

Journal für Kardio

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für

AROSUVA[®] plus
Rosuvastatin Ezetimib

neu

8 Varianten –

**für eine individuelle
Lipidtherapie.**

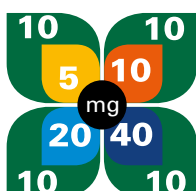
green box
kassen frei *

AROSUVA[®]
rosuvastatin

8 Varianten –

für eine individuelle Lipidtherapie

AROSUVA[®] plus Ezetimib
Rosuvastatin



- **Überzeugende Lipidsenkung**
mit Arosuva[®] und Arosuva[®] plus Ezetimib
- **8 Varianten** in der Grünen Box –
ermöglicht eine individuelle Anpassung
der Lipidtherapie an die Bedürfnisse Ihrer
PatientInnen
- **Bekannter Name und einheitlicher
Dosierungsfarbcode** erhöhen
Wiedererkennung und Patientenakzeptanz
bei Dosierungsumstellung

AROSUVA[®]
rosuvastatin



In der Green Box:

Arosuva[®] 5, 10, 20, 40 mg 28 Stück; OP II

Arosuva[®] plus Ezetimib 5/10, 10/10, 20/10, 40/10 mg 30 Stück; OP III

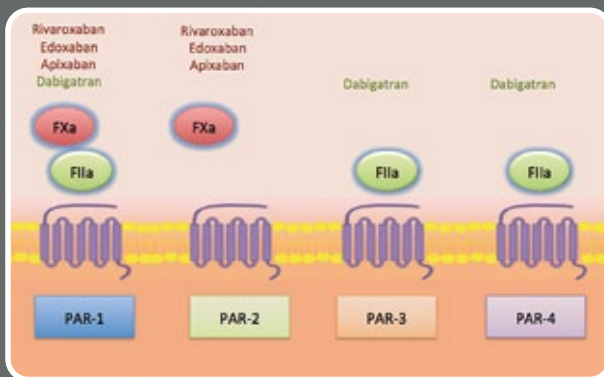
Fachkurzinformation siehe Seite 362
Stand: Juli 2020

 Gebro Pharma

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Pleiotrope Effekte von neuen oralen Antikoagulantien

G. M. Gager, J. Siller-Matula

Neue Aspekte in der Diagnostik und Therapie der arrhythmogenen Kardiomyopathie

S. Peters

RUBRIKEN

Fallbericht

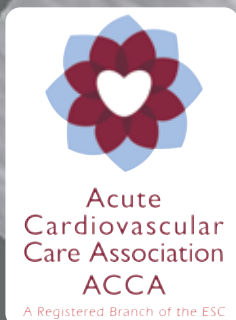
Clinical Shortcuts

EKG-Beispiel

Aktuelles

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

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



Verliebt, verlobt,...

FIXKOMBINATIONEN FÖRDERN
DIE THERAPIETREUE



LisAm[®]

CandAm[®]

Ramipril/Amlodipin Genericon

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon

SimEz[®]

Rosamib[®]

GENERICON

Fachkurzinformation siehe Seite 364, 365

- 333 Brief des Herausgebers**
K. Huber
- 335 Pleiotrope Effekte von neuen oralen Antikoagulantien**
G. M. Gager, J. Siller-Matula
- 340 Neue Aspekte in der Diagnostik und Therapie der arrhythmogenen Kardiomyopathie**
S. Peters

Rubriken

Fallbericht

- 344 Tako-Tsubo-Syndrom: Thromboembolierisiko in der Frühphase vielleicht unterschätzt?**
F. Valach, R. Böck, A. Podczek-Schweighofer

A14572 Softlink

Clinical Shortcuts

- 346 „Kompendium implantierbarer Kardioverter Defibrillator (ICD)“ ICD-Träger im Straßenverkehr – Beurteilung der Fahreignung im deutschsprachigen Raum**
M. Cooper, T. Berent, J. Auer, R. Berent

EKG-Beispiel

- 352 Leiterdiagramme für Rookies**
F. Glaser

Aktuelles

- 356 Doppelbefund: Patientin mit AL- und ATTR-Amyloidose**
R. Rettl, H. Agis, R. Kain, D. Bonderman
- 358 Pharma-News**
- 361 Medizintechnik**
- 333 Impressum**

Titelbild: PARs (Protease-aktivierten Rezeptoren) und deren Interaktion mit NOAKs. Mod. nach [2]. Aus G. M. Gager, J. Siller-Matula, Pleiotrope Effekte von neuen oralen Antikoagulantien, Abb. 1, S. 335.

Hintergrundbild: Darstellung der Pulmonalarterie von subkostal nach ca. 50 Minuten. Kein Thrombus mehr in den einsehbaren Abschnitten nachweisbar. RV: rechter Ventrikel; PV: Pulmonalklappe; PA: Pulmonalarterie. Aus: B. Ritter, W. Weihs, J. Kardiologie 2017; 24 (7–8): 166–7, Abb. 4, S. 167.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 332

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:** Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie 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 Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie 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. Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: – in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe die Fachinformation. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankreich **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** lipid-modifizierende Substanzen, andere lipid-modifizierende Substanzen, ATC-Code: C10AX14 **Stand der Information:** Juni 2020.

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.

ER ÜBERLEBTE EIN CV EREIGNIS. SENKEN SIE SEIN KARDIOVASKULÄRES RISIKO MIT PRALUENT®



Einziger PCSK9-Hemmer, der mit einer Reduktion der Gesamtmortalität* assoziiert ist.

Praluent® ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit bestehenden atherosklerotischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen zusätzlich zu weiteren lipidsenkenden Therapien, um das kardiovaskuläre Risiko durch Senkung des LDL-Spiegels zu reduzieren.



Zentren für Erstverordnung
von PCSK9-Hemmern

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



Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

J. Auer (Clinical Shortcuts)
G. Delle-Karth (OCT-Corner)
F. Glaser (EKG)
J. Holfeld (Heart Team)

W. Kaltenbrunner (EKG)
M. Nürnberg (EKG)
H. Pürerfellner (EPU-Corner)
W. Weihs (Echokardiographie aktuell)

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2020/2021:

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

E. Mahla, Graz
B. Metzler, Innsbruck
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 2020/2021:

J. Aichinger, A
H. Alber, A
J. Auer, A
A. Bauer, A
H. Baumgartner, D
R. Berger, A
R. Binder, A
Ch. Bode, D
H. Darius, D
G. Delle-Karth, A
H. Drexel, 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
Th. F. Lüscher, UK
H. Mayr, A
B. Meier, CH
T. Neunteufl, A
O. Pachinger, A

A. Podczek-Schweighofer, A
B. Podesser, A
F. X. Roithinger, A
H. Schühlen, D
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

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

in dieser Ausgabe des JOURNALES beschäftigen wir uns mit pleiotropen Effekten der NOAKs (Gager und Siller-Matula, Wien) und mit arrhythmogenen Kardiomyopathien (Peters, Goslar, DE) – beides sehr spezielle, aber nicht minder wichtige Themen, die von den Autoren mit großer Sorgfalt auf dem neuesten Stand der Wissenschaft vorbereitet wurden.

Die aktuellen Rubriken mit Fallbericht, EKG, Clinical Shortcuts, sowie interessante Informationen aus Pharma und Medizintechnik runden das Programm dieser Ausgabe ab.

Ich hoffe, Sie sind mit dieser Themenauswahl zufrieden und verbleibe hochachtungsvoll,

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 zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

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

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

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

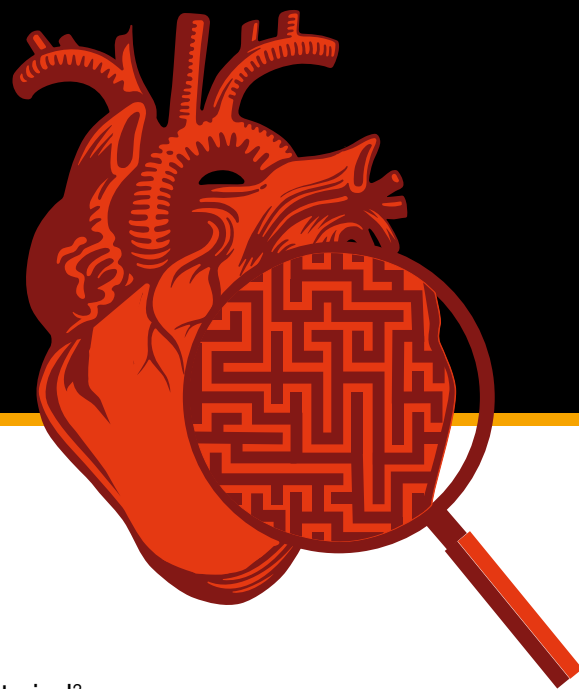
Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

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

LEBENSBEDROHLICH DOCH OFT ÜBERSEHEN.¹

Die Diagnose von Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) erfolgt in vielen Fällen erst verzögert oder wird gänzlich übersehen.



ACHTEN SIE AUF DIESE HINWEISE:



HFpEF*:

bei Patienten, die typischerweise ÜBER 60 JAHRE alt sind²



INTOLERANZ:

gegenüber Herzinsuffizienzbehandlung wie z.B.: ACE-Hemmer oder Beta Blocker³



DISKREPANZ:

zwischen Niedervoltage und erhöhter linksventrikulärer Wanddicke⁴



DIAGNOSE:

eines Karpaltunnelsyndroms oder einer Lumbalstenose^{1,3}



ECHOKARDIOGRAPHIE:

Hypertrophie des linken Ventrikels²



NERVENSYSTEM:

Dysfunktion des autonomen Nervensystems einschließlich von gastrointestinalen Beschwerden und unerklärbarem Gewichtsverlust²

WWW.VERDACHTUNDIDIAGNOSE.AT - hier erfahren Sie mehr über ATTR-CM.



Seltene Erkrankungen

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at

* Heart failure with preserved ejection fraction

Referenzen: 1. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure due to age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282-290. 2. Maurer MS, Hanna M, Grogan M, et al. Genotype and phenotype of transthyretin cardiac amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(2):161-172. 3. Brunjes DL, Castano A, Clemons A, Rubin J, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis in older Americans. *J Card Fail*. 2016;22(12):996-1003. 4. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol*. 1982;49:9-13.
PP-VYN-AUT-0207/01.2020

Pleiotrope Effekte von neuen oralen Antikoagulantien

G. M. Gager, J. Siller-Matula

Kurzfassung: Sowohl Thrombin als auch Faktor Xa erzeugen zusätzlich zu ihrer Rolle in der Gerinnungskaskade eine Aktivierung von Protease-aktivierten Rezeptoren (PARs) und können über diese eine Reihe an unterschiedlichen Wirkungen erzielen. Die NOAKs (neue orale Antikoagulantien) vermitteln ihre pleiotropen Effekte über das PAR-Signalling und haben somit auch einen potentiellen Einsatz im Bereich der Atherosklerose und der Fibrose. Das Fortschreiten dieser Erkrankungen kann möglicherweise durch NOAKs positiv beeinflusst werden.

Schlüsselwörter: Thrombin, Faktor Xa, NOAKs, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran, PAR-1, PAR-2, Atherosklerose, Fibrose, Vorhofflimmern

atherosclerosis and fibrosis as well. The progression of these diseases may be positively affected by NOACs. *J Kardiologie* 2020; 27 (9–10): 335–8.

Abstract: Pleiotropic effects of NOACs. Both thrombin and factor Xa act via protease-activated receptors (PARs) and can achieve a number of different effects via these receptors. The NOACs (new oral anticoagulants) mediate their pleiotropic effects through the PAR signaling and thus have a potential use in the field of

Key words: Thrombin, factor Xa, NOACs, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, Dabigatran, PAR-1, PAR-2, atherosclerosis, fibrosis, atrial fibrillation

■ Einleitung

Die Gerinnungsfaktoren und Serinproteasen, Faktor Xa und Thrombin (Faktor IIa) spielen neben ihren Hauptfunktionen in der Hämostase eine wichtige Rolle bei vielen biologischen und pathophysiologischen Prozessen [1]. Thrombin und Faktor Xa vermitteln ihre zellulären Effekte über die Protease-aktivierten Rezeptoren (PARs; Abb. 1). Hierbei handelt es sich um eine Gruppe G-Protein-gekoppelter Rezeptoren mit vier Subtypen, welche durch proteolytische Spaltung aktiviert und von unterschiedlichen Zellen exprimiert werden. Mit Ausnahme von PAR-2 ist es allen anderen Subtypen (PAR-1, PAR-3, PAR-4) möglich, Thrombin zu binden. PAR-2 kann jedoch indirekt über PAR-1 aktiviert werden [3]. Faktor Xa ist ein wichtiger Ligand sowohl von PAR-1 als auch von PAR-2 [1]. Während PAR-1 nur von ungebundenem Faktor Xa aktiviert werden kann, ist es PAR-2 möglich, Faktor Xa sowohl in ungebundener als auch in TF-FVIIa-FXa-Komplex vorliegender Form zu binden [4]. Aufgrund der Tatsache, dass PAR-1 und PAR-2 nahezu ubiquitär exprimiert werden, findet ein Faktor-Xa-Signalling in vielen Zellen statt, wie beispielsweise in Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Leukozyten und Fibroblasten [5].

Eine exzessive Aktivierung der PARs spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Herzinsuffizienz, kardialen Fibrose und Hypertrophie. Von besonderem klinischem Interesse ist die Rolle der PARs in der Entstehung der Atherosklerose durch Leukozytenmigration, Angiogenese, Vasokonstriktion, aber auch durch ihre proinflammatorischen Effekte. Weiters wird ein Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern, der damit verbundenen Hyperkoagulabilität und einer erhöhten Expression und Aktivierung der PARs vermutet [6, 7].

Die bisher in den Studien beobachteten protektiven Effekte der neuen direkten Inhibitoren von Faktor Xa (Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban) und Thrombin (Dabigatran) sind somit nicht nur allein auf deren gerinnungshemmende Wirkung zurückzuführen (Tab. 1).

■ PARs in Atherosklerose

Sowohl PAR-1 als auch PAR-2 sind in der Atherosklerose die Schlüsselrezeptoren [3, 28]. Faktor Xa kann in der Atheroskleroseentstehung über das direkte PAR-1- und PAR-2-Signalling wirken, sowie über eine indirekte Aktivierung von PAR-1. Die indirekte Aktivierung wird über die Prothrombinaseaktivität von Faktor Xa und die folgende Entstehung von Thrombin vermittelt [28–31]. Obwohl Faktor Xa und Thrombin ihre Effekte unter anderem durch PAR-1 herbeiführen, unterscheiden sich die induzierten Antworten interessanterweise je nach Art des Liganden [3, 32–34].

Thrombin-Signalling führt nicht nur zur Thrombozytenaggregation und Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, sondern auch zur Aktivierung von Endothelzellen, Expression von Adhäsionsmolekülen, Zytokinen und Wachstumsfaktoren, sowie zu Proliferation glatter Muskelzellen und Fibroblasten [3, 11, 35].

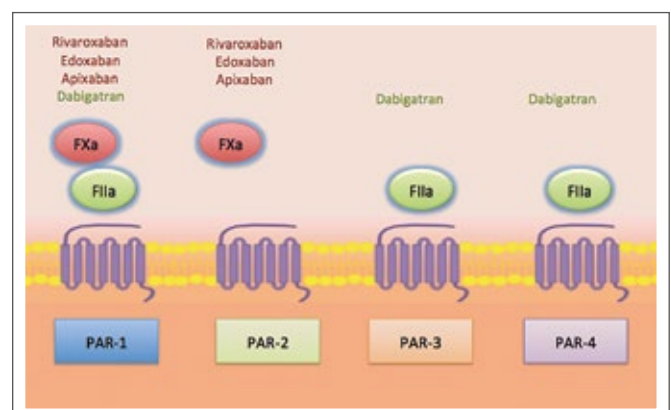


Abbildung 1: PARs (Protease-aktivierten Rezeptoren) und deren Interaktion mit NOAKs. Mod. nach [2].

Eingelangt am 11. September 2019, angenommen am 12. November 2019.
Pre-Publishing Online am 5. Dezember 2019.

Aus der Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Assoc. Prof. Dr. Jolanta Siller-Matula, PhD, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20;
E-Mail: jolanta.siller-matula@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Pleiotrope Effekte von NOAKs

	Rivaroxaban	Dabigatran	Edoxaban	Apixaban
Atherosklerose	– Reduzierte Expression proinflammatorischer Zytokine in ApoE-defizienten Mäusen und HUVECs [8–10] – Stabilisierung der fibrösen Kappe atherosklerotischer Plaque in ApoE-defizienten Mäusen [9] – Verminderung kardiovaskulärer Mortalität in Kombination mit Aspirin bei Menschen [11, 12]	– Reduzierte Progression der Atherosklerose in ApoE-defizienten Mäusen [13, 14] – Vorübergehender Anstieg der Thrombinaktivität und gesteigerte Expression proinflammatorischer Gene in HUVECs durch niedrige Dosen [8] – Gesteigerte Thrombozyten-Reaktivität unter Monotherapie [15, 16]		
Fibrose und VHF	– Verminderte kardiale Hypertrophie und Fibrose im Mausmodell [17] – Vermindertes strukturelles Remodelling bei VHF im Tierversuch [18] – Regulation der Fibroblastenaktivität humaner Vorhöfe [19] – Reduzierte Progression von ischämischer Kardiomyopathie nach Myokardinfarkt [20]	– Anti-inflammatorische und antifibrotische Effekte auf Bleomycin-induzierte Lungenfibrosen im Mausmodell [21] – Inhibierung eines Thrombin-induzierten PAR-1-Signallings in Fibroblasten humaner Vorhöfe [22] – Inhibition profibrotischer Effekte in humanen Lungenfibroblasten [23] – Positive Effekte auf kardiale Fibrose und Verbesserung der myokardialen Perfusion im Mausmodell [24]	– Verbesserung einer diabetischen Nephropathie im Tierversuch durch Reduktion der Expression von PAR-1 und PAR-2, sowie proinflammatorischer und profibrotischer Gene [25, 26]	– Milderung des Auftretens einer ischämie-induzierten myokardialen Fibrose im Mausmodell [27]

Faktor Xa besitzt mitogene Eigenschaften und induziert zum einen die Expression von Interleukin-6, Interleukin-8 und Monozyten-Chemoattraktionsmittel-Protein-1 durch Lymphozyten, Fibroblasten und Endothelzellen. Zum anderen stimuliert Faktor Xa die Proliferation von Fibroblasten, glatten Muskelzellen oder Mesangiumzellen, nicht aber von Endothelzellen oder Leukozyten. Weiters führt das Xa-Signalling auch zu einer Expression von Adhäsionsmolekülen in Monozyten [3, 5, 36, 37]. Die Aktivierung von PAR-2 durch Faktor Xa spielt eine Schlüsselrolle im vaskulären Remodelling, der Fibrosierung, sowie bei inflammatorischen Prozessen [5, 8]. Die durch die Gerinnungsfaktoren Xa und Thrombin induzierten vaskulären Entzündungsprozesse spielen auch eine wichtige Rolle im akuten Koronarsyndrom. In atherosklerotisch veränderten Läsionen humaner Koronararterien konnte eine vermehrte Expression von PAR-2 festgestellt werden, welche einen Zusammenhang zwischen Gefäßläsionen und einer damit verbundenen Steigerung einer PAR-2-abhängigen Zellantwort zeigte [38]. Außerdem führte die Hemmung von Faktor Xa zur Inhibierung der Proliferation von VSMCs („vascular smooth muscle cell“) und somit unter anderem zur Verhinderung von Restenosen nach Ballonangioplastie [39–42].

Die Hemmung von Thrombin und Faktor Xa könnte eine wichtige Rolle in der Abschwächung von PAR-1- oder PAR-2-induzierten Reperfusionsschäden nach Ischämie spielen, wie es bereits für Rivaroxaban im Tierversuch gezeigt werden konnte [43]. Die Inhibierung des Faktors Xa, durch Langzeitanwendung von Rivaroxaban, reduzierte die Expression von proinflammatorischen Zytokinen, wie Interleukin-6, Tumor-

Nekrose-Faktor- α und Monozyten-Chemoattraktionsmittel-Protein-1 in Apolipoprotein-E-defizienten Mäusen. Rivaroxabanapplikation in Apolipoprotein-E-defizienten Mäusen konnte auch einer Plaqueruptur, durch Stabilisierung der atherosklerotischen Plaque im Zuge einer Verdickung der fibrösen Kappe, entgegenwirken [9, 44]. Weiters führte Rivaroxaban auch zu einer reduzierten Expression proinflammatorischer Zytokine in HUVECs („human umbilical vein endothelial cell“) [10, 11].

Die COMPASS-Daten konnten zeigen, dass Atherosklerose-Patienten mit Langzeit-Aspirin-Therapie (1× täglich 100 mg) von einer kontinuierlichen niedrig dosierten Rivaroxaban-Gabe (2× täglich 2,5 mg, vaskuläre Dosis) unter anderem durch ein vermindertes Auftreten von Myokardinfarkten und zerebrovaskulären Insulten profitierten. Es wird davon ausgegangen, dass die Reduktion der ischämischen Endpunkte in der COMPASS-Studie auf das niedrig dosierte Rivaroxaban und dessen pleiotrope Effekte zurückzuführen ist [11, 12]. Diese nicht kanonischen Effekte umfassen die Reduktion der Inflammation, Modulation der zellulären Funktionen und Plaque-Stabilisierung [11].

Dabigatran hemmte ebenfalls die Progression der Atherosklerose in Apolipoprotein-E-defizienten Mäusen [13, 14]. Die protektiven Effekte des Thrombininhibitors führten zu einer verbesserten Endothelfunktion, sowie zu einer Reduktion von oxidativem Stress [45]. Niedrige Dosen von Dabigatran hatten jedoch auch einen vorübergehenden Anstieg der Thrombinaktivität und eine gesteigerte Expression proinflammatorischer

Gene in HUVECs zur Folge [8]. Es konnte gezeigt werden, dass Dabigatran einen direkten Einfluss auf die Blutplättchen über PAR-1 und PAR-4 hat und die Thrombozyten-Reaktivität unter Monotherapie verstärkte, was in einem erhöhten ischämischen Risiko bei vorbestehender Atherosklerose resultieren kann [15, 16].

Im Unterschied zu Rivaroxaban hatte Apixaban (2× täglich 5 mg) zusätzlich zur DAPT bei Patienten mit ACS keinen positiven Einfluss auf das Auftreten von schwerwiegenden kardialen Ereignissen und führte zum Anstieg signifikanter Blutungen [11, 46].

■ PARs und Fibrose

PAR-1, PAR-2 und ihr Ligand Faktor Xa spielen eine Schlüsselrolle beim Fortschreiten von fibroproliferativen Erkrankungen [4]. Die Aktivierung von PAR-2 führt zu einer Migration von Fibroblasten in verletzte Gefäße sowie zur Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten. Dies wiederum trägt unter anderem zur Stenosierung und Hyperplasie der Intima bei [34, 47]. Aktivierung von PAR-1 und PAR-2 durch Faktor Xa hat weiters eine Proliferation der Fibroblasten sowie Produktion von Kollagen zur Folge [4]. Ebenso führt eine Thrombin-induzierte PAR-1-Aktivierung zur Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten in der Lunge und spielt somit eine wichtige Rolle in der Lungenfibrose [48]. PAR-2-Signalling konnte auch in Nierenfibrosen sowie in IgA-Nephritiden ermittelt werden und trägt mitunter zur Entstehung der diabetischen Nephropathie bei [5, 25, 49].

Frühe Anwendung von Faktor-Xa-Inhibitoren konnte das Auftreten von Leberfibrosen im Mausmodell signifikant reduzieren und bietet eventuell auch eine geeignete Therapieoption in der Behandlung von Leberfibrose bei Menschen [50]. Es wird davon ausgegangen, dass eine kombinierte Blockade von PAR-1 und PAR-2 durch Faktor-Xa-Inhibitoren eine effektivere Therapieoption im Fortschreiten einer Fibrose darstellt als die selektive Inhibition von PAR-1 [47].

Es wurde ebenfalls gezeigt, dass Dabigatran sowohl antiinflammatorische als auch antifibrotische Effekte auf Bleomycin-induzierte Lungenfibrosen im Mausmodell hatte [21]. Dabigatran inhibierte auch profibrotische Effekte in humanen Lungenfibroblasten und eignet sich daher als möglicher Wirkstoff gegen idiopathische Lungenfibrosen [23]. Weiters hatte Dabigatran, durch Thrombinblockade und Downregulation der PAR-1-Expression, positive Effekte auf bluthochdruckassoziierte kardiale Fibrosen und führte somit zu einer Verbesserung der myokardialen Perfusion im Mausmodell. Ein Effekt von Dabigatran auf kardiale Hypertrophie blieb jedoch aus [24].

PAR-2-Inhibition mit Edoxaban konnte die Expression von PAR-1 und PAR-2, sowie proinflammatorischer und profibrotischer Gene reduzieren und somit den Schweregrad einer diabetischen Nephropathie im Tierversuch verbessern [25, 26]. Auch die Anwendung von Apixaban milderte das Auftreten einer ischämieinduzierten myokardialen Fibrose im Mausmodell [27].

■ PARs bei Vorhofflimmern

Die PAR-Aktivierung hat eine entscheidende Bedeutung in der Pathogenese von Vorhofflimmern. Thrombin und PAR-1 konnten auch in Kardiomyozyten nachgewiesen werden. Ihre Expression ist hierbei im linken Vorhof höher als im Ventrikel [51]. Es konnte gezeigt werden, dass Dabigatran ein Thrombin-induziertes PAR-1-Signalling in Fibroblasten humaner Vorhöfe inhibieren kann [22]. Weiters haben Thrombin und Faktor Xa eine arrhythmogene Wirkung auf die Vorhofkardiomyozyten [52]. Die gleichzeitige Verabreichung von Faktor Xa und Simulation von Tachyarrhythmien erhöhte die PARs-Expression synergistisch und induzierte Entzündungsreaktionen im Herzvorhof [53]. Die durch PARs vermittelten Effekte trugen außerdem zum strukturellen Remodelling bei Vorhofflimmern bei [18]. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Dauer des Vorhofflimmerns durch Faktor-Xa-Inhibitoren reduziert werden konnte [18].

Rivaroxaban verminderte die kardiale Hypertrophie und Fibrose im Mausmodell durch Inhibition des PAR-2-Signallings [17]. Das strukturelle Remodelling konnte durch Rivaroxaban im Tierversuch über Reduktion der Aktivierung und Expression von PAR-2 positiv beeinflusst werden [18]. Weiters regulierte Rivaroxaban auch die Aktivität von Fibroblasten humaner Vorhöfe und somit die Fibrosierung dieser durch Inhibition des PAR-Signallings [19]. Eine weitere Mausstudie konnte zeigen, dass Rivaroxaban eine eventuelle Therapieoption nach Myokardinfarkt darstellt. Rivaroxaban soll durch Inhibition des PAR-2-Signallings ein vermindertes kardiales Remodelling bewirken und somit einer ischämischen Kardiomyopathie entgegenwirken [20].

■ Zusammenfassung

Die Rolle der Faktor-Xa- und Thrombininhibitoren wird zusätzlich zur Therapie des Vorhofflimmerns möglicherweise in Zukunft auch in der Behandlung der Atherosklerose und der Fibrose an Bedeutung gewinnen. Aufgrund seiner strategischen Position in der Gerinnungskaskade und entscheidender Rolle in PAR-1- und PAR-2-vermittelten zellulären Funktionen scheint Faktor Xa das am besten geeignete Target zu sein. Die COMPASS-Daten zeigten bereits positive vaskuläre Wirkung einer niedrig dosierten Rivaroxaban-Dosis [54], welche durch die Modulation der Zellfunktionen über eine Hemmung von Faktor-Xa-vermittelten Effekten auf PAR-2 und/oder indirekt über die Hemmung der Thrombingenerierung und ihre Effekte über PAR-1 vermittelt wird. Weitere Daten aus prospektiven klinischen Studien sind jedoch dringend nötig, um die klinische Relevanz der pleiotropen Effekte von NOAKs zu bestätigen.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Borissoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1746–60.
2. Esmon CT. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost* 2014; 111: 625–33.
3. Spronk HM, De Jong AM, Crijns HJ, et al. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res* 2014; 101: 344–51.
4. Papadaki S, Tselepis AD. Nonhemostatic activities of Factor Xa: Are there pleiotropic effects of Anti-FXa direct oral anticoagulants? *Angiology* 2019; 70: 896–907.
5. Borensztajn K, Peppelenbosch MP, Spek CA. Factor Xa: at the crossroads between coagulation and signaling in physiology and disease. *Trends Mol Med* 2008; 14: 429–40.
6. Spronk HM, de Jong AM, Crijns HJ, et al. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res* 2014; 101: 344–51.
7. Borensztajn K, Aberson H, Peppelenbosch MP, Spek CA. FXa-induced intracellular signaling links coagulation to neangiogenesis: potential implications for fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793: 798–805.
8. Ellinghaus P, Perzborn E, Hauenschild P, et al. Expression of pro-inflammatory genes in human endothelial cells: Comparison of rivaroxaban and dabigatran. *Thromb Res* 2016; 142: 44–51.
9. Zhou Q, Bea F, Preusch M, et al. Evaluation of plaque stability of advanced atherosclerotic lesions in apo E-deficient mice after treatment with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban. *Mediators Inflamm* 2011; 2011: 432080.
10. Ellinghaus P, Laux V, Perzborn E. Effect of rivaroxaban on thrombin-induced pro-inflammatory gene expression in human umbilical vein endothelial cells. *J Thromb Haemost* 2011; https://www.researchgate.net/publication/313610274_Effect_of_rivaroxaban_on_thrombin-induced_pro-inflammatory_gene_expression_in_human_umbilical_vein_endothelial_cells (zuletzt gesehen: 19.11.2019).
11. Gurbel PA, Fox KA, Tantry US, et al. Combination antiplatelet and oral anticoagulant therapy in patients with coronary and peripheral artery disease: Focus on the COMPASS Trial. *Circulation* 2019; 139: 2170–85.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *New Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.
13. Borissoff JI, Otten JJ, Heeneman S, et al. Genetic and pharmacological modifications of thrombin formation in apolipoprotein e-deficient mice determine atherosclerosis severity and atherothrombosis onset in a neutrophil-dependent manner. *PLoS One* 2013; 8: e55784.
14. Pingel S, Tiyerili V, Mueller J, et al. Thrombin inhibition by dabigatran attenuates atherosclerosis in ApoE deficient mice. *Arch Med Sci* 2014; 10: 154.
15. Achilles A, Mohring A, Dannenberg L, et al. Dabigatran enhances platelet reactivity and platelet thrombin receptor expression in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 473–6.
16. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 397–402.
17. Narita M, Ichikawa H, Kimura Y, et al. A direct Factor Xa Inhibitor, Rivaroxaban, attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis in renin-overexpressing hypertensive mice. *Circulation* 2017; 136: A15567–A15567.
18. Kondo H, Abe I, Fukui A, et al. Possible role of rivaroxaban in attenuating pressure-overload-induced atrial fibrosis and fibrillation. *J Cardiol* 2018; 71: 310–9.
19. Chung CC, Lin YK, Chen YC, et al. Factor Xa inhibition by rivaroxaban regulates fibrogenesis in human atrial fibroblasts with modulation of nitric oxide synthesis and calcium homeostasis. *J Mol Cell Cardiol* 2018; 123: 128–38.
20. Liu J, Nishida M, Inui H, et al. Rivaroxaban suppresses the progression of ischemic cardiomyopathy in a murine model of diet-induced myocardial infarction. *J Atheroscler Thromb* 2019: 48405.
21. Bogatkevich GS, Ludwicka-Bradley A, Nietert PJ, et al. Antiinflammatory and antifibrotic effects of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in a murine model of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1416–25.
22. Altieri P, Bertolotto M, Fabbi P, et al. Thrombin induces protease-activated receptor 1 signaling and activation of human atrial fibroblasts and dabigatran prevents these effects. *Int J Cardiol* 2018; 271: 219–27.
23. Bogatkevich GS, Ludwicka-Bradley A, Silver RM. Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, blocks differentiation of normal fibroblasts to a myofibroblast phenotype and demonstrates anti-fibrotic effects on scleroderma lung fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3455.
24. Dong A, Mueller P, Yang F, et al. Direct thrombin inhibition with dabigatran attenuates pressure overload-induced cardiac fibrosis and dysfunction in mice. *Thromb Res* 2017; 159: 58–64.
25. Oe Y, Hayashi S, Fukushima T, et al. Coagulation Factor Xa and Protease-Activated Receptor 2 as novel therapeutic targets for diabetic nephropathy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 1525–33.
26. Horinouchi Y, Ikeda Y, Fukushima K, et al. Renoprotective effects of a factor Xa inhibitor: fusion of basic research and a database analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 10858.
27. Shi G, Yang X, Pan M, et al. Apixaban attenuates ischemia-induced myocardial fibrosis by inhibition of Gq/PKC signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 500: 550–6.
28. Spronk H, Padro T, Siland J, et al. Atherothrombosis and thromboembolism: position paper from the Second Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2018; 118: 229–50.
29. Borensztajn K, Stiekema J, Nijmeijer S, et al. Factor Xa stimulates proinflammatory and profibrotic responses in fibroblasts via protease-activated receptor-2 activation. *Am J Pathol* 2008; 172: 309–20.
30. Gurbel PA, Fox KAA, Tantry US, et al. Combination antiplatelet and oral anticoagulant therapy in patients with coronary and peripheral artery disease. *Circulation* 2019; 139: 2170–85.
31. Hamilton JR, Cornelissen I, Mountford JK, Coughlin SR. Atherosclerosis proceeds independently of thrombin-induced platelet activation in ApoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis* 2009; 205: 427–32.
32. Riewald M, Ruf W. Protease-activated receptor-1 signaling by activated protein C in cytokine-perturbed endothelial cells is distinct from thrombin signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 19808–14.
33. Borensztajn KS, Bijlsma MF, Groot AP, et al. Coagulation factor Xa drives tumor cells into apoptosis through BH3-only protein Bim up-regulation. *Exp Cell Res* 2007; 313: 2622–33.
34. Borensztajn KS, Spek CA. Blood coagulation factor Xa as an emerging drug target. *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15: 341–9.
35. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 2000; 407: 258.
36. Shimizu T, Nishihira J, Watanabe H, et al. Macrophage migration inhibitory factor is induced by thrombin and factor Xa in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 13729–37.
37. Bachli E, Pech C, Johnson K, et al. Factor Xa and thrombin, but not factor VIIa, elicit specific cellular responses in dermal fibroblasts. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1935–44.
38. Napoli C, de NIGRIS F, Wallace J, et al. Evidence that protease activated receptor 2 expression is enhanced in human coronary atherosclerotic lesions. *J Clin Pathol* 2004; 57: 513–6.
39. Ragosta M, Gimple LW, Gertz S, et al. Specific factor Xa inhibition reduces restenosis after balloon angioplasty of atherosclerotic femoral arteries in rabbits. *Circulation* 1994; 89: 1262–71.
40. Jang Y, Guzman LA, Lincoff AM, et al. Influence of blockade at specific levels of the coagulation cascade on restenosis in a rabbit atherosclerotic femoral artery injury model. *Circulation* 1995; 92: 3041–50.
41. Lyle EM, Fujita T, Conner MW, et al. Effect of inhibitors of factor Xa or platelet adhesion, heparin, and aspirin on platelet deposition in an atherosclerotic rabbit model of angioplasty injury. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1995; 33: 53–61.
42. Kopp CW, Hölzenbein T, Steiner S, et al. Inhibition of restenosis by tissue factor pathway inhibitor: in vivo and in vitro evidence for suppressed monocyte chemoattraction and reduced gelatinolytic activity. *Blood* 2004; 103: 1653–61.
43. Goto M, Miura S, Suematsu Y, et al. Rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, induces the secondary prevention of cardiovascular events after myocardial ischemia reperfusion injury in mice. *Int J Cardiol* 2016; 220: 602–7.
44. Hara T, Fukuda D, Tanaka K, et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2015; 242: 639–46.
45. Lee IO, Kratz MT, Schirmer SH, et al. The effects of direct thrombin inhibition with dabigatran on plaque formation and endothelial function in apolipoprotein E-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 343: 253–7.
46. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 2011; 365: 699–708.
47. Borensztajn KS, Stiekema J, Nijmeijer S, et al. Factor Xa stimulates proinflammatory and profibrotic responses in fibroblasts via protease-activated receptor-2 activation. *Am J Pathol* 2008; 172: 309–20.
48. Bogatkevich GS, Tourkina E, Silver RM, Ludwicka-Bradley A. Thrombin differentiates normal lung fibroblasts to a myofibroblast phenotype via the proteolytically activated receptor-1 and a protein kinase C-dependent pathway. *J Biol Chem* 2001; 276: 45184–92.
49. Grandaliano G, Pontrelli P, Cerullo G, et al. Protease-activated receptor-2 expression in IgA nephropathy: a potential role in the pathogenesis of interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2072–83.
50. Dhar A, Sadiq F, Anstee QM, et al. Thrombin and factor Xa link the coagulation system with liver fibrosis. *BMC Gastroenterol* 2018; 18: 60.
51. Ito K, Date T, Ikegami M, et al. An immunohistochemical analysis of tissue thrombin expression in the human atria. *PLoS One* 2013; 8: e65817.
52. Pinet C, Algalarrondo V, Sablayrolles S, et al. Protease-activated receptor-1 mediates thrombin-induced persistent sodium current in human cardiomyocytes. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 1622–31.
53. Bukowska A, Zacharias I, Weinert S, et al. Coagulation factor Xa induces an inflammatory signalling by activation of protease-activated receptors in human atrial tissue. *Eur J Pharmacol* 2013; 718: 114–23.
54. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319–30.

THE LOWER THE BETTER:
Jetzt Repatha®
und wirksam LDL-C senken!¹

Effektiver Gefäßschutz
mit Repatha®, um weitere
kardiovaskuläre Ereignisse
zu verhindern^{2,3}



STATIN THERAPIE

LDL-Cielgerade 55

100 mg/dl

55 mg/dl



AMGEN®

Cardiovascular

1. Giugliano RP et al. Lancet. 2017; 390: 1962–71
2. Veröffentlichte Repatha® Fachinformation. Fachkurzinformation siehe Seite 343
3. Nicholls et al. JAMA 2016; 316: 2373–2384
AT-REP-0420-00006

 **Repatha®**
(evolocumab)

Neue Aspekte in der Diagnostik und Therapie der arrhythmogenen Kardiomyopathie

S. Peters

Kurzfassung: Die arrhythmogene Kardiomyopathie umfasst einen isolierten rechtsventrikulären Phänotyp, einen isolierten linksventrikulären Phänotyp und eine biventrikuläre Form, ist überwiegend desmosomal bedingt und hat eine Häufigkeit von 1 Erkranktem auf 1000–5000 Einwohner.

Da die Erkrankung im Frühstadium mit einem plötzlichen Herztod als Erstmanifestation der Erkrankung auftreten kann, sind verborgene elektrokardiographische Kriterien besonders wichtig. Als Frühkriterien gelten der Winkel der S-Zacke mit einem Cut-off von $12,5^\circ$, Veränderungen in Ableitungen aVR (große Q-Zacke, kleine R-Zacke und negative T-Welle), eine Amplitude der T-Inversion von ≤ 2 mm, eine T-Inversion in Ableitung V₁ von ≥ 2 mm und QRS-Fragmentationen ohne typische EKG-Kriterien.

Echokardiographisch werden zunehmend rechtsventrikuläre dreidimensionale Schnittbilder und Deformationskriterien entwickelt, müssen tiefe horizontale Fissuren und ein partieller Verlust der Trabekularisierung einzelner Wand-

abschnitte unterschieden werden und von einer Fehleinschätzung durch das Cardio-MRT in über 20 % ausgegangen werden.

Therapeutisch sind ICD- und S-ICD-Implantationen, aber auch endokardiale und epikardiale Ablationen Optionen. Eine Sympathektomie für rezidivierende ventrikuläre Tachykardien kann in erfahrenen Zentren erfolgreich durchgeführt werden.

Schlüsselwörter: arrhythmogene Kardiomyopathie, S-Wellen-Winkel, T-Inversion in V₁, S-ICD

Abstract: New aspects in diagnostics and therapy of arrhythmogenic cardiomyopathy. Arrhythmogenic cardiomyopathy includes isolated right ventricular, isolated left ventricular and biventricular phenotypes, is more or less a disease of the desmosome, and has the frequency of 1 patient out 1000 to 5000 inhabitants.

As this sort of disease at early stage can lead to sudden cardiac death as the first manifestation of the disease concealed ECG crite-

ria are of special interest. The angle of S wave with a cut-off of $12,5^\circ$, special changes in lead aVR (dominant Q wave, small R wave, and T wave inversion), an amplitude of T inversion of ≤ 2 mm, a T wave inversion in lead V₁ of ≥ 2 mm, and a QRS fragmentation without other typical ECG criteria are early stage ECG criteria. Novel methods like 3-dimensional echocardiography and right ventricular deformation imaging are of interest, differentiation of deep horizontal fissures and partial loss of trabecular structure at angiography, and misinterpretation of cardiac MRI in more than 20% are striking features.

ICD- and S-ICD implantation are therapeutic options, but also endocardial or epicardial ablation techniques are more and more important. In specialized centres sympathectomy for recurrent ventricular tachycardia is an option in therapy. *J Kardiol* 2020; 27 (9–10): 340–3.

Key words: arrhythmogenic cardiomyopathy, S-wave-angle, T-wave inversion in lead V₁, S-ICD

■ Einleitung

Die arrhythmogene Kardiomyopathie ist eine überwiegend desmosomale Erkrankung, die hauptsächlich mit schwerwiegenden Arrhythmien bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen, aber auch bei fortgeschrittenem Verlauf mit Herzinsuffizienzzeichen einhergeht.

Diese Erkrankung hat eine Häufigkeit von 1 Erkrankten auf 1000–5000 Einwohner und zählt regional zu den häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen. Die Erkrankung umfasst einen primär umschriebenen rechtsventrikulären Phänotyp, einen isolierten linksventrikulären Phänotyp, aber auch die häufig diagnostizierte arrhythmogene biventrikuläre Kardiomyopathie. Die Prognose der Erkrankung ist häufig ungünstig, vom plötzlichen Herztod bis hin zur therapierefrakären Herzinsuffizienz, es gibt allerdings auch Formen mit ventrikulärer Extrasystolie oder hauptsächlich atrialen Arrhythmien. Die Krankheitsprogredienz lässt sich vom Ausmaß der Erkrankung abhängig machen (überwiegend rechtsventrikulärer Befall bis hin zum biventrikulären oder überwiegend linksventrikulären Befall) oder auch durch die Voltage der QRS-Komplexes [1].

Eine frühe Identifikation dieser Erkrankung ist sehr wichtig, da im Frühstadium der Erkrankung, eventuell mit provozierbarem Brugada-EKG [2], eine Häufung maligner Arrhythmien

entstehen und dieses Phänomen zu einem plötzlichen Herztod als Erstmanifestation dieser Erkrankung führen kann. Hauptsächlich elektrokardiographische Hinweise sind für die Primärmanifestation der Frühstadien von besonderem Interesse. Einige elektrokardiographische Parameter einer manifesten arrhythmogenen Kardiomyopathie sind beschrieben worden:

- T-Inversionen präkordialer Ableitungen als Parameter einer rechtsventrikulären Dilatation [3],
- Epsilonwellen als Marker einer gesteigerten rechtsventrikulären Ausflusstrakt-Beteiligung [4],
- QRS-Fragmentation in die inferioren Ableitungen als Hinweis einer Hinterwandbeteiligung [5],
- Lokalisierte rechtsventrikuläre QRS-Prolongation als Nachweis eines parietalen Blocks [6],
- Low-voltage-EKG als Marker einer fortgeschrittenen Erkrankung, meistens bedingt durch Phospholamban-Mutationen [3].

In der Zwischenzeit sind mehrere EKG-Befunde als Hinweis einer verborgenen arrhythmogenen Kardiomyopathie in einem Stadium einer sehr frühen Erkrankung beschrieben worden (prähistologische Phase).

■ S-Wellen-Winkel in Ableitung V₂

Daniel Cortez beschrieb erstmals den S-Wellen-Winkel in Ableitung V₂ als ein Frühzeichen einer arrhythmogenen Kardiomyopathie im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv von 66 Probanden ohne Herzerkrankung [7]. Die ersten Messungen wurden mit einem Winkelmesser durchgeführt. Danach wurden die EKGs digitalisiert und analysiert. Bei einem Cut-off von $12,5^\circ$ könnten die meisten Patienten mit einer Sensitivität

Eingelangt am 28. Februar 2019, angenommen nach Revision am 18. Juni 2019; Pre-Publishing Online: 10. Oktober 2019

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Stefan Peters, Harzkrankenhaus/MVZ Goslar Kardiologie, D-38640 Goslar, Kösliner Straße 12; E-Mail: H.u.S.Peters@t-online.de

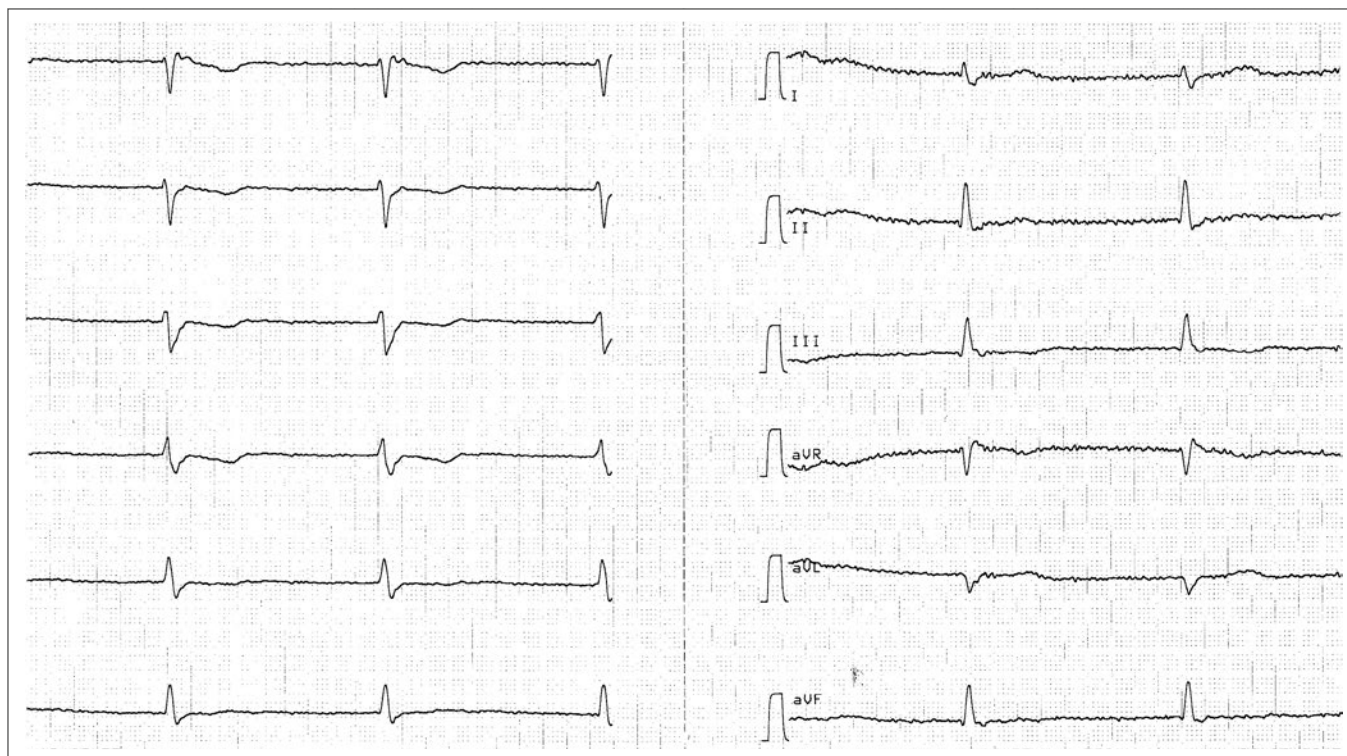


Abbildung 1: Beispiel einer Konfiguration in Ableitung aVR (große Q-Zacke, kleine R-Zacke und negative T-Welle < 2 mm) und Ableitung V_1 mit einer T-Inversion von > 2 mm (©S. Peters)

von 47 %, einer Spezifität von 97 % und einem negativen prädiktiven Wert von 65 % als arrhythmogene Kardiomyopathie identifiziert werden.

■ Typische Veränderungen in Ableitung aVR

Stefan Peters beschrieb typische Veränderungen in Ableitung aVR im EKG von Patienten mit arrhythmogener Kardiomyopathie im Vergleich zu 1496 Probanden ohne Herzerkrankung [8]:

- tiefe (≥ 3 mm) Q-Zacke als Marker einer elektroanatomischen Narbe,
- schmale (≤ 2 mm) R-Welle als Hinweis einer myokardialen Atrophie,
- T-Welleninversion mit einer Amplitude von ≤ 2 mm aufgrund der Narbe und myokardialen Atrophie [9].

Die Sensitivität dieser Parameter war 97 %, die Spezifität 81 % und der negative prädiktive Wert 99 % (Abb. 1).

■ T-Welleninversion in Ableitung V_1 mit einer Amplitude von ≥ 2 mm

Der gleiche Autor präsentierte diese Befundkonstellation als typischen Befund bei Patienten mit arrhythmogener Kardiomyopathie auch in Fällen mit T-Welleninversionen nur in Ableitung V_1 [10]. Kinder < 14 Jahren wurden ausgeschlossen, das mittlere Alter dieses Kollektivs lag bei $46,8 \pm 11,8$ Jahren. Bei bipolaren präkordialen Ableitungen ist eine Amplitude von ≥ 3 mm in Ableitung V_1 gefordert [11]. Im Vergleich zur gleichen Anzahl normaler Probanden war die Sensitivität 93 %, die Spezifität 97 % und der negative prädiktive Wert 99 %.

■ Kombination der zuvor beschriebenen Parameter

Wenn man die typischen Veränderungen in Ableitung aVR und die T-Welleninversion in Ableitung V_1 kombiniert, ist die Sensitivität 94 %, die Spezifität 99 % und der negative prädiktive Wert 99,9 % [12, 13].

■ QRS-Fragmentation in 12-Kanal-ableitungen

Guy Fontaine beschrieb eine QRS-Fragmentation als „pre“- „top“- und „post“-silon bei Patienten mit typischer arrhythmogener Kardiomyopathie [14]. Eine QRS-Fragmentation ist eine unspezifische Veränderung und kann bei einer großen Anzahl von Patienten mit anderen Erkrankungen wie hypertrophe, dilatative Kardiomyopathie, Long-QT-Syndrom und Brugada-Syndrom beschrieben werden [15].

■ Spezifische EKG-Befunde

In desmosomalen Genmutationen unterscheiden sich die elektrokardiographischen Befunde nicht wesentlich. Eine Ausnahme stellt eventuell Desmoglein-2 dar.

In nicht-desmosomalen Genmutationen sind spezifische Befunde lediglich bei TMEM-43-Mutationen und Phospholamban-Mutationen zu erwarten, die Gründer-Mutationen darstellen [16].

Bei TMEM-43-Mutationen fehlt der R-Zuwachs in den rechtspräkordialen Ableitungen und auch die rechtspräkordiale T-Wellen-Inversionen. T-Inversionen sind in den linkspräkordialen Ableitungen zu erwarten [17].

Bei Phospholamban-Mutationen ist eine periphere Nieder-voltage ein spezifischer Befund, allerdings sind auch bei weit fortgeschrittener arrhythmogener Kardiomyopathie Nieder-voltagebefunde zu erwarten.

Nach neuester Datenlage unterscheiden sich Desmoglein-2-Befunde von den anderen desmosomalen Genmutationen durch Zeichen einer rechtsventrikulären Hypertrophie, die anhand von klinischen [18] und tierexperimentellen Befunden [19] beschrieben worden sind. Desmoglein-2-Mutationen zeichnen sich durch massiv kalzifizierende Nekrosen aus, die wiederum zu einer Myozytenhypertrophie führen [20].

■ Bildgebende Verfahren

Task-Force-Kriterien werden benutzt, um alle Facetten der arrhythmogenen Kardiomyopathie zu diagnostizieren. EKG-Kriterien, Bildgebungsverfahren, Genetik und Art der Tachykardien gehören dazu [21].

Die transthorakale Echokardiographie hat sich über die Jahre als zuverlässige bildgebende Methode entwickelt. Im Vierkammerblick kann die Größe des rechten Ventrikels beurteilt werden, eine Aussage zur Funktion des rechten Ventrikels kann durch TAPSE-Bestimmungen erlangt werden. Entscheidend sind lokalisierte Dilatationen einzelner Wandabschnitte des rechten Ventrikels. So lassen sich in der parasternalen Querachse der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt darstellen und lokalisierte Dilatationen (> 3 cm) sehr einfach nachweisen. Im Vierkammerblick lassen sich die inferioren Anteile des rechten Ventrikels beurteilen (> 4 cm) und vermessen. Ein Spezifikum stellt das Moderatorband an der Spitze des rechten Ventrikels dar, das bei arrhythmogener Kardiomyopathie betont ist. Die Spitze des rechten Ventrikels weist ebenfalls Aus-sackungen auf, die allerdings in einigen Fällen nur schwierig nachweisbar sind. Es ist anzunehmen, dass neue Methoden wie dreidimensionale rechtsventrikuläre Echokardiographie und rechtsventrikuläre Gewebedeformierung dazu beitragen werden [21], die echokardiographische Diagnostik zu verfeinern und das Kardio-MRT zu ergänzen. Mit der dreidimensionalen rechtsventrikulären Echokardiographie gelingt es, die Größe der rechten Ventrikels genauer zu bestimmen und über eine globale rechtsventrikuläre systolische Dysfunktion auch Frühformen der arrhythmogenen Kardiomyopathie zu erkennen und auf diese Weise zu einer frühen Diagnose beizutragen. Die rechtsventrikuläre Gewebedeformierung trägt zu einer quantitativen regionalen Wandbewegungsanalyse bei. Diese Technik differenziert regionale und globale Deformation und Deformationsrate. Fehlende Veränderungen im Trikuspidalbereich lassen keine Progression über 4 Jahre vermuten.

Bislang war die rechtsventrikuläre Angiographie das Mittel der Wahl zur Diagnosestellung, bevor es durch die Kardio-MRT abgelöst wurde. In einigen Zentren stellt die RV-Angiographie immer noch das Mittel der Wahl dar. Bei der RV-Angiographie können tiefe horizontale Fissuren und/oder der Verlust der trabekularisierten Struktur einzelner Wandabschnitte beschrieben werden, in geübter Hand führen diese Befunde zur Diagnose der arrhythmogenen Kardiomyopathie [22, 23].

Maß der Dinge ist heutzutage die Kardio-MRT mit genauer Bestimmung der Größe des rechten Ventrikels und der Auswurffraktion dieser Kammer. In einzelnen Fällen kann durch die Zuhilfenahme des „late enhancement“ eine Aussage zu Verfettungen oder Fibrosierung einzelner Wandabschnitte des rechten Ventrikels getroffen werden. Zunehmend wichtig ist die Beurteilung des linken Ventrikels, da Wandbewegungsstörungen oder auch Dilatation und Funktionsverlust des linken Ventrikels Aussagen zum Risiko eines plötzlichen arrhythmogenen Herztodes erlauben [24, 25]. Allerdings ist die Rate von Fehleinschätzungen durch Kardio-MRT mit 22 % relativ hoch und sollte nicht außer Acht gelassen werden [26]. Grundsätzlich ist die Mitbeurteilung des linken Ventrikels von entscheidendem Interesse, da eine isolierte linksventrikuläre Form der arrhythmogenen Kardiomyopathie beschrieben worden ist.

■ Therapie: Medikamentöse Therapie, Ablation, S-ICD, ICD

Grundsätzliches Risiko dieser Erkrankung stellt der plötzliche Herztod dar. Aber auch Fälle mit zunehmender Rechts- oder globaler Herzinsuffizienz nehmen immer größeren Raum ein.

Die medikamentöse Therapie umfasst zum einen eine antiarrhythmische Therapie mit Sotalol oder Amiodaron oder eine Kombinationstherapie mit Metoprolol oder Bisoprolol. Allerdings ist die Gefahr eines plötzlichen Herztodes durch diese Art der Therapie unzureichend abgedeckt. Eine klassische Herzinsuffizienztherapie wird bei Zeichen einer beginnenden oder manifesten Herzinsuffizienz angewendet, die ACE-Hemmer, Betablocker, Aldosteronantagonisten oder auch eine Kombination von Valsartan und Sabutril umfasst.

Primäres Ziel ist die Termination maligner Rhythmusstörungen durch ICD- oder S-ICD-Therapie. S-ICD-Implantationen nehmen in einzelnen Zentren immer größeren Raum ein, allerdings ist die Rate ineffektiver Schocks genauso hoch wie bei ICD-Implantation und stellt nach wie vor ein bedeutsames Problem dar [27, 28].

Eine weitere Therapieform stellt die Ablation dar. Diese Therapieform kann mit oder ohne ICD-Schutz angewendet werden. Eine rein endokardiale Ablation stellt in nur wenigen Fällen eine ausreichende Therapie dar [29], sodass mehrheitlich ein endokardial/epikardiales Vorgehen gewählt werden sollte [30]. Bisher wurde eine Ablationstherapie unter dem Schutz eines ICD bei Patienten durchgeführt, die mit einem ICD versorgt waren und lebensbedrohliche Arrhythmien aufwiesen. In einigen Zentren wird eine alleinige endokardial/epikardiale Ablationstherapie zur Behandlung von Kammertachykardien erwogen.

Eine neue Therapieform stellt die Sympathektomie für refraktäre ventrikuläre Tachykardien dar, erste Studien sind in ausgewiesenen Zentren publiziert [31]. Zur Behandlung der Herzinsuffizienz stehen zunächst standardtherapeutische Maßnahmen zur Verfügung, wie ACE-Hemmer, Betablocker und Mineralokortikoid-Antagonisten, es bleibt abzuwarten, ob spezifische Maßnahmen entwickelt werden können [32].

Rolle der Genetik

Zu arrhythmogenen Kardiomyopathien tragen überwiegend desmosomale Mutationen bei (Plakoglobin, Plakophilin-2, Desmoglein-2, Desmocollin-2-Desmoplakin), es sind jedoch zunehmend viele nicht-desmosomale Mutationen (Desmin, Ryanodin-2-Rezeptor, Titin, Lamin A/C, Phospholamban, TMEM43, alpha-Katenin, alpha-Cadherin) beschrieben worden. Allerdings ist es schwierig, von dem vorliegenden Gen auf das Risiko der Erkrankung zu schließen. Ausnahmen stellen Desmoglein-2 mit einer frühen Entwicklung einer Herzinsuffizienz, Phospholamban mit der Entwicklung einer späten Herzinsuffizienz und Lamin A/C mit der Entwicklung von Arrhythmien und Blockbildern da.

Literatur:

1. Chen L, Song J, Chen X, et al. A novel genotype-based clinicopathology classification of arrhythmogenic cardiomyopathy provides novel insights into disease progression. *Eur Heart J* 2019; 40: 1690–703.
2. Corrado D, Zorzi A, Cerrone M, et al. The relationship between arrhythmogenic cardiomyopathy and Brugada syndrome. New insights from molecular biology and clinical implications. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2016; 9: e003631.
3. De Lazzari M, Zorzi A, Cipriani A, et al. Relationship between electrocardiographic findings and cardiac magnetic resonance phenotypes in arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008955.
4. Tanawuttiwat T, Te Riele AS, Philips B, et al. Electroanatomic correlates of depolarization abnormalities in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 443–52.
5. Hauer RN, Cox MG. The challenge of early diagnosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 1135–6.
6. Zhang L, Liu L, Kowey PR, Fontaine GH. The electrocardiographic manifestations of arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10: 237–45.
7. Cortez D, Svensson A, Carlson J, et al. The S-wave angle identifies arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in patients with electrocardiographic concealed disease phenotype. *J Electrocardiol* 2018; 51: 1003–8.
8. Peters S. Clinical importance of lead aVR in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014; 176: 508–9.
9. Peters S. Low amplitude of inverted T-waves in lead aVR characterise patients with arrhythmogenic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016; 220: 202.
10. Peters S. Electrocardiographic morphology in right precordial T waves in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016; 214: 228.
11. Batchvarov VN, Bastiaenen R, Postema PG, et al. Novel electrocardiographic criteria for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace* 2016; 18: 1420–6.
12. Peters S. The role of lead aVR and lead V1 in the diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy in apparently normal hearts. *Multidisc Cardiovasc Annal* 2017; 8: e11078.
13. Peters S. Amplitude of inverted T-waves in arrhythmogenic cardiomyopathy in special right ventricular leads. *SM J Cardiovasc Dis* 2017; 2: 1009.
14. Fontaine GH. The multiple facets of right ventricular cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2011; 32: 1049–51.
15. Peters S. QRS fragmentation as a marker of arrhythmias in coronary artery disease, in cardiomyopathies and in ion channel disease. *Int J Cardiol* 2012; 158: 176–7.
16. Peters S. Electrocardiographic criteria in founder mutations related to arrhythmogenic cardiomyopathy. *J Cardiol Cardiovasc Med* 2018; 3: 5–7.
17. Miltung H, Klauke B, Christensen AH, et al. The TMEM43 Newfoundland mutation p.S358L causing AVRC-5 was imported from Europe in increases the stiffness of the cell nucleus. *Eur Heart J* 2015; 36: 872–81.

Morphologie der Kammertachykardie

Die Morphologie der Kammertachykardie (linksschenkel-blockartige Konfiguration mit superiorer oder inferiorer Achse) stellt einen wesentlichen Punkt in den Task-Force-Kriterien da. Lediglich eine superiore Achse stellt einen Kriterienpunkt dar.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

18. Pilichou K, Remme CA, Basso C, et al. Myocyte necrosis underlies progressive myocardial dystrophy in mouse *dsg-2* related arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Exp Med* 2009; 206: 1787–802.
19. Gercek M, Gercek M, Kant S, et al. Cardiomyocyte hypertrophy in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Am J Pathol* 2017; 187: 752–66.
20. Peters S. Signs of right ventricular myocyte hypertrophy in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Health Prim Car* 2019; 3: 1–2.
21. Mast TP, Teske AJ, Doeveendans PA, Cramer MJ. Current and future role of echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Cardiol J* 2015; 22: 362–74.
22. Peters S. Variability of right ventricular angiography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014; 176: 1072–3.
23. Duthoit G, Fressart V, Hidden-Lucet F, et al. Brugada ECG pattern: a physiopathological prospective study based on clinical, electrophysiological, angiographic and genetic findings. *Front Physiol* 2012; 3: 474.
24. Peters S. Left ventricular impairment in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: what we learn from angiography. *Cardiology* 1995; 86: 473–6.
25. Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, et al. Sudden Death and left ventricular involvement in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circulation* 2019; 139: 1786–97.
26. Amadu AM, Baritussio A, Dastidar AG, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) mimics: the knot unravelled by cardiovascular MRI. *Clin Radiol* 2019; 74: 228–34.
27. Migliore F, Viani S, Bongiorno MG, et al. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Results from an Italian multicenter registry. *Int J Cardiol* 2019; 280: 74–9.
28. Orgeron GM, Bhonsale A, Migliori F, et al. Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: A transatlantic experience. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008782.
29. Santangeli P, Tung R, Xue Y, et al. Outcomes of catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy without background implantable cardioverter defibrillator therapy: A multicenter international ventricular tachycardia registry. *JACC Clin Electrophysiol* 2019; 5: 55–65.
30. Romero J, Cerrud-Rodriguez RC, Di Biase L, et al. Combined endocardial-epicardial versus endocardial catheter ablation alone for ventricular tachycardia in structural heart disease: A systematic review and meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2019; 5: 13–24.
31. Assis FR, Krishnan A, Zhou X, et al. Cardiac sympathectomy for refractory ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2019; 16: 1003–10.
32. Judge D. Modulation of pathogenic pathways in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2016; 37 (Abstr. Suppl.): 5130.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 339

Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet; in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie** Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet. **Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung** Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet; in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** April 2020.

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

Tako-Tsubo-Syndrom: Thromboembolierisiko in der Frühphase vielleicht unterschätzt?



F. Valach¹, R. Böck², A. Podczek-Schweighofer^{1, 2}

Aus der ¹Sigmund-Freud-Privatuniversität, Medizinische Fakultät, und der ²Abteilung für Kardiologie, Kaiser-Franz-Josef-Spital, Sozialmedizinisches Zentrum Süd

Kurzfassung

Eine 83-jährige Patientin kommt mit der Rettung wegen Verdachts auf Panikattacke in die Notaufnahme. Es wird ein Tako-Tsubo-Syndrom diagnostiziert. Sechs Tage nach dem Ereignis wird eine transthorakale Kontrollechokardiographie durchgeführt, in der sich ein 9 × 5 mm großer apikaler Thrombus zeigt. Die Patientin wird daraufhin mit Phenprocoumon therapiert und kann eine Woche später unter noch fortlaufender Antikoagulation das Krankenhaus verlassen.

Dieser Fallbericht zeigt, dass diese Komplikation schon in der Frühphase eines Tako-Tsubo-Syndroms auftreten kann. Es ergeben sich dadurch die für die Praxis relevanten Fragen, ob Patienten mit einem Tako-Tsubo-Syndrom von einer früh-

zeitigen und engmaschigen echokardiographischen Kontrolle, vielleicht sogar von einer präventiven Antikoagulation, profitieren könnten.

Einleitung

Mit einem Anteil von 1–3 % aller suspekten STEMIs [1] ist das Tako-Tsubo-Syndrom eine seltene, keinesfalls jedoch ungefährliche Ursache für ein akutes Koronarsyndrom. Das Tako-Tsubo-Syndrom ist charakterisiert durch eine transiente apikale, systolische Funktionsstörung, die mit dem typischen echokardiographischen Bild des „apical ballooning“ einhergeht [2]. Die Pathophysiologie ist nicht vollständig geklärt, allerdings scheint eine sympathische Hyperstimulation in Kombination mit psychischen oder physischen Triggern eine wesentliche Rolle zu spielen [3]. Eine wichtige Komplikation des Tako-Tsubo-Syndroms ist die Bildung eines intrakardialen Thrombus. Der vorliegende Fallbericht schildert eine Patientin, die bereits nach 6 Tagen einen linksventrikulären, apikalen Thrombus entwickelte, was verglichen mit den Angaben in der verfügbaren Literatur als sehr früh angesehen werden kann.

Fallbericht

Eine 83-jährige Patientin kommt wegen des Verdachts auf Panikattacke mit der Rettung in die Notaufnahme. Im Elektrokardiogramm zeigen sich ST-Hebungen in V₃–V₆ und im Laborbefund ein deutlich erhöhtes „high sensitive“ Troponin T von 415,90 ng/L. Bis auf eine arterielle Hypertonie sind keine kardialen Risikofaktoren bei der Patientin bekannt. Des Weiteren erkennt man in einer orientierenden Sonographie einen hypo- bis akinetischen Apex (Abb. 1). Wegen des Verdachts auf ein akutes Koronarsyndrom, Differentialdiagnose Tako-Tsubo-



Abbildung 1: Akut, ohne Thrombus

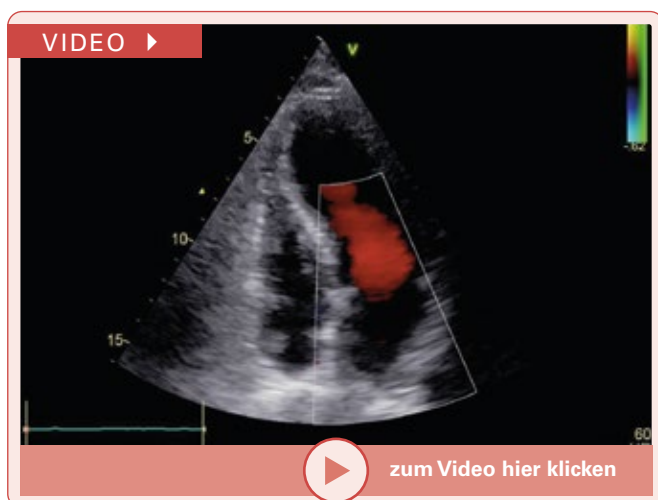


Abbildung 2: 6 Tage später mit Thrombus

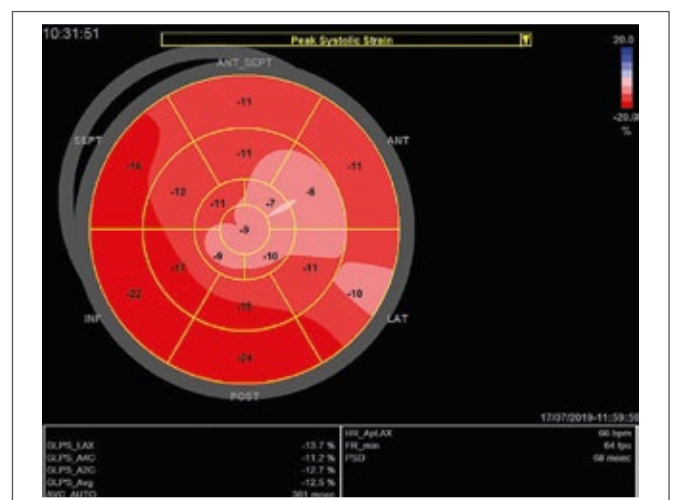


Abbildung 3: Bullseye-Ansicht

Syndrom, wird eine sofortige Koronarangiographie veranlasst, wobei ein antithrombotisches Loading mit Ticagrelor, Acetylsalicylsäure und Heparin durchgeführt wird. Es zeigt sich eine koronare Herzkrankheit ohne hämodynamisch relevante Stenose, weshalb die Diagnose Tako-Tsubo-Syndrom gestellt wird.

Am nächsten Tag kann die Patientin auf die Normalstation verlegt werden und erhält eine fortführende antithrombotische Therapie mit Clopidogrel und Acetylsalicylsäure. In der transthorakalen Kontrollechokardiographie 6 Tage nach Aufnahme der Patientin zeigt sich eine gute linksventrikuläre Auswurfraction von 63 %, eine deutliche apikale Hypokinesie sowie ein 9 × 5 mm großer eigenbeweglicher, apikaler Thrombus (Abb. 2). Ein global verringerter Strain mit besonders niedrigen Werten im Apex weist ebenfalls auf eine ausgeprägte apikale Hypokinesie hin (Abb. 3).

Die Patientin wird daraufhin mit Phenprocoumon antikoaguliert und kann eine Woche später in die häusliche Pflege zurückkehren. Eine Kontrollechokardiographie in 4 Monaten wird vereinbart.

■ Diskussion

Außergewöhnlich in diesem Fall ist die äußerst schnelle Entwicklung des linksventrikulären, apikalen Thrombus nach bereits 6 Tagen. Die Entstehung eines intrakardialen Thrombus bei Tako-Tsubo-Syndrom ist eine selten beschriebene Komplikation und wird überwiegend in Fallberichten erwähnt. Ein Review von 15 Fallberichten über intrakardiale Thromben bei Tako-Tsubo-Syndrom aus dem Jahr 2008 zeigte, dass es sich ausschließlich um linksventrikuläre Thromben handelte [4]. Der Großteil aller Fallberichte beschreibt eine Thrombusgenese nach ca. 2 Wochen. Herath et al. berichteten 2017 über einen Patienten, der schon 24 Stunden nach Beginn eines Tako-Tsubo-Syndroms einen linksventrikulären Thrombus entwickelte [5]. Dies ist die schnellste Thrombusbildung im Rahmen eines Tako-Tsubo-Syndroms, die in der Literatur beschrieben ist. Der hier präsentierte Fall reiht sich in eine Serie von Fallberichten über eine zwar seltene, wegen möglicher thromboembolischer Ereignisse jedoch gefährliche Komplikation des Tako-Tsubo-Syndroms ein.

Die schnelle Entwicklung des Thrombus nach bereits 6 Tagen und die in der Literatur beschriebenen, sogar noch schnelleren Entwicklungen geben Anlass zur Frage, ob frühzeitige und engmaschige echokardiographische Kontrolluntersuchungen routinemäßig erfolgen sollten – nicht zuletzt um zu klären, ob die Häufigkeit dieser Komplikation durch unterlassene echokardiographische Kontrollen unterschätzt wird. Ebenso bleibt die Frage offen, ob eine präventive Antikoagulation bei Patienten mit Tako-Tsubo-Syndrom im Hinblick auf mögliche thromboembolische Ereignisse sinnvoll sein könnte. Weitere Studien, insbesondere zur Häufigkeit, zum zeitlichen Auftreten und zur Prädiktion dieser Komplikation in der Frühphase werden benötigt, um diese Fragen genauer beantworten zu können.

Korrespondenzadresse:

Florian Valach

Sigmund-Freud-Privatuniversität, Medizinische Fakultät, Campus Prater
A-1020 Wien, Freudplatz 3, E-Mail: v.florian@gmx.at

Literatur

1. Prasad A, Dangas G, Srinivasan M, et al. Incidence and angiographic characteristics of patients with apical ballooning syndrome (takotsubo/stress cardiomyopathy) in the HORIZONS-AMI trial: an analysis from a multicenter, international study of ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv* 2014; 83: 343–8.
2. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018; 39: 2032–46.
3. Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome. *Clin Auton Res* 2018; 28: 53–65.
4. de Gregorio C, Grimaldi P, Lentini C. Left ventricular thrombus formation and cardioembolic complications in patients with Takotsubo-like syndrome: a systematic review. *Int J Cardiol* 2008; 131: 18–24.
5. Herath HMMTB, Pahalagamage SP, Lindsay LC, et al. Takotsubo cardiomyopathy complicated with apical thrombus formation on first day of the illness: a case report and literature review. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17: 176.



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

Vorhofflimmern hat viele Gesichter. LIXIANA® wurde gezielt für die individuellen Bedürfnisse Ihrer älteren nvVHF-Patienten entwickelt.¹ Sagen Sie ja zu LIXIANA®: Patientenkomplexität und Schlaganfallprophylaxe* im Fokus.



Meine Wahl für ältere nvVHF-Patienten

„Kompendium implantierbarer Kardioverter Defibrillator (ICD)“

ICD-Träger im Straßenverkehr – Beurteilung der Fahreignung im deutschsprachigen Raum

M. Cooper¹, T. Berent², J. Auer³, R. Berent⁴

Aus dem ¹Herz-Jesu Krankenhaus, Wien, dem ²Krankenhaus Göttlicher Heiland, Wien, der ³Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Krankenhaus St. Josef Braunau, und der ⁴HerzReha Bad Ischl – Zentrum für kardiovaskuläre Rehabilitation

■ 1. Prinzip und Funktionsweise

1.1 ICD (implantable cardioverter defibrillator)

- Bestehend aus zwei Komponenten: Aggregat (inklusive Batterie) und Elektroden
- Einkammergeräte: Platzierung einer Elektrode über Vena cava superior im rechten Ventrikel
- Zweikammergeräte: jeweils eine Elektrode im rechten Ventrikel und im rechten Vorhof
- Dreikammergeräte: zusätzliche Elektrode über der Sinus coronarius in einer Koronarvene (Resynchronisation)
- Kontinuierliche EKG-Ableitung und somit Speicherung und Prüfung des Herzrhythmus
- Schrittmacherfunktion bei Bradykardie
- Gezielte Überstimulation (antitachykardes Pacing) oder Defibrillation bei ventrikulärer Tachykardie (VT)
- Defibrillation bei Kammerflimmern oder ineffektivem antitachykardem Pacing
- Kardiale Resynchronisation (ICD-CRT): Synchronisation der Herzaktion durch gleichzeitige Stimulation beider Kammern

1.2 S-ICD (subcutaneous implantable cardioverter defibrillator)

- Defibrillationselektrode wird subkutan neben dem Sternum platziert
- Ziel: Vermeidung sondenassoziierter Komplikationen (u. a. Infektion)
- Reine Schockfunktion, keine antibradykarde oder antitachykarde Stimulation möglich

1.3 WCD (wearable cardioverter defibrillator)

- Tragbare ICD-Systeme, bestehend aus einem Monitor und einer Weste mit eingebauten Defibrillationselektroden
- Bei temporär erhöhtem Risiko für lebensbedrohliche Arrhythmien oder plötzlichem Herztod (u. a. Warten auf Herztransplantation, schwere Myokarditis, Frühphase nach Myokardinfarkt mit eingeschränkter Linksventrikelfunktion, die aktuelle klinische Situation erlaubt noch keine definitive Risikostratifizierung zur Frage, ob eine ICD-Implantation indiziert ist.)
- Reine Schockfunktion

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 355

Ezerosu 10 mg/5 mg bzw. 10 mg/10 mg bzw. 10 mg/20 mg bzw. 10 mg/40 mg-Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 10 mg Ezetimib und 5 mg bzw. 10 mg bzw. 20 mg bzw. 40 mg Rosuvastatin (als Calcium). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Ezerosu 10 mg/5 mg-, 10 mg/10 mg- und 10 mg/20 mg-Filmtablette enthält 200,5 mg Lactose-Monohydrat und 1,669 mg Natrium. Jede Ezerosu 10 mg/40 mg-Filmtablette enthält 205,9 mg Lactose-Monohydrat und 1,669 mg Natrium. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium (E 468), Povidon K30, Natriumlaurylsulfat (E 487), mikrokristalline Cellulose 102, Hypromellose 2910 (E 464), kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (E 470); **Filmüberzug:** Ezerosu 10 mg/5 mg – Opadry Gelb 02F220026 bestehend aus: Hypromellose 2910 (E 464) Macrogol 4000 (E 1521), Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Talkum (E 553b), Eisenoxid rot (E 172); Ezerosu 10 mg/10 mg – Opadry Beige 02F270003 bestehend aus: Hypromellose 6 (E 464), Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Macrogol 4000 (E 1521), Talkum (E 553b); Ezerosu 10 mg/20 mg – VIVACOAT PC-2P-308 bestehend aus: Hypromellose 2910 (E 464); Titandioxid (E 171); Talkum (E 553b); Macrogol 4000 (E 1521); Eisenoxid gelb (E 172); Ezerosu 10 mg/40 mg – Opadry Weiß OYL-28900 bestehend aus: Lactose-Monohydrat, Hypromellose 2910 (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 4000 (E 1521). **Anwendungsgebiete:** Ezerosu ist begleitend zu einer Diät zur Behandlung von primärer Hypercholesterinämie bei erwachsenen Patienten indiziert, die mit den individuellen Substanzen adäquat kontrolliert sind, die gleichzeitig in derselben Dosierung wie in der Fixdosiskombination, aber als getrennte Produkte, verabreicht werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) oder einen der sonstigen Bestandteile; Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normalwertes (ULN); Einnahme während Schwangerschaft, Stillzeit und von Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen verwenden; Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min); Patienten mit Myopathie; Patienten die gleichzeitig Ciclosporin erhalten. Die 10 mg/40 mg-Stärke ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren umfassen: moderate Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); Hypothyreose; persönliche oder familiäre Vorgeschichte von erblichen Muskelerkrankungen; bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktasehemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität; Alkoholmissbrauch; Situationen, in denen ein Anstieg der Rosuvastatin-Plasmaspiegel auftreten kann; asiatische Patienten; gleichzeitige Anwendung von Fibraten. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; Rosuvastatin und Ezetimib; ATC-Code: C10BA06. **Inhaber der Zulassung:** G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Packungsgrößen:** 30 Stück. **Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!**
update: 08/2019

■ 2. Indikationen (Auswahl)

Empfehlungsgrad I: Evidenz und/oder allgemeine Übereinstimmung, dass die Behandlung bzw. das Verfahren vorteilhaft, nützlich und wirksam ist

Empfehlungsgrad II: Widersprüchliche Evidenz und/oder Divergenz über die Nützlichkeit/Wirksamkeit der gegebenen Behandlung bzw. des Verfahrens

Empfehlungsgrad IIa: Die Beweiskraft der Evidenz bzw. Expertenmeinung befürwortet die Nützlichkeit/Wirksamkeit

Empfehlungsgrad IIb: Die Nützlichkeit/Wirksamkeit ist weniger gut durch Evidenz bzw. Expertenmeinung gestützt

Empfehlungsgrad III: Evidenz oder allgemeine Übereinstimmung, dass die jeweilige Behandlung bzw. das Verfahren nicht sinnvoll/effektiv ist und in einigen Fällen sogar nachteilig sein kann

Evidenzlevel A: Daten aus mehreren randomisiert-kontrollierten Studien oder Meta-Analysen

Evidenzlevel B: Daten einer einzigen randomisiert-kontrollierten Studie oder großer nicht-randomisierter Studien

Evidenzlevel C: Übereinstimmung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien, Registern

2.1 ICD zur Sekundärprävention

- HerzKreislaufstillstand durch Kammerflimmern oder VT ohne reversible Ursache (I A)
- Dokumentiertes Kammerflimmern oder hämodynamisch nicht tolerierte bzw. anhaltende VT ohne reversible Ursache oder < 48 h nach Myokardinfarkt unter optimaler medikamentöser Therapie (I A)
- Rezidivierende anhaltende VT (nicht innerhalb von 48 h nach Myokardinfarkt) bei Patienten mit normaler LVEF unter optimaler medikamentöser Therapie (IIa C)

2.2 ICD zur Primärprävention

- Symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II–III) und LVEF ≤ 35 % nach 3 Monaten optimaler medikamentöser Therapie (ischämische Ursache: I A, nicht-ischämische Ursache: I B)
- Torsade de pointes-Tachykardie mit kurzem Kopplungsintervall (I B)
- Fallot-Tetralogie mit multiplen Risikofaktoren für plötzlichen Herztod (u. a. Linksherzinsuffizienz, QRS-Dauer > 180 ms) (IIa B)
- Dilatative Kardiomyopathie mit gesicherter LMNA-Mutation und klinischen Risikofaktoren (IIa B)
- Geschätztes 5-Jahres-Risiko für plötzlichen Herztod ≥ 6 % (IIa B)
- Angeborene Herzerkrankung mit Synkope unklarer Genese bei vorliegender ventrikulärer Dysfunktion oder induzierbarer anhaltender VT/VF (IIa B)
- Prävention des plötzlichen Herztodes bei Patienten auf der Warteliste für eine Herztransplantation (IIa C)
- Chagas-Kardiomyopathie mit LVEF < 40 % (IIa C)
- Brugada-Syndrom mit Typ-I-EKG-Morphologie und Synkope in der Anamnese (IIa C)
- Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie mit Risikofaktoren für ventrikuläre Arrhythmien (IIb B)

2.3 S-ICD

- Als Alternative zum transvenösen ICD bei Patienten mit Indikation zur ICD-Implantation, wenn antibradykarde und antitachykarde Stimulation bzw. kardiale Resynchronisation nicht nötig sind (IIa C)
- Als Alternative zum transvenösen ICD bei schwierigem venösem Zugang; nach ICD-Explantation aufgrund von Infektion; bei jungen Patienten mit Notwendigkeit zur langfristigen ICD-Therapie (IIb C)

2.4 WCD

- Bei reduzierter systolischer Linksventrikelfunktion mit passager erhöhtem Risiko für plötzlichen arrhythmogenen Herztod, wenn eine ICD-Implantation nicht infrage kommt (z. B.: Warten auf Herztransplantation oder transvenöse ICD-Implantation, peripartale Kardiomyopathie, aktive Myokarditis, Arrhythmie in der Frühphase nach Myokardinfarkt) (IIb C)

2.5 CRT-D (Kardiale Resynchronisationstherapie – Defibrillator)

- Bei Linksschenkelblock mit QRS-Dauer ≥ 130 ms und LVEF ≤ 30 % unter optimaler medikamentöser Therapie seit mindestens 3 Monaten (I A)
- Unabhängig von der QRS-Morphologie bei QRS-Dauer ≥ 150 ms und LVEF ≤ 35 % unter optimaler medikamentöser Therapie seit mindestens 3 Monaten (IIb A)

■ 3. Schockfunktion

3.1 Adäquater Schock

- Adäquater Schock = notwendige Schockabgabe bei bestimmten, potenziell lebensbedrohlichen ventrikulären Rhythmusstörungen (z. B. Kammerflimmern, anhaltende ventrikuläre Tachykardie)
- Auftreten von adäquaten Schocks in den ersten 5 Jahren nach Implantation: ca. 55–70 %

3.2 Inadäquater Schock

- Inadäquater Schock = ungewollte Schockabgabe, beispielsweise durch Fehlerkennung von supraventrikulären als ventrikuläre Tachyarrhythmien, durch Sensingdefekte (z. B. T-Wellen-Oversensing) oder Sondendysfunktionen (Tab. 1, Abb. 1)
- Jährliche Rate inadäquater Schocks: je nach Studie etwa 11–32 %
- Strategien zur Vermeidung inadäquater Schocks: u. a. exakte Programmierung, Sondenaustausch, Ablationsverfahren, Einleitung einer antiarrhythmischen Medikation (Tab. 2).

Tabelle 1: Ursachen inadäquater ICD-Schocks

- Supraventrikuläre Tachykardien (u. a. Sinustachykardie, Vorhofflimmern, Vorhofflattern)
- Intrakardiales Oversensing (z. B. T-Wellen-Oversensing, Doppelwahrnehmung der R-Welle)
- Extrakardiales Oversensing (z. B. Elektromagnetische Interferenzen, Myopotentiale)
- Gerät- oder sondenassoziierte Komplikationen (z. B. Sondenbruch, Isolationsdefekte)

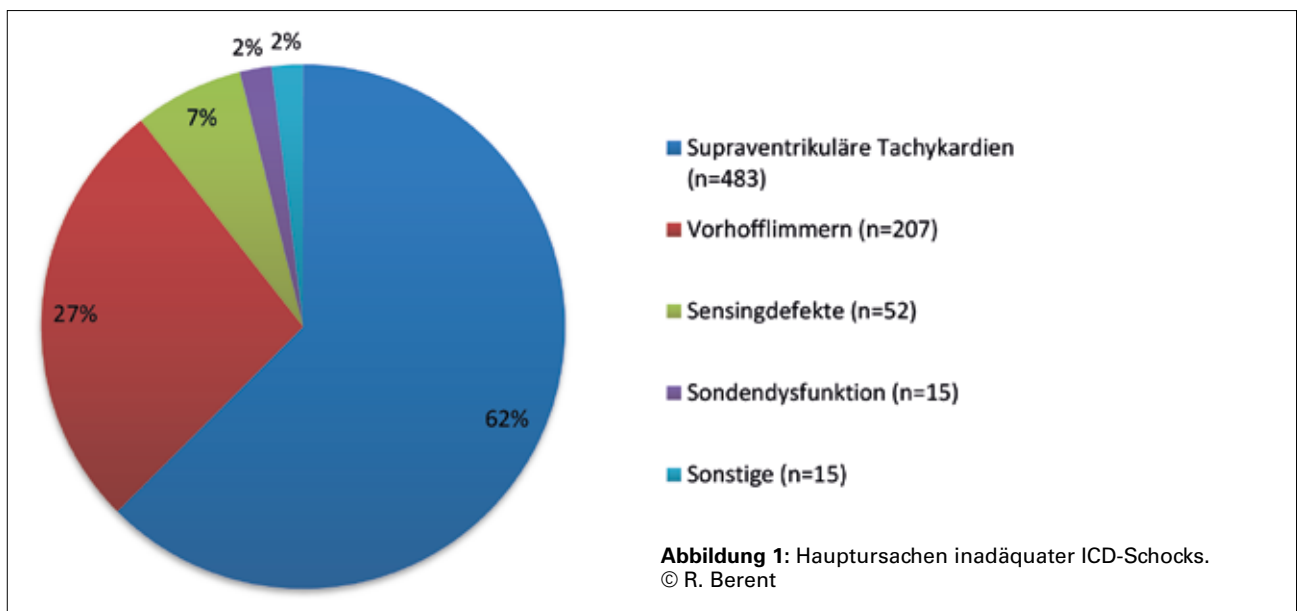


Tabelle 2: Strategien zur Reduktion inadäquater Schocks

- Längere Detektionsdauer von Arrhythmien
- Höhere Detektionsfrequenz für ventrikuläre Tachykardien
- Mehrzonen-Konfiguration
- SVT/VT-Diskriminationsalgorithmen
- Filtersysteme, Anhebung der Wahrnehmungsschwelle bei Oversensing
- Reduktion von Störsignalen
- Sondenaustausch
- Anwendung von Zweikammergeräten
- Antiarrhythmische Medikation, Ablation

■ 4. ICD und Straßenverkehr [1]

4.1 Risiken im Straßenverkehr

- Fahruntauglichkeit/Unfallgefahr durch Arrhythmie: „Synkope ± Fahruntauglichkeit/Unfallgefahr durch ICD-Intervention ± Synkope“
- Vermutete Mechanismen für erhöhtes Risiko während des Autofahrens: u. a. höhere Sympathikusaktivität
- Zugrundeliegende Herzerkrankung als Hauptrisikofaktor für kardiale Events
- Insgesamt vergleichsweise niedrige Unfallinzidenz; jedoch vermutlich hohe Dunkelziffer („reporting bias“)

4.1.1 Risikofaktoren für das Auftreten einer Synkope bei Arrhythmie oder ICD-Intervention

- Niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
- Vorhofflimmern mit schlechter Frequenzkontrolle
- Auftreten schneller VTs
- Stattgehabte Synkope im Rahmen einer VT

4.2 Datenlage

Sekundärprävention: Risiko von adäquaten Schocks in den ersten 5 Jahren: ca. 55–70 %, assoziierte Synkope in ca. 10–15 %
Primärprävention: Rate an ICD-Interventionen: ca. 6–8 % pro Jahr, Rate an assoziierter Synkope: ca. 1,6 %

4.3 Risk Assessment

4.3.1 Privat- und Berufsfahrer laut Definition der EU

- Gruppe 1 (Privatfahrer): Lenker von Motorrädern, Autos und anderen Kleinfahrzeugen mit oder ohne Anhänger
- Gruppe 2 (Berufsfahrer): Lenker von Fahrzeugen mit einem Gewicht von mehr als 3,5 Tonnen oder mehr als 8 Fahrgästen (exkl. Fahrzeuglenker)

4.3.2 Einschätzung des potenziellen Risikos im Straßenverkehr gemäß CCS (Canadian Cardiovascular Society)

- Risk of Harm Formula: $RH = TD \times V \times SCI \times Ac$
RH: risk of harm (Verkehrsrisko); TD: time spent driving (Fahrzeit); V: vehicle (Fahrzeugtyp); SCI: sudden cardiac incapacity (jährliches Risiko für plötzliche Fahruntauglichkeit); Ac: accident (Wahrscheinlichkeit, dass ein kardiales Ereignis zu einem Unfall mit schwerer Verletzung oder Tod führt)
- Vordefinierte Werte:
Privatfahrer: TD = 0,04; V = 0,28; Ac = 0,02
Berufsfahrer: TD = 0,25; V = 1; Ac = 0,02
SCI: abhängig vom kardiovaskulären Risikoprofil des Patienten
- Grenzwert für jährliches Risiko für andere Verkehrsteilnehmer (RH): 0,005 %

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 345

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

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

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Lixiana 15 mg-Filmtabletten:* Jede 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat). *Lixiana 30 mg-Filmtabletten:* Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat). *Lixiana 60 mg-Filmtabletten:* Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg 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; *Lixiana 15 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). *Lixiana 30 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-oxid (E 172). *Lixiana 60 mg-Filmtabletten:* Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, direkte Faktor Xa-Inhibitoren; ATC-Code: B01AF03. **Anwendungsgebiete:** Lixiana wird angewendet zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern (NVAf) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Lixiana wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie zur Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung. Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (LMWH) (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). **Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Februar 2020.

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0

■ 5. Medizinische Empfehlungen der EHRA (European Heart Rhythm Association)

Fahrerlaubnis mit ICD, WCD und S-ICD

ICD	Führerscheinklasse 1 (Privatfahrer)	Führerscheinklasse 1 (Privatfahrer)	Führerscheinklasse 1 (Privatfahrer)	Führerscheinklasse 2 (Berufsfahrer)
	Österreich AM, A1, A2, A, B, BE, F	Deutschland A, A1, B, BE, M, S, L, T	Schweiz A, B, A1, B1, F, G, M D1 (falls Beschränkung auf 3,5 t)	Österreich C1, C1E, C, CE, D1, D1E, D, DE Kraftfahrzeuge zur Per- sonenbeförderung Deutschland C, C1, CE, C1E, D, D1, DE, D1E, FzF Kraftfahrzeuge zur Per- sonenbeförderung Schweiz C, D, C1, C1E, C, CE, D1, D1E, D, DE, Bewilli- gung zum berufsmäßi- gen Personentransport
Primärprävention	Fahreignung nach 4 Wo- chen	nach 1–2 Wochen	nach 1 Woche	Nicht erlaubt (in Öster- reich außer in besonde- ren Ausnahmefällen - Einzelfallbeurteilung, kardiologische Unter- suchung)
Sekundärprävention	Fahreignung nach 6 Monaten	nach 3 Monaten	nach 3 Monate	Nicht erlaubt (in Öster- reich außer in besonde- ren Ausnahmefällen - Einzelfallbeurteilung, kardiologische Unter- suchung)
Nach adäquatem Schock	in der Regel Fahreig- nung nach 6 Monaten	in der Regel Fahreig- nung nach 3 Monaten	nach 3 Monaten	Nicht erlaubt
Nach inadäquatem Schock	6 Monate nach jedem Schock; 2 Jahre, wenn assoziierte Synkope und Beseitigung der zu- rundeliegenden Ursa- che nicht möglich	Fahreignung nach Be- seitigung der zugrunde- liegenden Ursache	Fahreignung nach Be- seitigung der zugrunde- liegenden Ursache	Nicht erlaubt
Nach Aggregatwechsel	Fahreignung nach 4 Wochen	nach 1 Woche	nach 1 Woche	Nicht erlaubt
Nach Sondenwechsel	Fahreignung nach 4 Wochen	Fahreignung nach 1–2 Wochen	nach 1 Woche	Nicht erlaubt
ATP einer Kammerta- chykardie				Nicht erlaubt
Mit erheblichen Symp- tomen (Schwindel, Prä- synkope, Synkope)	Einzelfallbeurteilung, kardiologische Unter- suchung	Einzelfallbeurteilung, kardiologische Unter- suchung	nach 3 Monaten	
Ohne erhebliche Symp- tome			keine Restriktionen	
Ablehnung eines ICD:				
Primärpräventiv	keine Restriktion	keine Restriktion	keine Restriktion	Nicht erlaubt
Sekundärpräventiv	Fahreignung nach 7 Monaten	nach 6 Monaten	7 Monate nach letztma- liger VT	
CRT-D bei nicht-ischämi- scher Kardiomyopathie in der Primärprävention			Fahreignung nach 1 Wo- che	Schweiz: Fahreignung, falls eine anhaltende (im Allge- meinen > 6 Monate) Verbesserung der LVEF auf > 50 % dokumen- tiert ist und der D-Teil deaktiviert wird
WCD	Es gibt keine Empfeh- lung	Es gibt keine Empfeh- lung		Es gibt keine Empfeh- lung
S-ICD	Es gibt keine Empfeh- lung	Es gibt keine Empfeh- lung		Es gibt keine Empfeh- lung

■ 6. Adhärenz und gesetzliche Lage

- Mehrere Studien belegen vergleichsweise geringe Adhärenz bezüglich Fahrrestriktionen
- Weitere Problematik: Korrekte Aufklärung durch den behandelnden Arzt
- Rechtslage weltweit unterschiedlich: teilweise Meldung der Fahruntüchtigkeit an die Behörden durch den Arzt (z. B. USA), teilweise Prinzip der ärztlichen Schweigepflicht (z. B. Deutschland, Österreich)
- Mögliche Lösungsvorschläge: u. a. Einführung eines europäischen Registers, verpflichtende Unterzeichnung der Aufklärung über die gesetzliche Lage

Literatur:

1. Cooper M, Berent T, Auer J, Berent R. Recommendations for driving after implantable cardioverter defibrillator implantation and the use of a wearable cardioverter defibrillator - Different viewpoints around the world. Wien Klin Wochenschr 2020 May 20; doi: 10.1007/s00508-020-01675-0 [E-pub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

Prim. PD Dr. Robert Berent

HerzReha Bad Ischl - Zentrum für kardiovaskuläre Rehabilitation

A-4820 Bad Ischl, Gartenstraße 9

E-Mail: robert.berent@herzreha.at

Fachkurzinformation zu untenstehendem Inserat

Replagal 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Pharmakotherapeutische Gruppe: Verdauungstrakt- und Stoffwechsel-Arzneimittel – Enzyme, ATC-Code: A16AB03 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Agalsidase alfa*. Jede Durchstechflasche mit 3,5 ml Konzentrat enthält 3,5 mg Agalsidase alfa. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mononatriumphosphat, Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Replagal ist zur langfristigen Enzym-Ersatz-Therapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α -Galactosidase A Mangel) angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Shire Human Genetic Therapies AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm, Schweden. **STAND DER INFORMATION:** 7/2016 **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten **Weitere Angaben zu "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung", "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen", "Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit", "Nebenwirkungen" und "Gewöhnungseffekte" sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

*Agalsidase alfa ist das auf gentechnologischem Weg in einer menschlichen Zell-Linie produzierte menschliche Protein α -Galactosidase A.

REPLAGAL®

Langzeit Herz-/Nierenschutz für Patienten mit Morbus Fabry

REPLAGAL: Langzeitvorteile (bis zu 10 Jahre) mehrerer kardialer Parameter, die die **Morbidität und das Überleben** beeinflussen:¹⁻³

Kardiale Struktur



Kardiale Funktion



Kardiale Symptome



Morbus Fabry ist eine kardio-renale Erkrankung.

Kardiovaskuläre Manifestationen von Morbus Fabry erhöhen das Risiko renaler und zerebrovaskulärer Ereignisse⁴⁻⁶

Für ein **starkes Herz** trotz Fabry-Syndrom

* Ergebnisse einer retrospektiven Analyse einer Beobachtungsstudie an einem einzelnen Zentrum

1 Kampmann C, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:125. 2 Schiffmann R, et al. *J Pediatr.* 2010;156(5):832-837. 3 Beck M, et al. *Mol Genet Metab Rep.* 2015;3:21-27. 4 Siegenthaler M, et al. *Int J Cardiol.* 2017;249:261-267. 5 Mehta A, et al. *Acta Paediatr.* 2005;94(447):24-27. 6 Feriozzi S, et al. Poster presented at the 13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIM), September 5-8, 2017; Rio de Janeiro, Brazil.

Fachkurzinformation obenstehend



Takeda Pharma Ges.m.b.H.
EURO PLAZA 3 | Technologiestraße 5 | A-1120 Wien
www.takeda.at

REPLAGAL®
agalsidase alfa

THINK HEART

Leiterdiagramme für Rookies

F. Glaser

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

Klinische Situation

Eine 1963 geborene Patientin mit Fallot'scher Tetralogie hat folgenden Leidensweg hinter sich: („: Zitate aus den Befunden)

- 1972 Waterston-Shunt
- 1979 Totalkorrektur der Tetralogie bis auf einen Rest-VSD
- 1987 Korrektur des Rest-VSD, Erweiterung der rechten Arteria pulmonalis
- 1996 „Paroxysmale Tachykardien. Therapie mit Sedacoron 200 mg/d“
- 1997 Konventionelle elektrophysiologische Intervention: „Atypisches rechts atriales Flattern, 2:1 geleitet: Ablation des kavotrikuspidalen Isthmus: Keine Terminierung. Zu-

sätzlich erfolglose Ablation einer narbenassoziierten fokalen Tachykardie am Triuspidalring (1:1 geleitet, 148/ min).“

- Unter Sedacoron 400 mg/d „Stabiler Sinusrhythmus“. Die Patientin berichtet jedoch immer noch über ein Tachykardiegefühl bzw. arrhythmischen Puls schon bei geringster Belastung.

Mit dieser Anamnese stellt sich die Patientin 1999 zur Einholung einer Zweitmeinung vor.

EKG

Das seit 1997 mehrmals ident dokumentierte Ruhe-EKG (Abb. 1) zeigt einen Rhythmus mit einer gering undulierenden

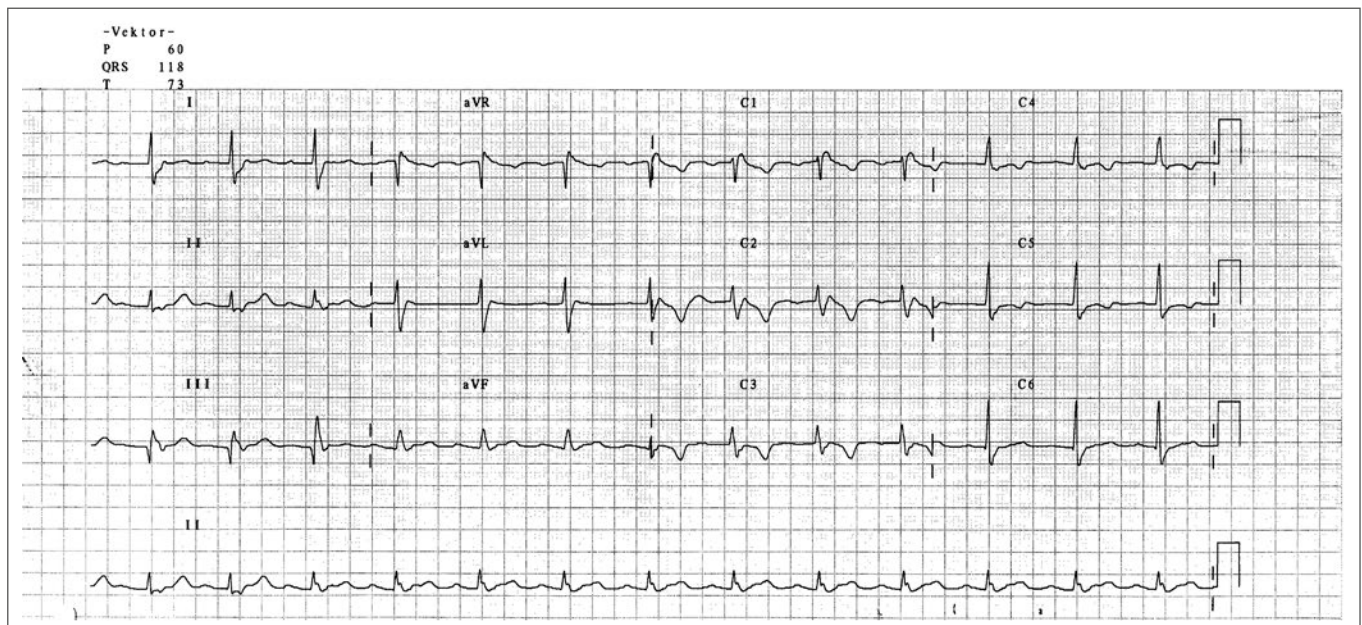


Abbildung 1: Ruhe-EKG

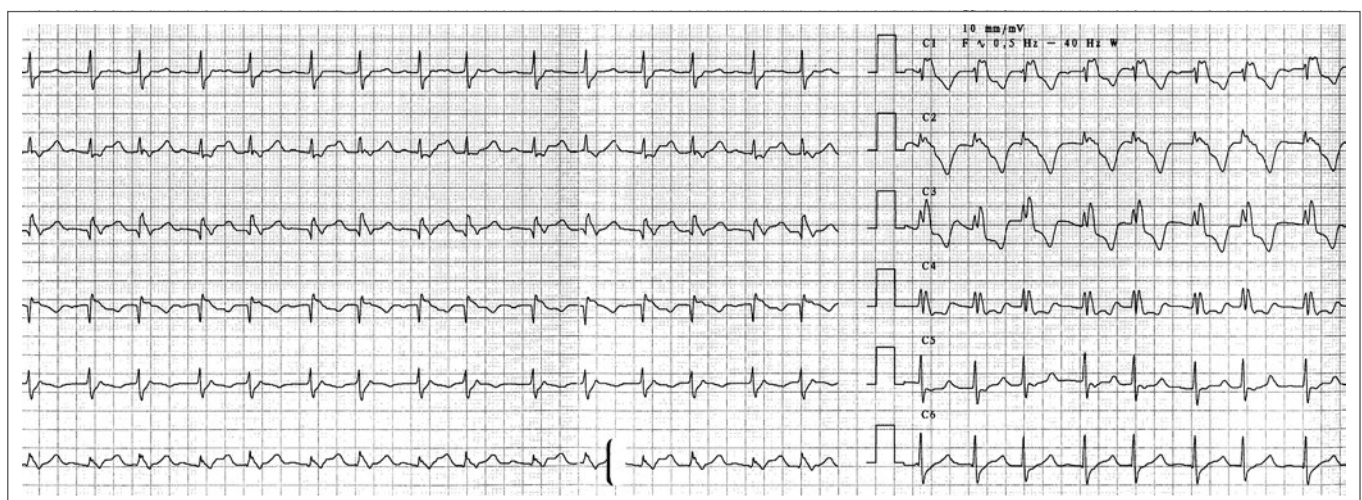


Abbildung 2: Belastungs-EKG

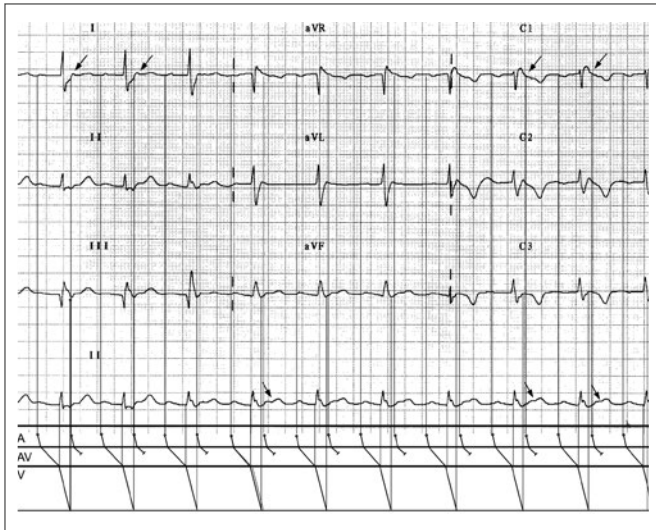


Abbildung 3: Ruhe-EKG

Frequenz von 78–82/min. P-Wellen werden mit einer Überleitungszeit von 200 msec von QRS-Komplexen mit Rechtsschenkelblock gefolgt. Der Rechtsschenkelblock (besser verzögerte Leitung des rechten Schenkels) ist ab dem 3. QRS ausgeprägter. Die Endteile zeigen das Bild einer ausgeprägten Rechtsbelastung mit rechtsventrikulärem Strain-Muster. Betrachtet man das EKG genauer, fallen zusätzliche mögliche P-Wellen am Ende des QRS auf, am besten sichtbar in I (Pfeile in Abb. 3, am Ende des 3. QRS aufgrund der Änderung dessen Morphologie nicht mehr erkennbar).

Ein fraglicher Befund in einer Ableitung bedarf der Verifizierung in anderen Ableitungen: Es findet sich eine „Unruhe“ in der ST-Strecke in V₁ (Pfeilmarkierung), weiters eine Kerbung am Beginn der T-Welle in II (Pfeilmarkierung).

Nach geringfügiger Belastung durch 5-maliges Aufsetzen mit angelegten EKG-Elektroden auf der Untersuchungsfläche ändert sich der Rhythmus (Abb. 2): Der atriale Rhythmus ist teilweise durch die ventrikuläre Aktivität maskiert, die am Beginn der Sequenz klar erkennbare P-Wellen-Morphologie ist unverändert. Es finden sich QRS-Komplexe in regelmäßig auftretenden 2er-Gruppen („group beating“), was einen regelmäßigen Vorhofrhythmus mit fixem (mathematischen) Verhältnis zu den QRS-Komplexen nahelegt. Bei 2er-Gruppen ist ein 3:2-Verhältnis, bei 3er-Gruppen ein 4:3-Verhältnis wahrscheinlich, u. s. w.

■ Leiterdiagramm (Abb. 3)

Ein Leiterdiagramm wird (mittels eines Bildverarbeitungsprogramms, hier Affinity Photo®) angefertigt: Die exakten Zeitpunkte der sichtbaren Ereignisse werden Strukturen (hier Atrium, AV-Knoten, und V für ventrikuläre Ebene) zugeordnet: dies geschieht durch Ziehen senkrechter Linien vom EKG in das Schema. Bei Bedarf kann jede Leitungsstruktur in einem Leiterdiagramm symbolisiert werden (Sinusknoten, sinuatriale Junction, Vorhof, AV-Knotenebene, HPS, ventrikuläre Ebene). In diesem Fall reichen A-, AV- und ventrikuläre Ebene. Die digitale Verarbeitung erlaubt durch beliebige Vergrößerung das exakte Messen der Intervalle.



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
empfehlte 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/ejhf.592.

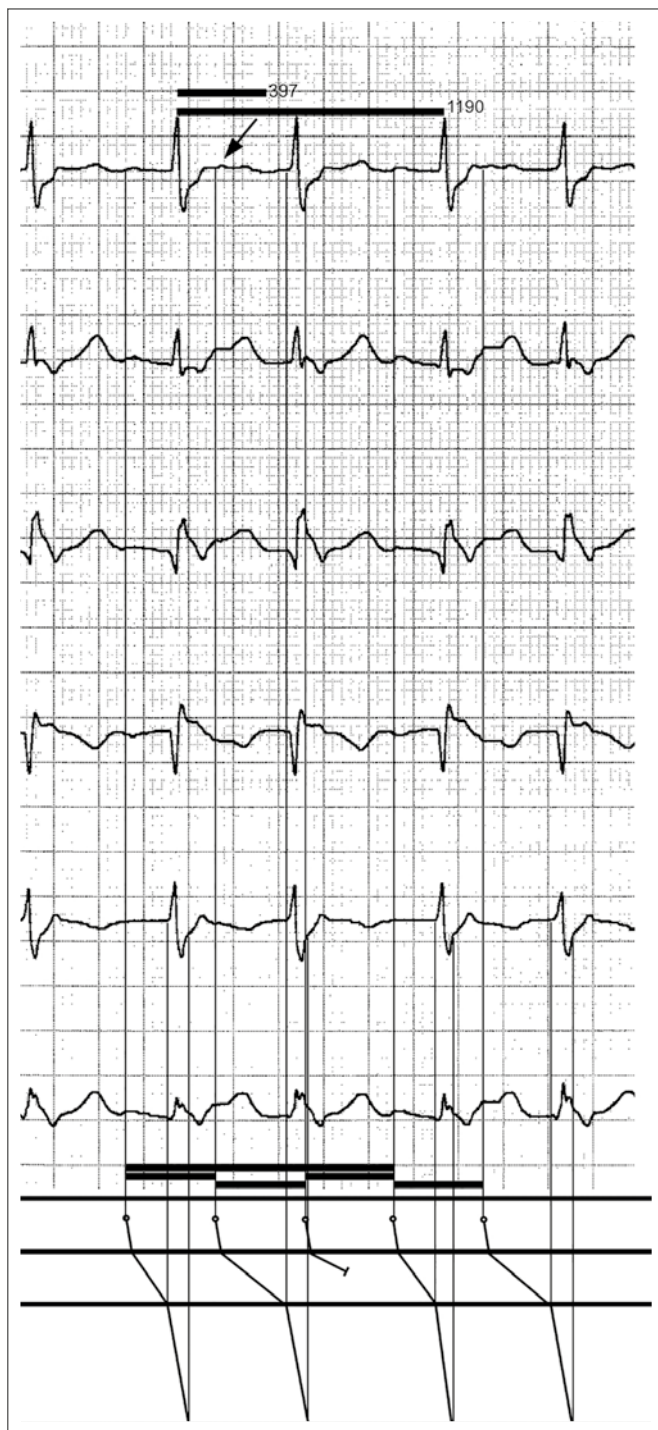


Abbildung 4: Belastungs-EKG – Leiterdiagramm

Das Leiterdiagramm ergibt eine atriale Tachykardie (AT) mit einer gering undulierenden Zykluslänge von im Schnitt 380 msec (158/min) mit 2:1-Überleitung. Ab dem 4. Zyklus ist die AV-Überleitung um 30 msec kürzer (die bisherige Überleitung strichliert). Erst ab diesem Zeitpunkt ist die erwähnte Kerbe am Beginn der T-Welle in II besser zu sehen, was die Diagnose weiter bestätigt. Weiters ist zu erkennen, dass diese Kerbe durch das Ende der P-Welle verursacht wird, während deren Anfang besser in V_1 zu sehen ist.

Unter Belastung (Abb. 4): Eine 2er-Sequenz dauert 1190 msec, bei einer angenommenen 3:2-AV-Relation ergibt sich eine atriale Zykluslänge von 397 msec. Mithilfe exakter Messbalken können die Intervalle abgezirkelt werden. Idealerweise findet

man dann die atriale Aktivierung als Überlagerung der ventrikulären Ereignisse: Während die dritte P-Welle der Sequenz im QRS verborgen ist, findet sich die zweite eindeutig in der ST-Strecke. Es handelt sich (bei geringfügig veränderter Zykluslänge) um dieselbe Tachykardie. Unter Belastung bessert sich die AV-Überleitung von 2:1 auf 3:2, unter noch höherer Belastung ist eine 1:1-Überleitung anzunehmen.

Wie beim AV-Block Typ Wenckebach ist die PQ-Zeit nach der nichtgeleiteten P-Welle kürzer als davor (symbolisiert durch eine steilere Linie im Diagramm).

■ Weiterer Verlauf

- 1999 „Frustranter Ablationsversuch von 3 Formen eines atypisches rechtsatrialen Flatterns“
- 2000: Zunehmende Rechtsinsuffizienz bei Pulmonalinsuffizienz. „CARTO Map in Vorbereitung zu 4. Operation: Ausgedehnte Narbenareale an der Lateralwand, posterior Gebiete mit sehr später Aktivierung“.
- 2001 Homograft-Pulmonalklappe, De-Vega-Plastik des Trikuspidalrings, Elektrokauterung ausgiebig „am lateralen Aspekt der Trikuspidalklappe, im Bereich der RA Inzision, interatriales Septum“.
- Danach bestand für 12 Jahre Sinusrhythmus. 2015 traten wieder belastungsabhängige atriale Tachykardien auf. Es handelte sich nun um eine leicht zu abladiierende Tachykardie am anterioren Trikuspidalring am Rand einer ausgedehnten Narbe, die an unserem Klinikum behandelt werden konnte.

■ Diskussion

Atriale Tachyarrhythmien mit 2:1-AV-Leitung können auch von Erfahrenen leicht als Sinusrhythmus fehlinterpretiert werden.

Mit einfachen Manövern lässt sich eine vermutete 2:1-Leitung verifizieren indem man eine Änderung der AV-Überleitung provoziert bzw. aktiv danach sucht: Alternativ zur körperlichen Belastung kann zugunsten besserer EKG-Qualität auch mentaler „Stress“ verwendet werden, um die AV-Überleitung zu verbessern. Bewährt hat sich schnelles Rückwärtszählen in 7er-Schritten. Alternativ kann nach längeren QRS-Intervallen gesucht werden, wo sich die atriale Tachykardie demaskiert (nach VES, im Schlaf etc.).

Die Erstellung eines Leiterdiagramms ist für die Diagnose (wie auch in diesem Fall) meist nicht nötig. Die Fertigkeit, ein Leiterdiagramm zu erstellen, sollte aber jeder, der EKGs zu analysieren hat, beherrschen.

Fälle, die nur mittels Leiterdiagramm zu lösen sind, werden in dieser Rubrik in den nächsten Folgen erscheinen („Leiterdiagramme für Fortgeschrittene“).

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Franz Glaser

Klinische Abteilung für Innere Medizin I

Universitätsklinikum Krems an der Donau

A-3500 Krems, Mitterweg 10

E-Mail: fglasser@gmx.at

Ezerosu®

Ezetimib/Rosuvastatin

Atozet®
seit 01.06.2020
in der **NO BOX**¹

Eine starke Kombination gegen LDL-C²

Nummer 1 in Österreich³

Kombinationspräparat	Erwartete LDL-C Senkung*			
	50-54%	55-60%	61-64%	70%
Ezetimib + Atorvastatin ⁴ z.B. Atozet® No Box	10/10 mg - 10/20 mg	10/40 mg	10/80 mg	↑ ⁶
Ezetimib + Rosuvastatin ^{5,6} z.B. Ezerosu® Grüne Box	10/5 mg	10/10 mg	10/20 mg	zusätzlich 10/40 mg

Eingeschränkte Nierenfunktion²:

leicht (CrCl 60-90 ml/min): ✓; **mäßig** (CrCl 30-60 ml/min): **10 mg/40 mg: KI**;

schwer (CrCl < 30 ml/min): **KI** (alle Wirkstärken)

*Zusätzliche Wirkstärke
zur besseren LDL-C
Zielwerterreichung⁷*



GEROT  LANNACH

Markenarzneimittel zum Generikapreis

¹in klinischen Studien ermittelte mittlere LDL-C Senkung ²Infotool zum Erstattungskodex, Vergleichbarer Wirkstoff: HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, Stand 05/2020; ³✓Keine Dosisanpassung erforderlich; **KI** Kontraindikation;
⁴Quellen: ¹WVZ 08/2020. ²Fachinformation Ezerosu®, Stand 07/2019. ³lt. Insight Health, MAT 06/2020 (in Einheiten). ⁴Christie et al., Circulation 2003;107:2409-15.
⁵Hong et al., Clin Ther 2018;40:226-41. ⁶Ballantyne et al., Am J Cardiol 2007;99:673-80. ⁷Durch eine LDL-C Senkung von durchschnittlich -70% ist die Erreichung der aktuellen LDL-C Zielwerte für Risikopatienten (hohes Risiko: <70 mg/dl, sehr hohes Risiko: <55 mg/dl, bei Rezidivereignissen: <40 mg/dl) noch besser möglich; Mach et al., European Heart Journal 2019; 00: 1-78. DOI:10.1093/eurheartj/ehz455.

Doppelbefund: Patientin mit AL- und ATTR-Amyloidose

R. Rettl¹, H. Agis², R. Kain³, D. Bonderman¹

Aus der ¹Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, der ²Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, und dem ³Klinischen Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

Eine 78-jährige Patientin mit progredienter Dyspnoe-Symptomatik wurde zur weiteren Abklärung aus einem peripheren Krankenhaus an die kardiologische Spezialambulanz für Amyloidose der Medizinischen Universität Wien überwiesen.

Anamnese

Die Patientin präsentierte sich mit Belastungsdyspnoe (NYHA-Klasse 3), welche sich vor ca. 10 Jahren erstmals manifestiert und sich innerhalb des letzten Jahres zunehmend verstärkt hatte. Anamnestisch ließen sich zwei rezente Hospitalisationen aufgrund kardialer Dekompensation mit therapeutischer intravenöser Diurese erheben. Die Patientin beschrieb eine Angina-pectoris-Symptomatik bei moderater körperlicher Belastung (Canadian Cardiovascular-Society- [CCS-] Klasse II) und berichtete von stets hypotonen Blutdruckwerten. Vertigo und präsynkopale oder synkopale Ereignisse wurden negiert. Hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen war die Familienanamnese unauffällig.

Neben laufender oraler Antikoagulation mit Apixaban zählte auch eine diuretische Therapie mit Furosemid zur Standardtherapie der Patientin.

Klinik

Die Patientin präsentierte sich mit beidseits ausgeprägten Beinödemen sowie feuchten Rasselgeräuschen über dem rechten basalen Lungenflügel.

Diagnostische Abklärung

Bei der Auskultation des Herzens zeigten sich keine Auffälligkeiten. Im Niedervoltage-Elektrokardiogramm konnte ein Vorhofflimmern detektiert werden, welches erstmalig vor 5 Jahren diagnostiziert worden war.

Laborchemisch ließen sich erhöhte Werte von NT-proBNP (2362,0 pg/ml) und

Troponin T (40 ng/l) feststellen. Eine bereits durchgeführte Koronarangiographie zeigte lediglich Wandunregelmäßigkeiten im Koronargefäßsystem.

Bei vorbekannter hypertropher Kardiomyopathie wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Dabei konnte neben vergrößerten Vorhöfen ein normal großer linker Ventrikel mit höhergradiger konzentrischer Hypertrophie (Dicke des interventrikulären Septums 23 mm) und visuell normaler systolischer Funktion dargestellt werden, wobei bei reduzierter longitudinaler Funktion („global longitudinal strain“ [GLS] 5,3 %) die apikalen Segmente deutlich besser kontraktile imponierten („apical sparing“). Die Funktion des rechten Ventrikels zeigte sich jedoch nicht beeinträchtigt.

Zur genaueren Darstellung der kardialen Strukturen wurde eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) veranlasst. Es präsentierte sich das Vollbild einer kardialen Amyloidose mit teils subendokardialer, teils transmuraler Kontrastmittelanreicherung (positives „late gadolinium enhancement“ [LGE]). Mit T1-Mapping wurde ein deutlich er-

höhtes extrazelluläres Volumen (ECV) nachgewiesen (63,9 %).

Aufgrund von Klinik, Laborbefunden und Bildgebung bestand der Verdacht auf eine Speichererkrankung. Die Ganzkörperknochenszintigraphie mit ^{99m}Tc-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure-Radionuklid (DPD-Scan) ergab eine moderate kardiale Tracer-Anreicherung (Perugini-Grad 2) (Abb. 1). Die genetische Analyse des TTR-Gens lieferte ein negatives Ergebnis, womit eine hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) ausgeschlossen werden konnte.

Bei vorbekannter monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) folgte eine Serum- und Harndiagnostik. Neben einer verminderten freien Kappa-/Lambda-Leichtketten-Ratio lieferte die Immundefixationselektrophorese den Hinweis auf Immunglobulin-G-Lambda- und freie Lambda-Leichtketten im Serum sowie im Harn. Die folgende Knochenmarksbiopsie aus dem Beckenkamm lieferte Hinweise auf eine Gefäßwand-Amyloidose, jedoch ohne eindeutigen immunhistochemischen Nachweis von Leichtketten-Amyloid.

Bei polyneuropathischen Beschwerden erfolgte eine neurologische Vorstellung sowie eine elektroneurographische Messung der Nervenleitgeschwindigkeit, deren Befund mit dem Vorliegen einer axonalen sensomotorischen Polyneuropathie vereinbar war.

Diagnose

Bei vorliegender Befundkonstellation wurde im interdisziplinären Amyloidose-Board die Empfehlung zur Durchführung einer Endomyokardbiopsie gestellt. Nach histologischer Aufarbeitung des Präparats und Durchführung einer Kongorot-Färbung zeigten sich Hinweise für das Vorliegen von Amyloid im Myokard (Abb. 2). Die folgende immunhistochemische Subtypisierung lieferte eine positive Reaktion mit Antikörper



Abbildung 1: Moderate kardiale Tracer-Anreicherung (Grad 2 nach Perugini) in der Ganzkörperknochenszintigraphie (exemplarische Darstellung).

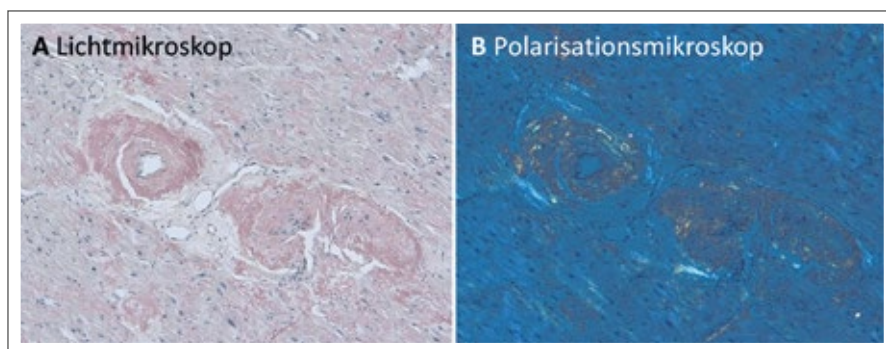


Abbildung 2: Kongorot-Färbung von myokardialen Gewebe mit Amyloidose (exemplarische Darstellung).

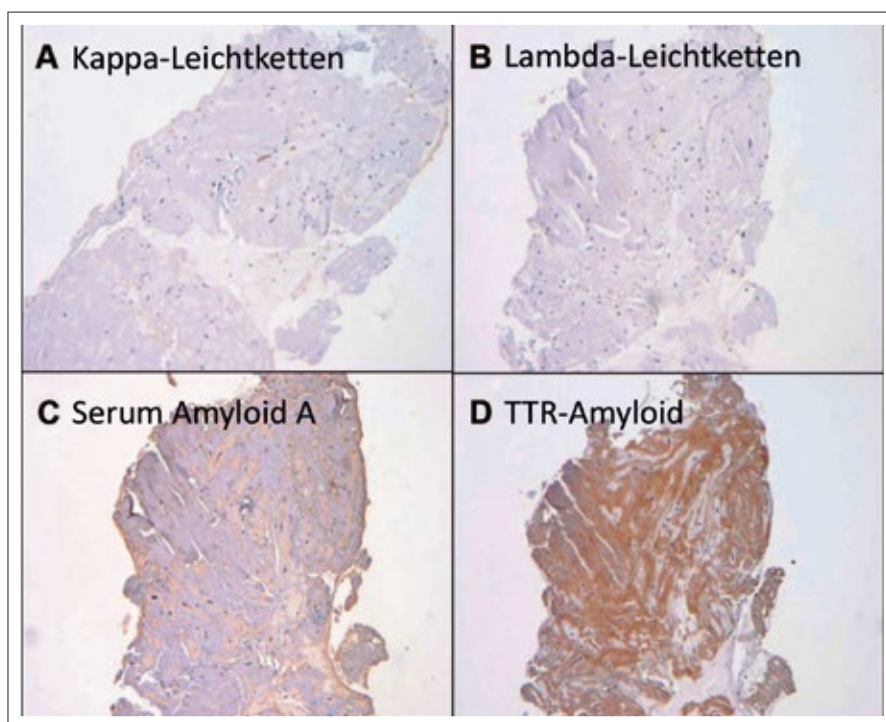


Abbildung 3: Immunhistochemische Färbung zur Subtypisierung bei vorliegender Amyloidose (exemplarische Darstellung): Stark positive Reaktion mit Antikörper gegen TTR-Amyloid sowie schwach positive Reaktion mit Antikörper gegen Serum Amyloid A. TTR: Transthyretin

gegen Lambda-Amyloid, vereinbar mit einer Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose). Auffällig erschien auch eine deutliche Reaktion mit Antikörper gegen Transthyretin (TTR), weshalb letztendlich die Diagnose einer biopisch gesicherten, kombinierten AL- und ATTR-Amyloidose des Herzens gestellt werden konnte (Abb. 3).

■ Therapie

Da Patienten mit AL-Amyloidose und kardialer Beteiligung eine schlechte Prognose haben, wurde seitens der onkologischen Spezialambulanz für Amy-

loidose alsbald ein Bortezomib-basiertes Therapieschema etabliert. Aufgrund von Krankheitsprogression erfolgte nach 6 Monaten eine Umstellung auf ein Daratumumab-basiertes Therapieschema. Auf eine spezifische Therapie der ATTR-Kardiomyopathie (Wildtyp) konnte aufgrund fehlender Zulassung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht zurückgegriffen werden.

■ Krankheitsverlauf

Trotz optimaler medikamentöser Therapie war die Erkrankung progredient. Die Patientin präsentierte sich mit kontinu-

ierlich steigenden NT-proBNP-Werten und musste aufgrund kardialer Dekompensation wiederholt stationär aufgenommen werden. Die Diuresetherapie wurde um Xipamid erweitert und es erfolgten laufend ambulante Therapiezyklen zur forcierten intravenösen Diurese. Nach Umstellung auf eine Kombinationstherapie mit Elotuzumab/IMiD konnte ein leichter Rückgang der freien Lambda-Leichtketten erreicht werden. Derzeit befindet sich die Patientin in einem stabilen Zustand und unterliegt engmaschigen Kontrollen auf der onkologischen sowie kardiologischen Spezialambulanz für Amyloidose.

■ Zusammenfassung

Die frühzeitige Diagnosestellung einer kardialen Amyloidose spielt eine essenzielle Rolle in Bezug auf den Therapieerfolg und hat einen großen Einfluss auf die Prognose. Auch wenn aufgrund moderner Algorithmen die Diagnose einer kardialen Beteiligung im Rahmen einer Amyloidose in den meisten Fällen nicht-invasiv gestellt werden kann, stellt die Endomyokardbiopsie bei unklaren Befundkonstellationen oder speziellen Fragestellungen weiterhin den Goldstandard dar.

Fazit für die Praxis

Bei Verdacht auf kardiale Amyloidose sollte die umfassende Abklärung in jedem Fall die beiden häufigsten Amyloidose-Formen, welche sich kardial manifestieren können, beinhalten. Dies sind die Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose) und die Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose). Da hierfür eine interdisziplinäre Zusammenarbeit essenziell ist, wird eine Überweisung an ein spezialisiertes Amyloidose-Zentrum empfohlen, von dessen Know-how die Patienten profitieren.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. univ. René Retzl
Universitätsinstitut für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: rene.rettl@meduniwien.ac.at

Fixkombinationen fördern die Therapietreue

Viele Hypertonie-Patienten benötigen mehr als einen Wirkstoff für eine ausreichende Blutdrucksenkung [1]. Eine höhere Anzahl an verordneten Tabletten führt jedoch zu einer verminderten Therapieadhärenz, die wiederum in einem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen resultiert [2].

In den aktuell gültigen ESC-Guidelines zur Behandlung der Hypertonie werden Fixkombinationen empfohlen, weil dadurch das Therapieschema vereinfacht und die Compliance erhöht wird [3].

Genericon bietet zur Behandlung der Hypertonie eine breite Palette an modernen Fixkombinationen*, die frei aus der Green Box verordenbar sind:

- ✓ CandAm® (Candesartan + Amlodipin)
- ✓ LisAm® (Lisinopril + Amlodipin)
- ✓ Ramipril/Amlodipin Genericon
- ✓ NEU: Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon – die einzige Dreifachkombination in dieser Zusammensetzung [4]

Die praktische 1×1-Dosierung dieser Kombinationspräparate von Genericon erleichtert die tägliche Einnahme und trägt so zu einer verbesserten Therapietreue bei.

Entscheiden Sie sich für Genericon, denn das bedeutet für Sie eine leitliniengerechte und preiswerte Hypertonie-Therapie!

Literatur:

1. Gradman AH. Rationale for triple-combination therapy for management of high blood pressure. J Clin Hypertens 2010; 12: 869–78.
2. Volpe M, et al. New approach to blood pressure control: Triple combination pill. Trends Cardiovasc Med 2019; S1050–1738: 30031–3.
3. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH-Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.
4. WVZ Stand 06/2020.

Fachkurzinformation siehe Seite 364, 365

Weitere Informationen:

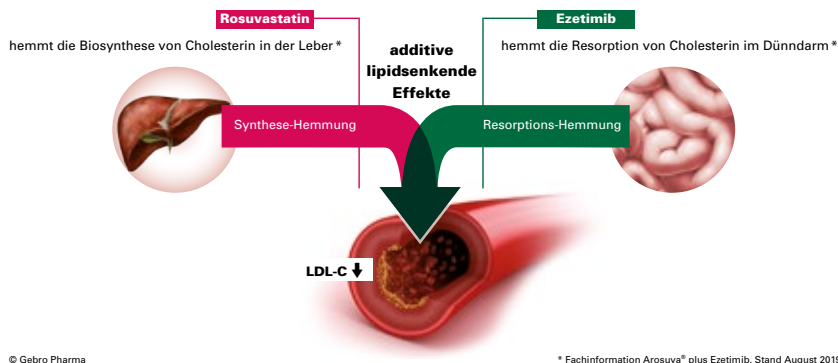
Genericon Pharma Ges.m.b.H.
E-Mail: genericon@genericon.at

*CandAm®, LisAm®, Ramipril/Amlodipin Genericon und Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon sind angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe der Einzelsubstanzen in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird.



Neu in der Grünen Box: Arosuva® plus Ezetimib Plus an Wirkung. Plus an Möglichkeiten.

Rosuvastatin und Ezetimib haben additive lipidsenkende Effekte



Die aktuellen ESC/EAS-Guidelines zum Management von Dyslipidämien empfehlen für Patienten mit sehr hohem und hohem kardiovaskulären Risiko einen LDL-C-Zielwert von unter 55 mg/dl bzw. 70 mg/dl, sowie eine Reduktion des Ausgangswerts um mindestens 50 % [1].

Können die Zielwerte mit der höchsten tolerierten Statindosierung nicht erreicht werden, raten die Guidelines dazu, das Statin mit Ezetimib zu kombinieren [1]. Der Wirkstoff Ezetimib hemmt die Resorption von Cholesterin im Dünndarm durch Inhibition des Steroltransporters Niemann-Pick-C1-Like-1- (NPC1L1-) Protein, der für die intestinale Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen verantwortlich ist [2]. Ezetimib wirkt dadurch synergistisch zur Cholesterin-Biosynthesehemmung des Statins.

Von den am Markt befindlichen Statinen senkt Rosuvastatin in der üblichen Standarddosierung den LDL-C-Wert deutlich stärker als andere Statine [3]. Rosuvastatin kann einmal täglich unabhängig von der Tageszeit verabreicht werden. Ein weiterer Vorteil dieses Statins ist sein minimaler Metabolismus über das Cytochrom-P450-System,

was die geringe Wahrscheinlichkeit von Arzneimittel-Wechselwirkungen erklärt [4].

Durch eine Kombination mit Ezetimib kann das LDL-C weiter gesenkt werden als mit Rosuvastatin-Monotherapie allein. Die EXPLORER-Studie zeigte eine LDL-C-Senkung von bis zu 70 % mit der Dosierung Rosuvastatin 40 mg + Ezetimib 10 mg nach 6 Wochen Behandlung. Zum Vergleich: durch Monotherapie mit Rosuvastatin 40 mg konnte nur eine 57%ige Reduktion erreicht werden. Unter der Kombinationstherapie Rosuvastatin plus Ezetimib erreichten signifikant mehr Patienten ihre LDL-C-Zielwerte als unter Monotherapie [5].

Auf die besonderen Vorteile der Kombination Rosuvastatin plus Ezetimib bei Patienten mit Diabetes mellitus und metabolischem Syndrom weisen Strilchuk et al. in ihrem Review hin [4]. Erklärt wird dieser Effekt durch eine verstärkte Expression von NPC1L1 bei Insulin-resistenten Patienten und dadurch erhöhte Resorption von Cholesterin aus der Nahrung. Ein positiver Effekt der Kombination von Statin und Ezetimib wurde in der Studie von Hwang et al.

für diese Patientengruppe bestätigt: bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden nach 6 Wochen Behandlung mit Monotherapie (Rosuvastatin 20 mg) und niedrig-dosierter Kombinationstherapie (Rosuvastatin 5 mg und Ezetimib 10 mg) ähnliche Effekte auf LDL-C und andere Lipidparameter beobachtet [6].

Seit 1. Mai 2020 ist Arosuva® plus Ezetimib in allen 4 Wirkstärken aus der Grünen Box verschreibbar (OP III): Arosuva® plus Ezetimib 5 mg/10 mg, 10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg und 40 mg/10 mg. Zusammen mit den 4 Dosierungsstärken der Marke Arosuva® (Rosuvastatin 5, 10, 20, 40 mg) stehen nun 8 Varianten für eine individuelle Lipidtherapie zur Verfügung. Der gemeinsame Name Arosuva® und ein einheitlicher Dosierungsfarbcodier erleichtern die Anwendung und erhöhen die Patientenakzeptanz bei Dosierungsumstellung. Die kleine Tabletengröße ermöglicht ein leichtes Schlucken und kann die Therapieadhärenz weiter unterstützen.

Literatur:

1. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–88.
2. Fachinformation Arosuva® plus Ezetimib. Stand August 2019.
3. Jones PH, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR® Trial). Am J Cardiol 2003; 92: 152–60.
4. Strilchuk L, et al. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. Expert Opin Pharmacother 2020; 21: 531–53.
5. Ballantyne CM, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (Results from the EXPLORER Study). Am J Cardiol 2007; 99: 673–80.
6. Hwang YC, et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin monotherapy 20 mg with rosuvastatin 5 mg and ezetimibe 10 mg combination therapy on lipid parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab J 2019; 43: e2.

Fachkurzinformation siehe Seite 362

Weitere Informationen:

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

GPB-ARE 200702

Trimetazidin (Vastarel®) Mehr Energie fürs Herz*

Liegt eine ischämische bzw. koronare Herzerkrankung (KHK) vor, geht sie meist mit einer Angina pectoris, dem Leitsymptom der KHK, einher.

Trimetazidin ist ein antiischämischer 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 in den myokardialen Stoffwechsel ein, jedoch nicht in die Regulation von Herzarbeit oder Gefäßtonus [1].

„Eine effektivere Strategie besteht darin, sich auf den Schutz der Kardiomyozyten vor Ischämie mit Trimetazidin zu konzentrieren – ungeachtet des auslösenden Mechanismus“. [2]

Nachdem bei einer Myokardischämie die Energiegewinnung im Herzmuskel beeinträchtigt ist, sollte deren Zufuhr adäquat gesteigert werden. Die Energieproduktion steigt durch die Gabe von Trimetazidin um 33 %, auch bei niedrigen Sauerstoffspiegeln [3]. Aus diesem Grund – und nicht zuletzt auch wegen der fehlenden Wechselwirkungen – eignet sich Trimetazidin hervorragend als Kombinationspartner zur konventionellen pharmakologischen Therapie der KHK [1].



Abbildung 1: Trimetazidin – idealer Kombinationspartner, speziell mit Betablockern. Mod. nach [3].

Zahlreiche Studien bestätigen die klinische Wirksamkeit

Die Kombination mit Betablockern ist besonders vorteilhaft, da Trimetazidin die Energiezufuhr erhöht und Betablocker den Energiebedarf der Myokardzellen senken [3]. Dies resultiert in einer Reduktion der Anzahl der wöchentlichen Angina-Attacken um 77 % [4]. 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 [5, 6].

Dass Trimetazidin auch bei speziellen Patientenkollektiven hoch wirksam ist, zeigt eine Studie zu Diabetikern mit KHK: Eine signifikante Reduktion der

Angina-pectoris-Episoden ($p < 0,001$) und eine Steigerung der Belastungsfähigkeit gegenüber Baseline ($p < 0,02$) konnten nachgewiesen werden [6].

Trimetazidin erweist sich durch seine kardioprotektive Wirkung auch bei interventionellen Maßnahmen als vorteilhaft. So reduziert Trimetazidin effektiv die Restenose von Stents und MACCEs (Major adverse cardiac and cerebrovascular Events) nach Therapie mit medikamentenbeschichteten Stents [7].

Bestätigt durch zahlreiche klinische Studien und Meta-Analysen verbessert Trimetazidin folgende ischämische Parameter signifikant [4–6, 8]:

- Reduktion der Angina-Attacken,
- Verlängerung der Belastungszeit,
- Reduktion des wöchentlichen Nitratverbrauches,
- Erhöhung der Auswurfraction (EF).

„Die direkte Kombination von Trimetazidin mit Betablockern ist der schnelle und effizienteste Weg, Anginaentlastung zu erreichen“. [8]

Literatur:

1. Fachinformation Vastarel® Österreich, Stand: 10. 2017
2. Brown DA, et al. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. Nat Rev Cardiol 2017; 14: 238–50.
3. Fragasso G, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. Eur Heart J 2006; 27: 942–8.
4. Nesukay EG, et al. Treatment of stable angina in Ukraine: CLASSICA study. Ukr J Cardiol 2014; 2: 43–7.
5. Gao D, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart 2011; 97: 278–86.
6. Padial LR, 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.
7. 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.
8. Glezer M, et al. Real-world Evidence for the Antianginal Efficacy of Trimetazidine from the Russian Observational CHOICE-2 Study. Adv Ther 2017; 34: 915–24.

Fachkurzinformation siehe Seite 361

Weitere Informationen:

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

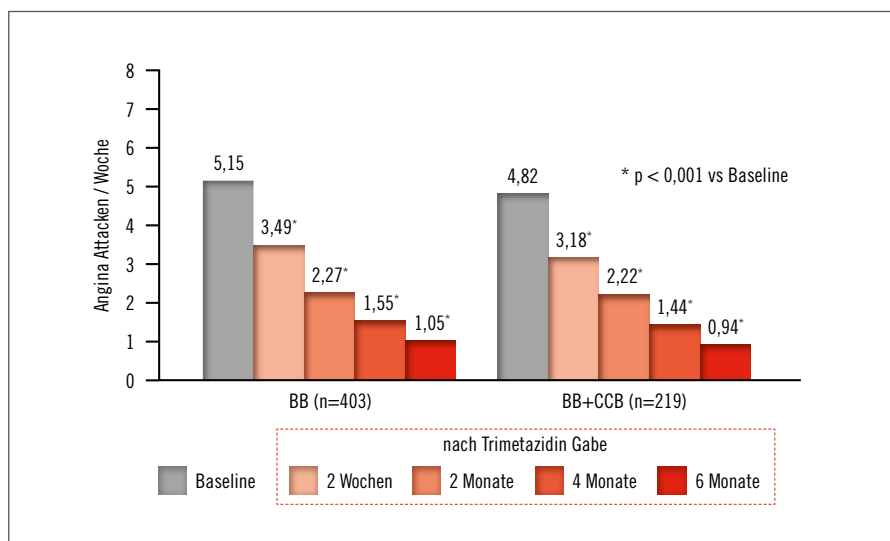


Abbildung 2: Effiziente Reduktion der Angina-Attacken durch Trimetazidin in Kombination mit BB (Betablocker) bzw. BB + CCB (Kalziumkanalblocker). Mod. nach [8].

*Nachdruck mit Genehmigung aus Universum Innere Medizin 03/19; 42

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 | boso.at

BOSCH + SOHN **boso**

boso ABI-system 100 Blutdruckmessgerät | Medizinprodukt

Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 353 und zum Text auf Seite 360

Vastarel 35 mg – Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazindihydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE:** Tabletten-Kern: Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose 4000, Povidon, wasserfreies, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, Tabletten-Überzug: Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht. Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance [30-60] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). **WARNHINWEISE*:** Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spitalweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN*:** **SCHWANGERSCHAFT*:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT*:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT*:** **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN* Häufig:** Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. **Selten:** Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. **Nicht bekannt:** Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-leg-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Vertigo, Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angio-ödem, 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

Arosuva plus Ezetimib 5 mg/10 mg (10 mg/10 mg; 20 mg/10 mg; 40 mg/10 mg) Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5,20 (10,40; 20,80; 41,60) mg Rosuvastatin-Calcium (entsprechend 5 (10; 20; 40) mg Rosuvastatin und 10 mg Ezetimib. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 200,50 mg Lactose Monohydrat und Natrium. **Hilfsstoffe:** Tablettenkern (alle Stärken): Mikrokristalline Cellulose (E460), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E572), Povidon (E1201), Croscarmellose-Natrium (E468), Natriumdodecylsulfat (E487), Lactose Monohydrat, Hypromellose. **Filmüberzug:** *Opadry gelb (5 mg/10 mg):* Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b), Eisenoxid rot (E171). *Opadry beige (10 mg/10 mg):* Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172). *Vivacoat gelb (20 mg/10 mg):* Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521), Eisenoxid gelb (E172), Talkum (E553b). *Opadry weiß (40 mg/10 mg):* Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol (E1521). **Anwendungsgebiete:** Arosuva plus Ezetimib ist begleitend zu einer Diät zur Substitutions-Behandlung von primärer Hypercholesterinämie bei erwachsenen Patienten indiziert, die mit den individuellen Substanzen, die gleichzeitig in derselben Dosierung wie in der Fixdosiskombination, aber als getrennte Produkte, verabreicht werden, adäquat kontrolliert sind. **Gegenanzeigen:** Arosuva plus Ezetimib ist kontraindiziert: – Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) 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-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN). – Während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei gebärfähigen Frauen, die keine geeigneten kontraceptiven Maßnahmen verwenden. – Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance <30 ml/min). – Bei Patienten mit Myopathie. – Bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin einnehmen. Arosuva plus Ezetimib 40 mg/10 mg Filmtabletten sind bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinin-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 von Rosuvastatin auftreten können – Patienten asiatischer Abstammung – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der FI). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10BA06 **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** Packungen zu 30 Filmtabletten in Blistern (OPA/AL/PVC/AL). **Kassenstatus:** Green Box **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Fachkurzinformation:** August 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.

Arosuva 5 (10, 20, 40) mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10, 20, 40) mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 16,6 (33,3, 66,5, 133,0) mg wasserfreie Laktose, Gelborange S (E110), Tartrazin (E102), Indigokarmin (E132). Bei 10, 20, 40 mg zusätzlich Allurarot AC (E129). **Hilfsstoffe:** Tablettenkern: Kalzium Citrat, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Mannitol, wasserfreie Laktose, Crospovidone, Magnesiumstearat. Tablettenhülle: *Arosuva 5 mg:* Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132). *Arosuva 10 mg, 20 mg und 40 mg:* Polyvinylalkohol, Titandioxid (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-Transaminasenkonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN), – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min), – bei Patienten mit Myopathie, – bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten, – während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontraceptiven Maßnahmen anwenden. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – 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: Blisterpäckchen zu 14, 28 Stück **Kassenstatus:** 14 Stück: No Box, 28 Stück: Green Box. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn **Stand der Fachkurzinformation:** Mai 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.

Jardiance 10 mg Filmtabletten. Jardiance 25 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Jardiance 10 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. *Jardiance 25 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 1074 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BK03 **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) **Anwendungsgebiete:** Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet – als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** Februar 2019

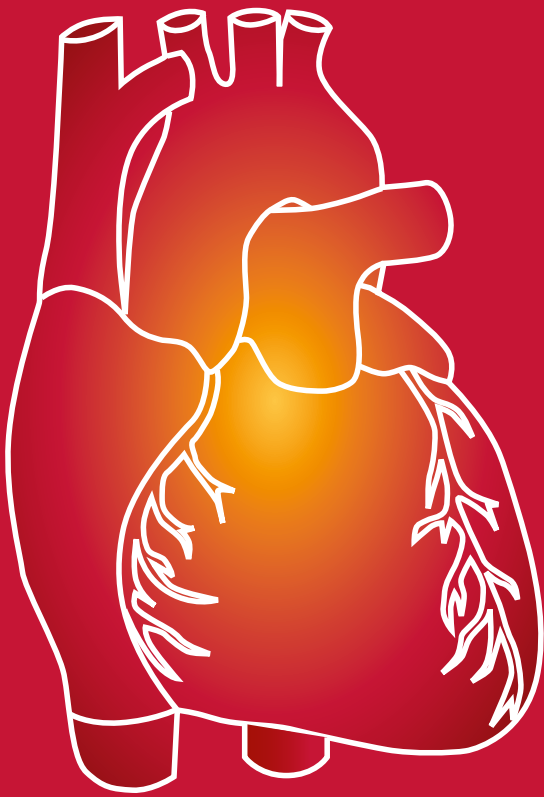
Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. *Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten:* Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K 28), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172). *Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten:* Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K 28), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD20. **Anwendungsgebiete:** Synjardy wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung: – bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind – in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind – bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. – Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose). – Diabetisches Präkoma. – Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min). – Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. – Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock. – Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com **Stand der Fachkurzinformation:** April 2020

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

WORKSHOP

DER AG HERZINSUFFIZIENZ

DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



Diagnostik in der Herzinsuffizienz

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber (Klagenfurt)
und OA Dr. Martin Untermoser (Villach)

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

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

Devices in der Herzinsuffizienz

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

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien)
und Prim. Dr. Arnulf-Markus Isak (Villach)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 17. Oktober 2020

Congress Center Pörtschach



ANMELDUNG:

per E-Mail an fortbildung@medcongress.at
Die Teilnahme ist kostenlos.

Die Anmeldung ist unbedingt erforderlich.

ORGANISATION:

medCongress, Gabriele Rech
2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1
Tel.: 0680 213 61 91

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten
der Österreichischen Ärztekammer.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

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

LISAM 10 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Natrium. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium; (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LISAM 20 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Natrium. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LISAM 20 mg/10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 10 mg Amlodipin (als Besilat). **Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** Natrium. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. LISAM ist als Substitutionstherapie für erwachsene Patienten bestimmt, deren Blutdruck mit gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril und Amlodipin in derselben Dosis angemessen eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Bezogen auf Lisinopril: Überempfindlichkeit gegen Lisinopril oder einen anderen Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer. Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE-Hemmern. Hereditäres oder idiopathisches Angioödem. Schwangerschaft im 2. oder 3. Trimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Die gleichzeitige Anwendung von LISAM mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit LISAM darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). **Bezogen auf Amlodipin:** Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Derivate. Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des Ausflusstrakts des linken Ventrikels (hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Bezogen auf LISAM:** Alle oben beschriebenen Gegenanzeigen, die sich auf die individuellen Einzelbestandteile beziehen, beziehen sich ebenso auf die feste Kombination LISAM. Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE-Hemmer und Calciumkanalblocker. Lisinopril und Amlodipin; **ATC-Code:** C09BB03. **LISAM 10 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LISAM 20 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LISAM 20 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** pluspharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at.

Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: **Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 12,5 mg Hydrochlorothiazide. **Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazide. **Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazide. **Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 25 mg Hydrochlorothiazide. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Hartkapselfüllung: mikrokristalline Cellulose; wasserfreies Calciumhydrogenphosphat; pregelatinisierte Maisstärke; Natriumstärkeglycolat (Typ A); Natriumstearylformurat. Hartkapselhülle (5 mg/5 mg/25 mg): Eisenoxid rot (E172); Eisenoxid gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Hartkapselhülle (10 mg/5 mg/25 mg): Eisenoxid rot (E172); Eisenoxid gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Hartkapselhülle (10 mg/10 mg/25 mg): Eisenoxid rot (E172); Eisenoxid gelb (E172); Eisenoxid schwarz (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Hartkapselhülle (5 mg/5 mg/12,5 mg): Eisenoxid rot (E172); Eisenoxid schwarz (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon wird angewendet in der Behandlung von Hypertonie als Substitutionstherapie bei Patienten, die mit den einzelnen Wirkstoffen in derselben Dosiskombination, aber als separate Tabletten, hinreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (AlIRAs)). Schock (einschließlich kardiogener Schock). Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). bei hypotonischen oder hämodynamisch instabilen Patienten. refraktäre Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose). Kombination mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (ARBs) bei Patienten mit diabetischer Nephropathie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung mit Sacubitril/Valsartan (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin/HCT mit Aliskiren-haltigen Produkten ist kontraindiziert bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker, Ramipril oder andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme) -Hemmer, Hydrochlorothiazid oder andere Thiazididiuretika, Sulfonamide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Leberfunktionsstörung. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE-Hemmer, andere Kombinationen. **ATC-Code:** C09BX03. **Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/12,5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 5 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/5 mg/25 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin/HCT Genericon 10 mg/10 mg/25 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

SimEz 10 mg/20 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 20 mg Simvastatin. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/20 mg Tablette enthält 113,262 mg Lactose-Monohydrat. **SimEz 10 mg/40 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 40 mg Simvastatin. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/40 mg Tablette enthält 236,524 mg Lactose-Monohydrat. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat; Hypromellose; Croscarmellose-Natrium; mikrokristalline Cellulose; Ascorbinsäure; Zitronensäureanhydrid; Butylhydroxyanisol; Propylgallat; Magnesiumstearat; Pigmentmischung PB-220001 Yellow bestehend aus Lactose-Monohydrat, gelbem Eisenoxid (E172), rotem Eisenoxid (E172) und schwarzem Eisenoxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Prävention kardiovaskulärer Ereignisse: SimEz ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig davon, ob eine Vorbehandlung mit einem Statin stattfand. Hypercholesterinämie: SimEz ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin alleine nicht ausreicht; Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden. Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH): SimEz ist begleitend zu einer Diät bei Patienten mit HoFH angezeigt. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Apherese) erhalten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Akute Lebererkrankung oder ungeklärte, anhaltende Erhöhung der Serum-Transaminasen. Gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Inhibitoren (Substanzen, welche die AUC ca. um das 5-Fache oder mehr erhöhen wie z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Nelvinafir), Boceprevir, Telaprevir, Nefazodon und Arzneimittel, die Cobicistat enthalten) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung von Gemfibrozil, Ciclosporin oder Danazol (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Gleichzeitige Anwendung von Lomitapin und höheren SimEz Dosen als 10 mg/40 mg bei Patienten mit HoFH (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.5). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, **ATC-Code:** C10BA02.

SimEz 10 mg/20 mg Tabletten OP zu 30 Stück, SimEz 10 mg/40 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

Rosamib 20 mg/10 mg Tabletten. Rosamib 10 mg/10 mg Tabletten. Rosamib 5 mg/10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Rosamib 20 mg/10 mg Tabletten:* Jede Tablette enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:* Lactose-Monohydrat 228,29 mg. *Rosamib 10 mg/10 mg Tabletten:* Jede Tablette enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. *Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:* Lactose-Monohydrat 238,39 mg. *Rosamib 5 mg/10 mg Tabletten:* Jede Tablette enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) und 10 mg Ezetimib. *Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* 243,89 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg). Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Povidon, Natriumdodecylsulfat und Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie: Rosuvastatin/Ezetimib ist als Ergänzung zur Diät bei der Behandlung einer primären Hypercholesterinämie als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten angezeigt, die mit den Einzelsubstanzen, die gleichzeitig in derselben Dosismenge wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, verabreicht werden, ausreichend kontrolliert sind. **Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen:** Rosuvastatin/Ezetimib wird angewendet, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Substitutionstherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer Vorgeschichte mit akutem Koronarsyndroms (ACS) zu senken, die mit den gleichzeitig verabreichten Einzelsubstanzen in der gleichen Dosierung wie in der festen Dosiskombination, jedoch als separate Produkte, ausreichend kontrolliert werden. **Gegenanzeigen:** Rosamib Tabletten sind kontraindiziert: bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe (Rosuvastatin, Ezetimib) 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 der Obergrenze des Normbereichs (ULN). während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min). bei Patienten mit Myopathie. bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; HMG-CoA-Reduktase-Hemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, **ATC-Code:** C10BA06. **Rosamib 20 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Rosamib 10 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Rosamib 5 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmazeutischer Unternehmer:** +pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at.

Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: *Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 2,5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). *Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 5 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). *Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). *Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 10 mg Ramipril und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Kapselfüllung:* mikrokristalline Cellulose, wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, pregelatinisierte Maisstärke, Natriumstärkeglycolat (Typ A), Natriumstearylformurat. *Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 10 mg/10 mg:* Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. *Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg:* Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen. Ramipril/Amlodipin Genericon ist angezeigt als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril und Amlodipin als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Amlodipin, andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **In Bezug auf Ramipril:** Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Ramipril darf nicht bei hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden. **In Bezug auf Amlodipin:** Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotension Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker. **ATC-Code:** C09BB07. **Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

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

2020_08_Kombinationsexperte_I_JK_01

Kardiologische Fortbildungsseminare

Hyperlipidämie und Diabetes mellitus – Update Prävention 2020

10. Oktober 2020

Ort: Sigmund Freud PrivatUniversität (SFU), A-1020 Wien, Freudplatz 3

Veranstalter: Verein zur Förderung der Forschung auf dem Gebiet der Arteriosklerose, Thrombose und vaskuläre Biologie (ATVB)

Wissenschaftliche Leitung: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Information: MAW – Medizinische Ausstellungs- und Werbegesellschaft

Tel: +43/1/536 63-32 oder -84

E-Mail: maw@media.co.at

Sonja Chmella, Stefanie Skodler

ONLINE Anmeldung für Teilnehmer

<https://registration.maw.co.at/hyperlipid20>

Jardiance®
(Empagliflozin)

Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)

Typ-2-Diabetes

DIE KRAFT MEHR ZU ERREICHEN

38%
**RRR FÜR
CV TOD^{*1,2}**



Fachkurzinformation siehe Seite 362

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

1) Jardiance® Fachinformation, 2) Synjardy® Fachinformation

AT/JARD/0420/PC-AT-101301