bericht einer „Telegesundheits-Kommission gem. § 8 BMG“, die Empfehlungen wurden an die damalige Gesundheitsministerin weitergeleitet. Heuer wurde ein neuer Anlauf mit Einbindung der Österreichischen Ärztekammer gestartet, da ja der niedergelassene Bereich in die telemedizinische Nachsorge wesentlich miteingebunden sein muss. Es bleibt zu hoffen, dass die Telekardiologie bundesweit endlich in die Regelversorgung und -finanzierung aufgenommen wird.

Das Motto der Zukunft lautet:

„Telemedizinische Nachsorge
zum Wohle der Patienten
und Entlastung des Gesundheitssystems!“

Korrespondenzadresse:

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

Conflicting past and present of home telemonitoring in Heart Failure: What about the future?

A.V. Gonçalves, T. Pereira-da-Silva, R. M. Soares, R. C. Ferreira

Kurzfassung: Widersprüche in Vergangenheit und Gegenwart des Heim-Telemonitorings: Was bringt die Zukunft? Herzinsuffizienz (HI) bleibt die häufigste Ursache für eine Spitalsbehandlung bei Personen > 65 Jahre, tendierend zu einer erhöhten Prävalenz in den nächsten Jahren. Diese Spitaleinweisungen sind ein Marker für das Fortschreiten der Krankheit und machen bis zu 70 % der Gesamtkosten von HI aus.

Viele Strategien wurden untersucht, um kardiale Dekompensationen so früh wie möglich zu erkennen. Dank Fortschritten in der Informations- und Kommunikationstechnik ermöglicht das Telemonitoring die Übermittlung physiologischer Daten an die Gesundheitsdienstleister. Der klinische Status des Patienten wird genau überwacht und eine frühzeitige Erkennung der HI-Verschlechterung objektiviert. Somit wären Spitaleinweisungen und Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. Trotz allen diesen Prämissen haben große randomisierte, kontrollierte Studien mit verschiedenen Protokollen zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen hin-

sichtlich der Wirksamkeit des Krankheitsmanagements geführt.

In diesem Artikel wird der State-of-the-Art des Telemonitorings beschrieben. Es werden die gängigen Strategien zur Verbesserung der Ergebnisse von Patienten mit Herzinsuffizienz zusammengefasst. In Bezug auf diese Studien werden prädiktive Vorschläge gemacht, die zur Verbesserung der Ergebnisse erforderlich sind.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Heim-Telemonitoring, implantierbare Geräte, implantierbare hämodynamische Sensoren

Abstract: Heart failure (HF) remains the most common cause for hospitalization of people over 65 years of age, with a projection of increased prevalence for the next years. These hospitalizations are a marker of the progression of the disease and account for up to 70% of the total cost of HF.

Many strategies have been tested to predict episodes of decompensation as early as pos-

sible. Thanks to advances in information communication technology, telemonitoring allowed for physiologic data to be transmitted to care providers, with close monitoring of the patient's clinical status and ensuring detection of HF deterioration earlier, thus preventing HF hospitalization and progression of the disease. Despite all these promises, large randomized controlled trials of varying protocols have reached disparate conclusions regarding the efficacy of disease management.

This paper reviews what is known about telemonitoring, summarising the strategies already tried to improve the outcomes of heart failure patients. With these studies in mind, it makes a predictable set of propositions for the changes needed to improve the outcomes of this common disease. **J Kardiol 2019; 26 (3-4): 62-7.**

Key words: heart failure, home telemonitoring, implantable devices, implantable hemodynamic sensors

■ Introduction

Heart failure (HF) remains the most common cause for hospitalization for people > 65 ys [1]. Projections in the USA show that the prevalence of HF will rise by 46% from 2012 to 2030 [2]. In 2012, the total costs for HF care in the USA was estimated to \$30.7 billions. Projections show that by 2030, the total cost of HF care will grow by almost 127% [2]. Furthermore, 25% of those who are hospitalized with HF are readmitted within 30 days [3]. These hospitalizations are a marker of the progression of left ventricular dysfunction and account for up to 70% of the total costs of HF [4].

Clearly, there is a need to predict such episodes and intervene early enough to avoid hospitalization. In 90% of HF hospitalizations, patients present signs and symptoms of pulmonary and systemic congestion [5]. Our standard care for an ambulatory HF patient involves office-based follow-up at least two times a year, supplemented by exams and laboratory tests as needed. Regardless of patients being instructed to monitor their weight and symptoms, signs of volume overload have poor sensitivity for detecting incipient exacerbations, and clinical decompensation starts before these signs and symptoms appear, making hospitalization usually inevitable at this point.

Many strategies have been tested to predict episodes of decompensation as early as possible. The following is an evidence-based review of the various strategies tested in order to detect deterioration of HF, trying to understand what is still missing for a better HF management.

Although other reviews have been published on this subject, several of them focussed only on non-invasive telemonitoring or on invasive monitoring devices. This paper provides a global perspective, discussing non-invasive telemonitoring, implantable devices not specifically designed for HF monitoring and implantable devices designed for that purpose. More importantly, relevant results from recent studies have been presented following the publication of other reviews, providing this paper a more contemporary review.

■ Structured telephone monitoring

A single phone call monitoring strategy can give information about the patients' symptoms, vital signs, and weight, theoretically reducing the need for office-based visits. If this strategy can improve the outcome of HF patients, is the subject of various published trials.

In the TEN-HMS study, patients with a recent admission for HF and left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40% were randomly assigned to home telemonitoring, nurse telephone support and usual care [6]. Home telemonitoring consisted of twice-daily patient self-measurement of weight, blood pressure, heart rate, and rhythm with automatic devices linked to a cardiology centre. The nurse telephone support consisted of specialist nurses who were available to patients by telephone.

Received: November 7, 2018; accepted: November 19, 2018; Pre-Publishing Online: December 21, 2018

From the Department of Cardiology, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal.

Correspondence: António Valentim Gonçalves, MD, Department of Cardiology, Hospital de Santa Marta, Rua de Santa Marta, nº 50, 1169-024, Lisbon, Portugal; e-mail: antonio.a.goncalves.14@gmail.com

The rates of hospital admissions and mortality were similar among patients randomly assigned to nurse telephone support or home telemonitoring, but patients assigned to usual care had higher one-year mortality than patients assigned to receive nurse telephone support or home telemonitoring (45% vs 27% and 29% – $p = 0.032$).

In the DIAL study, 1518 outpatients in Argentina with stable chronic HF and optimal drug treatment were randomised to telephone intervention with education, counselling, and monitoring by nurses or usual care [7]. The 758 patients in the usual care group were more likely to be admitted for worsening HF or to die than the 760 patients who received the telephone intervention. This benefit was mostly driven by a significant reduction in admissions for HF. Mortality was similar in both groups.

After that, the COACH trial was performed, which was a multicenter, randomized, controlled trial in which 1023 patients were enrolled after hospitalization due to HF [8]. Patients were assigned to one of three groups: a control group (follow-up by a cardiologist) and two intervention groups with additional basic or intensive telephone support by a nurse specialized in management of patients with HF. The combined endpoint of HF-hospitalization and death from any cause was not reduced. All-cause mortality occurred in 29% of patients in the control group, and there was a trend towards lower mortality in the combined intervention groups (hazard ratio, 0.85; 95% confidence interval [CI]: 0.66–1.08; $p = 0.18$). There were slightly more hospitalizations in the two intervention groups.

Regarding the cost-benefit, a targeted telephone care-management program was successful in reducing medical costs and hospitalizations in a randomized study of 174,120 patients [9].

Overall, the results of different studies addressing a structured telephone monitoring intervention were conflicting. Some of these enrolled a small number of patients or analysed a short follow-up period. A recent meta-analysis with structured telephone support demonstrated a 13% reduction in the risk of all-cause mortality (RR 0.87, 95% CI: 0.77–0.98; participants 9222; studies 22), and a 15% reduction in heart failure related hospitalisations (RR 0.85, 95% CI: 0.77–0.93; participants 7030; studies 16) [10]. Most studies which examined health-related quality of life reported significant improvements.

■ Remote monitoring/Telemonitoring

With advances in communication technology, telemonitoring is a particular form of chronic disease management in which patients receive equipment to obtain physiologic data at home. Thereafter, this data is remotely transmitted to care providers on a daily or intermittent basis, allowing close monitoring of the patient's clinical status and promising to detect HF deterioration earlier, allowing for more prompt and effective intervention.

One of the first pieces of evidence regarding the benefits of telemonitoring was shown by the TEN-HMS study. As described before, patients assigned to receive usual care had higher one-year mortality than patients assigned to receive nurse telephone support or home telemonitoring [6].

More trials were necessary to confirm the improving outcome of remote monitoring in patients with HF. The BEAT-HF study evaluated the effectiveness of a care transition intervention using remote patient monitoring in reducing 180-day all-cause readmissions among 1437 older adults hospitalized with HF [11]. Telemonitoring used electronic equipment that collected daily information on blood pressure, heart rate, symptoms, and weight. All-cause readmissions up to 180 days after discharge did not differ between intervention and usual care groups (50.8% and 49.2%, respectively). In secondary analyses, there were no significant differences in 30-day readmission or 180-day mortality, but there was a significant difference in 180-day quality of life favouring the interventional group.

Other important trials included the TEHAF [12], Tele-HF [13], TIM HF [14] and WHARF [15] trials. The TEHAF trial, a multicentre randomized controlled trial, was carried out to test whether telemonitoring reduces HF hospitalizations [12]. With 382 participating patients, mean time to first heart failure-related hospitalization was 161 days for the intervention group and 139 days for the usual-care group, but hospitalizations did not differ between the two groups during one year of follow-up, possibly due to study underpower combined with low event rates in well-treated patients.

The Tele-HF study randomly assigned 1653 patients who had recently been hospitalized for heart failure to undergo either telemonitoring (826 patients) or usual care (827 patients) [13]. Telemonitoring was accomplished by means of a telephone-based interactive voice-response system that collected daily information about symptoms and weight that was reviewed by the patients' clinicians. The primary endpoint was readmission for any reason or death from any cause within 180 days after enrolment. Secondary endpoints included hospitalization for HF, number of days in the hospital, and number of hospitalizations. The telemonitoring group and the usual-care group did not differ significantly with respect to the primary endpoint, which occurred in 52.3% and 51.5% of patients, respectively ($p = 0.75$). There were no significant differences between the two groups with respect to the individual components of the primary endpoint or to the secondary endpoints.

The TIM-HF study enrolled 710 stable chronic HF patients in New York Heart Association functional (NYHA) class II or III with a LVEF < 35% and a history of HF decompensation within the previous two years or with a LVEF < 25% [14]. Remote telemedical management used portable devices for electrocardiography monitoring, blood pressure, and body weight measurements connected to a personal digital assistant that sent automated encrypted transmission via cell phones to the telemedical centres. The primary endpoint was death from any cause. The first secondary endpoint was a composite of cardiovascular death and hospitalization for HF. Compared with usual care, remote telemedical management had no significant effect on all-cause mortality (hazard ratio, 0.97; 95% CI: 0.67–1.41; $p = 0.87$) or on cardiovascular death or HF hospitalization (hazard ratio, 0.89; 95% CI: 0.67–1.19; $p = 0.44$).

The WHARF trial tested if daily reporting of weight and symptoms in 138 patients with advanced heart failure would reduce rehospitalization and mortality rates despite aggressive

guideline-driven HF care in patients hospitalized with NYHA class III or IV HF and with a LVEF $\leq 35\%$ [15]. The primary endpoint was 6-months hospital readmission. Secondary endpoints included mortality, HF hospitalization readmission rate, emergency room visitation rate, and quality of life. Despite observing no differences in hospitalization rates, there was a 56.2% relative risk reduction in mortality ($p < 0.003$) for randomized patients from the remote monitoring group.

Despite the conflicting results in different trials, a recent meta-analysis demonstrated that noninvasive telemonitoring offers statistically and clinically meaningful benefits to people with heart failure, with a 20% reduction in the risk of all-cause mortality (RR 0.80, 95% CI: 0.68–0.94; participants 3740; studies 17), along with a 29% reduction in heart failure related hospitalisations (RR 0.71, 95% CI: 0.60–0.83; participants 2148; studies 8) [10].

The most recent randomized trial (TIM-HF2) was published in 2018 [16]. After a subgroup analysis of the TIM-HF trial [14] suggested that remote patient management has a potential beneficial effect for patients who did not have major depression, the TIM-HF2 trial was designed and performed showing a reduction in time spent in hospital for unplanned cardiovascular events and a reduction in all-cause mortality (hazard ratio 0.70, 95% CI: 0.50–0.96; $p = 0.028$). In this trial the data was transmitted to the telemedical centre, where physicians and heart failure nurses are available 24 hours a day, then a software (Fontane system) analysed the information and applied predefined algorithms for an individual patient risk profile.

Structured telephone support and non-invasive telemonitoring may therefore reduce the burden of HF hospitalizations, improve quality of life, and possibly reduce mortality in a specific subset of HF patients. Additional benefits of such interventions might be improvements in titration of and adherence to pharmacological therapy, and to reinforce advice about lifestyle [17].

Nevertheless, a major pitfall of non-invasive monitoring is the sensitivity to detect decompensations. Small increases in cardiac filling pressures occur up to 30 days prior to decompensation, and seem to be the first evident physiologic change, even before patients' weight changes and symptoms develop [18]. This rise in filling pressures likely results from very small increases in intravascular volume due to vascular redistribution and alterations in vascular tone. As the body attempts to maintain homeostasis, autonomic dysregulation ensues, manifested primarily by vagal withdrawal and sympathetic dominance that lead to a decrease in heart rate variability (HRV), which is detectable up to 21 days before hospitalization [19]. The increased filling pressures and autonomic maladaptation can then lead to a more substantial increase in fluid accumulation and/or vascular redistribution that is detectable by intrathoracic impedance measurements as early as 18 days before admission [20]. Finally, overt clinical symptoms and an increase in total body weight may become detectable by the patient around one week prior to admission [21].

Since conventional means of detecting changes in fluid status such as weight and symptom monitoring do not provide sufficient warning, some effort has been made to call atten-

tion to implantable devices for the purpose of monitoring HF status. These include devices that have been placed for other indications (permanent pacemakers [PPM], implantable cardioverter-defibrillators [ICD] or cardiac resynchronization therapy [CRT]), and implantable hemodynamic sensors and monitors (IHM) specially designed for measuring mainly intracardiac pressures.

■ PPM/ICD/CRT for home monitoring

If indicated, devices are one of the mainstays of treatment for HF patients [22], providing an opportunity to use their potential capabilities to further evaluate the patient. With a capacity to transmit recorded data through an external transmitter to the manufacturer's central database, information is transferred on a regular basis, and alerts are forwarded to the physician. Some routinely monitored parameters may reflect a patient's clinical status and predict impending cardiac decompensation [23].

A variety of pathophysiologic changes have been studied in several trials: Adamson et al. showed that heart rate variability (HRV) as an indirect autonomic assessment provides prognostic information when measured over long time periods in patients with heart failure [19]. A total of 397 patients with NYHA class III or IV heart failure were studied. Continuous HRV was measured as the standard deviation of 5-minute median atrial-atrial intervals (SDAAM) sensed by the device. SDAAM < 50 ms when averaged over 4 weeks was associated with increased mortality risk (HR 3.20, $p = 0.02$) and SDAAM were persistently lower over the entire follow-up period in patients who required hospitalization or died. SDAAM decreased a median of 16 days before hospitalization and returned to baseline after treatment.

As referred earlier, weight gain and symptoms are a late occurrence in the evolution of a decompensation. Other changes were studied, with a lot of enthusiasm created by intrathoracic impedance, that was shown to be inversely correlated with pulmonary capillary wedge pressure and fluid balance and decreased before the onset of patient symptoms and before hospital admission for fluid overload [20].

Several studies tried to demonstrate the clinical benefit of using intrathoracic impedance: In a study with 335 patients with chronic HF who had undergone implantation of an implantable device with a monitoring tool to track changes in intrathoracic impedance (OptiVol) and other diagnostic parameters, patients were randomized to have information available to both physicians and themselves as an audible alert in case of preset threshold crossings (access arm) or usual HF monitoring (control arm) [24]. The primary endpoint was a composite of all-cause mortality and heart failure hospitalizations. This occurred in 48 patients (29%) in the access arm and in 33 patients (20%) in the control arm ($p = 0.063$; HR, 1.52; 95% CI: 0.97–2.37). This was due mainly to more heart failure hospitalizations (HR, 1.79; 95% CI: 1.08–2.95; $p = 0.022$), whereas the number of deaths was comparable (19 vs 15; $p = 0.54$). The number of outpatient visits was higher in the access arm (250 vs 84; $p < 0.0001$), with more signs of heart failure among control patients during outpatient visits.

More recently, another study evaluated whether early automated fluid status alert notification via telemedicine improves outcome in HF patients [25]. Patients recently implanted with an ICD, with or without CRT therapy, were eligible if one of three conditions was met: prior HF hospitalization, recent diuretic treatment, or recent brain natriuretic peptide increase. 1002 patients were randomized (1:1) to have fluid status alerts automatically transmitted as inaudible text message alerts to the responsible physician or to receive standard care (no alerts). In the intervention arm, following a telemedicine alert, a protocol-specified algorithm with remote review of device data and telephone contact was prescribed to assess symptoms and initiate treatment. The primary endpoint was a composite of all-cause death and cardiovascular hospitalization. The primary endpoint occurred in 227 patients (45.0%) in the intervention arm and 239 patients (48.1%) in the control arm (HR 0.87; 95% CI: 0.72–1.04; $p = 0.13$). There were 59 (11.7%) deaths in the intervention arm and 63 (12.7%) in the control arm (HR, 0.89; 95% CI: 0.62–1.28; $p = 0.52$).

Other predictors of clinical decompensation include atrial tachyarrhythmia [5], decreased patient activity level [19] and an increase in the number of both appropriate and inappropriate shocks [26].

Despite the previously described studies having failed to show the clinical benefit of measuring fluid impedance alone, the PARTNERS HF trial was a prospective, multicenter observational study in patients receiving ICD/CRT [27]. A combined HF device diagnostic algorithm was developed on an independent dataset. The algorithm was considered positive if a patient had 2 of the following abnormal criteria during a 1-month period: long atrial fibrillation duration, rapid ventricular rate during atrial fibrillation, high fluid index, low patient activity, abnormal autonomies (high night heart rate or low heart rate variability), or notable device therapy (low CRT pacing or implantable cardioverter-defibrillator shocks), or if they only had a very high (100) fluid index. After analyzing data from 694 patients, those with a positive combined HF device diagnostics had a 5.5-fold increased risk of HF hospitalization with pulmonary signs or symptoms within the next month (hazard ratio: 5.5, 95% CI: 3.4–8.8, $p < 0.0001$), predicting patients at a higher risk of HF hospitalizations within the subsequent month.

Some studies showed benefit too [28], including one representing our Portuguese reality [29], while others have not been successful [30, 31], including REM-HF which is the largest study, with longest follow-up ever done with remote monitoring on HF, perhaps because only home monitoring with daily verification of transmission has an impact on mortality [32]. The results from the cost-utility analysis demonstrate that it appears to be a cost-effective advantage compared to the conventional method of in-person evaluations [33–35]. Remote monitoring of PPM and ICD data may allow for faster recognition of serious arrhythmias, device problems, or worsening heart failure [36]. Clinic visits could be reduced without compromising safety, while also saving patient, staff and physician time [37]. Given these potential advantages, remote monitoring of implantable devices has been endorsed by recent expert consensus [38].

■ Implantable hemodynamic monitors

While alterations in the physiologic parameters measured by ICD/CRT devices can provide useful markers for worsening HF, they do so essentially as surrogates for the elevated ventricular filling pressures. As changes in filling pressures seem to occur earlier than any other measurable parameter during decompensation, they represent an ideal target for earlier intervention [18].

Based on the observation that right ventricular (RV) pressure at the time of pulmonary valve opening is equal to pulmonary artery diastolic pressure, RV pressure at the time of RV maximum change in pressure over time (dp/dt) was considered the pulmonary artery end-diastolic pressure and this correlated with directly measured pulmonary artery diastolic pressures at baseline, during isometric work, and during the Valsalva manoeuvre [39]. This observation was incorporated into an implantable leaded RV pressure monitoring system, which looked similar to a single-lead PPM, to continuously measure RV systolic and diastolic pressures, pulmonary artery end-diastolic pressure, RV dp/dt , heart rate, patient activity level, and temperature. This led to the first randomized controlled trial of implantable hemodynamic monitoring for HF [39]. In total, 274 patients with HF NYHA class III or IV were randomized to a Chronicle (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota) ($n = 134$) or control ($n = 140$) group. All patients received optimal medical therapy, but the hemodynamic information from the monitor was used to guide patient management only in the Chronicle group. Primary endpoints included freedom from system-related complications, freedom from pressure-sensor failure, and reduction in the rate of HF related events. The two safety endpoints were met with no pressure-sensor failures and system-related complications in only 8% of the 277 patients who underwent implantation. The primary efficacy end point was not met because the Chronicle group had a non-significant 21% lower rate of all HF-related events compared with the control group ($p = 0.33$). The only other major RCT evaluating this technology was recently halted prematurely by the manufacturer due to issues related to lead integrity [40].

Two relatively newer devices have some important advantages when compared to the Chronicle system. Their sensors are positioned in a branch of the pulmonary artery (CardioMEMS®, CardioMEMS Inc., Atlanta, GA, USA [41]) or the left atrium (HeartPOD, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA [42]) which not only allows for a more direct measurement of cardiac filling pressures but also avoids subjecting the sensor to the high mechanical and flow-related stresses inherent to the RVOT. Another important difference is that they do not require batteries.

In the HOMEOSTASIS trial, 40 patients with reduced or preserved left ventricular ejection fraction and a history of New York Heart Association class III or IV heart failure and acute decompensation were implanted with an investigational left atrial pressure monitor, and readings were acquired twice daily [42]. For the first three months, patients and clinicians were blinded as to these readings, and treatment continued per usual clinical assessment. Thereafter, left atrial pressure and individualized therapy instructions guided by these pressures were disclosed to the patient. There were improvements in NYHA

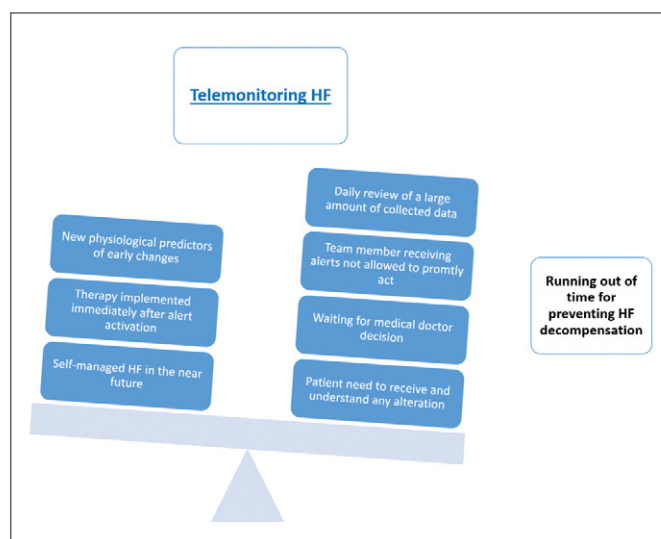


Figure 1. Challenges after a physiological indicator change with telemonitoring.

class and LVEF, showing potential to improve hemodynamics, symptoms, and outcomes in advanced heart failure.

Unlike the Chronicle and HeartPOD IHM systems, the CardioMEMS heart sensor is not associated with any leads or subcutaneously implanted devices, being a wireless device. In the CHAMPION trial Patients with NYHA class III heart failure, irrespective of the LVEF, and a previous hospital admission for heart failure were enrolled in 64 centres in the USA [41]. In the treatment group, clinicians used daily measurement of pulmonary artery pressures in addition to standard of care versus standard of care alone in the control group. The primary efficacy endpoint was the rate of HF related hospitalisations at six months. In six months, 84 HF related hospitalisations were reported in the treatment group ($n = 270$) compared with 120 in the control group ($n = 280$; rate 0.32 vs 0.44, HR 0.72, 95% CI: 0.60–0.85, $p = 0.0002$). During the entire follow-up the treatment group had a 37% reduction in heart-failure-related hospitalisation compared with the control group (158 vs 254, HR 0.63, 95% CI: 0.52–0.77; $p < 0.0001$). Surprisingly the results were independent of whether HF happened with reduced ejection fraction or not, becoming one of the first trials to demonstrate benefit in patients with preserved ejection fraction.

Future strategies for monitor HF

Despite all the technologies described previously having offered clinicians an unprecedented wealth of new information in patients with advanced HF, strategies are needed for how to best implement this data into patient disease management. It may be possible in the near future, by providing patients with information and with some kind of alerts, to turn self-monitor and self-manage of HF a reality, similar to the way Diabetes mellitus is treated nowadays [42].

The negative findings of some previous trials highlight the complexity of home monitoring interventions. HF home management involves multiple components, suggesting that telemonitoring in isolation is not likely to be a successful strategy for reducing readmission. Additional features implicate transmission and reception of data with sufficient time to act

upon it, a feedback loop to the patient with directions, and sufficient patient empowerment to understand and implement the instructions. Also, although telemonitoring will certainly reduce the need for in-person follow-up, it may actually increase the workload involved [23]. As an example, in the TELE-HF study, while there were only 25 patients per site on average, there were 884 incidents per site requiring responses [13].

Integration of a daily review of remotely collected data into clinical practice is challenging (Fig. 1). Those reviewing data need the appropriate skills and support, as well as the ability to react appropriately. Delays in response, often introduced by multiple layers of review, defeats the purpose of early identification of problems [43].

Identifying which variables are best to monitor requires further study, whether it be patient symptoms, directly recorded data or calculated measurements. Monitoring alone, without adequate follow-up and feedback to the patient, is unlikely to be the solution that prevents HF readmissions or decompensation.

Mobile phone-based remote monitoring systems, along with application-based support of HF patient education and disease management could be relatively inexpensive and convenient tools to improve HF home management. Mobile phones are now widely available and have considerable computational power, while being relatively inexpensive compared to dedicated remote monitoring hardware. These systems are also portable, enabling patients to be monitored anywhere that has mobile phone reception.

Conclusion

The effect of disease management on outcomes for patients with HF is uncertain due to the heterogeneous nature of the interventions and the poor quality of most of the trials. Large randomized controlled trials of varying protocols have reached disparate conclusions regarding the efficacy of disease management.

While implantable devices and remote monitoring systems will undoubtedly play an important role in a comprehensive approach to outpatient HF management, much of their acceptance is still dependent on further technological refinement, development of infrastructure and systems to facilitate the timely transmission, triage, and integration of the data, and ultimately the demonstration of improved outcomes.

Conflict of Interest

None.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Right to privacy and informed consent: This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

References:

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e146–e603.
- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 6: 606–19.
- Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *New Engl J Med* 2009; 360: 1418–28.
- Lee WC, Chavez YE, Baker T, et al. Economic burden of heart failure: a summary of recent literature. *Heart Lung* 2004; 33: 362–71.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008; 168: 847–54.
- Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, et al. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of re-current admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1654–64.
- Investigators G. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ* 2005; 331: 425.
- Jaarsma T, van der Wal MH, Lesman-Leegte I, et al. Effect of moderate or intensive disease management program on outcome in patients with heart failure: Co-ordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *Arch Intern Med* 2008; 168: 316–24.
- Wennberg DE, Marr A, Lang L, et al. A randomized trial of a telephone care-management strategy. *New Engl J Med* 2010; 363: 1245–55.
- Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, et al. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Heart* 2017; 103: 255–7.
- Ong MK, Romano PS, Edgington S, et al. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: The Better Effectiveness after Transition -- Heart Failure (BEAT-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 176: 310–8.
- Boyne JJ, Vrijhoef HJ, Crijns HJ, et al. Tailored telemonitoring in patients with heart failure: results of a multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 791–801.
- Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *New Engl J Med* 2010; 363: 2301–9.
- Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. *Circulation* 2011; 123: 1873–80.
- Goldberg LR, Piette JD, Walsh MN, et al. Randomized trial of a daily electronic home monitoring system in patients with advanced heart failure: the Weight Monitoring in Heart Failure (WHARF) trial. *Am Heart J* 2003; 146: 705–12.
- Koehler F, Koehler K, Deckwart O, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018; 392: 1047–57.
- Spring B, Duncan JM, Janke EA, et al. Integrating technology into standard weight loss treatment: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 173: 105–11.
- Zile MR, Adamson PB, Cho YK, et al. Hemodynamic factors associated with acute decompensated heart failure: part 1--insights into pathophysiology. *J Card Fail* 2011; 17: 282–91.
- Adamson PB, Smith AL, Abraham WT, et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation* 2004; 110: 2389–94.
- Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005; 112: 841–8.
- Chaudhry SI, Wang Y, Concato J, et al. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1549–54.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 1167.
- Bui AL, Fonarow GC. Home monitoring for heart failure management. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 97–104.
- van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011; 124: 1719–26.
- Bohm M, Drexler H, Oswald H, et al. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 3154–63.
- Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *New Engl J Med* 2008; 359: 1009–17.
- Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, et al. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1803–10.
- Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 583–90.
- Portugal G, Cunha P, Valente B, et al. Influence of remote monitoring on long-term cardiovascular outcomes after cardioverter-defibrillator implantation. *Int J Cardiol* 2016; 222: 764–8.
- Boriani G, Da Costa A, Ricci RP, et al. The MONitoring Resynchronization dEvi-ces and CARDiac patiEnts (MORE-CARE) randomized controlled trial: phase 1 results on dynamics of early intervention with remote monitoring. *J Med Intern Res* 2013; 15: e167.
- Morgan JM, Kitt S, Gill J, McComb JM, et al. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J* 2017; 38: 2352–60.
- Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, et al. Remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2591–600.
- Capucci A, De Simone A, Luzi M, Calvi V, et al. Economic impact of remote monitoring after implantable defibrillators implantation in heart failure patients: an analysis from the EFFECT study. *Europace* 2017; 19: 1493–9.
- Klersy C, Boriani G, De Silvestri A, et al. Effect of telemonitoring of cardiac implantable electronic devices on healthcare utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 195–204.
- Zanaboni P, Landolina M, Marzegalli M, et al. Cost-utility analysis of the EVOLVO study on remote monitoring for heart failure patients with implantable defibrillators: randomized controlled trial. *J Med Intern Res* 2013; 15: e106.
- Sardu C, Santamaria M, Rizzo MR, et al. Telemonitoring in heart failure patients treated by cardiac resynchronization therapy with defibrillator (CRT-D): the TELE-CART Study. *Int J Clin Pract* 2016; 70: 569–76.
- Varma N, Epstein AE, Irimpen A, et al. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010; 122: 325–32.
- Slotwiner D, Varma N, Akar JG, et al. HRS expert consensus statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015; 12: e69–100.
- Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, et al. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1073–9.
- Adamson PB, Gold MR, Bennett T, et al. Continuous hemodynamic monitoring in patients with mild to moderate heart failure: results of The Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients with Chronic Heart Failure (REDUCEHF) trial. *Congest Heart Fail* 2011; 17: 248–54.
- Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 658–66.
- Ritzema J, Troughton R, Melton I, et al. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1086–95.
- Desai AS, Stevenson LW. Connecting the circle from home to heart-failure disease management. *New Engl J Med* 2010; 363: 2364–7.

Fachkurzhinformatik zum Inserat auf Seite 60

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:* Carnaubavachs, 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. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

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

Verursachen P2Y₁₂-Inhibitoren solide Tumore? Eine Analyse

C. C. Kaufmann¹, A. R. Lyon², J. Wojta³, K. Huber^{1,4}

Kurzfassung: P2Y₁₂-Inhibitoren sind ein wichtiger Bestandteil in der Sekundärprophylaxe ischämisch-thrombotischer Ereignisse und mit einer signifikanten Reduktion kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse assoziiert. In den vergangenen Jahren kam es jedoch immer wieder zu Diskussionen über ein möglicherweise erhöhtes Krebsrisiko unter P2Y₁₂-Inhibitor-Therapie.

Diese Theorie basiert primär auf den Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten TRITON-TIMI-38-Studie und der DAPT-Studie. Zahlreiche Meta-Analyse und klinische Folgestudien haben seitdem eine sichere Anwendung von P2Y₁₂-Inhibitoren in Bezug auf ein potentiell bestehendes Krebsrisiko gezeigt. Grundlagenforschungsdaten deuten so-

gar in Richtung eines eher protektiven Effekts von P2Y₁₂-Inhibitoren in Bezug auf ein erhöhtes Krebsrisiko.

Der folgende Artikel gibt einen Überblick über den derzeitigen Wissenstand zum Krebsrisiko unter P2Y₁₂-Inhibitor-Therapie.

Schlüsselwörter: P2Y₁₂-Inhibitoren, Krebs, Thrombozyten, Verlängerte DAPT

Abstract: Do P2Y₁₂-inhibitors cause Solid Tumours? An Analysis. The efficacy of P2Y₁₂-inhibitors in the secondary prevention of ischemic and thrombotic events is well established and associated with a reduction of cardiovascular and cerebrovascular event rate. However, there have been discussions about a poten-

tial risk of cancer under P2Y₁₂-inhibitor therapy within the research community.

The alleged association primarily originates from the results of the randomized controlled TRITON-TIMI 38 trial and the DAPT trial. Several meta-analyses and clinical trials reported a safe use of P2Y₁₂-inhibitors with regards to an increased risk of cancer since then. Basic research data even points towards a potential beneficial effect of P2Y₁₂-inhibition on cancer.

The following article gives an overview of currently available evidence on cancer risk with P2Y₁₂-inhibitor therapy. **J Kardiol 2019; 26 (3–4): 68–70.**

Key words: P2Y₁₂-inhibitors, cancer, platelets, prolonged DAPT

■ Einleitung

Die effektive Hemmung der Thrombozytenfunktion mittels P2Y₁₂-Inhibitoren ist ein essentieller Bestandteil in der kardiovaskulären Sekundärprophylaxe. Abhängig vom ursächlichen ischämischen Ereignis und vom Risikoprofil des Patienten stehen diverse individuelle Therapieschemata zur Verfügung. Die im Vorjahr publizierten Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur dualen Antiplättchentherapie (DAPT) verdeutlichen den fortwährend hohen Stellenwert der Thrombozyten-Aggregationshemmung. Seit einigen Jahren kommt es jedoch immer wieder zu Diskussionen über ein möglicherweise erhöhtes Risiko, unter P2Y₁₂-Inhibitor-Therapie solide Tumore zu entwickeln. Die Hypothese basiert primär auf den Ergebnissen zweier randomisierter, kontrollierter Studien (RCT). Der folgende Artikel gibt einen kompakten, praxisrelevanten Überblick über den derzeitigen Wissensstand zum Krebsrisiko unter P2Y₁₂-Inhibitoren.

■ Studien mit einem erhöhten Krebsrisiko unter P2Y₁₂-Inhibitoren

Ein erhöhtes Krebsrisiko unter P2Y₁₂-Inhibition wurde erstmals in einem Review der US Food and Drug Administration (FDA) zur randomisierten, kontrollierten TRITON-TIMI-38 Studie („Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes“) beschrieben: TRITON-TIMI-38 untersuchte die Effizienz einer dualen Antiplättchentherapie von Prasugrel+Acetylsalicylsäure (ASA, acetylsalicylic acid) im Vergleich zu Clopidogrel+ASA bei Patienten mit akutem

Koronarsyndrom (ACS), die eine perkutane Koronarintervention (PCI) plus Stent erhielten. Es zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz zu einer erhöhten krebsassoziierten Mortalität (0,49 % vs. 0,31 %, $p = n. s.$) und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten neuer solider Malignome (1,5 % vs. 1,0 %, $p = 0,0013$) unter DAPT mit Prasugrel [1–3].

Die DAPT-Studie aus 2014 („Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents“) untersuchte die Effizienz und Sicherheit einer verlängerten DAPT (mehrheitlich Clopidogrel+ASA, aber auch Prasugrel+ASA) über einen Zeitraum von 30 Monaten (vs. 12 Monate) bei Patienten nach PCI+Stenting im Rahmen eines ACS oder einer stabilen koronaren Herzkrankheit (sKHK). Trotz einer statistisch signifikanten Senkung ischämischer kardialer und zerebrovaskulärer Ereignisse unter prolongierter DAPT war die Gesamtmortalität erhöht, was nicht durch die erhöhte Blutungsrate unter prolongierter DAPT erklärt werden konnte. Als potentielle Ursache wurde eine statistisch signifikant erhöhte krebsassoziierte Mortalität diskutiert (0,62 % vs. 0,28 %, $p = 0,02$). Auch die Inzidenz neu aufgetretener solider Tumore war unter der prolongierten DAPT tendenziell erhöht (2,03 % vs. 1,62 %, $p = 0,14$). Dabei ist zu beachten, dass die Zahl der anamnestisch vorbekannten Krebsfälle in den beiden Studienarmen nicht homogen verteilt war [4].

Auch in der PEGASUS-TIMI-54-Studie („Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction“), die die Wirksamkeit einer verlängerten DAPT mit Ticagrelor plus ASA untersuchte, wurde eine signifikant erhöhte malignomassoziierte Mortalität beschrieben [5]. Serebruany et al. zeigten in einer koreanischen Registerstudie bei mehr als 25.000 Patienten eine statistisch signifikante Zunahme der Inzidenz neuer Malignome bei vergleichbarer Gesamtmortalität unter verlängerter DAPT mit Clopidogrel [6].

Aus diesen Daten können vorsichtige Schlüsse gezogen werden: So ist das erhöhte Krebsrisiko primär im Setting einer verlängerten dualen Plättchenhemmung beobachtet worden.

Eingelangt am 29. Jänner 2019, angenommen am 03. Februar 2019.

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, Wien, der ²Faculty of Medicine, National Heart & Lung Institute, Royal Brompton Hospital and Imperial College London, London, UK, der ³Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, und der ⁴Sigmund Freud Universität, Medizinische Fakultät, Wien, Österreich

Korrespondenzadresse: Dr. Christoph Clemens Kaufmann, 3. Medizinische Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37a; E-Mail: Christoph.Kaufmann@wienkav.at

Tabelle 1: Klinische Studien zur möglichen Beeinflussung des Krebsrisikos durch P2Y₁₂-Inhibition.

Für Krebsrisiko	Design	Gegen Krebsrisiko	Design
TRITON-TIMI-38 [1]	2007; RCT; Pras	FDA-ANALYSIS [8]	2014; MA; Clop
DAPT [4]	2014; RCT; Clop & Pras	Hicks, et al. [10]	2015; Register; Clop
PEGASUS-TIMI [5]	2015; RCT; Tica	Leader, et al. [9]	2017; Kohorte; Clop
Serebruany, et al. [6]	2017; Register; Clop	Kotronias, et al. [2]	2017; MA; Clop & Pras
		Elmariah, et al. [7]	2018; MA; Clop & Pras
		TRILOGY-ACS [11]*	2016; RCT; Pras
		PLATO [12]	2009; RCT; Tica
		CHARISMA [13]	2006; RCT; Clop
		CAPRIE [14]	1996; RCT; Clop

Abkürzungen: RCT = randomisiert klinische Studie; MA = Meta-Analyse; Clop = Clopidogrel; Tica = Ticagrelor; Pras = Prasugrel.

*Post-hoc-Analyse von Roe et al. aus dem Trilogy-Patientenkollektiv.

Eine potentielle Ursache für diese Assoziation könnte in den signifikant erhöhten Blutungsraten unter einer verlängerten DAPT liegen. Das Auftreten gastrointestinaler oder urogenitaler Blutungen kann zu einer erhöhten Detektionsrate maligner Tumore in diesen Bereichen führen. Aber auch eine zufällige Assoziation des beobachteten Karzinomrisikos unter P2Y₁₂-Inhibitor-Therapie ist denkbar. Die klinischen Studien waren jedenfalls nicht für eine derartige Aussage gewertet und die Ergebnisse sind daher kritisch zu hinterfragen.

■ Klinische Studien mit P2Y₁₂-Inhibitoren ohne erhöhtes Krebsrisiko

Die Meta-Analyse von Elmariah et al. untersuchte ein potentielles Krebsrisiko unter verlängerter DAPT mit Clopidogrel+ASA verglichen mit einer regulären DAPT-Dauer oder mit ASA-Monotherapie. Die Daten wurden aus sechs kardiovaskulären Studien mit insgesamt mehr als 48.000 Patienten erhoben. Sowohl die krebsassoziierte Mortalität als auch die Inzidenz neuer Tumorerkrankungen verhielten sich unter verlängerter DAPT mit Clopidogrel+ASA neutral gegenüber den Vergleichsgruppen (vs. normale DAPT: 0,93 % vs. 0,99 %, $p = 0,59$; vs. ASA-Monotherapie: 2,97 % vs. 2,96 %, $p > 0,99$) [7].

Nach Durchführung von zwei Meta-Analysen zur krebsassoziierten Mortalität und -Inzidenz wurde eine sichere Anwendung von Clopidogrel seitens der FDA bis auf weiteres festgelegt [8]. Auch die Meta-Analyse von Kotronias et al. deutet auf eine sichere Anwendung von Clopidogrel und Prasugrel hinsichtlich eines erhöhten Krebsrisikos hin [2].

Neben den genannten Meta-Analysen wurden auch einige Kohorten- und Registerstudien durchgeführt. So zeigte sich in der israelischen Kohortenstudie von Leader et al. sogar eine Reduktion der krebsassoziierten Mortalität unter DAPT mit Clopidogrel+ASA verglichen mit ASA-Monotherapie oder keiner Plättchenhemmung [9]. Auch die von Hicks et al. durchgeführte Registerstudie zu Brust-, Prostata- und kolorektalen Karzinomen fand keine Evidenz in Richtung eines erhöhten Karzinomrisikos unter P2Y₁₂-Inhibition mit Clopidogrel [10].

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse der klinischen Studien zusammen.

■ P2Y₁₂-Rezeptor und Thrombozyten: Was sagt die Grundlagenforschung?

Grundsätzlich ist der P2Y₁₂-Rezeptor ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der nach Bindung von ADP über die Aktivierung diverser Enzymkaskaden die Thrombozyten-Adhäsion und -Aggregation initiiert. Die derzeit klinisch eingesetzten P2Y₁₂-Inhibitoren können anhand ihres Wirkmechanismus und ihrer pharmakodynamischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Unterschieden werden die Gruppe der direkt wirkenden, reversiblen P2Y₁₂-Inhibitoren, die Thienopyridine Ticagrelor und Cangrelor, sowie die indirekt wirkenden, irreversiblen P2Y₁₂-Inhibitoren Clopidogrel und Prasugrel. Die CYP-abhängige hepatische Umwandlung von Clopidogrel in seinen aktiven Metaboliten ist mit einer signifikanten Intervariabilität verbunden, die mit einer klinisch relevanten Rate

an „non-responder“ assoziiert ist. Bei Prasugrel ist dieses Phänomen deutlich seltener anzutreffen [15, 16]. Charakteristika der einzelnen P2Y₁₂-Inhibitoren sind in Tabelle 2 angeführt.

Patienten, die an einer malignen Erkrankung leiden, haben ein bis zu 4-fach erhöhtes Thromboserisiko, was eine erhöhte Plättchenaktivität nahelegt. In Studien an Mäusen konnte gezeigt werden, dass im Blut zirkulierende Krebszellen die Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten induzieren. Weiters sind Krebszellen in der Lage, Thrombozyten

Tabelle 2: Übersicht der klinisch relevanten oral verabreichten P2Y₁₂-Inhibitoren. Mod. nach [17, 18]

Eigenschaften	Clopidogrel	Ticagrelor	Prasugrel
P2Y ₁₂ -R-Bindung	Irreversibel	Reversibel	Irreversibel
Metabolisierung	Prodrug	Aktiver Metabolit	Prodrug
Halbwertszeit	7–8 h	6–12 h	7–8 h
Wirkeintritt	2–6 h	30 min	30 min
Dosierung	75 mg 1x tgl. 300–600 mg (loading)	90 mg 2x tgl. 180 mg (loading)	10 mg 1x tgl. 60 mg (loading)
Absetzen prä-OP	≥ 5 Tage	≥ 3 Tage	≥ 7 Tage

Abkürzungen: R = Rezeptor; OP = Operation; h = Stunde; tgl. = täglich.

zu binden, was wie eine Schutzhülle wirkt. Dies vermindert die Erkennung von Krebszellen durch das Immunsystem, bietet Schutz gegenüber intravasalen Scherkräften und fördert so den Prozess der Metastasierung. Im Gegensatz zur Diskussion der vergangenen Jahre, dass P2Y₁₂-Inhibitoren mit einer Zunahme von soliden Tumoren vergesellschaftet sein könnten, sind die zur Zeit verfügbaren Daten aus der Grundlagenforschung kontroversiell und so wird der P2Y₁₂-Rezeptor in einigen Studien sogar als mögliches therapeutisches Ziel in der Krebstherapie gehandelt [19, 20].

■ Zusammenfassung

P2Y₁₂-Inhibitoren dürfen bei entsprechender Indikation dem Patienten aufgrund eines theoretischen Krebsrisikos nicht vorenthalten werden, sind ein wichtiger Bestandteil in der Sekundärprophylaxe ischämisch-thrombotischer Ereignisse und mit einer niedrigeren kardiovaskulären Ereignis- und Mortalitätsrate assoziiert. Das potentielle Krebsrisiko unter P2Y₁₂-Inhibitoren basiert auf den Ergebnissen einzelner randomisierter klinischer Studien, die auch nicht entsprechend statistisch abgesichert waren. Zahlreiche klinische Folgestudien und Meta-Analysen mit großen Patientenzahlen haben eine sichere Anwendung von P2Y₁₂-Inhibitoren in Bezug auf ein potentiell bestehendes Krebsrisiko gezeigt. Die Resultate

dieser Studien sind jedoch kritisch zu betrachten, da sie auf klinischen Studien basieren, denen ein insuffizientes Follow-up in Bezug auf krebsassoziierte Events zugrunde liegt. Die Daten der Grundlagenforschung sind kontroversiell und zeigen sogar einen eher protektiven Effekt von P2Y₁₂-Inhibitoren.

Solange also keine statistisch abgesicherten, randomisierten Studien ein erhöhtes Krebsrisiko unter P2Y₁₂-Inhibition nachweisen, was theoretisch nur bei einer sehr protrahierten Therapie entstehen könnte und äußerst unwahrscheinlich ist, sollte unter Abwägen des ischämischen und hämorrhagischen Risikos des einzelnen Patienten weiterhin eine leitliniengetreue, individuelle antithrombotische Sekundärprävention durchgeführt werden.

■ Interessenkonflikt

C. C. Kaufmann: keiner

A. R. Lyon: grants and personal fees from Pfizer, personal fees from Servier, Novartis, Roche, Takeda, Boehringer Ingelheim, Amgen, Clinigen Group, Ferring Pharmaceuticals, Eli Lilly, Bristol Myers Squibb, personal fees from Eisai Ltd, outside the submitted work.

J. Wojta: keiner

K. Huber: keiner

Literatur:

1. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
2. Kotronias RA, Kwok CS, Wong CW, Kinnaird T, Zaman A, Mamas MA. Cancer Event Rate and Mortality with Thienopyridines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf* 2017; 40: 229–40.
3. Prasugrel and Cancer (Dr. Marciniak). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/206143Orig1s000MedR.pdf (zuletzt gesehen: 31.01.2019)
4. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shemp P, Cutlip DE, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371: 2155–66.
5. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; 372: 1791–800.
6. Serebruany VL, Kim MH, Cabrera-Fuentes HA, Lee K, Cho YR, et al. Mortality and cancer after 12 versus 30 months dual antiplatelet therapy. The Korean Outcomes Registry Evaluating Antithrombotics (KOREA). *Thromb Haemost* 2017; 117: 934–9.
7. Elmairah S, Doros G, Benavente OR, Bhatt DL, Connolly SJ, et al. Impact of Clopidogrel Therapy on Mortality and Cancer in Patients With Cardiovascular and Cerebrovascular Disease: A Patient-Level Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11: e005795.
8. FDA Drug Safety Communication: FDA review finds long-term treatment with blood-thinning medicine Plavix (clopidogrel) does not change risk of death. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm471286.htm> (zuletzt gesehen: 31.01.2019)
9. Leader A, Zelikson-Saporta R, Pereg D, Spectre G, Rozovski U, et al. The Effect of Combined Aspirin and Clopidogrel Treatment on Cancer Incidence. *Am J Med* 2017; 130: 826–32.
10. Hicks BM, Murray LJ, Hughes C, Cardwell CR. Clopidogrel use and cancer-specific mortality: a population-based cohort study of colorectal, breast and prostate cancer patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 830–40.
11. Roe MT, Cyr DD, Eckart D, Schulte PJ, Morse MA, et al. Ascertainment, classification, and impact of neoplasm detection during prolonged treatment with dual antiplatelet therapy with prasugrel vs. clopidogrel following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2016; 37: 412–22.
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
13. Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, Berger PB, Black HR, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
15. Qureshi Z, Hobson AR. Clopidogrel „resistance“: where are we now? *Cardiovasc Ther* 2013; 31: 3–11.
16. Mallouk N, Labrèyre C, Reny JL, Chapelle C, Piot M, et al. Prevalence of poor biological response to clopidogrel: a systematic review. *Thromb Haemost* 2012; 107: 494–506.
17. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–60.
18. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
19. Wang S, Li Z, Xu R. Human Cancer and Platelet Interaction, a Potential Therapeutic Target. *Int J Mol Sci* 2018; 19: pii: E1246.
20. Wojtukiewicz MZ, Hempel D, Sierko E, Tucker SC, Honn KV. Antiplatelet agents for cancer treatment: a real perspective or just an echo from the past? *Cancer Metastasis Rev* 2017; 36: 305–29.

Fachkurinformation zum Inserat auf Seite 58

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.**

AROSUVA®

rosuvastatin

5 10
mg
20 40



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

Hypernephrom als Differenzialdiagnose eines rechtsatrialen Myxoms



W. Weihs, M. Genger

Aus dem Echolabor des LKH Graz II, Standort West

Anamnese

Ein 81-jähriger Patient wird mit Schwindelsymptomatik, hypotensiver Kreislauflage (RR 80/60 mmHg) und Tachykardie bei bekannter Vorhofflimmerarrhythmie (HF 120–130/min) in einem peripheren Krankenhaus aufgenommen. Er wird noch am selben Tag mit der Verdachtsdiagnose eines großen rechtsatrialen Vorhofmyxoms zur weiteren Abklärung bzw. Therapie an unsere Abteilung für Kardiologie transferiert. Es bestehen zahlreiche Begleiterkrankungen, insbesondere eine chronische Niereninsuffizienz mit zuletzt deutlicher Verschlechterung (Stadium V, GFR 12 ml/min). Die medikamentöse Vorbehandlung besteht aus Simvastatin, Urosin, Allopurinol (pausiert) und Pregabalin. Zusätzlich werden eine Eradikationstherapie bei Helicobacter-positiver Gastritis mit Amocillin, Levofloxacin und Pantoprazol, eine forcierte Diurese mittels Furosemid intravenös sowie eine antithrombotische Therapie mit Enoxaparin eingeleitet.

Klinisch-physikalisch befindet sich der Patient in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand. Auskultatorisch zeigt sich eine arrhythmische tachykarde Herzaktion (HF ca. 125/min). Der Blutdruck beträgt nunmehr 127/75 mmHg. Die Herztöne werden unter dieser tachykarden Herzfrequenz als normal beschrieben. Die Lungen weisen beidseits ein Vesikuläratmen auf. Es liegen ausgeprägte periphere Ödeme mit Stauungsdermatose und Ulzerationen vor. Die Bauchdecken sind weich, ohne Druckschmerz oder Abwehrspannung.

Im EKG zeigen sich ein VH-Flimmern mit einer Herzfrequenz von 135/min, ein Linkstyp, eine träge R-Progression über den Brustwandableitungen und unspezifische Erregungsrückbildungsstörungen.

Echokardiographie

In der transthorakalen Echokardiographie findet sich auf den ersten Blick die Verdachtsdiagnose eines rechtsatrialen Myxoms bestätigt. Im parasternalen rechtsventrikulären Einflusstraktschnitt kommt eine große Raumforderung im rechten Vorhof zur Darstellung, welche in der Diastole in den rechten Ventrikel prolabiert (Abb. 1, 2). In den weiteren Schnitten von apikal (Abb. 3) und subkostal (Abb. 4) ist die Raumforderung ebenfalls eindeutig zu erkennen. Bis zu diesem Augenblick kann von der ursprünglichen Verdachtsdiagnose eines Myxoms ausgegangen werden. Erst bei der Einstellung der Vena cava inferior zeigt sich, dass diese von der Raumforderung ausgekleidet wird (Abb. 5). Der Ursprung des Tumors dürfte somit nicht der rechte Vorhof, sondern extrakardial liegen, beispielsweise in Form eines Nierentumors.

Verlauf

Im Rahmen der weiteren Abklärung mittels Sonographie (Abb. 6) und Computertomographie (Abb. 7) wird die Diagnose eines ausgedehnten malignen Tumors der linken Niere mit Tumorzapfen in die Vena cava inferior, den rechten Vorhof und in das Nierenbecken mit multiplen pathologisch vergrößerten Lymphknoten retroperitoneal und einer Nebennierenmetastase rechts gestellt. Der Patient lehnt nach eingehender Aufklärung eine operative und etwaige Chemotherapie ab und wird mit dem Ziel einer bestmöglichen Symptomkontrolle entlassen.

Kommentar

Myxome können durchaus auch im rechten Vorhof angetroffen werden. Typischerweise ist der Ansatz am Vorhofseptum und

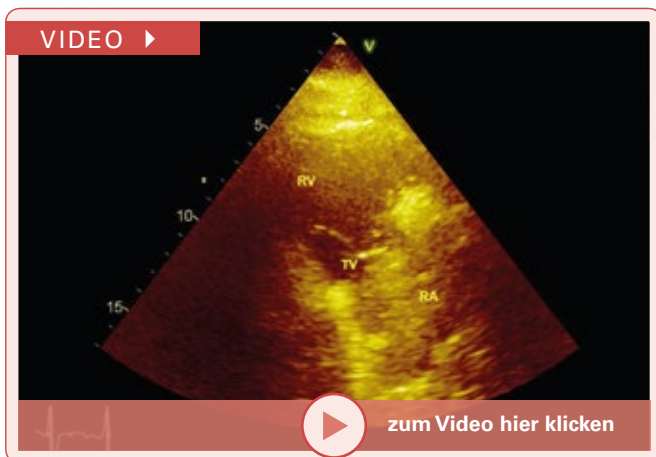


Abbildung 1: Parasternaler rechtsventrikulärer Einflusstraktschnitt (Systole). Raumforderung im rechten Vorhof.
RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, TV = Trikuspidalklappe

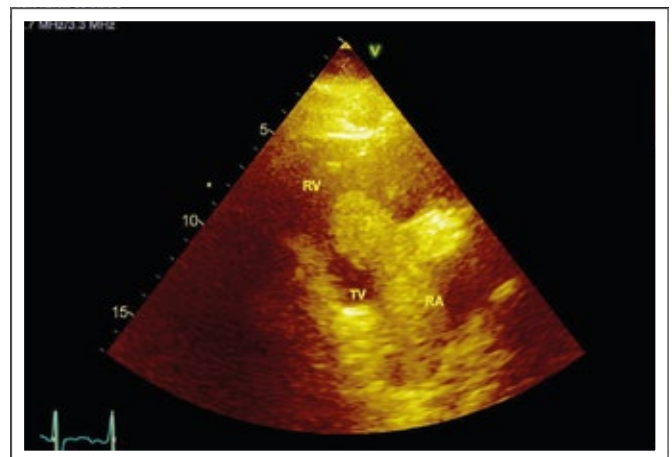


Abbildung 2: Parasternaler rechtsventrikulärer Einflusstraktschnitt (Diastole). Raumforderung vom rechten Vorhof in den rechten Ventrikel prolabierend.
RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, TV = Trikuspidalklappe



Abbildung 3: Apikaler Vierkammerblick (modifiziert). Raumforderung im rechten Vorhof, die während der Diastole in den rechten Ventrikel prolapiert.
RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel



Abbildung 4: Subkostaler Vierkammerblick. Raumforderung im rechten Vorhof, die während der Diastole in den rechten Ventrikel prolapiert.
RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel

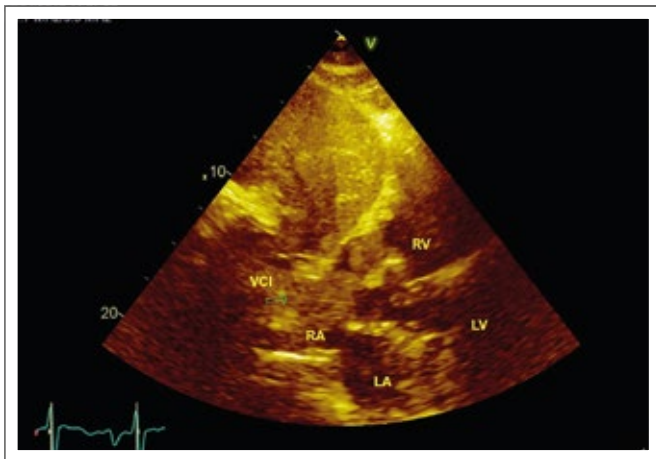


Abbildung 5: Vena cava inferior von subkostal. Die Vena cava inferior ist durch eine Raumforderung ausgekleidet.
VCI = Vena cava inferior, RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel



Abbildung 6: Sonographie der linken Niere mit ausgedehnter Raumforderung

meistens gestielt. In jedem Fall sollte die Untersuchung auch von subkostal erfolgen, um die Vena cava inferior sorgfältig darzustellen. Wie im vorliegenden Fall kann damit ein extrakardialer Tumor, der über die Vena cava inferior in den rechten Vorhof einwächst, als Differenzialdiagnose eines rechtsatrialen Myxoms erkannt werden. Bei den extrakardialen Tumoren, die ein rechtsatriales Myxom imitieren können, handelt es sich häufig um ein Hypernephrom.

Korrespondenzadresse:

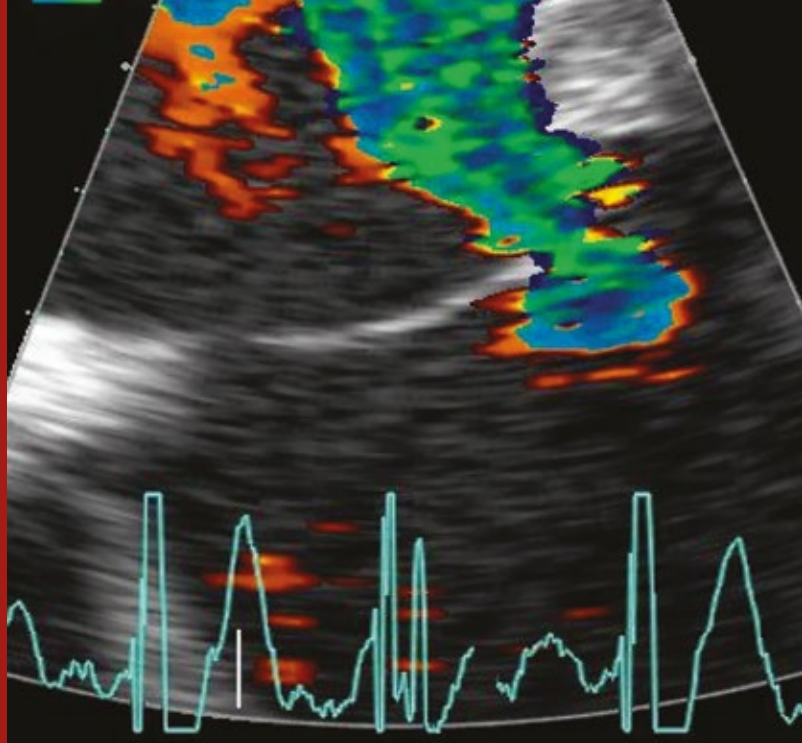
DeptL Dr. Wolfgang Weihs
Abteilung für Innere Medizin/Department für Kardiologie
und Intensivmedizin – LKH Graz II, Standort West
A-8020 Graz, Göstinger Straße 22
E-Mail: wolfgang.weihs@kages.at



Abbildung 7: CT-Abdomen. Große Raumforderung der Niere, in erster Linie einem malignen Prozess entsprechend.

Die entsprechenden Filme finden Sie unter
www.kup.at/A14372 oder mittels Eingabe von A14372
in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist der Adobe Flash Player erforderlich)

Herzultraschall – Update praxisnahe 2019



Eine Seminarreihe
des Echokardiografielabors der
Abteilung für Innere Medizin I
des Universitätsklinikums Krems

Anmeldung

Frau Jutta Schönbauer
Mitterweg 10
3500 Krems
E-Mail: jutta.schoenbauer@aon.at

Update-Seminar: „Der akut Kranke“

Veranstaltungsort

Landhotel Straßerhof der Familie Eisenbock
Marktplatz 30
A-3491 Straß im Straßertale

Termin

Freitag, 14. Juni 2019, 14.00 Uhr
bis Samstag, 15. Juni 2019, 16.30 Uhr

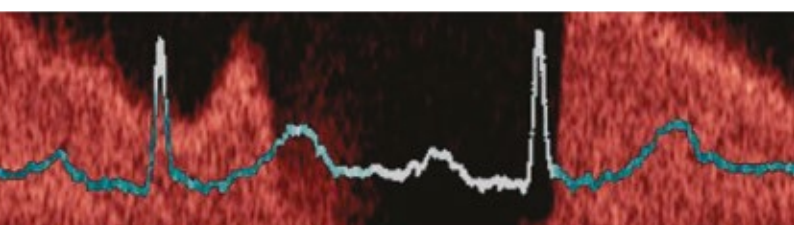
Update-Seminar: „Echokardiografische Messungen: Welche, wie, wann, warum und warum nicht?“

Veranstaltungsort

Landhotel Straßerhof der Familie Eisenbock
Marktplatz 30
A-3491 Straß im Straßertale

Termin

Freitag, 11. Oktober 2019 14.00 Uhr
bis Samstag, 12. Oktober 2019, 17.00 Uhr



Weitere Informationen finden Sie auf
www.echolaborkrems.at

Überraschungen mit therapeutischen Konsequenzen

S. Harb, W. Weihs

Aus der Abteilung für Kardiologie, LKH Graz II, Standort West

■ Anamnese

Ein 66-jähriger Patient wird mit seit einer Stunde bestehender erstmalig aufgetretener Ruhe-Angina-pectoris mit dem Hub-schrauber an unsere Abteilung geflogen.

Das Notfall-EKG (Abb. 1) wird uns digital übermittelt und zeigt eine signifikante ST-Hebung in I und aVL als Hinweis auf einen akuten Verschluss des Diagonalastes, die Diagnose lautet akuter ST-Hebungsinfarkt, das Herzkatheterlabor wird während des Anfluges vorbereitet und der Patient direkt zur Akut-PCI auf den Kathetertisch gebracht.

Nitrospray und analgetische Therapie mit einem Morphin durch den Notarzt haben die Brustschmerzen des Patienten deutlich gelindert, er spürt jedoch noch ein anhaltendes thorakales Druckgefühl.

Als Risikofaktor ist eine nicht behandelte arterielle Hypertonie zu erheben, bei der Aufnahme ist der 120 kg schwere Patient kaltschweißig und blass mit einem Blutdruck von 140/90 mmHg. Eine Bolusdosis von 180 mg Ticagrelor *per os* und 250 mg Acetylsalicylsäure i.v. wurden bereits während des Fluges vom Notarzt verabreicht.

Die fokussierte Echokardiographie mit dem Handheld-Ultraschallgerät ist aufgrund der Adipositas des Patienten in Rückenlage auf dem Herzkathetertisch nur eingeschränkt möglich, zeigt jedoch eine gering reduzierte Linksventrikelfunktion bei

anterolateraler Hypokinesie, eine normale Funktion der Herzklappen und keinen Hinweis auf einen Perikarderguss.

Unter Lokalanästhesie wird die distale Radialarterie rechts punktiert und über einen schleusenlosen 6F-Herzkatheter angiographisch eine mittelgradige Bifurkationsstenose von LAD und Diagonalast, eine hochgradige LAD-Stenose im darauffolgenden mittleren Segment mit nur geringer Flussbeeinträchtigung und ein proximaler Verschluss des auffallend groß-kalibrierten Diagonalastes diagnostiziert (Abb. 2).

Als Hinweis auf Thromben zeigen sich unscharfe Gefäßkonturen und Aufhellungen. Der Diagonalastverschluss kann leicht mit einem weichen Koronardraht passiert werden, nach Dilatation und Implantation eines medikamentenbeschichteten Onyx 2,75/12-mm-Stents mit 18 bar ist ein TIMI-3-Fluss nachweisbar und der Patient beschwerdefrei.

Eine Evaluation der mittelgradigen LAD/Diagonalast-Bifurkationsstenose mittels Optischer Kohärenztomographie (OCT) als Basis für eine etwas komplexere Intervention mit zwei weiteren Stents wird in Erwägung gezogen. Da der Patient jedoch trotz der noch bestehenden hochgradigen Stenose der LAD völlig stabil erscheint und das angiographische Ergebnis im eröffneten Diagonalast gut ist, wird im Team beschlossen, den vollständigen Abbau der Thromben unter antithrombotischer Therapie mit niedermolekularen Heparinen abzuwarten, um das Risiko der Intervention an der Bifurkation zu minimieren.

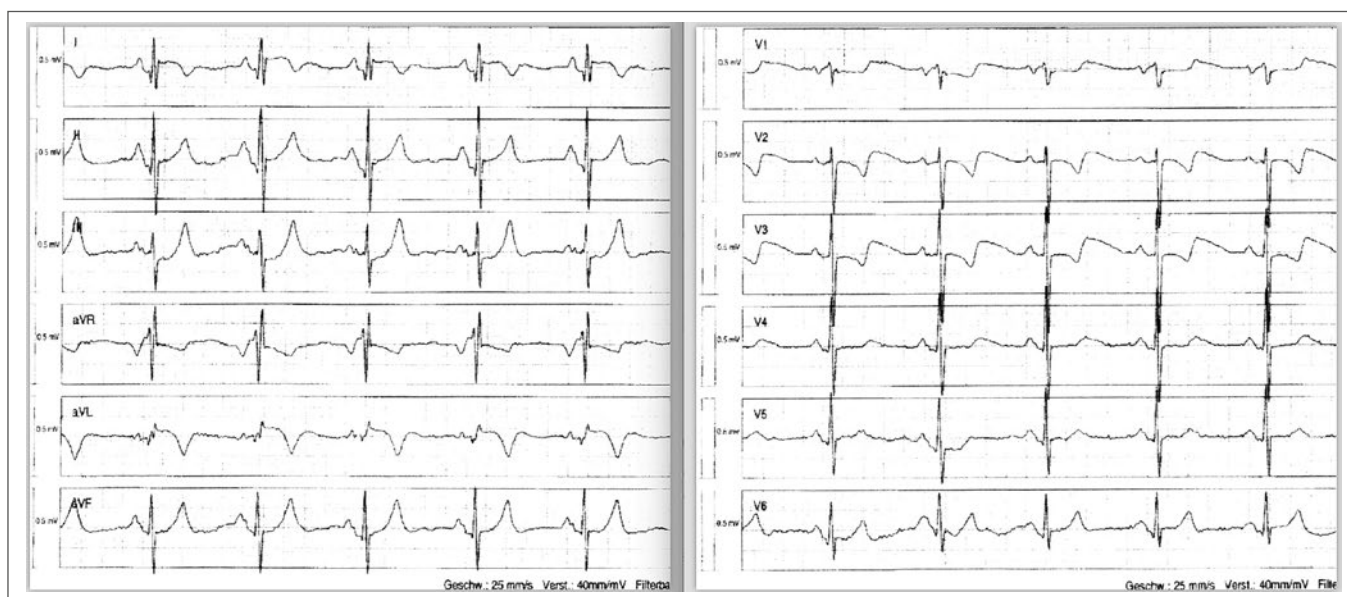


Abbildung 1: Notfall-EKG. SR 75/min, ST-Hebung in I und aVL mit präterminaler T-Negativierung, Spiegelbilder V₁-V₃.



Abbildung 2: Links: Verschluss eines mächtigen Diagonalastes, hochgradige LAD-Stenose. Rechts: Nach Eröffnung und Stenting des Diagonalastverschlusses erscheint das Ostium des Diagonalastes hochgradig stenosierte. Die hochgradige LAD-Stenose wurde bei der Akut-PCI nicht dilatiert.

■ OCT-gesteuerte Zweitintervention

Drei Tage später sind CK und CKMB wieder im Normbereich.

Die LAD-Stenose wird dilatiert und nach Messung der Gefäßweite und Stenosenlänge mittels OCT der exakt passende 2,75/22 mm DE-Stent implantiert.

Überraschenderweise zeigt die OCT, dass die Querschnittsflächen an der Bifurkation ausreichend groß sind, damit kann auf die geplante komplexe Bifurkations-PCI verzichtet werden. Aufgrund des ovalen Gefäßquerschnittes und winkelbedingter Überlagerungseffekte war der Grad der Bifurkationsstenose angiographisch deutlich überschätzt worden.

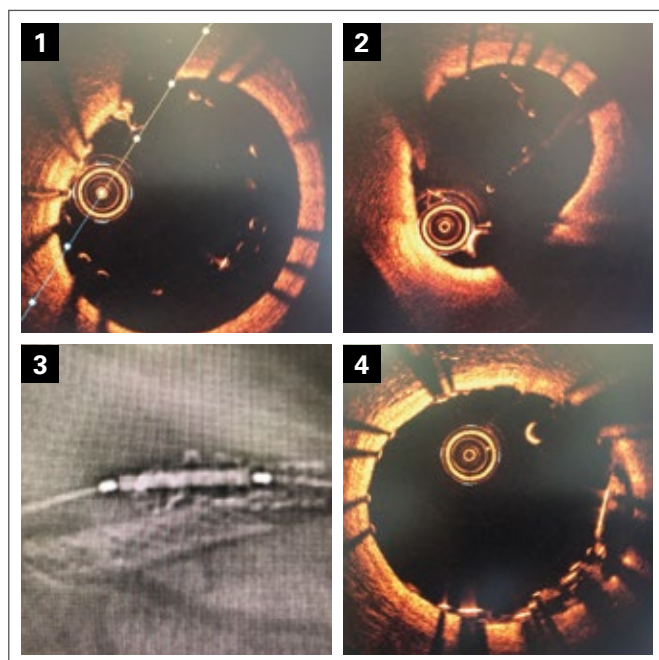


Abbildung 3: (1): Unterdimensionierter proximaler Stentanteil, (2): OCT-Sonde zwischen Stent und Gefäßwand, (3): Stentboost-Aufnahme unmittelbar vor Entfaltung des korrigierenden Stents, (4): fest an die Wand gepresste Anteile des proximalen Stentanteils zwischen 3 und 6 Uhr

Die OCT-Kontrolle des akut implantierten Stents im Diagonalast zeigt eine deutliche Unterdimensionierung im proximalen Teil. In der Angiographie hatte sich kein Hinweis auf eine so ausgeprägte Malapposition gezeigt (Abb. 3).

Eine Nachdilatation mit einem 3,5/6 mm mit 14 bar wird durchgeführt. Jetzt zeigt sich, dass der Stent nicht zentral passiert worden war, sondern dass der Koronardraht außerhalb des proximalen Stentanteils gelegen und erst im zweiten Teil des Stents durch die Struts in das Stentlumen gelangt war. In der Folge wurde der proximale Teil des Stents durch die Nachdilatation zerstört.

Der Schaden am Stent ist sowohl in der Stentboost-Aufnahme als auch in der OCT deutlich erkennbar. Die frei in das Lumen ragenden Stentstruts stören den Blutfluss und sind potentiell thrombogen, daher werden sie mit einem 3,5/8 mm Onyx-Stent an die Gefäßwand gepresst.

■ Diskussion

Wie der Fall zeigt, ist die rein angiographische Beurteilung von Gefäßgröße, Stenosegrad und PCI-Ergebnis ungenau.

Die wesentlich exaktere Beurteilung mittels OCT kann die Indikation zur PCI entkräften und dem Patienten eine komplexe Bifurkations-PCI ersparen. Durch die korrekte Stentgrößenwahl können Malapposition und eine dadurch bedingte Stentthrombose vermieden werden.

Aufgrund der erforderlichen kräftigen Injektion des Kontrastmittels könnte als Komplikation der OCT eine hydraulische Dissektion auftreten. Bei häufiger Wiederholung könnte sich eine beträchtliche Menge von Kontrastmittel summieren und die Nierenfunktion beeinträchtigen.

Die gleichzeitige Aufnahme von Angiographie und OCT ermöglicht Kontrastmitteleinsparung und exaktere Evaluation der Bilder (Abb. 4).

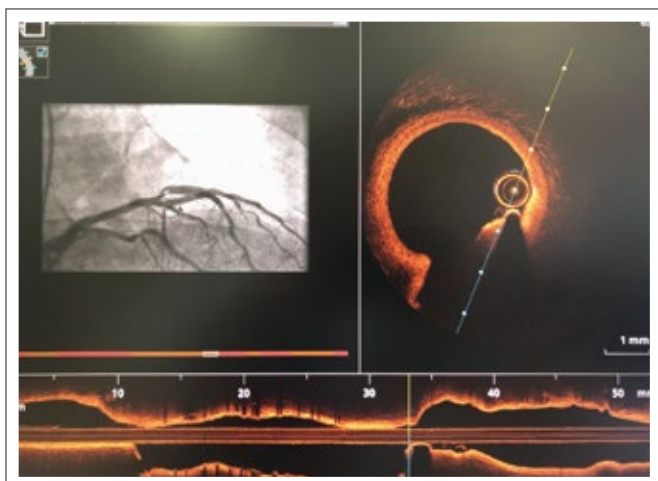


Abbildung 4: Ergebnis dieser PCI, Dokumentation mittels Ko-Registration von Angiographie und OCT, ausreichende Querschnittsfläche der vermeintlichen Bifurkationsstenose.

Zusammenfassend hat der Einsatz der OCT diesem Patienten die maßgeschneiderte Implantation eines LAD-Stents ermöglicht, ihm eine komplexe Bifurkations-PCI erspart und nebenbei noch eine potentiell thrombogene Stentmalapposition aufgedeckt, die OCT-kontrolliert behoben werden konnte.

Weiterführende Literatur:

Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, Johnson TW, Holm NR, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: Guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European association of percutaneous cardiovascular interventions. EuroIntervention 2018; 14: 656–77.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Stefan Harb
LKH Graz II, Standort West
A-8020 Graz, Göstingerstraße 22
E-Mail: trainyourheart@chello.at

WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT

ICH WILL BEIDES
FÜR MEINE PATIENTEN
UND MICH



Wählen Sie beides: Wirksamkeit und Sicherheit mit ELIQUIS®

Zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern¹

- **Wirksamkeit:** Signifikante Reduktion von Schlaganfällen/systemischen Embolien vs. einem VKA^{*2#}
- **Sicherheit:** Signifikante Reduktion von schweren Blutungen vs. einem VKA^{*2#}

VKA = Vitamin-K-Antagonist

Elquis® (Apixaban):

* Warfarin

Primärer Endpunkt in ARISTOTLE war Schlaganfall oder systemische Embolie (Apixaban 1,27%/Jahr vs. Warfarin 1,60%/Jahr; HR 0,79; 95%-KI [0,66 – 0,95]; p=0,01 für Überlegenheit); Der primäre Sicherheitsendpunkt war das Auftreten einer schweren Blutung (Apixaban 2,13%/Jahr vs. Warfarin 3,09%/Jahr; HR 0,69; 95%-KI [0,60 – 0,80]; p<0,001).

Literaturangaben:

1. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version.
 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–9
- PP-ELI-AUT-0303/04.2018, 432AT18PR00751-01, 02/2018
www.eliquis.at Fachkurzinformation siehe Seite 81

Elquis®
Apixaban

Hochgradiger AV-Block

R. Zechner, F. Glaser

Aus der Klinischen Abteilung für Innere Medizin I, Universitätsklinikums Krems an der Donau

Vorgeschichte

Eine 85-jährige Patientin wurde initial an der unfallchirurgischen Abteilung aufgrund einer subkapitalen Humerusfraktur, Schambeinastfraktur und Contusio capitis stationär aufgenommen, nachdem sie beim niedergelassenen Radiologen kollabiert war.

Eine koronare 2-Gefäßerkrankung mit PCI und Implantation jeweils eines Drug-eluting Stents am RCA-Ostium sowie an der proximalen LAD im Jänner 2017 war bekannt. Weiters erfolgte im Jänner 2018 bei Instent-Re-Stenose eine PCI mit Drug-eluting Ballon im Bereich der ostialen RCA.

Im März 2018 wurde bei wirksamer und symptomatischer Aortenklappenstenose komplikationslos eine TAVI (Edwards Sapien 3–26 mm, Bioklappe) durchgeführt.

Echokardiographisch zeigte sich postinterventionell ein gutes funktionelles Resultat mit einer $V_{\max}$ von 1,64 m/sec. und einem p mean von 7 mmHg über der TAVI. Eine Aorteninsuffizienz oder ein paravalvuläres Leak waren nicht vorhanden. Die Linksventrikelfunktion war gut und es wurden die bereits bekannte leichte Mitralsuffizienz, eine nicht wirksame Trikuspidalsuffizienz, sowie eine mäßige pulmonale Hypertonie bei diastolischer Funktionsstörung II° beschrieben. Die Therapie umfasste außer Concor 2,5 mg keine rhythmuswirkende Medikation.

Im EKG zeigten sich nach TAVI ein neu aufgetretener Linksschenkelblock (QRS 128 ms), sowie eine Verlängerung der bereits zuvor grenzwertigen PQ-Zeit von 200 auf 240 msec bei unveränderter Medikation (Abb. 1, Abb. 2).

Am 5. Tag nach Aufnahme an der Unfallchirurgie wurde aufgrund einer morgendlichen kardialen Symptomatik ein EKG geschrieben, die Herzenzyme abgenommen, sowie ein kardiologisches Konsil telefonisch angefordert.

Die Medikation umfasste außer Concor 2,5 mg keine rhythmuswirksame Medikation.

Labor

Im Labor zeigte sich die CK seriell im Normbereich, das hochsensitive Troponin war initial mit 23 pg/ml minimal erhöht, im Verlauf zeigte sich ein Anstieg auf 101 pg/ml. Das proBNP war mit 9455 ng/ml deutlich erhöht. Die Nierenwerte und Elektrolyte lagen im Normbereich.

EKG und klinischer Verlauf

Im ersten EKG von der Unfallchirurgie zeigten sich ein 2:1-AV-Block mit relativ kurzer PQ-Zeit sowie der bereits bekannte Linksschenkelblock (LSB) mit einer Ventrikelfrequenz von 48/min (Abb. 3).

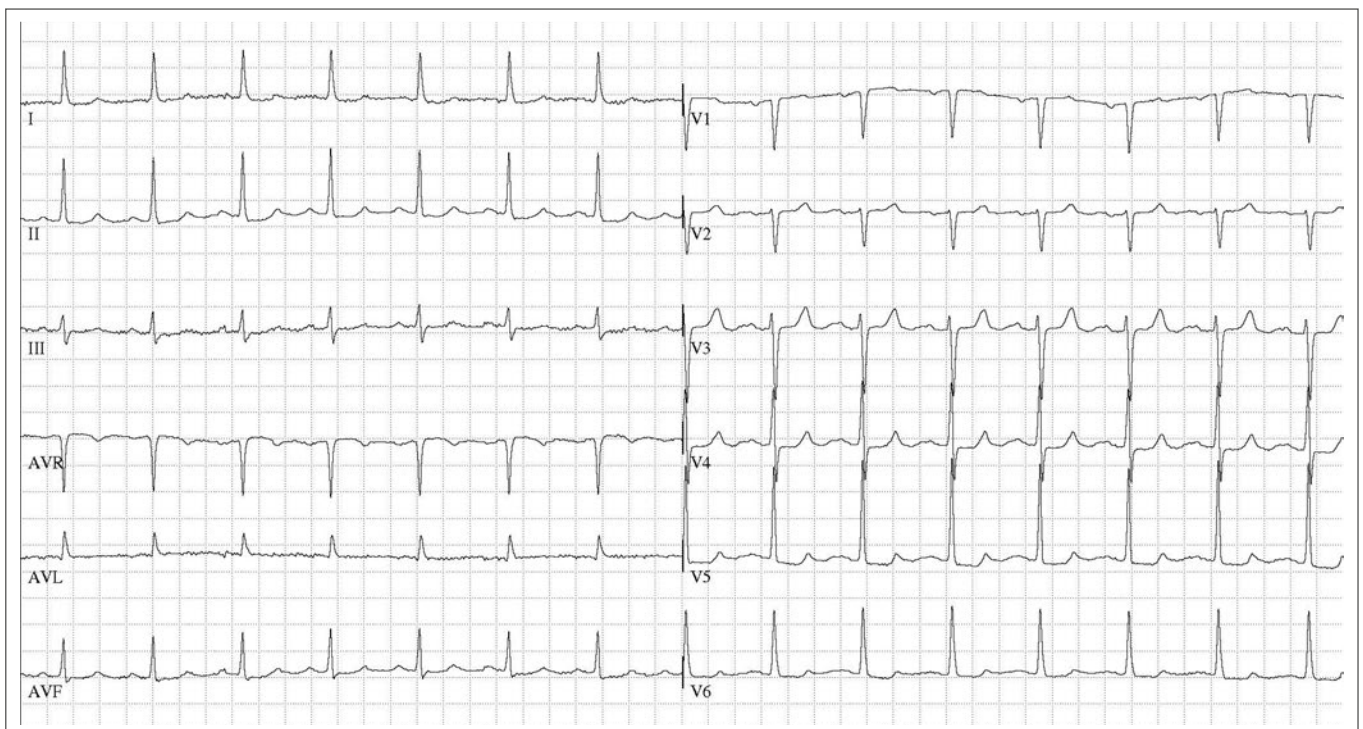


Abbildung 1: EKG vor TAVI-Implantation: SR 89/min, PQ = 200 msec, weitgehend unauffälliger QRS-Komplex, deutlich unspezifisch abnormes ST-T-Segment.

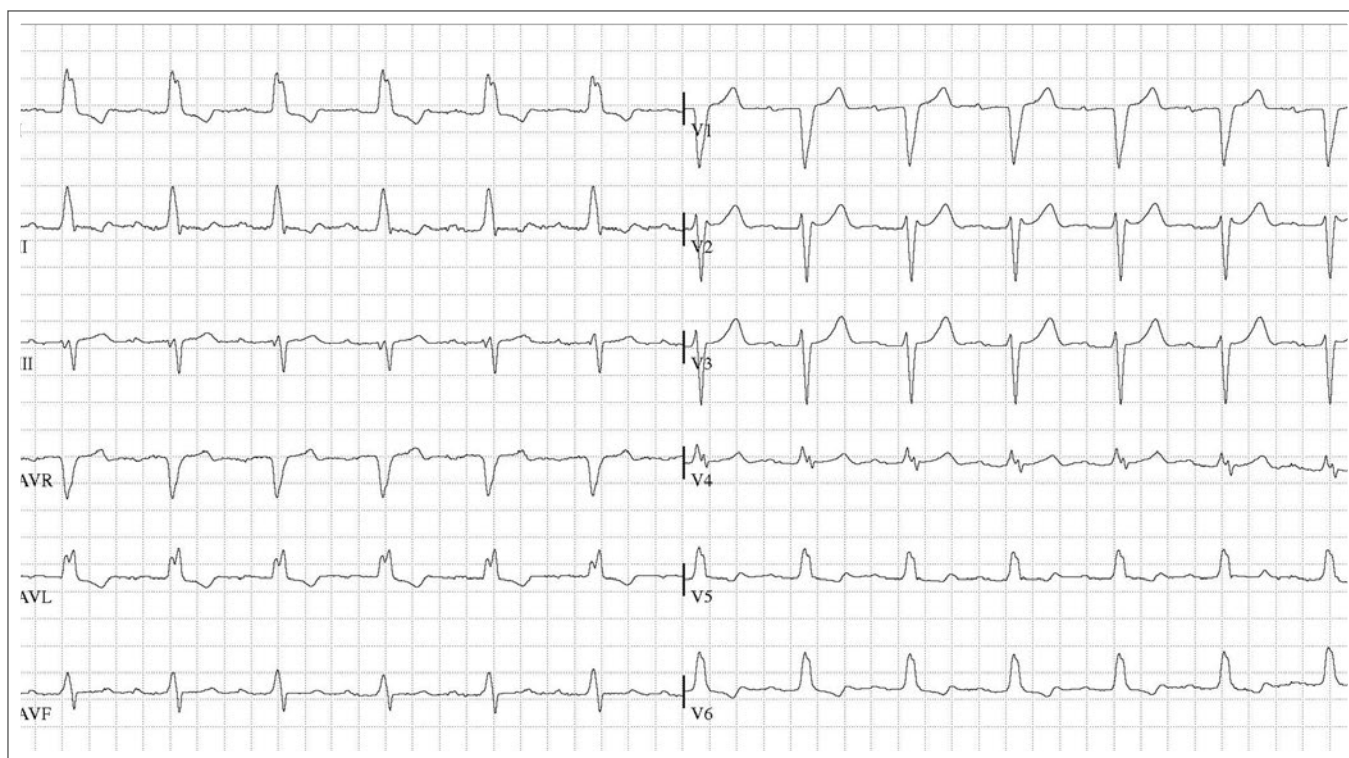


Abbildung 2: EKG nach TAVI-Implantation: SR 77/min, PQ = 240 msec, Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite von 138 msec.

Die Patientin wurde daraufhin an unsere IMCU übernommen und an die Telemetrie angeschlossen. Der bestehende Betablocker wurde pausiert.

Hier zeigten sich nun nach Abklingen der Betablocker-Wirkung ein hochgradiger AV-Block mit einem ventrikulären Escape-Rhythmus mit RSB-Morphologie sowie vereinzelt intrinsisch übergeleiteten Schlägen im Sinne eines hochgradigen AV-Blocks.

Die Patientin erhielt einen passageren Schrittmacher und in weiterer Folge wurde ein 2-Kammer-Schrittmacher implantiert.

■ Diskussion und EKG-Feinanalyse

Je nach verwendetem Klappenmodell und Methode besteht aufgrund der anatomischen Nähe des Aortenrings zum AV-Überleitungssystem bei interventionellem Klappenersatz

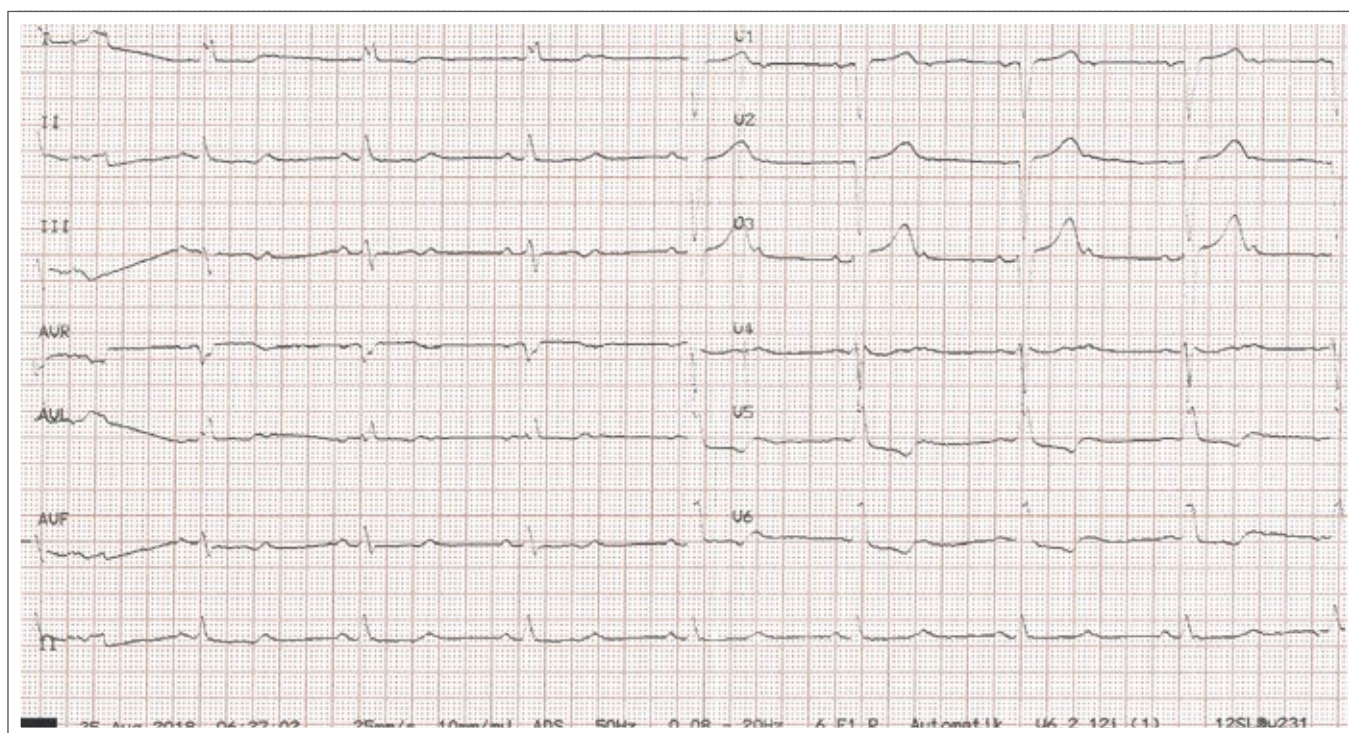


Abbildung 3: SR 96/min, AV-Block 2 mit 2:1-Überleitung, somit 48 QRS/min, Linksschenkelblock, PQ bei AV-Überleitung 170 msec. Geringes ventrikulophasisches PP-Intervall. Diskussion siehe Text.

das Risiko einer Beeinträchtigung der AV-Überleitung sowohl auf AV-Knoten- als auch auf Ebene des proximalen ventrikulären Reizleitungssystems.

Zu Abbildung 2

Das Auftreten eines neuen LSBs nach TAVI belegte bereits eine Schädigung des proximalen ventrikulären Leitungssystems.

Die Zunahme der AV-Zeit um 40 msec kann sowohl im AV-Knoten als auch im ventrikulären Reizleitungssystem zustande kommen: Die elektrophysiologische A-H-Zeit repräsentiert die Leitungszeit im AV-Knoten. Der obere Normwert liegt bei 140 msec, der AV-Knoten kann aber auch eine Leitungszeit von mehreren 100 msec (bis zu ca. 600 msec) aufweisen. Der obere Normwert der infrahissären Leitungszeit (H-V-Zeit) beträgt 55 msec. Die maximale Leitungszeit eines geschädigten ventrikulären Leitungssystems (His-Purkinje-System, kurz HPS) beträgt 100 msec. Intrahissäre Leitungsstörungen (innerhalb des His-Bündels, gekennzeichnet durch einen schmalen Kammerkomplex) sind extrem selten.

Zu Abbildung 3

2:1-AV-Block: Aufgrund der oben diskutierten Pathophysiologie kann bei PR-Intervallen der übergeleiteten P-Wellen von mehr als 300 msec mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit von einer suprahissären (= im AV-Knoten gelegenen) Blockierung ausgegangen werden.

Liegen die PR-Intervalle der übergeleiteten P-Wellen bei ≤ 160 msec, ist eine schwere AV-Knotenerkrankung auszuschließen. So kurze PQ-Intervalle sind daher nahezu beweisend für eine infrahissäre Leitungsstörung. Die Leitungszeit von 170 msec spricht daher eher für eine infrahissäre Lokalisation des AV-Blocks.

Liegt ein 2:1-AV-Block vor, sollte das Augenmerk auf die Entstehung bzw. das Ende der Phase der AV-Blockierung gelegt werden: Entsteht oder endet der Block mit einer Wenckebach-Sequenz (PQ-Zeit vor der blockierten P-Welle länger als nach der blockierten P-Welle), liegt ein suprahissärer Block (Synonyme: Typ I, Wenckebach oder Mobitz I) vor. Ist die Leitungszeit vor und nach der blockierten P-Welle hingegen gleich (innerhalb max. 20 msec), liegt ein infrahissärer (Synonyme: Typ II, Mobitz II) Block vor.

Weitere Faktoren: Bei infrahissärem Block besteht ein Schenkelblock, bifaszikulärer Block oder (selten) zumindest ein Hemiblock, bei suprahissärem Block kann sowohl ein schmaler oder ein QRS mit obigen Leitungsstörungen vorliegen.

Alle Bedingungen, die zu einer Zunahme der Sinusfrequenz führen, erhöhen die Leitungsfähigkeit des AV-Knotens, nicht jedoch die des HPS. Eine Besserung der AV-Blockierung unter Belastung, Katecholaminstimulation, Stress, Atropin etc. spricht daher sehr für eine Leitungsstörung im AV-Knoten, eine Verschlechterung für eine Leitungsstörung im HPS. Atropin bei infrahissärer Leitungsstörung ist daher kontraproduktiv.

Zur Wirkung von Betablockern bei infrahissärer Leitungsstörung ist entsprechend obiger Diskussion anzumerken, dass diese über Verlangsamung der Sinusfrequenz und Verzögerung der Leitung im AV-Knoten grundsätzlich die Rate einer infrahissären Blockierung reduzieren.

Ventrikulophasisches PP-Intervall

Bei 2:1- und höhergradigen AV-Blockierungen findet man sehr oft das Phänomen des ventrikulophasischen PP-Intervalls. Dies bedeutet, dass das PP-Intervall, das einen QRS einschließt, kürzer ist als das folgende. Grund hierfür ist der sehr

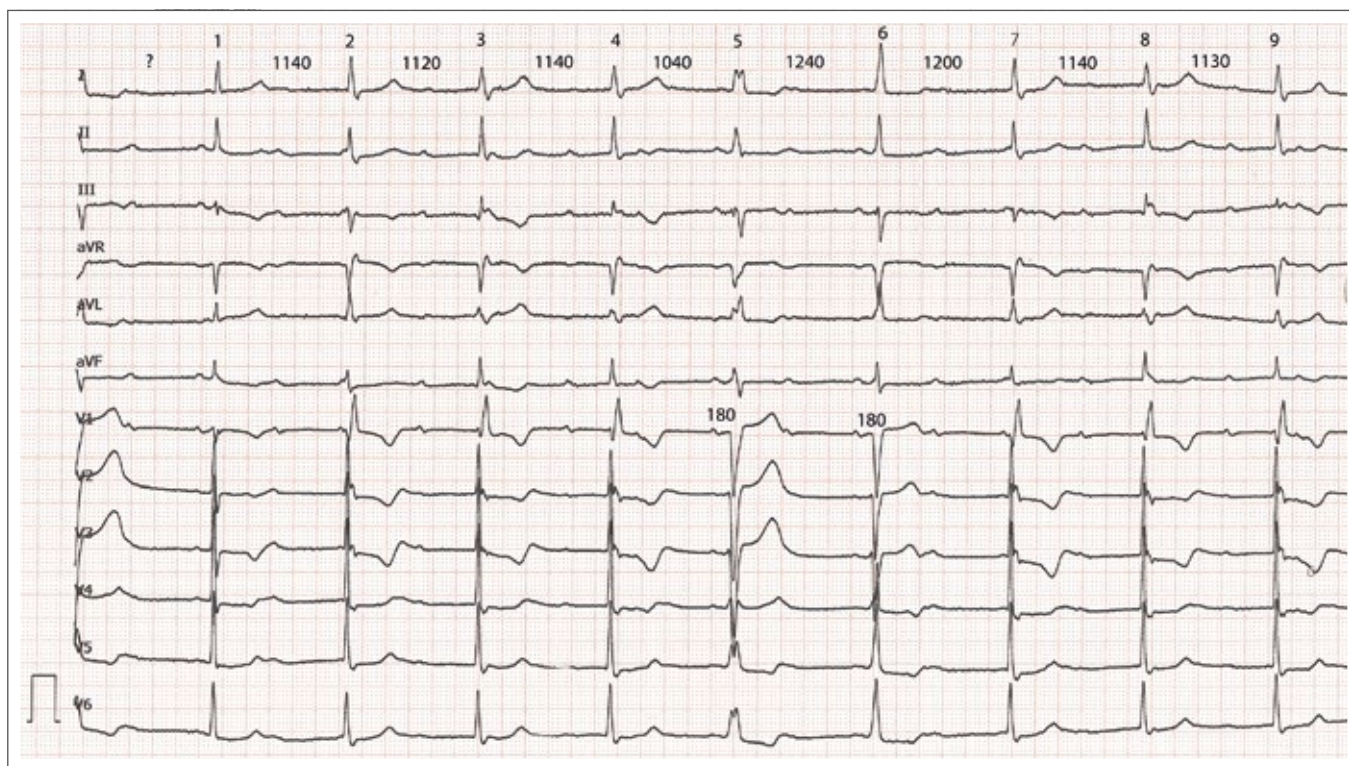


Abbildung 4: Hochgradiger AV-Block. Sinusfrequenz ca. 100/min, ventrikulärer Escape-Rhythmus mit einem Escape-Intervall von 1120–1140 msec. QRS 5 ist übergeleitet mit identer Morphologie wie in Abb. 3 und 4. Diskussion siehe Text.

kurz anhaltender Vagusreflex, den die der Ventrikelkontraktion folgende Pulswelle auslöst. Der Reflex wird ca. 600 msec nach dem QRS-Komplex wirksam und führt zur Verzögerung der folgenden P-Welle um 20–80 msec.

Zu Abbildung 4

QRS 2, 3, und 4 weisen eine fixe Frequenz mit einem RR-Intervall von 1120–1140 msec und identer RSB-Morphologie auf. Sie sind dissoziiert vom höherfrequenten Sinusrhythmus und entsprechen daher einem ventrikulären Escape-Rhythmus. Es handelt sich um eine recht typische RSB-Morphologie: Häufig kommt es bei einem Schenkelblock mit schwerer lokaler Schädigung der Zellen zur diastolischen Zelldepolarisation, die ihrerseits wieder zur Automatie (= Escape-Rhythmus) führt, in diesem Fall aus dem linken Tawara-Schenkel. Die Folge ist ein Escape-Rhythmus mit RSB-Morphologie.

QRS 5 ist mit einem RR-Intervall von 1040 msec eindeutig vorzeitig, mit einem „realistischen“ PR-Intervall von 180 zur vorangegangenen P-Welle. Die Morphologie entspricht dem uns schon bekannten LSB, es handelt sich somit um einen übergeleiteten QRS-Komplex. Wie kommt es dazu? Nur, wenn ein kritisches Zeitfenster mit ausreichend langem Abstand der P-Welle zum vorangegangenen QRS besteht, ist der rechte Schenkel in der Lage, überzuleiten. Der rechte Schenkel weist somit einen frequenzabhängigen Block auf, der linke Schenkel kann nicht leiten, ist aber zur Automatie fähig.

QRS 6: Wie kommt es plötzlich zu einem schmalen Kammerkomplex? Hierzu muss man wissen, dass Escape-Rhythmen grundsätzlich ein fixes Intervall aufweisen, aber nach einer „Störung“ (in diesem Fall der übergeleitete QRS 5) eine „Warm up“-Phase durchlaufen. Das Escape-Intervall ist während des „Warm ups“ länger, in diesem Fall 1240 msec, dann 1200, um dann wieder das ursprüngliche Intervall aufzunehmen (QRS 7–9). Vor QRS 6 fällt wieder eine P-Welle im „richtigen“ Intervall ein, um über den rechten Schenkel übergeleitet zu werden. Gleichzeitig erfolgt aber bereits die Aktivierung aus dem Escape-Zentrum des linken Schenkels: Es kommt zur Fusion der beiden Aktivierungen, das Resultat ist ein schmaler, annähernd normal konfigurierter Kammerkomplex.

Nun können wir auch QRS 1 anhand seiner Morphologie richtig interpretieren: Es ist anzunehmen, dass sich obige Phänomene wiederholen: QRS 1 entspricht von der Morphologie fast QRS 6: Der Kammerkomplex ist noch schmaler, die Fusion von AV-Überleitung mit LSB und Escape aus dem linken Schenkel ist im Vergleich zu QRS 6 um wenige msec zugunsten des Escape verschoben (daher die rsr' -Konfiguration in V_1).

■ Zusammenfassung

Das Oberflächen-EKG bietet bei feinerer Analyse einen tiefen Einblick in die Elektrophysiologie. Die hier beschriebenen Phänomene sind durchwegs bereits seit etwa 90 Jahren bekannt, die damaligen Analysen wurden in den 1970er-Jahren elektrophysiologisch nur mehr bestätigt. Die richtige Beurteilung von Erkrankungen des AV-Überleitungssystems mittels des 12-Ableitungs-EKGs erlaubt sehr zuverlässig die Unterscheidung von supra- versus infrahissärer Leitungsstörung. Erstere ist prognostisch günstig, und benötigt lediglich symptomorientierte Therapie. Letztere hat eine ernste Prognose, mit entsprechenden Konsequenzen für die Kurz- und Langzeittherapie. Somit können mit einfachen seriellen EKG-Analysen sowohl Übertherapie (unnötige Schrittmacherimplantationen bei symptomlosen suprahissären Leitungsstörungen) als auch unnötige Risiken bei infrahissären Leitungsstörungen vermieden werden.

Weiterführende Literatur:

1. Young Lee M, Chilakamarri Yeshwant S, Chava S, Lawrence Lustgarten D. Mechanisms of heart block after transcatheter aortic valve replacement – cardiac anatomy, clinical predictors and mechanical factors that contribute to permanent pacemaker implantation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2015; 4: 81–5.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Roland Zechner
Klinische Abteilung für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Krems an der Donau
A-3500 Krems, Mitterweg 10
E-Mail: rolandzechner@kabelplus.at

Fachkurzinformation zur Inserat auf Seite 77

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)hydroxidoxit $\times$ H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** **Eliquis 2,5 mg und Eliquis 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 (NVA) 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:** Bristol-Myers 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.**

LIXIANA 60 mg® Filmtabletten, LIXIANA 30 mg® Filmtabletten, LIXIANA 15 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. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulantien, z. B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulantien (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). **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Die gerinnungshemmende Wirkung von Edoxaban kann mit Standard-Labortests nicht zuverlässig kontrolliert werden. Ein spezifisches Antidot zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Edoxaban ist nicht verfügbar. **Nierenfunktion:** Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder Dialysepatienten wird Lixiana nicht empfohlen. Bei NVA wurde für Edoxaban im Vergleich zu gut eingestelltem Warfarin ein Trend zu einer Wirksamkeitsabnahme mit ansteigender Kreatinin-Clearance beobachtet. Daher sollte Edoxaban bei Patienten mit NVA und hoher Kreatinin-Clearance nur nach sorgfältiger Bewertung des individuellen Thromboembolie- und Blutungsrisikos angewendet werden. **Leberfunktionsstörung:** Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird Lixiana nicht empfohlen. Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Lixiana mit Vorsicht angewandt werden. Patienten mit erhöhten Leberenzymen (ALT/AST $> 2 \times$ ULN) oder einem Gesamtbilirubin-Wert $\geq 1,5 \times$ ULN wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. Lixiana sollte in dieser Patientengruppe deshalb mit Vorsicht angewandt werden. **Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen:** Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Hämostase beeinflussen, kann das Blutungsrisiko erhöhen. Dazu gehören Acetylsalicylsäure (ASS), Thrombozytenaggregationshemmer aus der Gruppe der P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, andere antithrombotische Substanzen, Fibrinolytika, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) und chronisch angewendete nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR). Prothetische Herzklappen und mäßig schwere bis schwere Mitralklappenstenose: Die Anwendung von Edoxaban bei diesen Patienten wird nicht empfohlen. **Hämodynamisch instabile LE-Patienten oder Patienten mit Bedarf für eine Thrombolyse oder Lungenemboliektomie:** Die Anwendung von Lixiana als Alternative zu unfractioniertem Heparin bei Patienten mit Lungenembolie, bei denen eine hämodynamische Instabilität vorliegt oder bei denen u. U. eine Thrombolyse oder Lungenemboliektomie durchgeführt wird, ist nicht empfehlenswert. **Patienten mit akuten Krebserkrankungen:** Die Wirksamkeit und Sicherheit von Edoxaban in der Behandlung und/oder Prophylaxe von VTE bei Patienten mit akuten Krebserkrankungen sind nicht erwiesen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig* ($\geq 1/10$), *häufig* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *gelegentlich* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), *selten* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), *sehr selten* ($< 1/10.000$), *nicht bekannt* (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). *Häufig:* Anämie; Schwindelgefühl; Kopfschmerzen; Epistaxis; Abdominalschmerzen; Blutung im unteren/oberen GI-Trakts; Mund-/Pharynxblutung; Übelkeit; erhöhte Bilirubinwerte im Blut; erhöhte Gamma-Glutamyltransferase; kutane Weichteilgewebsblutung; Ausschlag; Juckreiz; makroskop. Hämaturie/urethrale Blutungsquelle; vaginale Blutung; Blutung an Punktionsstelle; Leberfunktionstest anomal. *Gelegentlich:* Thrombozytopenie; Überempfindlichkeit; intrakranielle Blutung (ICH); Blutung der Konjunktiva/Sklera; intraokuläre Blutung; sonstige Blutung; Hämoptoe; erhöhte alkal. Phosphatase im Blut; erhöhte Transaminasen; erhöhte Aspartat-Aminotransferase; Nesselfieber; Blutung an Operationsstus. *Selten:* Anaphylakt. Schock; allerg. Ödem; Subarachnoidalblutung; Perikarderguss hämorrhagisch; retroperitoneale Blutung; intramuskuläre Blutung (kein Kompartmentsyndrom); intraartikuläre Blutung; subdurale Blutung; eingriffsbed. Hämorrhagie. **Weitere Informationen zu Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft/Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung siehe veröffentlichte Fachinformation zu entnehmen. Verschreibungs- und apothekenpflichtig.**

Inhaber der Zulassung: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. Vertrieb Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel.: +43 (0) 1 485 86 42 0. **Stand der Information:** August 2018.

Ivabradin Genericon 5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1,344 mg Lactose-Monohydrat. **Ivabradin Genericon 7,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 2,016 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Kern: Betadex; Mikrokristalline Cellulose; Croscarmellose-Natrium; Magnesiumstearat; Filmüberzug: Hypromellose (HPMC 2910); Lactose-Monohydrat; Titandioxid (E 171); Macrogol 4000; Eisenoxid rot (E 172); Eisenoxid gelb (E 172); Eisenoxid schwarz (E 172). **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 ≥ 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 ≥ 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.

2019_04_Ivabradin_I_K_01

Die medikamentöse anti-anginöse Therapie bei der stabilen koronaren Herzkrankheit (KHK)

M. Gottsauner-Wolf

■ Einleitung

Der Terminus „stabile Angina pectoris“ bezieht sich auf stabile Patienten, die unter Belastung Brustschmerz oder Atemnot haben aber auch auf jene, bei denen eine koronare Herzkrankheit (KHK) bereits bekannt ist und die nach der Behandlung keine Beschwerden haben.

Patienten, die nach einer Phase der Beschwerdefreiheit neuerliche Beschwerden haben und die als Niedrig-Risiko „akutes Koronares Syndrom“ eingeschätzt werden, sollte ebenfalls wie erstgenannte behandelt werden [1].

■ Pathophysiologie und Symptome

Die stabile KHK ist durch einen reversiblen episodenhaften Mismatch zwischen Sauerstoffbedarf des Herzmuskels und Zufuhr über die Koronararterien charakterisiert. Meistens treten diese Zustände unter körperlicher oder psychisch/emotioneller Belastung auf. Die zugrunde liegenden koronaren atherosklerotischen Veränderungen sind morphologisch stabil und zeigen keine akute Veränderung. Die Ursachen für den Mismatch können in einer Stenose oder einem Spasmus der epikardialen Koronargefäße oder auch in einer Störung der mikrovaskulären Durchblutung liegen.

Die Belastungsstufen und Beschwerdecharakteristik werden nach der „Canadian Cardiovascular Society“ eingeteilt (Tab. 1, Tab. 2).

■ Prognose

Verschiedene Untersuchungen wie interventionelle Studien, Präventionsstudien oder pharmakologische Studien zeigten eine durchschnittliche jährliche Mortalität bei Patienten mit stabiler koronare Herzkrankheit von etwa 1,2–2,4 % [2]. Davon beträgt die kardiale Mortalität etwa 0,6–1,4 % per anno. Die Häufigkeit von nicht fatalen Myokardinfarkten dürfte zwischen 0,6 % und 2,7 % per anno liegen [2, 3]. Angina pectoris ist insbesondere beim Fehlen einer offensichtlichen Obstruktion mit einer schlechteren Prognose assoziiert, so das Ergebnis einer Meta-Analyse mit über 64.000 Patienten [4].

■ Therapie

Ziel der Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit ist, die Symptome zu reduzieren, damit die körperliche Leistungsfähigkeit zu steigern und die Prognose zu verbessern – insbesondere durch verstärkten Fokus auf die Mikrovaskulatur und die Herzmuskelzelle.

Eine Zusammenfassung des medikamentösen Managements zeigt Tabelle 3.

Nitrate

Nitrate führen zu einer Vasodilatation der koronaren Arteriolen und zu einer venösen Vasodilatation, die zu einer Senkung der kardialen Preloads führt. Die Nebenwirkungen sind vornehmlich Blutdruckabfall und Kopfschmerzen. Medikamenteninteraktionen sind zu erwarten bei Potenzierung der Vasodilatation (z. B. Kalziumkanalblocker, selektive PDE5-Blocker). Nitrate sollten auch nicht gleichzeitig mit Alpha-Blocker gegeben werden. Eine Ausnahme ist bei Männern mit Prostatahyperplasie die Gabe von Tamsulosin, das mit Nitraten kombiniert werden kann [5].

Kurz wirksame Nitrate

Nitroglyzerin

Ein kurz wirksames Nitrat, das die Standardtherapie bei akutem, belastungsbedingtem Angina-pectoris-Schmerz darstellt. Die Applikation ist sublingual (0,3–0,6 mg) alle 5 Minuten bis zu einer Maximaldosis von 1,2 mg innerhalb von 15 Minuten. Nitroglyzerin kann auch prophylaktisch bei erwarteter körperlicher Belastung, die normalerweise zu Angina-pectoris-Beschwerden führt, verabreicht werden.

Isosorbit-Dinitrat (5 mg sublingual)

Dieses kurz wirksame Nitrat hat eine etwas längere Wirkungs-dauer und kann daher Angina-pectoris-Beschwerden für mehr als 1 Stunde unterdrücken. Der Wirkungseintritt ist etwas langsamer (nach 3–4 Minuten) als bei Nitroglyzerin.

Lang wirksame Nitrate

Bei lang wirksamen Nitraten kann es bei kontinuierlicher Gabe zu einer Nitrattoleranz kommen, bei der auch höhere Dosen unwirksam werden. Es ist daher empfohlen, täglich ein Intervall von 8–10 Stunden zu verordnen, in dem kein lang-wirksames Nitrat oder nur in einer niedrigen Konzentration verabreicht wird.

Isosorbit-Dinitrat

Dieses lang wirksame Nitrat verbessert die Angina-pectoris-freie Leistungsfähigkeit für 6–8 Stunden bei einer oralen Gabe von 15–120 mg. Bei Gabe von derselben Dosis 4× tgl. verkürzt sich die Wirkungs-dauer durch die Toleranzentwicklung auf ein Viertel (etwa 2 Stunden) [6].

Mononitrate

Diese haben ähnliche pharmakologische Effekte (Steigerung der Angina-pectoris-freien Leistungsfähigkeit) und Probleme

Tabelle 1: Belastungsstufen. Erstellt nach Daten aus [1].

CCS-1	Normale Aktivität, wie Treppensteigen oder Gehen, ohne Beschwerden. Angina pectoris tritt bei längerer oder plötzlicher Belastung oder unmittelbar nach Belastung auf.
CCS-2	Leicht eingeschränkte Belastbarkeit bei raschem Gehen oder Treppensteigen in den 2. Stock. Postprandiale körperliche Belastung, bei Kälte, bei emotionalem Stress.
CCS-3	Deutlich eingeschränkte Belastbarkeit. Angina pectoris bei Gehen in der Ebene innerhalb < 200 m bzw. schon beim Treppensteigen in den 1. Stock.
CCS-4	Eingeschränkt bei jeglicher physischen Tätigkeit – Angina pectoris evtl. auch in Ruhe

Tabelle 2: Beschwerdecharakteristik. Erstellt nach Daten aus [1].

Typische Angina pectoris (definitiv)	erfüllt alle 3 Kriterien: – retrosternale Lokalisation der Beschwerden mit charakteristischer Qualität und Dauer – ausgelöst durch körperliche Belastung oder emotionalem Stress – erleichtert durch Ruhe oder Gabe von Nitropräparaten innerhalb von Minuten
Atypische Angina pectoris (vermutlich)	erfüllt 2 dieser Kriterien
Nicht-anginöser Brustschmerz	erfüllt 1 oder keines der Kriterien

Tabelle 3: Medikamentöse Therapie. Erstellt nach Daten aus [1].

Klasse	Nebenwirkungen	Kontraindikationen	Wechselwirkungen	Vorsicht
Kurz- und langwirksame Nitrate	– Kopfschmerzen – Flush – Hypotonie – Reflextachykardie – Methämoglobinämie	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie	– PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil und ähnliche) – Alpha-Blocker – CCB	–
Betablocker	– Müdigkeit – Bradykardie – Reizleitungsstörung – Bronchospasmen – periphere Vaskonstriktion – Impotenz – mask. Hypoglykämie	– niedrige HF – kard. Schock – Asthma – COPD – schwere PAVK – vasospastische Angina pectoris	– HF-erniedrigende CCB – Sinus- oder AV-Knoten-Erkrankung	– Diabetes mellitus – COPD
CCB (HF senkend)	– Bradykardie – Reizleitungsstörung – red. LVEF – gingivale Hyperplasie – Obstipation	– niedrige HF oder Rhythmusstörung – SSS – Herzinsuffizienz – niedriger RR	– Kardiodepressive Med. (z. B. Flecainide oder BB) CYP3A4-Substrate	–
CCB (Dihydropyridine)	– Kopfschmerzen – Beinödeme – Müdigkeit – Flush – Reflextachykardie	– kard. Schock – sign. Aortenstenose – obstruktive CMP	– CYP3A4-Substrate	–
Ivabradin	– Sehstörungen – Kopfschmerzen – Bradykardie – Vorhofflimmern – Leitungsstörungen	– niedrige HF – Allergien – schwere Lebererkrankung	– PDE5-Inhibitoren (Sildenafil etc.)	– Alter > 75a – schwere CNI
Nicorandil	– Kopfschmerzen – Flush – Schwindel, Schwäche – Übelkeit – Hypotonie – oral/anal/GI-Ulzera	– kard. Schock – HI – niedriger RR	– PDE5-Inhibitoren (Sildenafil etc.)	–
Trimetazidin	– Magenbeschwerden – Übelkeit – Kopfschmerzen – Gangstörung	– Allergie – M. Parkinson – Tremor und Gangstörung – schwere CNI	– keine berichtet	– moderate CNI – ältere Patienten
Ranolazin	– Schwindel – Obstipation – Übelkeit – QT-Verlängerung	– Leberzirrhose – Schwere Nierenfunktionsstörungen	– CYP450-Substrate (Digoxin, Simvastatin, Cyclosporin)	–

AV= atrioventrikulär; CCBs = Kalziumkanalblocker (calcium channel blockers); CHF = Herzinsuffizienz (congestive heart failure); CMP = Kardiomyopathie; CNI = chronische Niereninsuffizienz; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease); HIV = Humanes Immundefizit-Virus; HF = Herzfrequenz; HI = Herzinsuffizienz; PAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit; PDE5= Phosphodiesterase type 5; SSS = Sick-Sinus-Syndrom

(Toleranzentwicklung) wie die Dinitrate. Empfohlen wird die Gabe von Mononitraten 2× täglich.

Molsidomin

Dies ist ein direkter NO-Donator und hat ähnliche anti-ischämische Eigenschaften wie Isosorbit-Dinitrat [7].

Transdermales Nitroglyzerinpflaster

Transdermale Nitroglyzerinpflaster konnten keine 24-Stunden-Wirksamkeit nachweisen und auch bei der 12-Stunden-Anwendung war die Wirksamkeit nur wenige Stunden (3–5 Stunden).

Betablocker

Die Wirkung der Betablocker ist einerseits negativ chronotrop (Verringerung der Herzfrequenz), negativ inotrop (Verringerung der Kontraktilität) bei Verlängerung der AV-Überleitungszeit und Beeinflussung der ektopen Aktivität [8–10]. Es wird vermutet, dass es durch die Verringerung der Herzfrequenz und konsekutiven Verlängerung der Diastole sowie Erhöhung des vaskulären Widerstandes zu einer Verbesserung der Perfusion in ischämischen Myokardarealen kommt. Bei Patienten nach einem Herzinfarkt konnte eine 30%ige Reduktion der kardiovaskulären Mortalität erreicht werden [11]. Dagegen gibt es keine Studienergebnisse, wonach bei suspizierter KHK die Therapie mit Betablocker zu einer Verbesserung der Prognose führt. Eine retrospektive Analyse von Patienten mit KHK-Risikofaktoren, nach Myokardinfarkt oder bekannter KHK zeigte keine Risikoreduktion hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse [12].

In der pharmakologischen Therapie der stabilen Angina pectoris sind Betablocker und Kalziumkanalblocker (CCB) ähnlich wirksam. Betablocker können mit Dihydropyridin (CCB) kombiniert werden. Die Kombination von Betablocker und Verapamil oder Diltiazem sollte aufgrund von Bradykardien und AV-Block vermieden werden.

Die am häufigsten eingesetzten Betablocker sind Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol und Nebivolol. Auch der nicht selektive Beta-Alpha-Blocker Carvedilol wird häufig verwendet. Betablocker stellen die First-line-Therapie bei der stabilen koronaren Herzkrankheit dar, solange keine Kontraindikationen vorliegen. Carvedilol und Metoprolol werden über die Leber metabolisiert und sind daher im Falle einer Niereninsuffizienz Bisoprolol und Nebivolol vorzuziehen, die teilweise über die Niere metabolisiert werden.

Kalziumkanalblocker (CCB)

Nicht-Dihydropyridine (herzfrequenzsenkende CCB) [13]

Diese Substanzen sollten nicht mit Betablockern (CAVE: Bradykardien) und bei Herzinsuffizienz eingesetzt werden.

Verapamil

Diese Substanz ist für verschiedene Formen der Angina pectoris empfohlen: Belastungsangina, vasospastische Angina und instabile Angina pectoris. Weiters kann Verapamil bei supraventrikulären Tachykardien und Hypertonie eingesetzt werden. Als wesentliche Nebenwirkungen gelten Bradykardie und Herzinsuffizienz. Im Vergleich zum Einsatz von Betablockern

zeigte Verapamil seltener das Auftreten von Diabetes mellitus und von Depressionen. Es ist nicht empfohlen, Verapamil mit Betablockern zu kombinieren.

Diltiazem

Diese Substanz hat weniger Nebenwirkungen als Verapamil und weist dadurch Vorteile bei der Behandlung von Belastungsangina auf. Einen direkten Vergleich dieser beiden Substanzen bei Patienten mit KHK gibt es nicht.

Dihydropyridine

Nifedipin

Langwirksames Nifedipin ist ein sehr wirksamer Vasodilatator mit wenig Nebenwirkungen (Knöchelödeme und Kopfschmerzen) und wird bei hypertensiven Patienten mit stabiler Angina pectoris empfohlen. Nifedipin kann gut mit Betablockern kombiniert werden. Als wesentliche Kontraindikationen sind die schwere Aortenstenose, die obstruktive Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz zu erwähnen.

Amlodipin

Diese Substanz hat eine sehr lange Halbwertszeit und kann daher 1× täglich verordnet werden. Die Nebenwirkungen sind ähnlich wie bei Nifedipin: Knöchelödeme. Die Belastungsangina ist effektiver reduziert als durch die Gabe von Betablockern [14–16].

Ivabradin

Ivabradin senkt die Herzfrequenz über den Sinusknoten und führt damit zu einer Reduktion des Sauerstoffverbrauchs des Herzmuskels, ohne negativ inotrop zu wirken [17]. Es ist indiziert in Fällen, in denen trotz Betablocker-Therapie eine Herzfrequenz > 60/min besteht. In der „BEAUTIFUL-Studie“ konnten bei Patienten mit KHK und reduzierter Linksventrikelfunktion MACE (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Rehospitalisation) mit einer Herzfrequenz > 70/min signifikant gesenkt werden [18]. Ivabradin kann bei Patienten mit Sinusrhythmus alleine oder in Kombination mit Betablockern eingesetzt werden.

Nicorandil

Nicorandil ist ein Derivat des Nicotinamides und führt zu Vasodilationen – auch in Fällen, in denen Nitroglyzerin keine oder wenig Wirkung zeigt [19]. Es kann auch gemeinsam mit Betablockern gegeben werden. Einzelne Berichte beschreiben auch eine plaquestabilisierende Wirkung [20].

Trimetazidin

Die hauptsächliche Wirkung von Trimetazidin ist eine Modulation des myokardialen Metabolismus während der Ischämie, unabhängig von deren Ursache [21, 22]. Durch diese intrazelluläre metabolische Veränderung steht der Herzmuskelzelle mehr Energie in Form von ATP zur Verfügung [23]. Dies resultiert in einer ähnlichen anti-ischämischen Wirkung wie 60 mg Propanolol (3 × 20 mg) pro Tag. Die gesteigerte Leistungsfähigkeit wird nicht durch eine Veränderung des RPP („rate pressure product“) herbeigeführt, dadurch kann Trimetazidin sehr gut zusätzlich zu Betablockern verabreicht werden [22, 24]. Es kann bei allen kardiologischen Begleiterkrankungen eingesetzt werden, weist keine Wechselwirkungen auf und ist

gut verträglich [23]. Bei Patienten mit Angina pectoris nach einer Stent-Implantation konnten unter Trimetazidin die Restenose-Rate und das Auftreten von MACEs deutlich gesenkt werden [25].

Da etwa ein Viertel bis ein Drittel der Patienten mit koronarer Herzkrankheit auch an Diabetes leiden, ist bei diesem Medikament hervorzuheben, dass Trimetazidin den HbA_{1c}-Wert verbessert [22]. Derzeit gibt es keine größeren Outcome-Studien für Trimetazidin bei Patienten mit KHK-Richtlinie.

Ranolazin

Ranolazin ist ein selektiver Blocker der späten Na-Kanäle in der Herzmuskelzelle [26–28]. Dadurch wird eine intrazelluläre Kalziumüberladung verringert, in Folge nimmt die linksventrikuläre Wandspannung ab, es kommt zu einer Reduktion des myokardialen O₂-Bedarfs [29]. Ranolazin konnte zeigen, dass bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit Angina-pectoris-Anfälle reduziert werden konnten und die körperliche Leistungsfähigkeit gesteigert wurde – ohne Beeinflussung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Von der EMA wurde Ranolazin als „Second Line“-Medikation zur Behandlung von Angina pectoris bei Patienten mit KHK zugelassen. Ranolazin konnte weiters in einer Studie das Neuauftreten von Diabetes (Ansteigen des HbA_{1c}) um 32 % reduzieren, die antianginöse Wirkung zeigte sich speziell bei Patienten mit höherem HbA_{1c} [30].

■ Zusammenfassung

Es gibt heute eine Reihe von anti-ischämischen Substanzen, die unterschiedliche Wirkmechanismen und unterschiedliche Halbwertszeiten haben. Viele Substanzen können miteinander kombiniert werden, die Einsatzmöglichkeiten hängen einerseits von den Begleiterkrankungen wie auch von der subjektiven Wirksamkeit der Substanzen ab. Das gemeinsame Ziel ist Beschwerdefreiheit, Leistungsfähigkeit und Verbesserung der Prognose.

Literatur:

1. Task Force Members, 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.
2. Boden WE, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.
3. Henderson RA, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1161–70.

4. Huang FY, et al. The prognosis of patients with nonobstructive coronary artery disease versus normal arteries determined by invasive coronary angiography or computed tomography coronary angiography: A systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e3117.
5. Opie LH, Horowitz JD. Nitrates and newer anti-anginals. In: Opie LH, et al (eds). *Drugs for the heart*. 8th Edition. Saunders, Philadelphia, 2012.
6. Thadani U, et al. Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response rela-

tion during acute and sustained therapy. *Am J Cardiol* 1982; 49: 411–9.

7. Parker JO. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; 72: 871–6.

8. Kawanishi DT, et al. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 409–17.

9. Fox KM, et al. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and the total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 96–103.

10. Flather MD, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–25.

11. Yusuf S, et al. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088–93.

12. Bangalore S, et al. Beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012; 308: 1340–9.

13. Pepine CJ, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.

14. Davies RF, et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. Canadian Amlodipine/Atenolol in Silent Ischemia Study (CASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 619–25.

15. Nissen SE, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–25.

16. Poole-Wilson PA, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849–57.

17. Tardif JC, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529–36.

18. Fox K, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–21.

19. Di Angelantonio E, et al. Renal function and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and systematic review. *PLoS Med* 2007; 4: e270.

20. Izumiya Y, et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. *Atherosclerosis* 2011; 214: 415–21.

21. Detry JM, et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 279–88.

22. Fragasso G, et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146: E18.

23. Fachkurzinformation Vastarel®. Stand: Oktober 2017.

24. El-Kady T, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 271–8.

25. 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.

26. Biagini E, et al. Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1442–51.

27. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 469–91.

28. Timmis AD, et al. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA_{1c} in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27: 42–8.

29. Sossalla S, et al. Ranolazine improves diastolic dysfunction in isolated myocardium from failing human hearts – Role of late sodium current and intracellular ion accumulation. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45: 32–43.

30. 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:

a.o. Univ.-Prof. Dr. Michael Gottsauner-Wolf, MSc
Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere
Medizin II, Abteilung für Kardiologie
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: michael.gottsauner-wolf@meduniwien.ac.at

Hypoglykämieprofil von Insulin glargin 300 E/ml – Analyse der neuen klinischen Studien und RWE- (Real World Evidence-) Daten

R. Mihaljevic

Das Insulin glargin 300 Einheiten pro Milliliter (E/ml, Toujeo®) ist das letztentwickelte Basalinsulin und somit gehört es in die zweite Generation der Basalinsulinanaloge. Diese Insuline sind durch flache und stabile Wirkkurven mit wenigen Schwankungen und längerer Wirkdauer verglichen mit humanen NPH-Insulinen gekennzeichnet. Da es sich galenisch um klare Lösungen handelt, können Basalinsulinanaloge ohne vorheriges Durchmischen (im Gegenteil zu NPH- und Mischinsulinen) injiziert werden.

Im Jahr 2018 wurde eine ganze Reihe relevanter klinischer Daten zu Insulin glargin 300 E/ml publiziert – darunter der erste direkte Vergleich mit Insulin degludec. Es handelt sich um die BRIGHT-Studie, die erste randomisierte, kontrollierte Head-to-Head-Studie, die Insulin glargin 300 E/ml mit Insulin degludec verglich.

■ BRIGHT-Studie: Reduziertes Hypoglykämierisiko in der Titrationsphase

In die aktiv kontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie BRIGHT über 24 Wochen wurden 929 Erwachsene mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen und einmal täglich mit Insulin glargin 300 E/ml (Toujeo®) oder Insulin degludec 100 E/ml (Tresiba®) behandelt. Die insulinnaiven Patienten waren vor der Randomisierung unter oralen Antidiabetika mit oder ohne Glukagon-like-Peptide-(GLP-1-) Rezeptoragonisten nicht zufriedenstellend eingestellt gewesen. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt und zeigte von Baseline bis Woche 24 eine Reduktion des HbA_{1c}, die unter beiden Basalinsulinen vergleichbar war (Nichtunterlegenheits-p-Wert < 0,0001) [1].

Unterschiede zwischen den beiden Basalinsulinen gab es beim Hypoglykämieprofil:

Während der Titrationsphase (Woche 0–12) waren die Raten an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen zu jeder Tageszeit unter Insulin glargin 300 E/ml um 23 % (≤ 70 mg/dl, 3,9 mmol/l) bzw. um 43 % (≤ 54 mg/dl, 3 mmol/l) geringer als unter Insulin degludec. Auch die nächtlichen bestätigten Ereignisraten (≤ 70 mg/dl, 3,9 mmol/l) waren in den ersten 12 Behandlungswochen unter Insulin glargin 300 E/ml niedriger als unter Insulin degludec. Über die gesamte Studiendauer von 24 Wochen sowie im Erhaltungszeitraum waren Inzidenz und Häufigkeit von Unterzuckerungen nachts und zu jeder Tageszeit zwischen beiden Basalinsulinen vergleichbar [1].

Die Ergebnisse zeigen, dass bei insulinnaiven Patienten mit Typ-2-Diabetes unter beiden Basalinsulinanaloge eine exzellente vergleichbare Blutzuckersenkung erreicht wurde (HbA_{1c} von durchschnittlich 8,6 % am Studienbeginn wurde

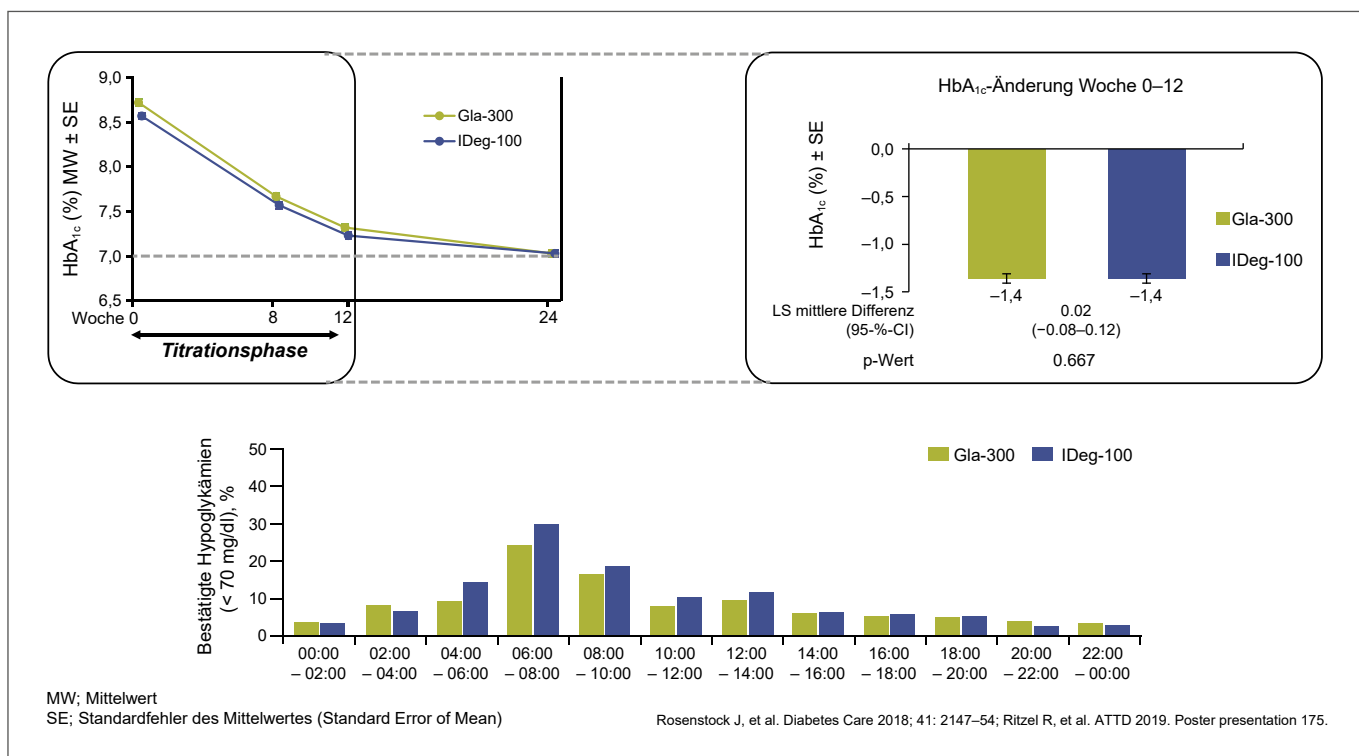


Abbildung 1: BRIGHT-Studie: HbA_{1c} und Hypoglykämien in der Titrationsphase. Erstellt nach [1, 2]. ©sanofi-aventis GmbH.

de in den Normbereich von 7,0 % nach 24 Wochen gebracht). Ebenfalls zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Unterzuckerungen im gesamten Studienverlauf. Die HbA_{1c}-Reduktion war jedoch unter Insulin glargin 300 E/ml in der Titrationsphase (Woche 0–12) mit weniger hypoglykämischen Ereignissen assoziiert als unter Insulin degludec [1], wie vor wenigen Tagen am ATTD- (Advanced Technologies and Treatments for Diabetes-) Kongress berichtet wurde [2] (Abb. 1). Weniger Hypoglykämien während dieser ersten 12 Wochen (die Phase einer intensiveren Insulintitration) könnte dahingehend wichtig sein, als dass es das Selbstvertrauen der Patienten aufbaut, ihr Basalinsulin mit weniger Angst vor Hypoglykämien zu initiieren und richtig zu titrieren. Diese Erkenntnis ist von praktischer Bedeutung, weil sich die erlebten Hypoglykämien besonders in den ersten Wochen nach der Einleitung einer Insulintherapie auf die Patientenadhärenz negativ auswirken können [3–5].

■ Studien aus dem Praxisalltag in Deutschland

Positive Ergebnisse erbrachten auch die nicht-interventionellen Studien Toujeo-1, TOP-2 und Toujeo-Neo T2DM, die Insulin glargin 300 E/ml im Praxisalltag in Deutschland untersuchten [6–8].

Die Studie Toujeo-1 schloss 674 insulin-naive Patienten mit Typ-2-Diabetes ein, die mit einer Basalinsulintherapie begannen und damit eine signifikante Reduktion von HbA_{1c} und Nüchternblutzucker (NBZ) erzielten. Der HbA_{1c}-Wert ging innerhalb von 12 Monaten im Mittel um 1,2 Prozentpunkte zurück (von 8,5 % auf 7,3 %, der NBZ um 51 mg/dl; Ausgangswert 184 mg/dl; Endmessung: 133 mg/dl) [6].

Wesentliches Ergebnis dieser Studie ist, dass bei BOT (basalunterstützte orale Therapie) mit Insulin glargin 300 E/ml in der täglichen Praxisroutine die Hälfte der Patienten ihre Glykämieziele innerhalb von 12 Monaten erreicht haben – ohne Erhöhung von Hypoglykämie-Risiko oder Körpergewicht. Die Insulindosis betrug am Studienende 26 Einheiten.

■ Patienten profitierten von der Umstellung auf Insulin glargin 300 E/ml

Die Umstellung von einem anderen Basalinsulin (darunter Insulin glargin 100 E/ml, NPH-Insulin, Insulin detemir und Insulin degludec) auf Insulin glargin 300 E/ml unter Real-World-Bedingungen untersuchte die TOP-2-Studie bei 679 Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit ihrem vorherigen Basalinsulin nicht zufriedenstellend eingestellt waren. Sechs und 12 Monate nach der Umstellung auf Insulin glargin 300 E/ml hatten die Patienten signifikante Verbesserungen ihrer glykämischen Einstellung ohne Veränderungen des Körpergewichtes erreicht. Am stärksten ausgeprägt war der Rückgang des Nüchternblutzuckers (NBZ) bei Patienten, die zuvor mit NPH-Insulin behandelt worden waren. Gleichzeitig ging die Inzidenz nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin glargin 300 E/ml im Vergleich zur Vortherapie signifikant zurück ($p = 0,0196$) [7].

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass mehr als die Hälfte der Patienten der TOP-2-Studie nach der Umstellung auf Insulin glargin 300 E/ml in der täglichen Praxisroutine innerhalb von 12 Monaten ihre Blutzuckerziele mit weniger nächtlichen Hypoglykämien und nur geringfügiger Änderung der Basalinsulindosis erreichte [7].

Erfreulich ist darüber hinaus, dass auch Patienten mit fortgeschrittenen Diabetesstadien von der Umstellung des Basalinsulins profitieren können. Dies zeigte die Toujeo-Neo-T1DM-Studie [8].

In der Toujeo-Neo-T1DM-Studie wurde bei 397 Patienten mit Typ-1-Diabetes, die unter einer BOTplus (neben Basalinsulin und oralen Antidiabetika wird ein schnellwirksames Insulin zu einer Hauptmahlzeit verabreicht) oder einer intensivierten Insulintherapie/Basis-Bolus-Therapie (neben Basalinsulin und oralen Antidiabetika wird ein schnellwirksames Insulin zu jeder Hauptmahlzeit – meistens 3× täglich verabreicht) mit einer BBT (Basis-Bolus-Therapie) unzureichend eingestellt waren, das Basalinsulin auf Insulin glargin 300 E/ml umgestellt. Nach 12 Behandlungsmonaten konnte eine signifikante Senkung des HbA_{1c} im Mittel um 0,5 % erzielt werden, 49 % aller Patienten hatten den zusammengesetzten Endpunkt (individueller HbA_{1c}-Zielbereich und/oder Nüchternblutzucker < 110 mg/dl) erreicht, ohne das Hypoglykämierisiko zu beeinflussen und mit nur geringen Änderungen der Basalinsulindosis [8].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die neuesten Veröffentlichungen zu Insulin glargin 300 E/ml die bisherigen Erkenntnisse bestätigen:

Fact-Box Insulin glargin 300/ml

- Ausgewogener blutzuckersenkender Effekt bei 1× täglicher Gabe in verschiedenen Patientenkollektiven.
- Vorteilhaftes Hypoglykämie-Profil unabhängig vom Alter, Diabetes-typ, Nierenfunktion, Therapie-regime nachgewiesen in klinischen Studien und in Analysen großer Datenbanken.
- Einfache Verabreichung mit SoloStar®.

Literatur:

1. Rosenstock JR, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in insulin-naive type 2 diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2147–54.
2. Ritzel R, et al. The BRIGHT randomised study: similar glycaemic control and less confirmed hypoglycaemia with Gla-300 versus IDeg-100 during the initial titration period. ATTD 2019, Berlin 20.–23. Februar 2019, Poster 175.
3. Khan H, et al. Exploring reasons for very poor glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes* 2011; 5: 251–5.
4. Dalal M, et al. Hypoglycemia after initiation of basal insulin in patients with type 2 diabetes in the United States: implications for treatment discontinuation and healthcare costs and utilization. *Adv Ther* 2017; 34: 2083–92.

5. Mauricio D, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 1155–64.

6. Pfohl M, et al. Initiating Basal Insulin Supported Oral Therapy (BOT) with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) improves glycaemic control in patients (Pts) with type 2 diabetes (T2DM) without increasing hypoglycemia risk. Poster 1027-P, 78. Jahreskongress der American Diabetes Association (ADA) in Orlando, Florida, USA, 23. Juni 2018.

7. Seufert J, et al. Switching to insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) improves glycaemic control and reduces nocturnal hypoglycemia in patients (Pts) with type 2 diabetes (T2DM) on Basal Insulin Supported Oral Therapy (BOT). Poster 1020-P, 78. Jahreskongress der American Diabetes Association (ADA) in Orlando, Florida, USA, 23. Juni 2018.

8. Fritsche A, et al. Switching to insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) improves glycaemic control after failure of Basal-Bolus Therapy (BBT) with other Basal Insulins (BI) in patients (Pts) with type 1 diabetes (T1DM). Poster 1031-P, 78. Jahreskongress der American Diabetes Association (ADA) in Orlando, Florida, USA, 23. Juni 2018.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Roman Mihaljevic
sanofi-aventis GmbH Österreich
Head of Medical Affairs Diabetes
A-1220 Wien, Leonard-Bernstein-Str. 10
E-Mail: roman.mihaljevic@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

Fachkurzinformation siehe Seite 99

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 Jänner 2019;
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.

SANOFI 

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

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

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

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

Für einige Bakterienstämme konnte bereits die Fähigkeit zur Reduktion von Cholesterin- und Triglyzeridspiegeln (TG) nachgewiesen werden. Es werden für Probiotika mehrere mögliche LDL-C-senkende Mechanismen angenommen:

- Dekonjugation von Gallensalzen durch Produktion von Gallensalzhydrolase,
- Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Cholesterin durch Absorption in die Zellwand der Darmbakterien,
- Erhöhung der Produktion kurzkettiger Fettsäuren durch vermehrte Fermentation unverdauter Kohlenhydrate, dadurch Hemmung der Cholesterinsynthese und verminderte Freisetzung freier Fettsäuren aus Fettdepots und daraus folgende Verminderung der Substrate für die TG-Synthese.

Lactobacillus plantarum (L. plantarum) ist die vorherrschende Lactobacillen-Spezies in der menschlichen Mund- und Darmmukosa. Drei L. plantarum-Stämme (CECT 7527, 7528 und 7529) sind in der Lage, Gallensäuren abzubauen, Cholesterin aufzunehmen und kurzkettige Fettsäuren zu produzieren. Durch

den Abbau von Gallensalzen, die zur Verdauung von Fett und Cholesterin in den Dünndarm abgegeben werden, wird deren Re-Absorption verhindert, was eine Neubildung von Gallensalzen aus Cholesterin erforderlich macht und zu einer Senkung des Cholesterinspiegels führt. Eine Mischung dieser 3 Stämme zeigt dabei bessere Ergebnisse als jeder einzelne und wurde daher als cholesterinsenkendes Probiotikum patentiert.

Methoden

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

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

Wash-out-Phase darstellten. Untersuchte Parameter waren Gesamtcholesterin, LDL-C, oxidiertes LDL-C (OX-LDL-C), HDL-C, die LDL-C/HDL-C-Ratio sowie die Triglyzeride (TG).

Resultate

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

Nach 12 Wochen zeigten sich allerdings signifikante Vorteile für AB-Life® gegenüber Placebo. So betrug die LDL-C-Senkung im Verumarm im Mittel 24,4 mg/dl und unter Placebo 9,8 mg/dl ($p < 0,001$). Der Response hinsichtlich Gesamtcholesterin, die LDL-C/HDL-C-Ratio sowie das OX-LDL-C glichen jenem des LDL-C und waren unter AB-Life® im Vergleich zu Placebo nach 12 Wochen signifikant ausgeprägter ($p < 0,001$ für alle). Im AB-Life®-Arm war nach 12 Wochen im Vergleich zu Placebo ein signifikanter Anstieg des HDL-C zu beobachten. Die TG-Spiegel waren nach 12 Wochen unter AB-Life® signifikant reduziert, während dies in der Placebogruppe nicht der Fall war ($p < 0,05$) (Tab. 1).

Die Vorteile für die AB-Life®-Gruppe gegenüber dem Placeboarm waren auch bei der Kontrolle in Woche 16 unverändert, nachdem die Studienteilnehmer für 4 Wochen keine Studienmedikation mehr erhalten hatten. Das und das Einsetzen

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

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

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

*In Österreich als ATERObasic erhältlich.

der maximalen Wirkung nach mehr als 6 Wochen spricht für die Hypothese, dass es mehrere Wochen erfordert, bis Probiotika ihre Wirkung voll entfalten. Allerdings scheinen die Veränderungen des Mikrobioms – zumindest für einige Zeit – auch nach Absetzen des Probiotikums weiter zu bestehen.

Fazit

Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass die Einnahme dieses aus drei *L. plantarum*-Stämmen bestehenden Probiotikums zu einer signifikanten Reduktion des LDL-C, des Gesamt-Cholesterins, des OX-LDL-C sowie der TG sowie zu einer Erhöhung des HDL-C

führt. Die Einnahme von AB-Life® war sicher und gut verträglich.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 71

Arosuva 5 (10, 20, 40) mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10, 20, 40) mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 16,6 (33,3, 66,5, 133,0) mg wasserfreie Laktose, Gelborange S (E110), Tartrazin (E102), Indigokarmin (E132). Bei 10, 20, 40 mg zusätzlich Allurarot AC (E129). **Hilfsstoffe:** *Tablettenkern:* Kalzium Citrat, Mikrokrystalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Mannitol, wasserfreie Laktose, Crospovidone, Magnesium-Stearat *Tablettenhülle:* Arosuva 5 mg: Polyvinylalkohol, Titanium Dioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132) Arosuva 10 mg, 20 mg und 40 mg: Polyvinylalkohol, Titanium Dioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Allurarot AC (E129), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132) **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Hypercholesterinämie. Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen. Vorbeugung signifikanter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis (siehe Abschnitt 5.1), in Verbindung mit der Behandlung von anderen Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Rosuvastatin ist kontraindiziert: – bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten, sonstigen Bestandteile, – bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN), – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min), – bei Patienten mit Myopathie, – bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten, – während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – Alkoholmissbrauch – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können – asiatische Patienten – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der FI). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, **ATC-Code:** C10A A07 **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** 5, 10, 20, 40 mg: Blisterpackungen zu 14, 28 Stück **Kassenstatus:** 14 Stück: No Box, 28 Stück: Green Box **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn **Stand der Fachkurzinformation:** Jänner 2019

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.

Fachkurzinformation zum Text und Inserat auf Seite 97

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:* Titanium Dioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht. Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörungen (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:** Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. **Nicht bekannt:** Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-leg-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Vertigo, Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis **ÜBERDOSIERUNG*:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN*:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB15 **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS*:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 – 0, Fax: 01 524 39 99 – 9, E-Mail: office@at.netgrs.com **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT*:** Rezept- und apothekenpflichtig.

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

Kardiovaskuläre Risikoreduktion bei Typ-2-Diabetes

H. Leitner

Univ.-Prof. Dr. Alexander Niessner im Gespräch über neue Empfehlungen internationaler Fachgesellschaften zur Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen, die Wirksamkeit der neuen antidiabetischen Substanzklassen der GLP-1-Rezeptoragonisten und SGLT-2-Inhibitoren sowie die Rolle der Kardiologie in der Behandlung dieser Patienten.

Im Herbst vergangenen Jahres wurde ein Konsensus-Statement der amerikanischen und europäischen Diabetes-Gesellschaften ADA und EASD publiziert, in denen ein therapeutisches Vorgehen empfohlen wird, das die individuellen Charakteristika der Patienten in den Mittelpunkt stellt [1]. Welche Kriterien stehen dabei im Fokus?

Prof. Niessner: Zentral in diesen Empfehlungen ist ein Flowchart, das beschreibt, wie mit diesen Patienten umgegangen werden soll.

Der erste Schritt für alle Patienten mit Typ-2-Diabetes sind Lebensstilveränderungen und in weiterer Folge die Behandlung mit Metformin, da es einerseits bewährt und andererseits kostengünstig ist. Ist das nicht ausreichend, ist für Patienten mit kardiovaskulärer

Erkrankung eine Therapie vorgesehen, die in Studien bewiesen hat, dass sie kardiovaskuläre Endpunkte reduziert. Aber auch für alle anderen Patienten gilt, dass die Reduktion des kardiovaskulären Risikos bzw. die Senkung des Risikos für Herzinsuffizienz durch die antidiabetische Therapie ein Auswahlkriterium ist.

Wie sieht das Management von Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester atherosklerotischer Erkrankung gemäß den neuen Empfehlungen aus?

Prof. Niessner: Bleibt bei der Erstlinientherapie der gewünschte Effekt aus, ist das wichtigste Entscheidungskriterium aus kardiologischer Sicht, ob eine etablierte kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt. Lebensstilmodifikation und Metformin sind die ersten therapeutischen Schritte, gefolgt vom Einsatz einer der

beiden neuen Substanzklassen, die in Endpunktstudien bewiesen haben, dass diese kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren. Das sind einerseits GLP-1-Rezeptoragonisten, und hier insbesondere Liraglutid, für das in der LEADER-Studie eine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte nachgewiesen werden konnte, und andererseits SGLT-2-Inhibitoren mit dem Vertreter Empagliflozin, dessen kardiovaskulärer Benefit in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie gezeigt wurde.

Gleichzeitig mit dem ADA/EASD-Konsensus-Statement hat auch das American College of Cardiology (ACC) ein Konsensus-Statement bezüglich neuer Strategien in der Therapie von Patienten mit Typ-2-Diabetes und atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen herausgegeben [2]. Warum wird dem Thema Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankung aktuell derart große Aufmerksamkeit gewidmet?

Prof. Niessner: Knapp vor Publikation des ADA/EASD-Statements hat die

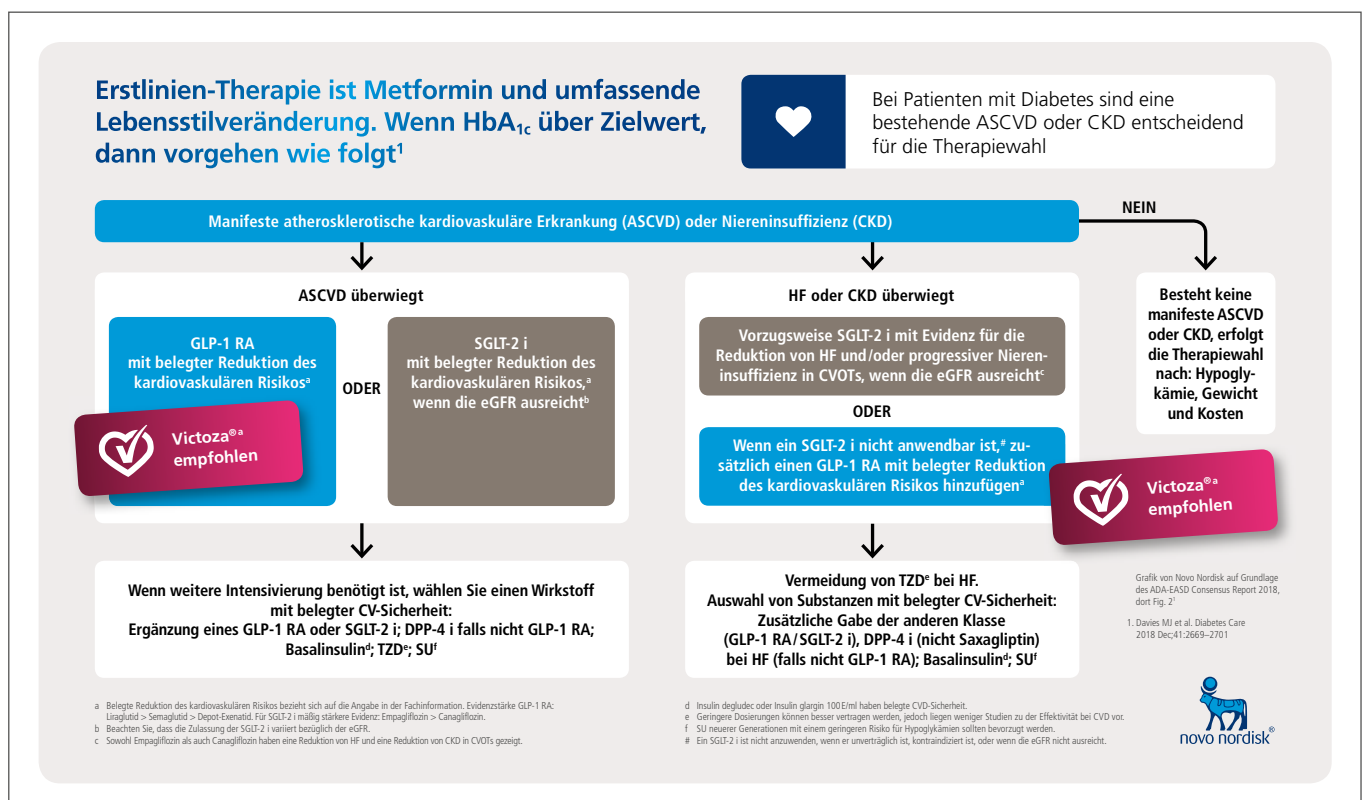


Abbildung 1: Therapeutisches Vorgehen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester kardiovaskulärer Erkrankung.



Richtig GUT* nur mit Victoza®** 1



**Prävention von
CV-Ereignissen^{2,3}**



**Unübertroffene
HbA_{1c}-Senkung⁴⁻¹⁰**



**Überlegene
Gewichtsreduktion⁴⁻¹⁰**

Victoza® – Der einzige GLP-1-Rezeptoragonist, der nachweislich kardiovaskuläre Ereignisse verhindert^{2,3,11}

* GLP-1-RA-Unterstützte Therapie.

** Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung sollte die antihyperglykämische Therapie [...] eine Substanz beinhalten, die nachweislich schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und die kardiovaskuläre Mortalität reduziert (derzeit Empagliflozin und Liraglutid) [Evidenzgrad A].

1. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S73-S85. 2. Victoza® Fachinformation Stand 7/2017. 3. Marso SP et al. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322. 4. Pratley R et al. Int J Clin Pract. 2011;65(4):397-407. 5. Nauck M et al. Diabetes Care. 2016;39(9):1501-1509. 6. Buse JB et al. Lancet. 2013;381(9861):117-124. 7. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):289-297. 8. Buse JB et al. Lancet. 2009;374(9683):39-47. 9. Dungan KM et al. Lancet. 2014;384(9951):1349-1357. 10. Pratley RE et al. Lancet. 2010;375(9724):1447-1456. 11. Schnell O et al. Cardiovasc Diabetol. 2017 Oct 11;16(1):128.

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. * Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet: - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Glucagon like Peptid 1 (GLP 1) Rezeptoragonisten. ATC-Code: A10BJ02. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 07/2017. **Weitere Angaben** zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0. Victoza® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 2018 © Novo Nordisk Austria. AT19VZ00008

European Society of Cardiology (ESC) ein Positionspapier herausgegeben, das in den wesentlichen Punkten mit den ADA/EASD- und ACC-Empfehlungen deckungsgleich ist. Dies ist von großer Bedeutung, da Diabetes-Patienten für uns Kardiologen immer Problempatienten waren. Sie haben sehr hohe Ereignis- und Komplikationsraten. Wir konnten zwar viele Parameter wie Cholesterin oder Blutdruck gut kontrollieren, hatten allerdings keine spezifische Therapieempfehlung, um das Risiko von Diabetespatienten, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, zu reduzieren. LEADER [3] und EMPA-REG [4] waren Studien, die primär die kardiovaskuläre Sicherheit dieser antidiabetischen Substanzen zeigen sollten. Die Überraschung und Freude war groß, als eine tatsächliche Reduktion des kardiovaskulären Risikos bewiesen werden konnte. Somit haben wir erstmals die Möglichkeit, das kardiovaskuläre Risiko neben den etablierten Behandlungen mit Cholesterinsenkern, Plättchenaggregationshemmern oder Antihypertensiva durch eine antidiabetische Therapie zu senken.

Im ACC-Konsensus-Statement werden Liraglutid und Empagliflozin als bevorzugte Substanzen, hinsichtlich signifikanter kardiovaskulärer Risikoreduktion, beschrieben. Können Sie bitte kurz die Evidenz zusammenfassen?

Prof. Niessner: Bei beiden Substanzen, Liraglutid und Empagliflozin, ist die Frage, ob es sich jeweils um einen Klasseneffekt handelt. Aus meiner Sicht ist bei den SGLT-2-Inhibitoren das Empagliflozin das Mittel der Wahl, da es als einziges den Triple-Endpunkt bestehend aus Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Mortalität bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und etablierter kardiovaskulärer Erkrankung signifikant reduziert hat, ohne gleichzeitigen

Anstieg schwerer vaskulärer Nebenwirkungen.

Auch bei den GLP-1-Rezeptoragonisten ist eher nicht von einem Klasseneffekt auszugehen. So zeigte die LEADER-Studie, in der die kardiovaskuläre Sicherheit von Liraglutid evaluiert wurde, eine signifikante Senkung des Risikos des zusammengesetzten Endpunktes für Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod. Nicht alle GLP-1-Rezeptoragonisten konnten dies bisher zeigen.

Wie unterscheidet sich das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder chronischer Niereninsuffizienz zu jenem bei atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung?

Prof. Niessner: Einen günstigen Einfluss auf Herzinsuffizienz haben sowohl GLP-1-Rezeptoragonisten als auch SGLT-2-Inhibitoren. In der klinischen Praxis setzen wir Liraglutid vor allem ein, wenn wir eine starke HbA_{1c}-Senkung benötigen. Im Gegensatz zu SGLT-2-Inhibitoren kann Liraglutid auch bei einer schwer eingeschränkten Nierenfunktion gegeben werden. Bezüglich SGLT-2-Inhibitoren haben wir Hinweise darauf, dass sie möglicherweise besonders günstig bei Diabetespatienten mit Herzinsuffizienz sind. Die diuretische Wirkung spielt dabei eine Rolle.

Welche Bedeutung haben diese neuen Empfehlungen und die Datenlage für den Kardiologen, der in der Regel nicht die Blutzuckereinstellung der Patienten vornimmt?

Prof. Niessner: Wir machen gerade einen großen Lernprozess durch. Insbesondere das ACC-Statement betont, wie wichtig Diabetes als kardiovaskulärer Risikofaktor ist und wie wichtig eine gute Einstellung ist. Das bedeutet allerdings nicht nur, einen niedrigen HbA_{1c} zu haben,

sondern eine Therapie anzuwenden, die auch die kardiovaskuläre Ereignisrate senkt. Die gute HbA_{1c}-Einstellung ist zwar wichtig für die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen, aber nicht unbedingt für makrovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Dieses Wissen, und das war das Ziel des ACC-Statements, sollte auch der kardiologischen Community verstärkt ins Bewusstsein gebracht werden. Kardiologen sollen nicht mehr nur registrieren, wenn ein Patient Diabetes hat, sondern sie sollen aktiv nachforschen, ob ein Diabetes zusätzlich zur kardialen Erkrankung vorliegt und gegebenenfalls eine Therapie einleiten. Selbstverständlich arbeiten wir eng mit den endokrinologischen Kollegen zusammen, es ist aber wichtig, dass der Kardiologe mit den ersten Schritten der Therapie wie Metformin oder den neuen antidiabetischen Substanzen beginnt. Bei komplexeren Therapien wie Triple-Therapien oder Insulin greifen wir gerne auf die Erfahrung der Endokrinologen zurück.

Danke für das Gespräch.

Literatur:

1. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 Diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–701.
2. Das SR, et al. 2018 ACC Expert Consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3200–23.
3. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
4. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 26: 2117–28.

Fachkurzinformation untenstehend

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Insertat auf Seite 93

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. * Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet: - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist. - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1(GLP-1) Rezeptoragonisten. **ATC-Code:** A10BJ02 **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information** 07/2017

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

Adresse: Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Straße 7, 1220 Wien. Tel.: 01/405 15 01-0

Rechtzeitig schützen: Entresto® nach Dekompensation wirksamer als Enalapril [1]

Der akut dekompensierte HI- (Herzinsuffizienz-) Patient ist besonders gefährdet, denn bei diesen Patienten besteht ein hohes Sterberisiko bzw. das Risiko einer erneuten stationären Einweisung [1].

PIONEER-HF: Erstmals Daten nach akuter Dekompensation [1]

Die PIONEER-HF-Studie liefert nun erstmals Erkenntnisse über den Einsatz von Entresto® bei Patienten nach einer akuten Dekompensation. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Entresto® bei Patienten nach Stabilisierung einer akuten Dekompensation be-

reits im Krankenhaus begonnen werden kann. Das Verträglichkeitsprofil war dabei mit dem von Enalapril vergleichbar [1].

Reduktion von NT-proBNP bereits nach einer Woche sichtbar [1]

Mit Entresto® konnte der Biomarker NT-proBNP im Vergleich zu Enalapril stärker und schneller reduziert werden. Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war bereits nach einer Woche signifikant [1]. NT-proBNP ist ein etablierter Biomarker, der verwendet wird, um den Schweregrad und die Prognose einer HI festzustellen [1, 2] (Abb. 1).

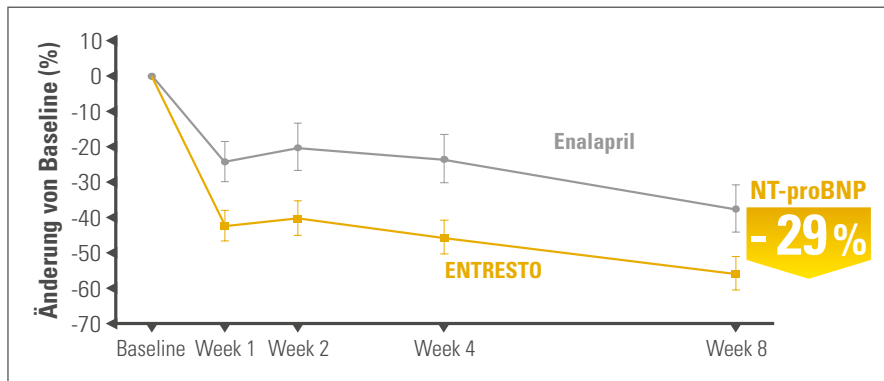


Abbildung 1: NT-proBNP-Senkung: Schnellere und stärkere Senkung im Vergleich zu Enalapril [1]. ©Novartis Pharma GmbH

Reduktion von Mortalität und Re-Hospitalisierung [1]

In einer prospektiv-explorativen Analyse der PIONEER-HF-Studie zeigte Sacubitril/Valsartan zudem eine signifikante Reduktion (46 %) des kombinierten Endpunktes schwerwiegender Ereignisse (bestehend aus Tod, HI-bedingter Re-Hospitalisierung [Krankenhausaufenthalt > 24 Stunden], Notwendigkeit der Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems [LVAD] oder Aufnahme auf die Liste für eine Herztransplantation) im Vergleich zu Enalapril über einen Zeitraum von acht Wochen [1].

Schützen Sie Ihre HI-Patienten rechtzeitig mit Entresto®!

Literatur:

1. Velazquez E, Morrow D, DeVore, A, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2018. Doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
2. Ndumele CE, et al. NT-proBNP and heart failure risk among individuals with and without obesity: The ARIC Study. *Circulation* 2016; 133: 631–638.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:



Novartis Pharma GmbH

A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17

www.novartispharma.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

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

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Entresto® 24 mg/26 mg Filmtabletten. Entresto® 49 mg/51 mg Filmtabletten. Entresto® 97 mg/103 mg Filmtabletten.

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Niedrig substituierte Hypromellose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid. **Filmüberzug:** Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** berempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Entresto darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden. Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Hereditäres oder idiopathisches Angioödem (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen, ATC-Code: C09DX04. **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, 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. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Version: 04/2018. Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien. www.novartis.at.

Gezielte Unterstützung für die Darmflora bei Antibiotika-Einnahme

MULTIflo[®] Antibiotikamanager

Wenn Antibiotika das Mikrobiom aus der Balance bringen, hat das oft unangenehme Folgen. Deshalb: MULTIflo[®] Antibiotikamanager zu jedem Antibiotikum. Von Anfang an.

Antibiotika werden bei vielen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt. Sie greifen Erreger an und töten diese ab. Das bleibt aber oft nicht ohne Nebenwirkungen. Denn Antibiotika unterscheiden nicht zwischen „gut“ und „schlecht“ und können auch die „gesunden“ Bakterien im Darm angreifen. Gerade diese unterstützen aber die Verdauung und Abwehr und bilden eine starke Schutzbarriere gegen fremde Keime.

Antibiotika und Darmflora

Ein verändertes, geschwächtes Mikrobiom erleichtert bakterielle Fehlbesiedlungen, vor allem mit *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca* und *Candida albicans*. Die Antibiotika-assoziierte Diarrhö stellt daher bei 10–20 % der Patienten eine häufige Komplikation bei Antibiotika-Einnahme dar [1].

Positiver Einfluss von Probiotika

Diverse Studien und Meta-Analysen bestätigen einen präventiven Effekt von Probiotika für Antibiotika-assoziierte Diarrhö [2, 3]. So zeigt beispielsweise eine aktuelle Meta-Analyse [3] von 17

Studien an insgesamt 3631 Patienten eine deutlich geringere Inzidenz von Antibiotika-assoziierten Diarrhöen in der Probiotikagruppe (8,0 %) versus der Kontrollgruppe (17,7 %). Weiters konnten erhebliche Unterschiede in der durchschnittlichen Dauer der Durchfälle beobachtet werden: 4,65 Tage bei der Kontroll-Gruppe im Vergleich zu 2,93 Tagen in der Probiotika-Gruppe.

MULTIflo[®] zum Antibiotikum

MULTIflo[®] Antibiotikamanager enthält eine ideal abgestimmte Mischung aus aktiven, vermehrungsfähigen Bakterienstämmen. Das Synbiotikum der neuen Generation unterstützt das intestinale Mikrobiom mit bis zu 10 Milliarden wichtiger Bakterien pro Tagesdosis. Es enthält zusätzlich Ballaststoffe, die das Wachstum und die Aktivität der Bakterien fördern sollen, plus Vitamin C als Beitrag zur normalen Funktion des Immunsystems. Dank „Turbo-Formulierung“ ist MULTIflo[®] Antibiotikamanager bereits 1 Minute nach dem Auflösen des Pulvers in Flüssigkeit trinkfertig.



MULTIflo[®] Antibiotikamanager

- 10 ausgewählte, aktive Bakterienstämme
- mind. 10 Milliarden Bakterien pro Tageshöchstdosis
- plus Vitamin C: trägt zu einer normalen Funktion des Immunsystems bei
- trinkfertig in nur 1 Minute

Literatur:

1. Cramer JP, et al. Altes und Neues zur antibiotikaassoziierten Diarrhö. Med Klin 2008; 103: 325–38.
2. McFarland LV. Meta-Analysis of probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* diseases. Am J Gastroenterol 2006; 101: 812–2.
3. Blaabjerg S, Artzt DM, Aabenhus R. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients – a systematic review and meta-analysis. Antibiotics 2017; 6: 21.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Dr. Davor Cvitković
Produktmanager
www.genericon.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

MULTIflo[®] Antibiotikamanager. Nahrungsergänzungsmittel mit 10 vermehrungsfähigen Bakterienstämmen und Vitamin C. MULTIflo[®] Antibiotikamanager ist ein Synbiotikum mit einer ideal abgestimmten Mischung aus 10 im menschlichen Darm vorkommenden vermehrungsfähigen Bakterienstämmen. Zudem ist Vitamin C enthalten. MULTIflo[®] Antibiotikamanager ist für Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr bestimmt, die ihre Ernährung mit den in der Zubereitung enthaltenen Bestandteilen und Bakterienstämmen anreichern wollen. 10 Bakterienstämme mit mindestens 5 Milliarden Keimen pro Portion (= 5 g) und 10 Milliarden Keimen pro Tageshöchstdosis (= 10 g). MULTIflo[®] Antibiotikamanager, Portionsbeutel zu 14 Stk.

Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at
2019_02_MFAM_PR_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 91

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/ehfj.592.

Gesundheitsfördernde Eigenschaften von schwarzem Knoblauch

„Knoblauch“ steht in der traditionellen Anwendung schon lange als Synonym für kardiovaskuläre Gesundheit. Viele Menschen meiden ihn jedoch aufgrund des Mundgeruchs und der Ausdünstungen, die mit seinem Genuss verbunden sind. Nur wenige verzehren ihn daher ausreichend häufig.

Hohe antioxidative Wirkung

Eine interessante Alternative hat sich durch den in unseren Breiten noch wenig bekannten schwarzen Knoblauch aufgetan. Schwarzer Knoblauch wird in einem mehrwöchigen Fermentationsprozess aus herkömmlichem frischem Knoblauch gewonnen. Im Zuge dieses Reifungsprozesses verändert sich die Komposition der Inhaltsstoffe, womit auch eine Veränderung des Wirkprofils einhergeht. Beispielsweise steigt die antioxidative Kapazität von schwarzem Knoblauch im Vergleich zu frischem Knoblauch um das Zehnfache an [1].

Die schwarze Farbe des fermentierten Knoblauchs resultiert übrigens aus der Bildung von Melanoidinen, einer Verbindung von Zuckern mit Aminosäuren.

Geruchsfrei durch Fermentation

Ein höchst erwünschter Nebeneffekt der Fermentation ist die Überführung

der geruchsrelevanten flüchtigen Schwefelverbindungen des frischen Knoblauchs in wasserlösliche, nicht mehr flüchtige Verbindungen. Dies erlaubt auch den längerfristigen Verzehr von Knoblauchprodukten, da weder über die Haut noch über die Lunge Schwefelverbindungen abgegeben werden. Schwarzer Knoblauch ist nach Verzehr somit geruchsneutral.

Senkung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Für Extrakte aus schwarzem Knoblauch können diesbezüglich sowohl experimentelle Daten als auch Ergebnisse aus klinischen Untersuchungen vorgelegt werden.

In einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie erhielten 60 Teilnehmer über 12 Wochen täglich 6 g schwarzen Knoblauch mit 0,8 mg S-Allylcystein. Die Per-Protocol-Analyse der Daten zeigte einen Anstieg des HDL-Cholesterins in der Knoblauchgruppe, eine niedrigere Konzentration an Apolipoprotein B und einen signifikanten Anstieg des Quotienten LDL-Cholesterin zu Apolipoprotein B. Unerwünschte Wirkungen wurden nicht beobachtet [2].



Der Frage nach möglichen Wirkmechanismen auf zellulärer Ebene wurde in einem Versuch mit reifen 3T3-L1-Adipozyten nachgegangen, die Daten wurden erst vor Kurzem publiziert. Ergebnis: Schwarzer Knoblauch reduziert einerseits die Lipogenese durch Hemmung der PPAR γ -Expression und fördert andererseits die Lipolyse durch eine Steigerung der Phosphorylierungsrate der Hormon-sensitiven Lipase [3].

Literatur:

1. Kimura S, et al. Black garlic: A critical review of its production, bioactivity and application. *J Food Drug Anal* 2017; 25: 62–70.
2. Jung MS, et al. Reduction of blood lipid parameters by a 12-wk supplementation of aged black garlic: A randomized controlled trial. *Nutr* 2014; 30: 1034–9.
3. Nam H, et al. Aged black garlic extract regulates lipid metabolism by inhibiting lipogenesis and promoting lipolysis in mature 3T3-L1 adipocytes. *Food Sci Biotechnol* 2018; 27: 575–9.

Weitere Informationen:

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

Atherosklerose – PAVK Erstdiagnostik

Jeder 5. der über 65-Jährigen ist von einer behandlungsbedürftigen Gefäßerkrankung betroffen, **80 % davon sind unerkannt***



Jetzt gefäßorientierte
Erstuntersuchung mit dem
boso ABI-system 100

- ✓ Messung in 1 Minute
- ✓ Entdeckt asymptomatische Patienten
- ✓ Optional mit PWV

*Diehm C., Schuster A., Allenberg H. et al. High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6,880 primary care patients: cross sectional study. *Atherosclerosis*. 2004; 172:95–105

BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG | Zweigniederlassung Österreich | Handelskai 94- 96, 20. OG | 1200 Wien | www.boso.at

boso
BOSCH + SOHN
GERMANY

boso ABI-system 100 Blutdruckmessgerät | Medizinprodukt

Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 89

Toujeo 300 Einheiten/ml SoloStar, Injektionslösung in einem Fertipen. Toujeo 300 Einheiten/ml DoubleStar, Injektionslösung in einem Fertipen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 300 Einheiten Insulin glargin* (entsprechend 10,91 mg). Ein SoloStar-Pen enthält 1,5 ml Injektionslösung, entsprechend 450 Einheiten. Ein DoubleStar-Pen enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 900 Einheiten. (*Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt) **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Glycerol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10A E04 **Stand der Information:** Januar 2019.

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 Fertipen. Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, Metacresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. **Stand der Information:** Februar 2019.

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.

Rechtzeitig den richtigen Weg einschlagen.



Herzinsuffizienz wirksamer behandeln*

Stärkerer Schutz von Anfang an:

- Weniger Krankenhausaufenthalte^{1,2}
- Länger leben^{1,2}
- Aktiver leben³

Fachkurzinformation siehe Seite 95

www.herzinsuffizienz.at

* im direkten Vergleich zu Enalapril in der NT-proBNP-Senkung², Mortalität^{1,2} und Re-Hospitalisierungen^{1,2}

1. McMurray J.J.V. et al., N Engl J Med 371; 11, 2014.

2. Velazquez E et al, N Engl J Med 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1812851.

3. Chandra A. et al., JAMA Cardiol. 2018; doi:10.1001/jamacardio.2018.0398.

Novartis Pharma GmbH, Stella-Klein-Löw-Weg 17, 1020 Wien, Tel.: 01/86657-0, www.novartis.at.