

Journal für Kardio

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für

#1

NOAK
in Österreich
und weltweit^A



WIRKSAMKEIT UND SICHERHEIT

ICH WILL BEIDES
**FÜR MEINE PATIENTEN
UND MICH**



In der Schlaganfallprophylaxe bei Patienten
mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern¹

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

Eliquis[®]
Apixaban



Bristol Myers Squibb™



ELIQUIS®

Bieten Sie Ihren Patienten mit VHF
WIRKSAMKEIT und **SICHERHEIT**[#]
unabhängig von:

Alter³



Geschlecht⁶



Nierenfunktion⁴



BMI⁷



Begleit-
erkrankungen⁵



Wirksamkeit und **Sicherheit**[#] in einer Vielzahl an Patientengruppen: Subanalysen der ARISTOTLE-Studie²

Referenzen:

* Warfarin.

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

Δ DOT (Days of Treatment) basierend auf IQVIA MIDAS Q1 2020 Sell-in/Sell-Out.

1. ELIQUIS® (Apixaban) Fachinformation in der aktuellen Version. Fachkurzinformation im Heftinneren. **2.** Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–9; **3.** Halvorsen et al, EHJ (2014); 35 (28), 1864-72. <65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥75 Jahre. **4.** Hohnloser et al, EHJ (2012) 33, 2821–2830; >80 ml/min, >50-80 ml/min, ≤50 ml/min. ad Nierenfunktion: Berechnung der Nierenfunktion nach Cockcroft-Gault, CKD-EPI und Cystatin C. Mit abnehmender Nierenfunktion hatten Patienten häufiger Komorbiditäten sowie Risikofaktoren für Schlaganfall. Schwere Blutungen waren unter Apixaban bei Patienten mit GFR ≤50 ml/min seltener (p for interaction <0,05 für Berechnung nach Cockcroft-Gault und CKD-EPI). Die renale Clearance von Eliquis® macht etwa 27% der Gesamt-Clearance aus. **5.** Alexander et al, AHJ (2019) 208:123-131. 0-2 Komorbiditäten, 3-5 Komorbiditäten, ≥6 Komorbiditäten. **6.** Vinereanu et al, EHJ (2015) 36, 3268–3275; 11.785 Männer, 6.416 Frauen. ad Geschlecht: Frauen waren älter, hatten häufiger eine Schlaganfall/TIA/SE-Anamnese, häufiger Bluthochdruck und schlechtere Nierenfunktion. Männer hatten häufiger Herzinsuffizienz und Blutungsanamnese. Frauen hatten seltener schwere Blutungen unter Apixaban (p for interaction <0,05). **7.** Sandhu et al, EHJ (2016) 37, 2869–2878; 18.5 - <25 kg/m², 25 - <30 kg/m², ≥30 kg/m². ad BMI: Patienten mit höherem BMI waren jünger, hatten häufiger Bluthochdruck und Diabetes, hatten eine bessere Creatinin-Clearance und seltener eine Schlaganfall-/TIA-/SE-Anamnese. Schwere Blutungen waren unter Apixaban bei geringerem BMI seltener (p for interaction <0,05).

Abkürzungen: BMI – Body Mass Index, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CrCl – Creatinine Clearance, GFR – glomeruläre Filtrationsrate, ISTH – International Society on Thrombosis and Haemostasis, SE – systemische Embolie, TIA – transitorische ischämische Attacke, VHF – nicht-valvuläres Vorhofflimmern, VKA – Vitamin K Antagonist

Bristol Myers Squibb GesmbH, Wien, www.bms.com/at (432-AT-2100014, 02/2021) & Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien, www.pfizer.at (PP-ELI-AUT-0686/02.2021)

www.eliquis.at

Fachkurzinformation siehe Seite 350



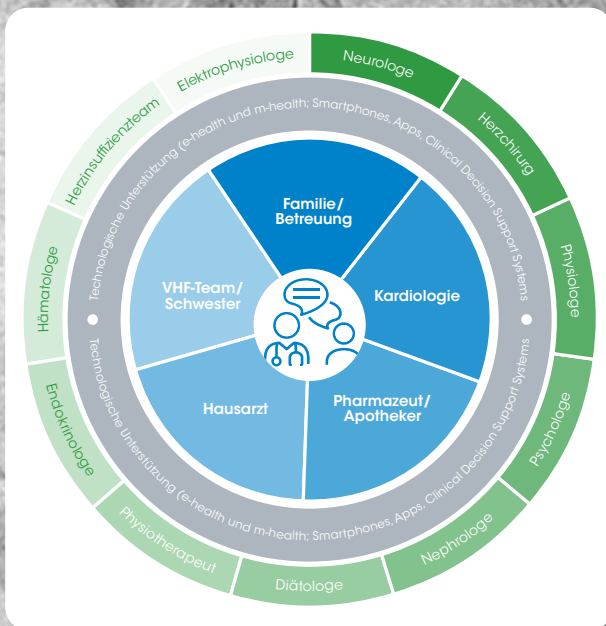
Bristol Myers Squibb™



Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Orale Antikoagulation beim fragilen Patienten

C. Brunner, et al.



Nahtstellenmanagement bei Vorhofflimmern: evidenzbasiert und leitliniengerecht

M. Tscharr, et al.

RUBRIKEN

EKG-Beispiel

Echokardiographie aktuell

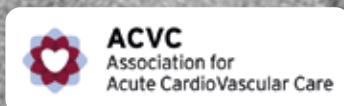
Clinical Shortcuts

Aktuelles

Pharma-News

Medizintechnik

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds

www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE

Wofür
schlägt mein Herz?



GENERICON

RosuASS[®]

Erste und einzige Fixkombination¹ aus
Rosuvastatin und Acetylsalicylsäure

NEU
in der
GREEN BOX

Single-Pill-Konzept
zur kardiovaskulären
Sekundärprävention²



1 laut WVZ 09/2021. 2 RosuASS[®] wird angewendet als Substitutionstherapie für die sekundäre Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, die ausreichend kontrolliert sind durch die Einzelkomponenten, die gleichzeitig in gleichen therapeutischen Dosen verabreicht werden. Für weitere Informationen siehe Austria Codex Fachinformation RosuASS[®], Stand 09/2021. © deagreez - stock.adobe.com, 2021_09_RosuASS[®]_I_JfK_01

285 Brief des Herausgebers

K. Huber

Editorial-Serie: Aktuelle Studien vorgestellt durch das Editorial-Board

287 Operationen bei Patienten, die unter dualer Antiplättchentherapie stehen

M. Schörghuber, R. Zweiker, E. Mahla

290 Orale Antikoagulation beim fragilen Patienten

C. Brunner, R. Raggam, C. Wolf

298 Nahtstellenmanagement bei Vorhofflimmern: evidenzbasiert und leitliniengerecht

M. Tscharré, G. Delle-Karth, H. Domanovits, S. Eichinger-Hasenauer, J. Ferrari, A. Niessner, F. X. Roithinger, K. Huber



Rubriken

EKG-Beispiel

308 De-Winter-Muster

R. Friewald, F. Glaser

Echokardiographie aktuell

312 Post COVID-19 und globaler longitudinaler Strain – A Biventricular Approach

M. Altersberger¹, R. Winkler², M. Genger¹

A15001 Softlink

Clinical Shortcuts

316 Sportkardiologie für die Praxis – Update 2021 – Teil 1

V. Schweiger, D. Niederseer

Aktuelles

322 Schwerpunkte des Österreichischen Herzfonds: fördern, unterstützen, informieren

326 Konsequente Ausstattung von Herzschrittmacherpatienten mit telemedizinischen Transmittern und Änderung des Nachsorge-Prozesses unter dem Einfluss der COVID-19-Pandemie in einem mittelgroßen Zentrum für Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs) – Prozess und vorläufige Ergebnisse am Beispiel von Home Monitoring der Firma BIOTRONIK

B. Hartenthaler, J. Aschenberger, A. Erk-Reiterer, C. Plank, D. Spielmann, C. Wiesner

330 Symptomatik, Diagnostik und Therapie bei Morbus Fabry

M. Barang

332 Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy

Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, et al. Eur J Heart Fail 2021; 23: 895–905.

Zusammenfassung von R. Rettl und F. Duca

335 Pharma-News

346 Medizintechnik

334 Impressum

344 Hinweise für Autoren

Titelbild: Beispiel für ein integriertes VHF-Management-Team. Die verschiedenen Spezialisten unterstützen den Patienten individuell. Mod. nach [3]. © M. Tscharré et al. Aus M. Tscharré, et al., Nahtstellenmanagement bei Vorhofflimmern: evidenzbasiert und leitliniengerecht, Abb. 4, S. 306.

Hintergrundbild: TAVI-Prozedur. © K. Huber

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



Siehe Praluent[®] FKI auf Seite 350
*HR 0.85, 95% KI, 0.73, 0.98; p=0.026 nominal signifikant

www.lipidmanagement.at

Herausgeber/ Chief Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Wiener Krankenanstaltenverbund – Klinik Ottakring, und Sigmund Freud Privat Universität Wien, Medizinische Fakultät

Co-Herausgeber/ Co-Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, A.ö. Krankenhaus St. Josef, Braunau

Editorial Office:

E-Mail: office@kup.at

Rubrikherausgeber/ Category Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, A.ö. Krankenhaus St. Josef, Braunau (Clinical Shortcuts)

Dr. Dagmar Burkart-Küttner, Hanusch-Krankenhaus, Wien (EKG)

Prim. PD Dr. Georg Delle-Karth, Klinik Floridsdorf, Wien (OCT-Corner)

OA Dr. Franz Glaser, Universitätsklinikum Krems (EKG)

PD Dr. Johannes Holfeld, Medizinische Universität Innsbruck (Heart Team)

OA Dr. Michael Nürnberg, Klinik Ottakring, Wien (EKG)

Univ.-Doz. Dr. Helmut Pürerfellner, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz (EPU-Corner)

OA Dr. Wolfgang Weihs, LKH Graz Süd-West (Echokardiographie aktuell)

Redaktionsbeirat/Editorial Board 2021:

PD Dr. Christopher Adlbrecht, Medizinische Universität Wien

Ass.-Prof. Dr. Harald Gabriel, Medizinische Universität Wien

OA Dr. Stefan Harb, LKH Graz Süd-West

PD Dr. Konstantin Krychtiuk, Medizinische Universität Wien

Dr. Evelyn Kunschitz, Hanusch-Krankenhaus Wien

Univ.-Prof. Dr. Heinrich Mächler, LKH-Universitätsklinikum Graz

Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Mahla, LKH-Universitätsklinikum Graz

Univ.-Doz. DDr. Bernhard Metzler, Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Volker Mühlberger, Innsbruck

Univ.-Prof. Dr. Alexander Niessner, Medizinische Universität Wien

Univ.-Doz. Dr. Mariann Pavone-Gyöngyösi, Medizinische Universität Wien

Univ.-Prof. Dr. Thomas Schachner, Medizinische Universität Innsbruck

Univ.-Doz. Dr. Daniel Scherr, LKH-Universitätsklinikum Graz

PD Dr. Jolanta Siller-Matula, Medizinische Universität Wien

PD Dr. Walter Speidl, Medizinische Universität Wien

Univ.-Doz. Dr. Markus Stühlinger, Medizinische Universität Innsbruck

OA Dr. Thomas Sturmberger, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

OA Dr. Wolfgang Weihs, LKH Graz Süd-West

Univ.-Prof. Dr. Johann Wojta, Medizinische Universität Wien

Wissenschaftlicher Beirat/Scientific Board 2021:

J. Aichinger, A

H. Alber, A

J. Auer, A

A. Bauer, A

H. Baumgartner, D

R. Berger, A

R. Binder, A

D. Bonderman, A

Ch. Bode, D

H. Darius, D

G. Delle-Karth, A

H. Drexler, 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

J. Mascherbauer, A

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. Sipöcz, A

C. Steinwender, A

Th. Stefanelli, A

F. W. Verheugt, NL

F. Weidinger, A

J. Wojta, A

G. Zenker, A

A. Zirlik, A

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die vorliegende Ausgabe des JOURNALES befasst sich scherpunktmäßig mit antithrombotischen Themen wie mit der oralen Antikoagulation bei fragilen Patienten (C. Brunner et al.) oder der wichtigen Frage operativer Eingriffe bei Patienten unter dualer Antiplatelettherapie (Editorial von M. Schörg-huber et al.).

Besonders hinweisen möchte ich auf den Artikel zum „Nahtstellenmanagement bei Patienten mit Vorhofflimmern“ (M. Tscharré et al.). Ein gutes und effektives Nahtstellenmanagement zwischen Spitälern und der Niederlassung ist auch für viele andere Themen innerhalb der Kardiologie essentiell und fast in allen Bereichen optimierungsbedürftig. Wir werden uns diesem Thema in Zukunft verstärkt annehmen.

Die beliebten Rubriken ergänzen wieder den Inhalt des JOURNALES.

Mit besten Grüßen, Ihr

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

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

Jardiance®
(Empagliflozin)

Synjardy®
(Empagliflozin/
Metformin)

Typ-2-Diabetes

DIE KRAFT MEHR ZU ERREICHEN

**Jardiance® ist der einzige SGLT2i
mit signifikanter Reduktion des
CV Todes bei T2D^{1,3}**

38%
**RRR FÜR
CV TOD^{1,2*}**



Fachkurzinformation siehe Seite 350

*Erwachsene Patienten mit nicht ausreichend behandeltem
Typ-2-Diabetes und bestehender kardiovaskularer Erkrankung.¹
RRR: relative Risikoreduktion

1) JARDIANCE Fachinformation, Stand Juni 2021. 2) Zinman B et al,
N Engl J Med 2015;373:2117-2128. 3) ÖDG, Antihyperglykämische
Therapie 2021 (Powerpoint), Version 1.1, 03.02.2021, www.oedg.at

AT/JAR/0821/PC-AT-102547

Aktuelle Studien vorgestellt durch das Editorial-Board

Operationen bei Patienten, die unter dualer Antiplättchentherapie stehen

M. Schörghuber¹, R. Zweiker², E. Mahla¹

Aus der ¹Klinischen Abteilung für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgische Anästhesiologie, Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der ²Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Die Duale Antiplättchentherapie (DAPT) mit Acetylsalicylsäure (ASS) und einem P2Y₁₂-Rezeptorhemmer stellt einen Eckpfeiler in der Therapie von Patienten mit akutem Koronarsyndrom und nach Implantation von Koronarstents dar, birgt aber ein erhöhtes Blutungsrisiko [1, 2].

Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Thrombozytenfunktionshemmung und dem perioperativen Blutungsrisiko ist hinlänglich belegt [3–6]. Das Risiko hinsichtlich des Auftretens ischämischer Ereignisse aufgrund eines unmittelbar präoperativen Absetzens einer DAPT ist unsicher [5, 7].

Perioperative Blutungen sind, abhängig von ihrer Schwere, mit einer erhöhten 30-Tage-Morbidität und -Mortalität assoziiert [8, 9]. Diskutierte Ursachen sind Transfusion, blutungsbedingte Minderperfusion der Endorgane bei Patienten mit arteriosklerotisch veränderten Gefäßen und ein erhöhtes ischämisches Risiko bei blutungsbedingtem Absetzen der Antiplättchentherapie (Abb. 1) [10].

Eine Analyse von 7402 Patienten aus der Transfusion Avoidance Study belegt, dass eine schwere Blutung, unter anderem definiert als Transfusion von zumindest 5 Erythrozytenkonzentraten, das relative Risiko in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität bei kardiochirurgischen Patienten um etwa 40 % erhöht [8]. Registerdaten von über 600.000 nicht kardiochirurgischen Patienten belegen ein fast 3-fach erhöhtes relatives Risiko von Schlaganfall bzw. Myokardinfarkt nach schwerer Blutung, definiert durch Transfusion von mehr als 4 Konserven [9].

Um das Risiko schwerer Blutungen zu vermindern, empfehlen derzeit gültige Leitlinien bei elektiven Operationen eine perioperative Weitergabe von ASS (Klasse-I-Empfehlung) und ein „standardisiertes“ substanzspezifisches präoperatives Absetzen von P2Y₁₂-Rezeptorhemmern (Klasse-IIa-Empfehlung; Abb. 2) [1, 11].

Allerdings stellt eine persistierende kardiale Ischämie oder hämodynamische Instabilität bei nur chirurgisch revaskulari-

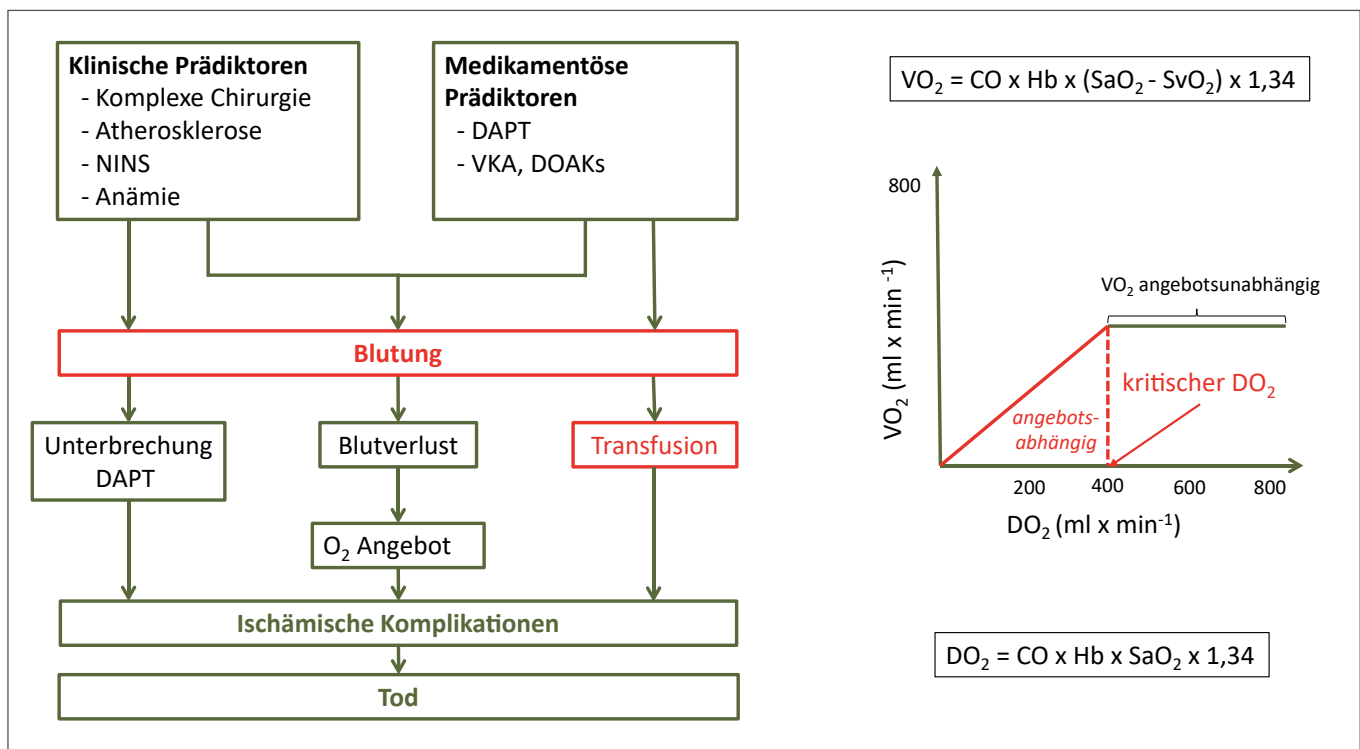


Abbildung 1: Prädiktoren und Konsequenzen perioperativer Blutungen.

NINS: Niereninsuffizienz; DAPT: Duale Antiplättchentherapie; VKA: Vitamin-K-Antagonisten; DOAKs: Direkte orale Antikoagulantien, DO₂: Sauerstoffangebot, VO₂: Sauerstoffverbrauch, CO: Herzzeitvolumen, S_aO₂: arterielle Sauerstoffsättigung, S_vO₂: gemischt venöse Sauerstoffsättigung

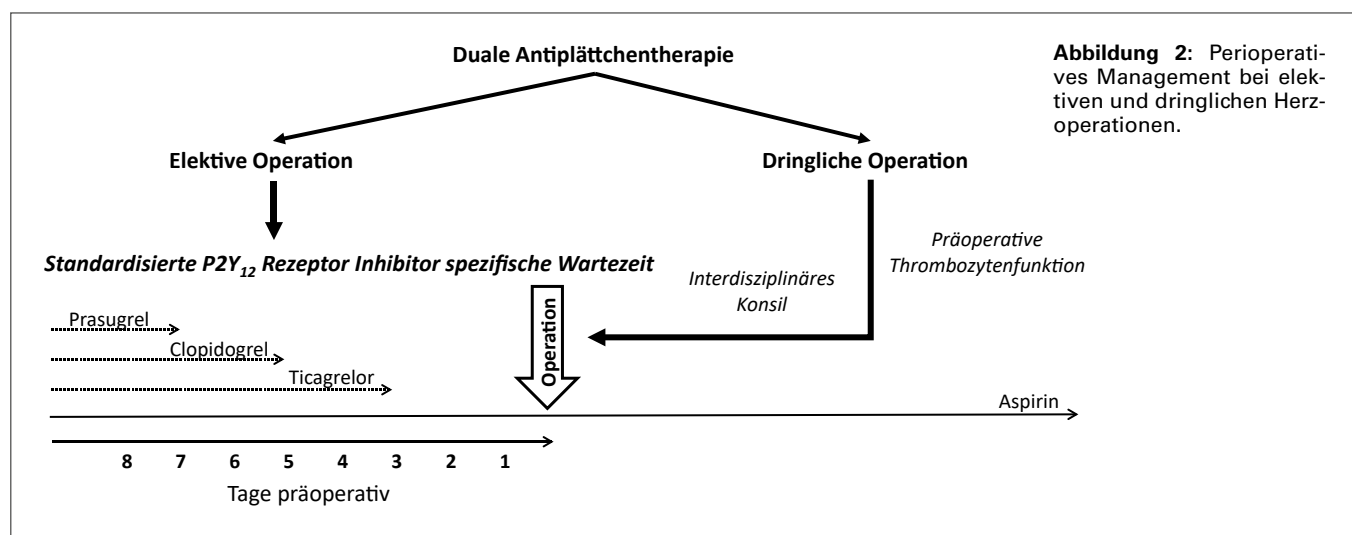


Abbildung 2: Perioperatives Management bei elektiven und dringlichen Herzoperationen.

Tabelle 1: Risikofaktoren für Stentthrombosen. Erstellt nach [1]

- Akutes Koronarsyndrom
- St. p. Stentthrombose unter laufender Antiplättchen-Monotherapie oder DAPT
- Stent im Hauptstamm, im proximalen LAD, „last remaining vessel“
- Chronische Niereninsuffizienz (GFR < 60 ml/min)
- Diabetes mellitus
- 3 Stents
- 3 behandelte Gefäße
- Bifurkationstenose/2 Stents
- Stentlänge kumulativ > 6 cm
- „Chronic total occlusion“ einer Koronararterie

sierbaren Patienten eine Indikation für eine sofortige aortokoronare Bypass-Operation trotz laufender DAPT dar [11].

Das perioperative Management von Patienten, die sich unter DAPT einer nicht-kardiologischen Operation unterziehen müssen, erfordert eine interdisziplinäre Zusammenschau von:

1. dem individuellen Risiko von Ischämie/Stentthrombose,
2. den Konsequenzen eines zeitlich verzögerten chirurgischen Eingriffs und
3. dem Blutungsrisiko und dessen potentiellen Konsequenzen.

Nicht-kardiologische Eingriffe sind sehr heterogen. Eine universelle Definition eines „geringen“, „mittleren“ und „hohen“ Blutungsrisikos gibt es derzeit nicht [12, 13].

Elektive Eingriffe nach Implantation koronarer Stents, die aufgrund des Blutungsrisikos ein Absetzen des P2Y₁₂-Rezeptorhemmers notwendig machen, sollen frühestens 1 Monat nach Stentimplantation unter laufender ASS-Therapie durchgeführt werden (Klasse-IIa-Empfehlung). Bei Patienten mit Stentimplantation wegen eines akuten Koronarsyndroms bzw. bei Vorliegen von Risikofaktoren für Stentthrombosen (Tab. 1) sollte die Wartezeit bis zur elektiven Operation zumindest 1, besser aber 3–6 Monate betragen (Klasse-IIb-Empfehlung) [1, 14]. Wenn das Blutungsrisiko ein präoperatives Absetzen von ASS und P2Y₁₂-Rezeptorhemmern erfordert, kann bei Patienten mit rezenter Stentimplantation (< 1 Monat) ein „Bridging“ mit Cangrelor erwogen werden (Klasse-IIb-Empfehlung) [1].

Nicht verschiebbare Operationen bei Stentimplantation < 1 Monat sollten in einem Zentrum mit 24/7 Katheterbereitschaft erfolgen, um im Falle einer Stentthrombose sofort intervenieren zu können [1]. Regelmäßige Troponin-Kontrollen gewährleisten ein frühes Erkennen perioperativer, klinisch stummer Ischämien.

Eine präoperative Thrombozytenfunktionsmessung kann herangezogen werden, um, basierend auf dem Ausmaß der gemessenen Thrombozytenfunktionshemmung, die präoperative Wartezeit „individuell“ zu gestalten (Klasse-IIb-Empfehlung) und um zusammen mit Thrombelastographie/Thrombelastometrie als Basis institutioneller Gerinnungsalgorithmen eine erhöhte intraoperative Blutungsneigung bei kardiologischen Eingriffen frühzeitig und gezielt zu therapieren (Klasse-IIa-Empfehlung) [10, 15, 16]. Zu beachten ist aber, dass es derzeit keine Evidenz für das ideale Thrombozytenfunktions-Assay gibt und dass validierte Blutungs-Cut-offs fehlen [10, 17].

Vor dem bekannten Einfluss blutungsrelevanter Kovariaten und in Anlehnung an das „Therapeutic-Window“-Konzept der Kardiologie scheint es aber eine gewisse Variationsbreite der Gerinnungshemmung zu geben, in der perioperative Blutungen wahrscheinlicher bzw. unwahrscheinlicher sind [18]. Eine 20–40%ige Hemmung der Thrombozytenfunktion wurde in Hinblick auf eine ausreichende Hämostase als sicher angenommen [17].

Therapeutische Optionen bei perioperativen Blutungen unter laufender DAPT sind neben lokaler Kompression eine Optimierung der plasmatischen Gerinnung sowie die Therapie mit

1. Desmopressin (Klasse-IIa-Empfehlung) [16],
2. Thrombozytenkonzentraten [15],
3. Cytosorb-Adsorber.

Obwohl Registerdaten eine gewisse Wirksamkeit von Thrombozytenkonzentraten belegen, weisen *In-vitro*-Untersuchungen und Vergleichstudien bei gesunden Probanden auf eine dosisabhängige aber nur geringe Reversibilität von Prasugrel und Ticagrelor hin, wenn diese Substanzen innerhalb von 24 Stunden vor Thrombozytentransfusion eingenommen wurden [19]. *In-vitro*-Versuche zeigen, dass durch die Zugabe von einer Menge äquivalent einer *In-vivo*-Gabe von 20–40 g Hu-

manalbumin die thrombozytenfunktionshemmende Wirkung von Ticagrelor minimiert wird [20].

In einem kleinen Patientenkollektiv, das sich einem akuten herzchirurgischen Eingriff unter laufender Medikation mit Ticagrelor unterziehen musste, zeigen rezente Daten einen blutungs- und transfusionsmindernden Effekt durch den intraoperativen Einsatz eines Cytosorb Adsorbers [21].

Literatur:

1. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with eacts: The task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the european society of cardiology (esc) and of the european association for cardio-thoracic surgery (eacts). Eur Heart J 2018; 39: 213–60.
2. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. JAMA 2016; 315: 1735–49.
3. Hansson EC, Jideus L, Aberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: A nationwide study. Eur Heart J 2016; 37: 189–97.
4. Holm M, Biancari F, Khodabandeh S, et al. Bleeding in patients treated with ticagrelor or clopidogrel before coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2019; 107: 1690–8.
5. Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, et al. Impact of preoperative use of p2y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2017; 6: 753–70.
6. Mahla E, Metzler H, Bornemann-Ciment H, et al. Platelet inhibition and bleeding in patients undergoing non-cardiac surgery: the bianca observational study. Thromb Haemost 2018; 118: 864–72.
7. Biancari F, Airaksinen KE, Lip GY. Benefits and risks of using clopidogrel before coronary artery bypass surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized trials and observational studies. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 143: 665–75.
8. Bartosko J, Wijesundera DN, Karkouti K, et al. Comparison of two major perioperative bleeding scores for cardiac surgery trials: Universal definition of perioperative bleeding in cardiac surgery and european coronary artery bypass grafting bleeding severity grade. Anesthesiology 2018; 129: 1092–100.
9. Kamel H, Johnston SC, Kirkham JC, et al. Association between major perioperative hemorrhage and stroke or q-wave myocardial infarction. Circulation 2012; 126: 207–12.
10. Mahla E, Tantry US, Schoerghuber M, Gurbel PA. Platelet function testing in patients on antiplatelet therapy before cardiac surgery. Anesthesiology 2020; 133: 1263–76.
11. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019; 40: 87–165.
12. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: A consensus document from italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. EuroIntervention 2014; 10: 38–46.
13. Heidebuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015; 17: 1467–507.
14. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation. Eur Heart J 2021; 42: 1289–367.
15. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2018; 32: 88–120.
16. Raphael J, Mazer CD, Subramani S, et al. Society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice improvement advisory for management of perioperative bleeding and hemostasis in cardiac surgery patients. Anesth Analg 2019; 129: 1209–21.
17. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the society of thoracic surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. Ann Thorac Surg 2012; 94: 1761–81.
18. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. J Am Coll Cardiol 2013; 62: 2261–73.
19. Trenk D, Hille L, Leggewie S, et al. Antagonizing p2y12 receptor inhibitors: Current and future options. Thromb Haemost 2019; 19: 1606–16.
20. Schoener L, Jellinghaus S, Richter B, et al. Reversal of the platelet inhibitory effect of the p2y12 inhibitors clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor in vitro: A new approach to an old issue. Clin Res Cardiol 2017; 106: 868–74.
21. Hassan K, Kannmacher J, Wohlmuth P, et al. Cytosorb adsorption during emergency cardiac operations in patients at high risk of bleeding. Ann Thorac Surg 2019; 108: 45–51.

Korrespondenzadresse:

ao. Univ.-Prof. PD Dr. Elisabeth Mahla
Klinische Abteilung für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgische
Anästhesiologie, Universitätsklinik für Anästhesiologie und
Intensivmedizin
Medizinische Universität Graz
A-8035 Graz, Auenbruggerplatz 5
E-Mail: elisabeth.mahla@medunigraz.at

AROSUVA[®] plus
Rosuvastatin Ezetimib

8 Varianten –
für eine individuelle Lipidtherapie.

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

Orale Antikoagulation beim fragilen Patienten

C. Brunner¹, R. Raggam², C. Wolf³

Kurzfassung: Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste kardiale Arrhythmie, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt [1]. VHF ist mit einem erhöhten Risiko für embolische Schlaganfälle, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und erhöhter Mortalität assoziiert. Höheres Alter ist ein wesentlicher Risikofaktor für VHF, wobei jedoch auch Komorbiditäten wie Hypertonie, Diabetes, Übergewicht, Herz- und Niereninsuffizienz eine wichtige Rolle spielen [2]. Dieser Artikel soll über die Schlaganfallprophylaxe mittels oraler Antikoagulantien (OAK) beim fragilen Patienten, der durch hohes Alter,

eingeschränkte Nierenfunktion, hohes Blutungsrisiko und Polypharmazie charakterisiert ist, informieren.

Schlüsselwörter: Vorhofflimmern, Schlaganfall, fragiler Patient, orale Antikoagulation

Abstract: Oral anticoagulation in fragile patients. Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac arrhythmias with increasing incidence amongst age [1]. AF is a major risk factor for embolic stroke, restrictive left ventricular function and increased mortality.

Furthermore, higher age is strongly associated with AF risk, whereas comorbidities like arterial hypertension, diabetes, obesity, cardiac and renal dysfunction have additional substantial relevance [2]. This article highlights the therapeutic options and management in stroke prevention with oral anticoagulation (OAC) in fragile patients, which are characterized by higher age, renal impairment, higher bleeding risk and polypharmacy. *J Kardiol* 2021; 28 (9-10): 290-7.

Key words: Atrial fibrillation, stroke, fragile patient, oral anticoagulation

■ Einleitung

In Österreich sind 1–2 % der erwachsenen Bevölkerung, das sind etwa 120.000 Personen, von VHF betroffen [1]. Die Prävalenz von VHF steigt mit zunehmendem Alter. Das Alter ist gleichzeitig ein unabhängiger Risikofaktor für VHF-assoziierte Komplikationen [2]. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung wird auch die Prävalenz von VHF weiter ansteigen, was insbesondere die > 85-Jährigen betrifft. In dieser Populationsgruppe werden in 24,2 % bei Männern und in 16,1 % bei Frauen VHF detektiert. Bis zum Jahre 2060 wird vermutet, dass sich die Anzahl der VHF-Patienten der > 55-Jährigen in der Europäischen Union beinahe verdoppeln wird (1,8 % auf 3,5 %) [3].

Trotz ausreichender Evidenz für die Wirksamkeit der oralen Antikoagulation (OAK) in dieser Population ist die Wahrscheinlichkeit, dass älteren Patienten eine suffiziente OAK verordnet wird, geringer als in einer jüngeren Patientengruppe [2]. Der Nutzen einer OAK hinsichtlich der Vermeidung von systemischen Thromboembolien überwiegt eindeutig das geringfügig erhöhte absolute Blutungsrisiko älterer antikoagulierter Patienten [4], ebenso in Relation auf das mit der Gebrechlichkeit, den Komorbiditäten und der erhöhten Sturzneigung gesteigerte Blutungsrisiko. Die Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien, Meta-Analysen und Registerdaten spricht eindeutig für die Anwendung einer OAK zur Schlaganfallprävention bei fragilen Patienten mit VHF.

Bis 2009 waren Vitamin-K-Antagonisten (VKA) die einzigen verfügbaren OAKs. Trotz hoher Effektivität in der Verhinderung von Thromboembolien war ihr Einsatz aufgrund ihres engen therapeutischen Fensters und der daraus folgenden Notwendigkeit von engmaschigem Monitoring und häufigen Dosisanpassungen limitiert [5]. Diese Limitationen resultierten in mangelhafter Adhärenz und trugen möglicherweise zu einem

systematischen Untergebrauch von VKAs in der Schlaganfallprävention bei.

Seit der Zulassung der Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAKs) Dabigatran, einem direkten Thrombin-Inhibitor, sowie der direkten Anti-Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban stehen nun Optionen zur Schlaganfallprophylaxe bei Patienten mit VHF zur Verfügung. Diese Substanzen haben gegenüber VKAs eine Reihe von Vorteilen wie ein rascher Eintritt und ein rasches Abklingen der antikoagulatorischen Wirkung sowie ein geringes Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten und mit Nahrungsmitteln. Die vorhersagbare antikoagulatorische Wirkung der NOAKs erlaubt die Verordnung von fixen Dosierungen, damit entfällt ein labordiagnostisches Gerinnungs-Monitoring.

■ Risikoeinschätzung

Generell erhöht VHF das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden um das Fünffache, wobei das individuelle Risiko vom Vorliegen einer Reihe spezifischer Risikofaktoren abhängt [2]. Die wichtigsten Risikofaktoren wurden aus den Daten der nicht antikoagulierten Patienten in historischen klinischen Studien abgeleitet und durch Erkenntnisse aus großen Beobachtungsstudien, in die auch Patienten eingeschlossen wurden, die aus randomisierten, kontrollierten Studien ausgeschlossen waren, erweitert. Zusammengefasst sind diese Risikofaktoren im CHA₂DS₂-VASC-Score (= Congestion, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke-Vascular-Disease, Age, Sex-category-Score) (Tab. 1) [6]. Es handelt sich dabei um ein Bewertungsinstrument, das rasch die Einschätzung des individuellen Schlaganfallrisikos erlaubt. Wie andere klinische auf Risikofaktoren basierende Scores auch, ist der prädiktive Wert für Hochrisikopatienten nur moderat einzustufen. Für Patienten jedoch, für die der CHA₂DS₂-VASC-Score ein geringes Risiko auswirft – CHA₂DS₂-VASC-Score 0 für Männer und 1 für Frauen – besitzt der Score einen guten Vorhersagewert. Ihr Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden oder daran zu versterben, liegt < 1 % pro Jahr [2]. Frauen mit einem CHA₂DS₂-VASC-Score 1 und Männer mit 0 benötigen daher keine Schlaganfallprävention mit OAKs.

Eingelangt am 01.07.2021, angenommen am 20.08.2021

Aus der ¹Klinische Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Tulln, der ²Klinischen Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz und der ³Abteilung für Kardiologie, Donauspital im SMZ-Ost, Wien

Korrespondenzadresse: OÄ Dr. Cornelia Brunner, Klinische Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Tulln, A-3430 Tulln, Alter Ziegelweg 10; E-Mail: brunner.cornelia83@gmail.com

Tabelle 1: Der CHA₂DS₂-VASc-Score. Mod. nach [6].

Risikofaktor	Punktezah/Score
C Herzinsuffizienz, Linksventrikuläre Dysfunktion	1
H Hypertonie	1
A₂ Alter ≥ 75 Jahre	2
D Diabetes mellitus	1
S₂ Schlaganfall/TIA/Thromboembolie in der Anamnese	2
V Gefäßerkrankungen (z. B. St.p. Myokardinfarkt, PAVK, Aortenplaque)	1
A Alter 65–74 Jahre	1
S Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 2: Jährliche Schlaganfallraten in Abhängigkeit vom CHA₂DS₂-VASc-Score. Mod. nach [7].

Score	Jährliche Ereignisrate (%)
0	0,78
1	2,01
2	3,71
3	5,92
4	9,27
5	15,26
6	19,74
7	21,50
8	22,38
9	23,64

Hohes Alter (≥ 75 Jahre) und ein ischämischer Schlaganfall bzw. eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder eine systemische Thromboembolie in der Anamnese gelten dabei als „major risk factors“ und sind daher jeweils mit 2 Punkten bewertet. Die anderen Faktoren sind klinische relevante „non major risk factors“. Zahlreiche klinische Risikofaktoren, wie etwa die Niereninsuffizienz oder die obstruktive Schlafapnoe, sind eng mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score assoziiert, weshalb eine separate Berücksichtigung den prädiktiven Wert nicht erhöht [2]. Für viele Risikofaktoren, etwa das Alter, gilt, dass es sich eher um ein Kontinuum denn eine klare Niedrig-, Mittel- und Hochrisiko-Kategorisierung handelt. Risikofaktoren sind dynamisch und müssen, insbesondere bei alten Menschen, mit (sich verändernden) Komorbiditäten immer wieder reevaluiert werden [2].

Ein niedriges Schlaganfall-Risiko liegt nur bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 vor. Bereits ein Wert von 1 wird als mittleres Risiko bewertet. Zwischen 2 und 9 CHA₂DS₂-VASc-Score-Punkten muss von einem hohen Risiko gesprochen werden, was vor allem auf die „major risk factors“ Alter ≥ 75 Jahre und Schlaganfall, TIA oder Thromboembolie in der Anamnese zurückzuführen ist. Das jährliche Risiko für einen Patienten mit VHF, einen Schlaganfall zu erleiden, steigt von 2,01 % bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 auf mehr als 23 % beim maximalen CHA₂DS₂-VASc-Score von 9 Punkten (Tab. 2) [7]. Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 wird, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, laut European Society of Cardiology- (ESC-) Guidelines die OAK mittels VKA oder einem NOAK empfohlen [2].

Wird eine antikoagulatorische Therapie eingeleitet, so ist auch ein eventuell vorhandenes Blutungsrisiko zu erheben. Zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei VHF und OAK empfiehlt die ESC die Anwendung des HAS-BLED-Scores (Hypertension, Abnormal renal and liver function, Stroke-Bleeding tendency, Labile INRs, Elderly, Drug-Score) (Tab. 3) [2]. Auch in den HAS-BLED-Score gehen höheres Alter bzw. Gebrechlichkeit sowie Komorbiditäten und Polypharmazie ein [8] – Aspekte, die besonders beim fragilen Patienten zu berücksichtigen sind. Erreicht ein Patient im HAS-BLED-Score ≥ 3 Punkte, so liegt ein hohes Blutungsrisiko vor und besondere Vorsicht und regelmäßige klinische Evaluierung werden empfohlen [7]. Ein hohes Blutungsrisiko sollte jedoch nicht von einer Schlaganfallprophylaxe mittels OAK abhalten, da der klinische Nutzen der OAK das Risiko insbesondere in dieser Patientengruppe

überwiegt [2]. Modifizierbare Faktoren, die das Blutungsrisiko erhöhen, sollten nach Möglichkeit beseitigt werden, für Hochrisikopatienten mit nicht modifizierbaren Risikofaktoren empfehlen die ESC-Guidelines kurze Überwachungsabstände von beispielsweise 4 Wochen anstatt 4–6 Monate oder auch noch häufiger.

Es bestehen nur sehr wenige absolute Kontraindikationen gegen die OAK. Dazu zählen aktive schwere Blutungen, Komorbiditäten wie schwere Thrombozytopenie oder schwere Anämien oder kürzlich stattgehabte Hochrisikoblutungen wie intrakranielle Blutungen [2].

■ NOAKs versus VKA

Seit Jahrzehnten sind VKAs eine etablierte Option zur Schlaganfallprävention bei VHF. Im Vergleich zu Placebo reduziert die VKA-Behandlung das Schlaganfallrisiko um 64 % und die Mortalität um 26 % [9]. Der Einsatz von VKAs ist allerdings durch deren enges therapeutisches Fenster und die Notwendigkeit der regelmäßigen INR-Kontrolle mit entsprechender Therapieanpassung limitiert [10].

Tabelle 3: Einschätzung des Blutungsrisikos mittels HAS-BLED-Score. Mod. nach [8].

Klinik	Punkte
H Hypertonie	1
A Abnormale Nieren- und Leberfunktion (jeweils 1 Punkt)*	1 oder 2
S Schlaganfall in der Anamnese	1
B Blutungsneigung oder Prädisposition*	1
L Schwankende INR-Werte (bei VKA)	1
E Alter (≥ 65 Jahre, Gebrechlichkeit)	1
D Medikamente (begleitende Therapie mit ASS, NSAR oder vermehrter Alkoholkonsum [jeweils 1 Punkt])	1 oder 2

H – Hypertonie – ist definiert als systolischer Blutdruck > 160 mmHg.
A – Abnorme Nieren- und Leberfunktion: Abnorme Nierenfunktion ist definiert als Notwendigkeit einer chronischen Dialyse oder Nierentransplantation oder Serum-Kreatinin-Wert ≥ 200 µmol/L (> 2,3 mg/dl). Abnorme Leberfunktion ist definiert als chronische Lebererkrankung (z. B. Zirrhose) oder laborchemische Hinweise auf eine Leberfunktionsstörung (z. B. Bilirubin > 2-fache, in Assoziation mit AST/ALT/ALP > 3-fache als der Normalwert erhöht).
B – Blutungsneigung oder Prädisposition: Stattgehabte Blutungen und/oder Blutungsprädisposition, z. B. Anämie, hämorrhagische Diathese.

Tabelle 4: Auswahlkriterien für NOAK-Dosierungen. Mod. nach [2].

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Standarddosis	150 mg 2x tägl.	20 mg 1x tägl.	5 mg 2x tägl.	60 mg 1x tägl.
Niedrigdosis	110 mg 2x tägl.			30 mg 1x tägl.
Reduzierte Dosis		15 mg 1x tägl.	2,5 mg 2x tägl.	30 mg 1x tägl./ 15 mg 1x tägl.
Kriterien für Dosisreduktion	Dabigatran 110 mg 2x tägl. bei Patienten mit: – Alter ≥ 80 Jahre – gleichzeitiger Einnahme von Verapamil oder – erhöhtem Blutungsrisiko	CrCl 15–49 ml/min	Zumindest 2 von 3 Kriterien: – Alter ≥ 80 Jahre – Körpergewicht ≤ 60 kg oder – Serum-Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl	Eines der folgenden: – CrCl 30–50 ml/min – Körpergewicht ≤ 60 kg – gleichzeitige Einnahme von Verapamil, Quinidin oder Dronedaron

Mit den NOAKs stehen seit nunmehr 10 Jahren Alternativen zur Antikoagulation mit VKAs zur Verfügung, für die in den jeweiligen Zulassungsstudien zumindest ihre Nicht-Unterlegenheit gegenüber VKAs nachgewiesen werden konnte. Eine Meta-Analyse der Zulassungsstudien der 4 verfügbaren NOAKs – Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban – hat darüber hinaus gezeigt, dass die NOAK-Therapie mit einer signifikanten Reduktion von Schlaganfall und systemischen Embolien (–19 %) und einer 51%igen Reduktion des Risikos für einen hämorrhagischen Insult assoziiert ist [5]. Die Risikoreduktion bezüglich eines ischämischen Schlaganfalls war zwischen VKA und NOAKs vergleichbar, die Gesamtmortalität unter NOAKs um 10 % reduziert. Unter NOAKs wurde eine nicht signifikante Reduktion (–14 %) des Risikos für schwere Blutungen beobachtet, die Senkung der Rate an intrakraniellen Blutungen (ICB) war in den NOAK-Gruppen mit 52 % allerdings signifikant.

Aufgrund der günstigeren pharmakokinetischen Eigenschaften der NOAKs [11] und deren gegenüber VKAs vorteilhaften Sicherheit und Wirksamkeit [12], insbesondere bei vulnerablen Patienten, wird die Persistenz einer NOAK-Therapie höher eingeschätzt [2]. Eine Evidenz für eine Überlegenheit der zugelassenen NOAKs untereinander besteht nicht, da sich die zulassungsrelevanten Studien im Studiendesign unterscheiden und direkte Vergleichsstudien fehlen. Eine optimale NOAK-Therapie sollte auf den Wirksamkeits- und Sicherheitsprofilen der verfügbaren Präparate in den jeweiligen Patientenpopulationen basieren (Tab. 4) [2]. Im Allgemeinen sollte NOAKs aufgrund ihres klinischen Nettonutzens gegenüber VKAs der Vorzug gegeben werden. Reduzierte Dosen von NOAKs sollten nur entsprechend der in den großen Zulassungsstudien untersuchten Reduktionskriterien vorgenommen werden. Wann immer möglich, wird die Verabreichung der Standarddosierungen empfohlen [13].

■ Dosisreduktion wann?

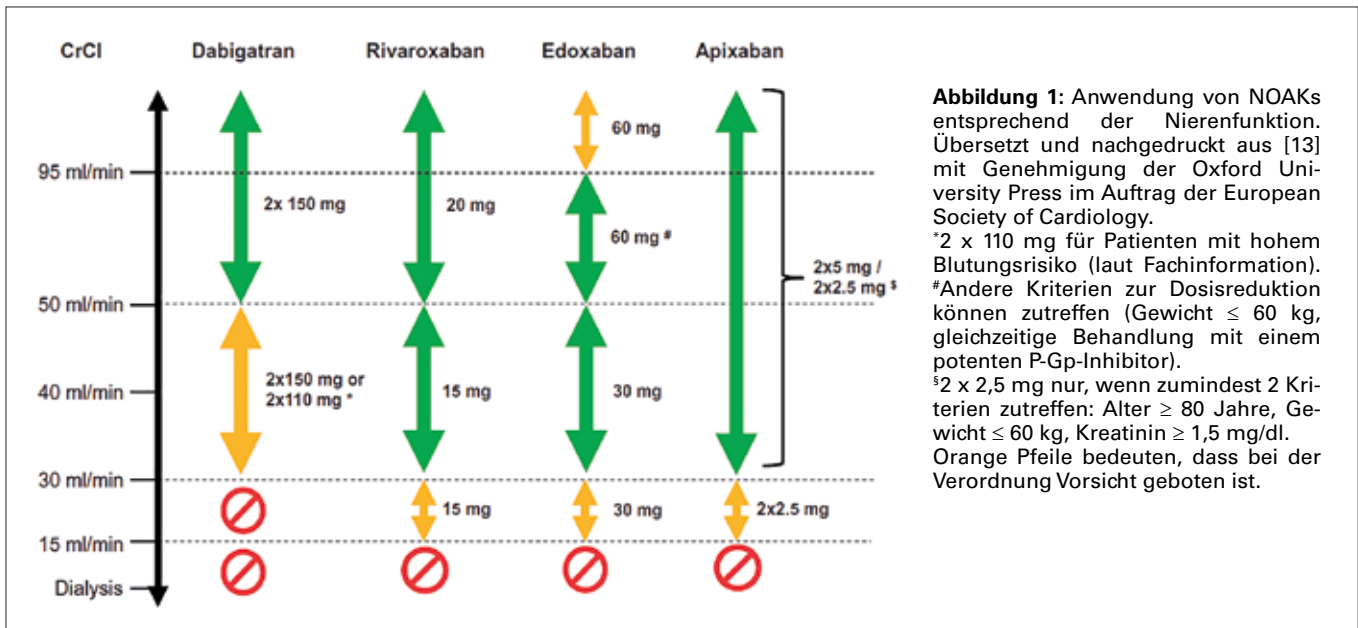
Der Frage, ob die reduzierte Dosierung von NOAKs (Dabigatran 110 mg, Apixaban 2,5 mg, Rivaroxaban 15 mg) bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu Warfarin ausreichend wirksam und sicher sind, ging eine dänische Kohortenstudie nach [14]. Dabei war unter Dabigatran 110 mg 2x täglich (BID – „bis in die“) und Rivaroxaban 15 mg 1x täglich ein, wenn auch statistisch nicht signifikanter, Trend zu einer reduzierten Rate an ischämischen Schlaganfällen

gegenüber dem VKA zu beobachten. Während hinsichtlich der Blutungsraten bei Gabe von Apixaban und Rivaroxaban kein Unterschied zu Warfarin bestand, war das Blutungsrisiko unter Dabigatran reduziert.

Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien für die Wirksamkeit und Sicherheit beider Dosierungen liegt nur für Dabigatran vor. Die empfohlene Dosierung von Dabigatran zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern ist 150 mg 2x täglich. In den Guidelines der European Heart Rhythm Association (EHRA) werden für Dabigatran sowohl 150 mg BID als auch 110 mg BID als Standard-Dosierungen und keine spezifischen Kriterien für eine Dosisreduktion angeführt [13]. Laut Dabigatran-Fachinformation ist eine Dosisreduktion von 150 mg 2x täglich auf 110 mg 2x täglich bei Patienten ≥ 80 Jahre sowie bei gleichzeitiger Verabreichung von Verapamil empfohlen. Zu erwägen ist eine Dosisreduktion bei einem Alter zwischen 75 und 80 Jahren, bei eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl 30–50 ml/min), bei Patienten mit Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux in Kombination oder bei erhöhtem Blutungsrisiko alleine [15].

■ Eingeschränkte Nierenfunktion

Zwischen VHF und chronischer Niereninsuffizienz besteht ein bidirektionaler Zusammenhang: Einerseits begünstigt das VHF die Progression einer Niereninsuffizienz, andererseits steigen Prävalenz und Inzidenz des VHF mit fortschreitendem Nierenfunktionsverlust [13]. Alle NOAKs werden zum Teil über die Niere ausgeschieden, wobei Dabigatran zu 80 %, Edoxaban zu 50 %, Rivaroxaban zu 35 % und Apixaban zu 27 % renal eliminiert werden. Allen NOAKs gemeinsam ist daher die Notwendigkeit der Nierenfunktionskontrolle und vorsichtigen Indikationsstellung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [2]. Die Nierenfunktion sollte dabei bevorzugt mittels Berechnung der Kreatinin-Clearance (CrCl) über die Cockcroft-Gault-Formel erfolgen, die auch in den meisten Zulassungsstudien zur Anwendung kam [13]. Um Veränderungen der Nierenfunktion zu erfassen, sollten die Kontrollen mindestens 1x jährlich erfolgen. Liegt eine eingeschränkte Nierenfunktion vor (CrCl ≤ 60 ml/min), wird eine häufigere Kontrolle empfohlen (z. B. CrCl/10 als Abstand in Monaten). Liegen zusätzliche Risikofaktoren – wie hohes Alter, Gebrechlichkeit, multiple Komorbiditäten u. a. – vor, ist, insbesondere bei Dabigatran, eine weitere Steigerung der Kontrollfrequenz indiziert.



Milde bis moderate Niereninsuffizienz (CrCl ≥ 30 ml/min)

Verglichen mit dem VKA zeigten alle NOAKs konsistente Effektivität und Sicherheit bei Patienten mit milder bis moderater Nierenfunktionseinschränkung [13]. Für Dabigatran wurde zwar gezeigt, dass der Vorteil hinsichtlich des Blutungsrisikos gegenüber dem VKA ab einer CrCl < 50 ml/min verloren geht, die vergleichbare Effektivität in der Schlaganfallprävention blieb allerdings erhalten [16]. Darüber hinaus ergab eine *Post-hoc*-Analyse der RE-LY-Studie, dass der Rückgang der Nierenfunktion bei Patienten in der VKA-Gruppe rascher war als im Dabigatran-Arm, was die Vermutung nahe legt, dass Dabigatran im Vergleich zum VKA den Nierenfunktionsverlust verzögert [17].

Die Anwendung der adäquaten NOAK-Dosierungen ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion essenziell. Unterdosierungen aufgrund gering eingeschränkter Nierenfunktion sind mit Verlust an Effektivität – d. h. höheren Schlaganfallraten – assoziiert, ohne dass ein zusätzlicher Sicherheitsbenefit lukriert werden könnte [18]. Während in den Zulassungsstudien von Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban die Dosierungen entsprechend der eingeschränkten Nierenfunktion reduziert wurden, erhielten die Patienten in der RE-LY-Studie randomisiert entweder Dabigatran 150 mg oder 110 mg jeweils 2x täglich. Gemäß der Fachinformation wird die 110-mg-Dosierung von Dabigatran für Patienten mit einer CrCl < 50 ml/min und hohem Blutungsrisiko empfohlen [15].

Schwere Niereninsuffizienz (CrCl 15–29 ml/min)

Da in den Zulassungsstudien der NOAKs Patienten mit einer CrCl < 30 ml/min exkludiert waren, liegt keine Evidenz aus randomisierten, kontrollierten Studien zur Schlaganfallprävention mit NOAKs in dieser Patientenpopulation vor [13]. Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban sind bei reduzierter Dosierung in Europa für die Anwendung bei schwerer Niereninsuffizienz zugelassen (Abb. 1) [13].

Der fragile Patient

Die Inzidenz des VHF und damit auch das Schlaganfallrisiko steigt mit dem Lebensalter, weshalb eine effektive Schlaganfallprophylaxe für alte Patienten von enormer Bedeutung ist [13]. Alte Patienten sprechen gut auf OAK an, wobei NOAKs dem VKA in Bezug auf die Verhinderung von Schlaganfällen sowie hinsichtlich des Blutungsrisikos überlegen sind [19].

In alle NOAK-Zulassungsstudien war ein signifikanter Anteil der Patienten – zwischen 31 % und 43 % – 75 Jahre und älter, was insgesamt 27.000 Patienten bedeutet. Die Ergebnisse einer Meta-Analyse dieser Studien erbrachte keinen Hinweis darauf, dass das Alter die Sicherheit und Wirksamkeit der NOAK-Therapie beeinträchtigt [5].

Bei alten Patienten traten zwar insgesamt mehr Blutungskomplikationen auf, wobei ICB unter NOAKs im Vergleich zu VKA reduziert waren [5], bei den gastrointestinalen (GI-) Blutungen zeigte sich bezüglich des Zusammenhangs zwischen Alter und Blutungsrisiko jedoch ein heterogenes Bild. So war das Risiko für ICB unter beiden Dosierungen von Dabigatran zwar signifikant geringer als unter dem VKA, das Risiko für GI-Blutungen war jenem des VKA jedoch vergleichbar oder erhöht [20]. In den aktuellen Guidelines der ESC findet sich daher die Empfehlung, bei VHF-Patienten ≥ 80 Jahre die Schlaganfallprophylaxe mit dem niedrig dosierten Dabigatran (110 mg 2x täglich) durchzuführen. Kein Zusammenhang zwischen Alter und Inzidenz extrakranieller Blutungen wurde in den Studien zu Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban beobachtet [21–23].

Einen Hinweis auf die Wirksamkeit und Sicherheit der NOAKs Dabigatran, Apixaban und Rivaroxaban in der klinischen Praxis gibt eine dänische Kohortenstudie, in die die Daten von 31.522 Patienten, von denen 9147 zwischen 75 und 84 Jahre und 5252 > 85 Jahre alt waren, einbezogen wurden [24]. Dabei zeigte sich über das gesamte untersuchte Kollektiv, dass alle 3 NOAKs in beiden verfügbaren Dosierungen der Vermeidung von ischämischen Insulten vergleichbar waren. Rivaroxaban hatte das statistisch signifikant höchste Risiko für schwere Blu-

tungsereignisse, während das von Dabigatran und Apixaban vergleichbar war. Ebenso war das Risiko für GI-Blutungen unter allen Standarddosierungen vergleichbar. Das Risiko für ICB war nur unter der Dabigatran-Standarddosierung signifikant reduziert. Es muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass es sich hier um „Real World“-Daten mit limitierter Aussagekraft und nicht um einen direkten Vergleich der NOAKs handelt.

Gebrechlichkeit und Stürze

Hohes Alter ist häufig mit Gebrechlichkeit assoziiert, die bezüglich der Nutzen-Risiko-Abschätzung der OAK besondere Fragen aufwirft. Ein Problem der Gebrechlichkeit ist die rapide Verschlechterung der Nierenfunktion, ein anderes das erhöhte Sturzrisiko. Stürze und das daraus resultierende potenzielle Risiko für lebensbedrohliche Blutungen werden häufig als Kontraindikation für die OAK angesehen [25]. Patienten mit VHF und einer OAK mit VKA müssten fast 300× pro Jahr stürzen, bevor das Risiko der Blutungskomplikationen das eines embolischen Schlaganfalles übersteigt [26]. Zieht man das unter NOAKs geringere Risiko für ICB in Betracht, so liegt die „number needed to fall“ bei NOAKs noch über jener des VKA. Gebrechlichkeit *per se* sollte daher keine absolute Kontraindikation für die OAK sein, da insbesondere hochbetagte Menschen einem erhöhten Schlaganfallrisiko ausgesetzt sind und nachgewiesener Weise von der OAK profitieren [13].

Demenz

Ein Schlaganfall ist für Demenzpatienten mit einem hohen Risiko für weiteren kognitiven Verlust, zunehmender Abhängigkeit und Institutionalisierung assoziiert [27]. Darüber hinaus ist VHF selbst ein Risikofaktor für Demenzentwicklung und es liegt Evidenz dafür vor, dass die OAK das Demenzrisiko von VHF-Patienten reduziert [28]. Demenz sollte daher keine Kontraindikation für die OAK darstellen. Insbesondere, wenn sich Demenzpatienten in einer Betreuungssituation befinden, ist auch die notwendige Adhärenz gewährleistet [13].

Geringes Körpergewicht

Geringes Körpergewicht könnte die NOAK-Konzentrationen und damit das Blutungsrisiko erhöhen [29]. So war ein Körpergewicht ≤ 60 kg in den Zulassungsstudien ein Kriterium für die Dosisreduktion von Apixaban und Edoxaban. Wirksamkeit und Sicherheit der NOAKs waren dabei auch in der Kohorte der untergewichtigen Patienten gegeben [30, 31]. Für Dabigatran zeigte sich in einer *Post-hoc*-Analyse, dass es auch bei Patienten mit geringem Körpergewicht (< 50 kg) effektiv und sicher ist [32].

Polypharmazie

Obwohl NOAKs ein günstigeres Interaktionsprofil aufweisen als VKA, ist auch bei deren Verordnung auf pharmakokinetische Wechselwirkungen zu achten [13]. Generell wird empfohlen, NOAKs nicht mit starken Inhibitoren von CYP 3A4 und P-gp (p-Glycoprotein) zu verabreichen, da diese – etwa Rifampicin oder Carbamazepin – die Plasmaspiegel der NOAKs deutlich reduzieren. Allerdings wird Dabigatran ausschließlich durch den P-gp-Weg beeinflusst, während die Faktor X-Inhibitoren zusätzlich auch über den CYP 3A4-Weg metabolisiert werden.

Für den fragilen Patienten von Bedeutung können auch SSRIs sein, die aufgrund der Hemmung der Thrombozytenfunktion

die Blutungsneigung triggern können. Eine Indikationsstellung für eine Behandlung mit SSRIs unter NOAK-Therapie hat daher sehr streng zu erfolgen. Ebenso können Ginkgo-Präparate eine Thrombozytenfunktionshemmung verursachen und sie beeinflussen den CYP450- und P-gp-Metabolismus. Abgesehen von pharmakokinetischen Wechselwirkungen ist von der Komedikation mit anderen Antikoagulanzen, Plättchenhemmern (z. B. Aspirin, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor u. a.) sowie nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) Abstand zu nehmen, da solche Kombinationen das Blutungsrisiko erhöhen [13]. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, die Patienten nach eventueller Selbstmedikation zu fragen. So werden speziell in der Grippezeit rezeptfreie „over the counter-“ (OTC-) Produkte wie etwa Aspirin eingenommen.

Grundsätzlich ist Polypharmazie keine Kontraindikation für eine Schlaganfallprophylaxe mit NOAKs, jedoch ist gerade bei diesen vulnerablen Patienten besonders große Vorsicht geboten [13].

■ Management einer Blutung unter NOAK-Therapie

Die Zulassungsstudien der einzelnen NOAKs haben gezeigt, dass das Risiko für lebensbedrohliche und intrakranielle Blutungen gegenüber dem VKA signifikant reduziert ist. Nichtsdestotrotz wird die absolute Zahl an NOAK-assoziierten Blutungen aufgrund der Tatsache, dass immer mehr Patienten ein NOAK erhalten, steigen. Die EHRA-Guidelines sehen jedwede Blutung unter einem NOAK aber auch als Chance, die korrekte Wahl und Dosierung des NOAKs zu überprüfen und modifizierbare Risikofaktoren für Blutungen wie etwa Hypertonie, übermäßiger Alkoholkonsum oder Komedikationen mit Plättchenhemmern, NSARs, Glukokortikoiden etc. zu korrigieren [13].

Leichte Blutungen führen häufig dazu, dass Patienten ein NOAK selbstständig absetzen, worauf das thromboembolische Risiko steigt. Patienten müssen daher informiert werden, keine Veränderung der NOAK-Therapie vorzunehmen, ohne zuvor den behandelnden Arzt konsultiert zu haben. In der Regel wird bei leichten Blutungen die verzögerte Einnahme oder das Auslassen einer NOAK-Dosis ausreichen [13].

Bei schweren, nicht lebensbedrohenden Blutungen empfehlen die EHRA-Guidelines die kausale Therapie sowie unterstützende Maßnahmen wie mechanische Kompression, endoskopische oder chirurgische Blutstillung, Flüssigkeitsersatz etc. Mit fortschreitender Zeit ist ein Rückgang der antikoagulatorischen Aktivität des NOAKs zu erwarten.

Schwere, lebensbedrohliche Blutungen wie etwa eine ICB erfordern die unmittelbare Antagonisierung der Antikoagulation und sofortige Wiederherstellung einer suffizienten Gerinnungssituation [2]. Bei Therapie mit VKA ist, bei einem INR-Wert $\geq 1,3$, die Gabe von Prothrombin Complex (PCC) (INR $> 1,3$ – $1,9$: PCC 10 IE/kg, INR $> 1,9$: 30 IE/kg) empfohlen, in Einzelfällen auch die Gabe von gefrorenem Frischplasma (FFP) (INR $\geq 1,3$: 20 mL/kg), da damit die Gerinnung rascher wieder in Gang gesetzt werden kann als mit Vitamin K. Für die Aufhebung der Antikoagulation mit Dabigatran steht

Tabelle 5: Management von NOAKs bei invasiven Eingriffen. Mod. nach [35] und https://www.awmf.org/uploads/tx_zleitlinien/003-0011_S3_VTE-Prophylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf.

Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko

- Chirurgische Eingriffe wie z. B.:
- (Serien-) Zahnextraktion
 - Dermatologische Eingriffe (mit geringer Wundfläche)
 - Schrittmacher-, Defi-, oder Loop-Recorder-Implantation
 - Kataraktoperation
- Eingriffe im GI Trakt wie z. B.:
- Diagnostische Endoskopie (GED, Koloskopie, flexible Sigmoidoskopie) inkl. Biopsie
 - Enteroskopie inkl. diagnostischer ballongeführter Enteroskopie
- Eingriffe bei Punktion oder Biopsie wie z. B.:
- Elektrophysiologische Untersuchung inkl. Ablation
 - Hautbiopsie
 - Implantation eines Vena cava inferior-Filters
 - Intraartikuläre Infiltration

Eingriffe mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko

- Chirurgische Eingriffe wie z. B.:
- Cholezystektomie
 - Arthroskopie
 - Eingriffe mit großer Resektionsfläche (Viszeralchirurgie, orthopädische Operationen, ...)
- Endoskopische Eingriffe im GI-Trakt wie z. B.:
- Polypektomie
 - Therapeutische ballongeführte Enteroskopie
 - Behandlung von Varizen
- Eingriffe bei Punktion oder Biopsie wie z. B.:
- Knochenmarksbiopsie
 - Nierenbiopsie
 - Radiofrequenzablation, Thermoablation
 - Prostatabiopsie

Keine Therapieunterbrechung

Auslassen der Morgendosis wird empfohlen, wenn der Eingriff am späteren Vormittag oder gegen Mittag erfolgt.

Die Einnahme der Abenddosis sollte am Tag einer Endoskopie frühestens 12 Stunden nach dem Eingriff erfolgen.

Niedriges Thromboserisiko*

Letzte Einnahme des NOAK 24–96 h vor dem Eingriff, je nach Nierenfunktion

Therapieunterbrechung ohne präinterventionellem Bridging mit Heparin

Wiederbeginn mit dem NOAK frühestens 3–7 Tage nach dem Eingriff.

Hohes Thromboserisiko**

Letzte Einnahme des NOAK 24–96 h vor dem Eingriff, je nach Nierenfunktion

Therapieunterbrechung ohne präinterventionellem Bridging, jedoch mit postinterventioneller Heparin-gabe (Beginn 24–48 Stunden nach dem Eingriff);

Wiederbeginn mit dem NOAK 12 Stunden nach der letzten Heparin-gabe.

*Ein niedriges Thromboserisiko besteht bei kleinen operativen Eingriffen, Verletzung ohne oder mit geringem Weichteilschaden, Infektion oder akute entzündliche Erkrankung ohne Bettlägerigkeit. Kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko (z. B. Schwangerschaft/Postpartalperiode, Nephrotisches Syndrom, Alter > 60 Jahre, positive Thromboseanamnese, Adipositas [$> 30 \text{ kg/m}^2$], Kontrazeption, Hormonersatztherapie).

**Ein hohes Thromboserisiko besteht bei größeren Eingriffen in Bauch- und Beckenregion, bei malignen Tumoren oder entzündlichen Erkrankungen, Polytrauma, schwereren Verletzungen der Wirbelsäule, des Beckens und/oder der unteren Extremität, bei größeren Eingriffen an Wirbelsäule, Becken sowie Hüft- oder Kniegelenk sowie bei größeren Eingriffen in Körperhöhlen der Brust-, Bauch- und/oder der Beckenregion.

Idarucizumab (Praxbind®) zur Verfügung. In der REVERSE-AD-Studie konnte gezeigt werden, dass Idarucizumab 5 g intravenös verabreicht in der Lage ist, die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran unmittelbar, vollständig und nachhaltig zu antagonisieren [33]. Zur Wiederherstellung einer physiologischen Hämostase unter den Faktor-X-Inhibitoren Apixaban und Rivaroxaban kann Andexanet alfa (Ondexxya®) angewandt werden. Steht Andexanet alfa nicht zu Verfügung oder wird Edoxaban eingenommen, ist die Gabe von PCC mit 30–50 IE/kg Körpergewicht empfohlen.

Idarucizumab und Andexanet alfa können im Falle schwerer, lebensbedrohlicher Blutungen oder dringend notwendiger chirurgischer Eingriffe wirksam und sicher angewandt werden [2].

Die ESC-Guidelines machen darauf aufmerksam, dass nach einem Blutungsereignis häufig die OAK nicht wieder aufgenommen wird, was in einer erhöhten Rate an thromboembolischen Ereignissen resultiert. In den meisten Fällen von leichten Blutungen kann die Antikoagulation unmittelbar nach Beseitigung der Ursache wieder aufgenommen werden. Das ist insofern von Bedeutung, da das Ischämierisiko das Blutungsrisiko auch bei Patienten nach einer schweren Blutung übersteigt.

Häufig ist bei leichten Blutungen das Auslassen einer Dosis des NOAKs ausreichend, um die Blutung zu kontrollieren.

Bei schweren bis lebensbedrohlichen extrakraniellen Blutungen empfehlen die EHRA-Guidelines ebenfalls, die Ursache zu beseitigen und die Antikoagulation im Anschluss wieder zu beginnen [13].

■ Perioperatives Management

Bei rund einem Viertel der antikoagulierten Patienten ist im Laufe von 2 Jahren aufgrund eines geplanten chirurgischen Eingriffs eine vorübergehende Unterbrechung der Antikoagulation erforderlich [34]. In den EHRA-Guidelines wird ein einfacher, pragmatischer Ansatz des perioperativen NOAK-Managements angeboten, wobei sich das Vorgehen an den Patientencharakteristika (u. a. Alter, Blutungskomplikationen in der Anamnese, Komedikation, Nierenfunktion) sowie der Art des Eingriffs orientiert [13]. Darüber hinaus haben einzelne Fachgesellschaften und medizinische Einrichtungen eigene Leitlinien herausgegeben, die den individuellen Erfordernissen der jeweiligen Patienten entsprechen. Tabelle 5 zeigt als Beispiel das perioperative Management von Dabigatran bei invasiven Eingriffen, abgeleitet aus den Richtlinien, wie

sie im Tumorzentrum Oberösterreich, Linz, gültig sind [35]. Wie auch in den EHRA-Guidelines wird in den Richtlinien ein präoperatives Bridging mit Heparin nicht empfohlen, da aufgrund der kurzen Halbwertszeiten der NOAKs der Rückgang der antikoagulatorischen Wirkung gut vorhersagbar ist.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Singer E, et al. Antikoagulantien und Plättchenfunktionshemmer. *Arznei und Vernunft* 2015; 3–82.
- Hindricks G, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 373–498.
- Krijthe BP, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34: 2746–51.
- Gage BF, et al. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 2005; 118: 612–7.
- Ruff CT, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
- Lip GY, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–72.
- Lip GY. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (Suppl 1): 344–51.
- Pisters R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–100.
- Hart RG, et al. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
- De Caterina R, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013; 110: 1087–107.
- Ingrasciotta Y, et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 1057–69.
- Chao TF, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: A nationwide cohort study. *Circulation* 2018; 138: 37–47.
- Steffel J, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 1330–93.
- Nielsen PB, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: j510.
- Pradaxa® Fachinformation.
- Hijazi Z, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014; 129: 961–70.
- Bohm M, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: An analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2481–93.
- Yao X, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2779–90.
- Bai Y, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing* 2018; 47: 9–17.
- Eikelboom JW, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
- Kato ET, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003432.
- Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014; 130: 138–46.
- Halvorsen S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1864–72.
- Staerk J, et al. Standard and reduced doses of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Intern Med* 2018; 283: 45–55.
- Rockwood K, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489–95.
- Man-Son-Hing M, et al. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999; 159: 677–85.
- Garcia-Ptacek S, et al. Prestroke mobility and dementia as predictors of stroke outcomes in patients over 65 years of age: A cohort study from the Swedish dementia and stroke registries. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19: 154–61.
- Friberg L, et al. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39: 453–60.
- Braekkan SK, et al. Obesity and risk of bleeding: the SMART study. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 65–72.
- Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
- Giugliano RP, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
- Connolly SJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
- Pollack CV Jr, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431–41.
- Healey JS, et al. Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin. *Circulation* 2012; 126: e160.
- Weltermann A, et al. Leitlinien: Blutgerinnung. <https://www.tumorzentrum.at/leitlinien/blutgerinnung> (zuletzt gesehen: 21.08.2021)

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

3. Medizinische Abteilung, Klinik Ottakring, Wien

Lecture Board:

Prim. PD. Dr. Hannes Alber, Klagenfurt

OA Univ.-Prof. Dr. Helmut Pürerfellner, Linz

DFP online Literaturstudium

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



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt Suche OK

meindfp.at

Aktuelles E-Learning DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning » Fortbildungen » Detail

E-Learning

- Fortbildungen
- Statistik

DFP-Konto

- Übersicht
- Kontodetails
- Punkte buchen
- Diplome

Orale Antikoagulation beim fragilen Patienten

AUTOR
C. Brunner et al.

1. Bei der Anwendung von NOAKs ist regelmäßiges Koagulationsmonitoring ...

- a) nicht erforderlich
- b) in einwöchentlichen Abständen erforderlich
- c) in zweiwöchentlichen Abständen erforderlich
- d) in Einmonatsabständen erforderlich

2. Welche Faktoren im CHA₂DS₂-VASc-Score werden als „major risk factors“ bewertet? (2 Antworten sind richtig)

- a) Herzinsuffizienz
- b) Alter ≥75 Jahre
- c) Diabetes mellitus
- d) Schlaganfall/TIA in der Anamnese

3. Welchen Blutungsscore empfiehlt die ESC für die Einschätzung des Blutungsrisikos bei VHF und OAK?

- a) Glasgow Blatchford Bleeding Score
- b) ITP Bleeding Scale
- c) HAS-BLED-Score
- d) ISTH-Bleeding-Score

4. Wie oft müssten gebrechliche Patienten mit VHF und einer OAK mit VKA stürzen, damit das Risiko der Blutungskomplikationen das eines embolischen Schlaganfalles übersteigt?

- a) zirka 50 mal pro Jahr
- b) zirka 100 mal pro Jahr
- c) zirka 200 mal pro Jahr
- d) zirka 300 mal pro Jahr

5. Folgende Aussagen bezüglich OAK und Polypharmazie sind zutreffend: (3 Antworten sind richtig)

- a) Polypharmazie ist eine grundsätzliche Kontraindikation für eine Schlaganfallprophylaxe mit einem NOAK.
- b) NOAKs sollten nicht gemeinsam mit starken Inhibitoren von CYP 3A4 und P-gp verabreicht werden.
- c) NOAKs weisen ein günstigeres Interaktionsprofil auf als VKA.
- d) Von einer Komedikation mit anderen Antikoagulanzen sollte Abstand genommen werden.

6. Schwere, lebensbedrohliche Blutungen wie etwa eine ICB erfordern die unmittelbare Antagonisierung der Antikoagulation. Welche Therapien werden bei welchen OAKs empfohlen? (3 Antworten sind richtig)

- a) bei Therapie mit VKA Prothrombin-Complex (PCC)
- b) bei Dabigatran Idarucizumab
- c) bei allen NOAKs Idarucizumab
- d) bei Apixaban und Rivaroxaban Andexanet alfa

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

[Abmelden](#)

Schnelleinstieg

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

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie unter

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Nahtstellenmanagement bei Vorhofflimmern: evidenzbasiert und leitliniengerecht

M. Tscharre¹, G. Delle-Karth², H. Domanovits³, S. Eichinger-Hasenauer⁴, J. Ferrari⁵, A. Niessner⁶, F. X. Roithinger¹, K. Huber^{7, 8}

Kurzfassung: Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung des Erwachsenen und nimmt mit steigendem Alter zu. VHF ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden. Das breite klinische Spektrum von Vorhofflimmern und die Folgen der Antikoagulation stellen sowohl den ambulanten als auch stationären Sektor vor große Herausforderungen. Um eine optimale Betreuung der Patienten zu gewährleisten, ist ein modernes Schnittstellenmanagement mit Nutzung neuer Kommuni-

kationskanäle zwischen dem niedergelassenen Bereich und den Krankenanstalten notwendig.

Schlüsselwörter: Vorhofflimmern, Antikoagulation, Schnittstellenmanagement

Abstract: Multi-disciplinary management in atrial fibrillation. Atrial fibrillation (AF) is the most prevalent arrhythmia in adults and increases steadily in patients of higher age. AF is correlated with increased morbidity and

mortality. The broad clinical spectrum of AF and the consequences of anticoagulation are associated with extensive challenges for the public health systems including the outpatient departments and hospitals. In order to ensure optimal patient care a coordinated holistic and multidisciplinary approach is required. *J Kardiologie* 2021; 28 (9–10): 298–306.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulation, multi-disciplinary management

■ Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung des Erwachsenen und nimmt mit steigendem Alter zu [1]. Patienten mit VHF können asymptomatisch sein oder sich mit unterschiedlichen Symptomen präsentieren. Unbehandelt kann VHF gravierende gesundheitliche Folgen haben. VHF kann die Lebensqualität erheblich einschränken und ist mit erhöhter Mortalität und Morbidität vergesellschaftet [2]. Die Versorgung von Patienten erfordert eine enge multidisziplinäre Zusammenarbeit der verschiedenen Fachrichtungen in den Spitälern und im niedergelassenen Bereich.

■ Gerinnungsstatus

Die effektive Antikoagulation ist wesentlich zur Schlaganfallprophylaxe und Prophylaxe peripherer Embolien bei Patienten mit VHF. Da eine Antikoagulation mit einem erhöhten Blutungsrisiko vergesellschaftet ist, ist eine individuelle Blutungsrisikoprüfung des Patienten sowohl bei Indikationsstellung als auch im Verlauf unabdingbar.

Im Zentrum jedes Gerinnungsstatus steht eine genaue Anamnese. Es sollen sämtliche Blutungsereignisse erfasst werden, egal, ob Spontanereignisse oder Blutungsereignisse in Folge invasiver Interventionen inkl. Zahnextraktionen. Zu beachten ist, dass sowohl Interventionen erfasst werden sollen, bei denen Blutungen aufgetreten sind, als auch jene, bei denen keine Blutungen aufgetreten sind. Weitere wesentliche anamnestische Faktoren sind Leber- und Nierenerkrankungen, Alkohol- oder Drogenkonsum sowie eine etwaige gehäufte Fallneigung [2].

Eingelangt und angenommen am 28.07.2021

Aus der ¹Abteilung für Innere Medizin, Kardiologie und Nephrologie, Landesklinikum Wiener Neustadt, der ²Abteilung für Kardiologie, Klinik Floridsdorf, Wien, der ³Abteilung für Notfallmedizin, Medizinische Universität Wien, der ⁴Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, der ⁵Abteilung für Neurologie, Neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Krankenhaus Barmherzige Brüder Wien, der ⁶Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, der ⁷3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien, und der ⁸Sigmund Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Kurt Huber, FESC, FAHA, FACC, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinikum Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@meduniwien.ac.at

Auch eine ausführliche Medikamentenanamnese ist essentiell, um mögliche Interaktionen frühzeitig aufzudecken [3]. Die Familienanamnese ist bei Patienten mit VHF weniger relevant, da es sich üblicherweise um ein älteres Kollektiv handelt und es bei Vorliegen einer relevanten familiären Belastung bereits in früheren Jahren zu Blutungskomplikationen gekommen wäre.

Die physikalische Untersuchung dient in erster Linie dazu, anamnestische Auffälligkeiten zu überprüfen oder Übersehenes aufzudecken. Hinweise auf eine Blutungsneigung sind Hämatome, eventuell finden sich auch Hinweise auf eine Leberfunktionsstörung.

Tabelle 1: CHA₂DS₂-VASc-Score. Erstellt nach [2].

Faktoren	Punkte
C Cardiomyopathie	1
H Hypertonie	1
A Alter > 75	2
D Diabetes mellitus	1
S Schlaganfall, TIA oder Thromboembolisches Ereignis	2
V Vaskuläre Erkrankung	1
A Alter 65–74	1
Sc Geschlecht (Sex category) – weibliches Geschlecht	1

Tabelle 2: HAS-BLED-Score. Erstellt nach [2].

Faktoren	Punkte
H Unkontrollierte arterielle Hypertonie (systol. Blutdruck > 160 mmHg)	1
A Abnormale Nieren- oder Leberfunktion (1 Punkt je Organsystem)	1
S Schlaganfall	1
B Blutungsanamnese	1
L Labiler INR	1
E Alter > 65	1
D Medikamenteneinnahme oder Drogenkonsum	1

HAS-BLED-Score ≥ 3 Punkte = erhöhtes Blutungsrisiko

Tabelle 3: Dosisauswahlkriterien und Metabolismus der NOAK gemäß der 2020 ESC-Leitlinie für Vorhofflimmern. Erstellt nach [2, 3].

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Standarddosierung	150 mg 2 × tgl.	5 mg 2 × tgl.	60 mg 1 × tgl.	20 mg 1 × tgl.
Reduzierte Dosierung	110 mg 2 × tgl.	2,5 mg 2 × tgl.	30 mg 1 × tgl.	15 mg 1 × tgl.
Kriterien zur Dosisreduktion	Wenn 1 der folgenden Kriterien zutrifft: – Alter > 80 – Verapamil – Erhöhtes Blutungsrisiko	Wenn 2 von 3 Kriterien zutreffen: – Alter > 80 – Körpergewicht < 60 kg – Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl	Wenn 1 der folgenden Kriterien zutrifft: – eGFR 30–50 ml/min – Körpergewicht < 60 kg – Verapamil, Quinidine oder Dronedaron	eGFR 15–49 ml/min
Metabolismus				
P-Gp	Ja	Ja	Ja	Ja
CYP 3A4	Nein	Ja	(Nein)	Ja
Kontraindikationen*				
Dronedaron	Ja	Nein – mit Vorsicht	Nein (50 % Dosisreduktion empfohlen)	Ja
HIV-Protease-Inhibitoren	Ja	Ja	Ja	Ja
Itrakonazol, Ketokonazol, Voriconazol	Ja	Ja	Nein (50 % Dosisreduktion empfohlen)	Ja

Abkürzungen: P-Glykoprotein (P-Gp)

* Die Aufzählung ist nicht abschließend. Für weitere Informationen bitte das aktuelle Konsensuspapier der EHRA konsultieren [3].

Zur systematischen Erfassung des individuellen Insult- und Blutungsrisikos empfehlen die derzeitigen Leitlinien den CHA₂DS₂-VASC- und den HAS-BLED-Score (Tab. 1 und 2) [2]. Ein HAS-BLED-Score ≥ 3 Punkte weist dabei bereits auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hin. Zu beachten ist, dass der HAS-BLED-Score einige Überschneidungen mit dem CHA₂DS₂-VASC-Score aufweist. Demzufolge sollte ein HAS-BLED-Score ≥ 3 kein Kriterium darstellen, einem Patienten eine Antikoagulation vorzuenthalten, da der klinische Nutzen durch eine Antikoagulation möglicherweise überwiegt. Es sollte jedoch eine strukturierte Erfassung der modifizierbaren und nicht-modifizierbaren Risikofaktoren erfolgen und die Therapie individuell angepasst werden.

Im Zuge der Risikostratifizierung sollte ebenso eine laborchemische Analyse erfolgen. Es sollte die gegenwärtige Nierenfunktion erfasst werden, um die korrekte Dosierung des Antikoagulans wählen zu können. Zudem sollte ein Blutbild bestimmt werden. Bei Anämie sollte ein potenzieller Eisenmangel abgeklärt und gegebenenfalls eine chronische Blutungsquelle identifiziert und saniert werden. Auch die Thrombozytenzahl ist essenziell. Es gilt:

- Bei einer Thrombozytenzahl < 50 G/l soll keine Antikoagulation erfolgen.
- Bei einer Thrombozytenzahl von 50–80 G/l soll eine Antikoagulation hinsichtlich Thromboembolierisiko (rezenter Insult, hoher CHA₂DS₂-VASC-Score) evaluiert und eine reduzierte NOAK-Dosierung (Dabigatran 2 × 110 mg, Apixaban 2 × 2,5 mg, Rivaroxaban 1 × 15 mg, Edoxaban 1 × 30 mg) erwogen werden.
- Bei einer Thrombozytenzahl > 80 G/l kann eine volle Antikoagulation durchgeführt werden.

Zudem sollte eine laborchemische Bestimmung der Gerinnungsparameter erfolgen. Es sollten die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die Prothrombinzeit und Fibrinogen bestimmt werden. Sollte dabei eine verlängerte aPTT

detektiert werden, hat dies meist keine klinische Relevanz. Lediglich bei positiver Blutungsanamnese sollte hier eine weiterführende Abklärung erfolgen. Eine verlängerte Prothrombinzeit ist selten klinisch relevant und sollte in Zusammenschau der Anamnese und Komorbiditäten bewertet werden.

Key points zum Gerinnungsstatus und dem Blutungsrisiko

- Vor jedem Beginn einer Antikoagulation sollte eine genaue Anamnese mit laborchemischen Bestimmungen (Blutbild, Gerinnungsparameter) erfolgen.
- Es sollte die Einschätzung des Schlaganfall- als auch Blutungsrisikos mittels Scores erfolgen.
- Eine Antikoagulation sollte auch bei hohem Blutungsrisiko erwogen werden. Man sollte jedoch modifizierbare Blutungsrisikofaktoren therapieren.
- Ab einer Thrombozytenzahl < 50 G/l sollte keine Antikoagulation begonnen werden.
- Bei einer Thrombozytenzahl > 80 G/l soll eine volle Antikoagulation durchgeführt werden.

■ Pharmakotherapie: OAK und Begleittherapie

Die Kombination aus OAK und zusätzlichen antithrombotischen Substanzen birgt hinsichtlich Blutungskomplikationen das größte Risiko. Ebenso wesentlich zur Blutungsrisikominimierung ist die Kenntnis der individuellen Dosisreduktionskriterien für die einzelnen NOAK (Tab. 3). Relativ selten sind Komplikationen durch Interaktionen mit anderen Substanzklassen.

Der Vorteil der modernen NOAK gegenüber den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist das größere therapeutische Fenster [3]. Aufgrund des Metabolismus ergeben sich jedoch spezifische Interaktionen mit anderen Therapeutika, die es zu beachten gibt. Alle NOAK werden über P-Glykoprotein (P-Gp)

metabolisiert, Apixaban und Rivaroxaban zusätzlich über CYP3A4 (Tab. 3). Eine genaue Auflistung und der Versuch einer Graduierung der möglichen Interaktionen finden sich in den 2021 Praxisleitlinien zum Gebrauch der NOAK bei VHF der European Heart Rhythm Association [3]. Für viele Substanzen fehlen allerdings entsprechende Daten. Eine klare Kontraindikation besteht für die gemeinsame Gabe mancher Antimykotika sowie antiviraler Wirkstoffe zur Therapie von HIV (gilt für alle NOAK) und Dronedaron mit Dabigatran und Rivaroxaban [3] (Tab. 3). Für die meisten anderen Substanzen werden Interaktionen erst in Kombination mit anderen Risikofaktoren (z. B. Niereninsuffizienz) relevant. Aufgrund der großen therapeutischen Breite ist ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko unter NOAK aufgrund von Arzneimittelinteraktionen in der Praxis ein eher seltenes Problem.

Hochrelevant ist das erhöhte Blutungsrisiko bei Kombination von NOAKs mit ebenfalls blutungsfördernden Substanzen wie Thrombozytenaggregationshemmern, nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), Kortikosteroiden, sowie Antidepressiva (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRI] und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRI]). Auch die im höheren Alter gerne verschriebenen *Ginkgo biloba*-Extrakte weisen in Kombination mit Antikoagulantien ein erhöhtes Blutungsrisiko auf [4]. Umgekehrt ist bei gleichzeitiger Einnahme von *Hypericum perforatum*, auch bekannt als Johanniskraut, die Wirkung der Antikoagulation vermindert [5]. Die Kombination dieser Substanzen sollte vermieden bzw. bei Notwendigkeit auf den kürzest möglichen Zeitrahmen beschränkt werden. Das genaue Vorgehen bei Patienten mit perkutaner Koronarintervention (PCI) mit/ohne Stentimplantation bei koronarer Herzerkrankung wird im nächsten Kapitel genauer beleuchtet.

Unbedingt vermieden werden sollte bei mit NOAK vorbehandelten Patienten das perioperative Bridging mit einem niedermolekularen Heparin, da dieses Vorgehen mit einem

erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist [2, 6]. Es ist ausreichend, das NOAK vor der Operation zu pausieren (24h bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko, 48h bei hohem Blutungsrisiko). Nach dem Eingriff kann in bestimmten Fällen mit hoher Thromboseneigung eine Thromboseprophylaxe mit einem NMH erforderlich sein.

Die EHRA empfiehlt im Hinblick auf die Dosierung von NOAKs folgendes Vorgehen [3]:

1. Überprüfen, ob Dosisreduktionskriterien vorliegen.
2. Potenzielle Arzneimittelinteraktionen abklären und berücksichtigen:
 - a. bei ≤ 1 Arzneimittelinteraktion und Bedenken hinsichtlich eines besonders hohen, nicht modifizierbaren Blutungsrisikos: Dosisreduktion oder andere Strategien überlegen.
 - b. bei ≥ 2 Arzneimittelinteraktionen: anderes NOAK mit geringerem Interaktionspotenzial überlegen, bei Bedenken hinsichtlich eines besonders hohen, nicht modifizierbaren Blutungsrisikos andere Strategien überlegen.

■ Schlaganfall/TIA

Embolische Insulte durch VHF machen 20–30 % aller Schlaganfälle aus [7]. Da es durch den Embolus meist zu einem Verschluss eines großen, hirnversorgenden Gefäßes kommt, verlaufen durch VHF bedingte Insulte schwerer und haben einen schlechteren Outcome als Insulte anderer Genese [8]. Dem entsprechend ist ein wichtiger Bestandteil des Managements von VHF die Insultprophylaxe mittels Antikoagulation [2].

Die Antikoagulation sollte präferentiell mittels eines NOAK erfolgen (Ausnahme: valvuläres VHF oder mechanische Herzklappen). Im Zuge eines akuten Insultes ohne VHF in der Krankengeschichte sollte ein systematisches Screening hinsichtlich VHF erfolgen (zumindest 72h EKG-Monitoring; ggf. Loop-Recorder-Implantation) [2]. Bei Neudiagnose eines VHF bzw. bei vorbestehender Antikoagulation sollte in Abhängigkeit der Insultgröße und des NIH-Stroke-Scale/Score (NIHSS) eine volle Antikoagulation als Monotherapie sofort (bei TIA), bzw. frühestens 3 Tage bis spätestens 14 Tage nach Ereignis und Ausschluss einer sekundären Einblutung (re-) etabliert werden (Abb. 1). Jedoch ist die Datenlage hierzu schwach und die Empfehlungen basieren auf Expertenmeinungen [9]. Im Falle eines kryptogenen Insultes kann derzeit keine Empfehlung zur Etablierung einer Antikoagulation ausgesprochen werden.

Insulte unter laufender Antikoagulation treten v. a. bei Patienten auf, welche außerhalb des INR-Zielbereichs liegen oder bei Patienten mit reduzierter NOAK-Dosierung ohne entsprechende Indikation [10]. Im akuten Rahmen sollte die Antikoagulation sofort pausiert werden und ein Gerinnungsstatus samt Anamnese (Zeitpunkt der letzten Einnahme) und laborchemischer Untersuchung vorgenommen werden (VKA: INR; Dabigatran: Thrombinzeit; Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban: Anti-Xa-Spiegel).

Je nach Befund und Zeitfenster kann eine akute Lysetherapie erwogen werden, wenn:

- die letzte NOAK-Einnahme > 48 Stunden zurückliegt [2],

Key points zur Antikoagulation

- **Kenntnis der Interaktionen:** Jeder Erstverschreiber soll die Interaktionen der von ihm verordneten Medikamente mit NOAK kennen:
 - Kardiologie: Dronedaron
 - Transplantmedizin: Ciclosporin, Tacrolimus, Dexamethason (häufigste Probleme in der Praxis)
 - Neurologie/Psychiatrie: Johanniskraut, Antiepileptika
 - Onkologie: Doxorubicin, Vinblastin, Tyrosinkinase-Inhibitoren, ...
 - Infektiologie/Dermatologie: HIV-Medikamente, Azol-Antimykotika, Rifampicin
- **Berücksichtigung allgemeiner Risikofaktoren:** Nierenfunktion, Alter, Arzneimittelwechselwirkungen v.a. bei Polypharmazie
- **Vorsicht bei Kombination von NOAK mit anderen blutungsfördernden Substanzen:**
 - kein Bridging mit NMH vor Operationen oder Interventionen
 - Triple-Therapie möglichst kurz halten
 - keine Kombination von NOAK und ASS über ein Jahr nach PCI/ACS hinaus
 - Kombination mit NSAR, *Ginkgo biloba*, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), SSRI/SNRI und Kortikosteroiden vermeiden

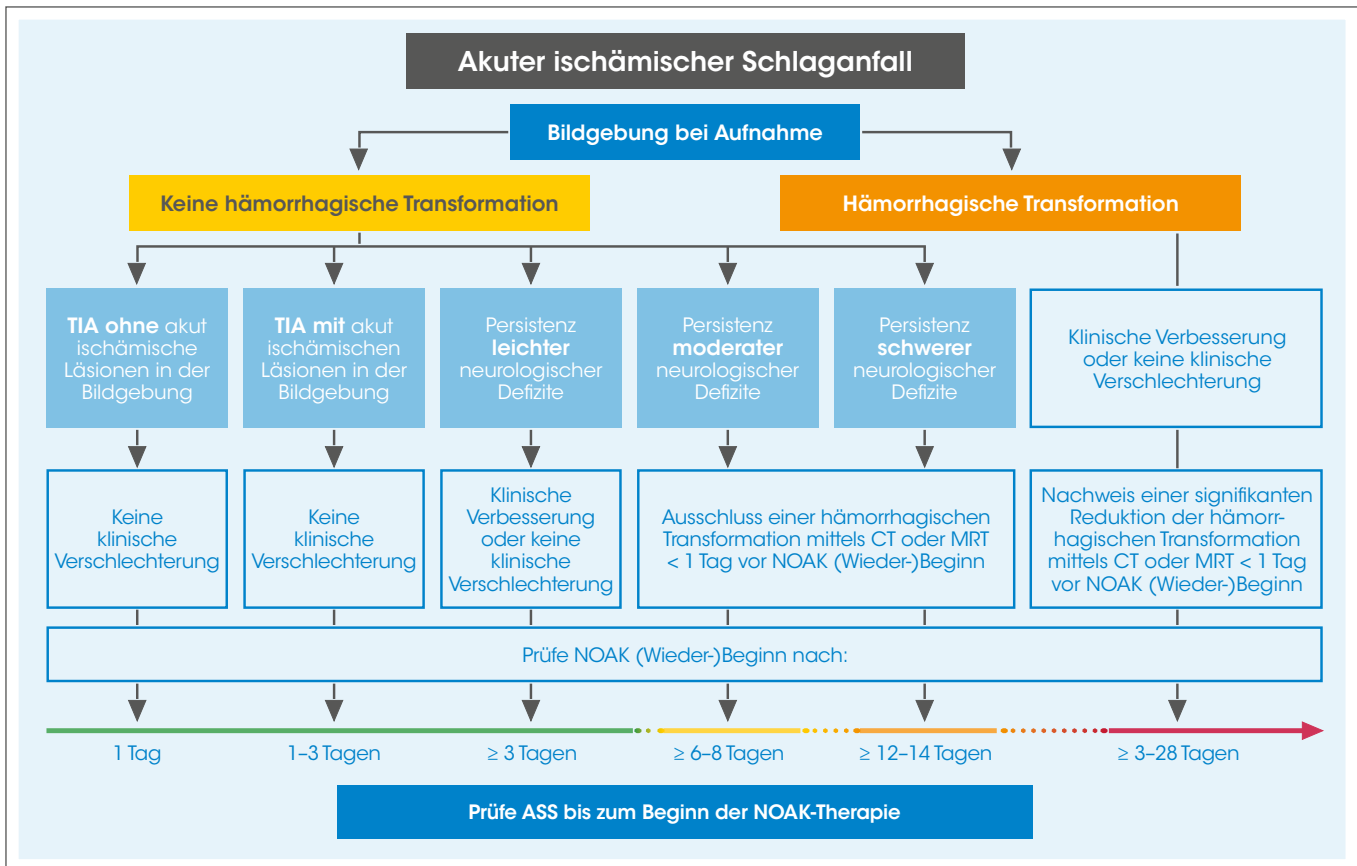


Abbildung 1: (Wieder-)Beginn der Antikoagulation nach TIA/Schlaganfall. Diese Empfehlungen basieren auf Expertenmeinung. Daten aus klinisch-randomisierten Studien für dieses Vorgehen liegen nicht vor. Übersetzt und nachgedruckt aus [3] mit Genehmigung der Oxford University Press im Auftrag der European Society of Cardiology.

- der INR-Wert gemäß den geltenden Leitlinien unter VKA < 1,7 (gemäß der Fachinformation von Actilyse® INR < 1,3) liegt [2],
- unter Dabigatran eine Antagonisierung mit Idarucizumab erfolgt ist [11].

Für eine Antagonisierung der anderen NOAKs mit Andexanet alfa zur Lyse bei Schlaganfall liegt derzeit keine Zulassung vor.

Intrazerebrale Blutungen sind akute Notfälle, die einer raschen Therapie bedürfen. Grundsätzlich haben NOAKs ein geringeres Blutungsrisiko verglichen zu VKA [12]. Innerhalb der ersten 6 Stunden kommt es zu einer Hämatomexpansion bis zu 30 % [13]. Verglichen mit spontanen Hämatomen haben Blutungen unter OAK eine dreifach höhere Wahrscheinlichkeit einer Expansion [14]. Hauptrisikofaktor für eine akute intrazerebrale Blutung ist eine insuffizient therapierte arterielle Hypertonie. Bis zu 70–90 % der ICB werden durch Ruptur kleiner, durch Hypertonie chronisch geschädigter Blutgefäße verursacht [15]. Im Falle einer intrazerebralen Blutung unter einer Therapie mit einer oralen Antikoagulation ist die rasche Gabe eines Antidots erforderlich. Im Falle von Dabigatran steht mit Idarucizumab ein rasch wirksames Antidot zur Verfügung [16]. Für Apixaban und Rivaroxaban (für Edoxaban ist die Zulassung noch ausständig) steht seit Kurzem mit Andexanet alfa ebenso ein Antidot zur Verfügung [17]. Die Wirksamkeit einer Antidottherapie konnte in einer rezenten Fallserie belegt werden. Nach Gabe von Idarucizumab im Rahmen einer intrazerebralen Blutung kam es zu einer deutlichen Verbesserung des funktionellen Outcomes und einer Mortalitätsreduktion

[18]. Im Rahmen einer akuten intrazerebralen Blutung sollte die Antikoagulation zumindest für 4 Wochen pausiert werden und ein Vorhofohrverschluss erwogen werden [2].

Key points zu KHK und Schlaganfall

- Bei VHF und Insult sollte eine Antikoagulation sofort (TIA), bzw. frühestens 3 Tage bis spätestens 14 Tage nach Ereignis und Ausschluss einer sekundären Einblutung (re-)etabliert werden.
- Für kryptogenen Schlaganfall kann keine Antikoagulation empfohlen werden.
- Mit Idarucizumab und Andexanet alfa stehen potente Antidots zur Verfügung.
- Im Rahmen einer akuten intrazerebralen Blutung sollte die Antikoagulation zumindest für 4 Wochen pausiert werden.

■ Rhythmuskontrolle: Worauf kommt es an?

Integraler Bestandteil der Behandlung von VHF ist die symptomatische Therapie mittels Frequenz- bzw. Rhythmuskontrolle.

Da sich ca. 40 % der Patienten asymptomatisch präsentieren und bis dato kein Benefit einer Rhythmus- gegenüber einer Frequenzkontrolle hinsichtlich harter Endpunkte belegt werden konnte, ist laut den geltenden Richtlinien in diesen Fällen eine Frequenzkontrolle mittels Beta- oder Kalziumkanal-Blocker als Erstlinientherapie ausreichend (Zielfrequenz < 110/min; alternative Substanzen bzw. „add-on“: Digoxin, Amiodaron) [2]. Jedoch soll der Umstand fehlender Symptome kritisch

hinterfragt werden und eine unbewusste Anpassung an eine z. B. verminderte Leistungsfähigkeit *a priori* ausgeschlossen werden. Hierzu sollte ein einmaliger Kardioversionsversuch erwogen werden [2].

Eine rhythmuserhaltende Therapie war bis zuletzt symptomatischen Patienten vorbehalten, um eine Verbesserung der Lebensqualität herbeizuführen [2]. Eine Ausnahme stellten hier Patienten mit hochgradig eingeschränkter Linksventrikelfunktion dar, für die durch die CASTLE-AF- (Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure-) Studie und eine Subgruppenanalyse der CABANA- (Catheter Ablation vs. Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation-) Studie ein Benefit hinsichtlich Mortalität und Morbidität durch eine PVI (Pulmonalvenenisolation; Katheterablation) gezeigt werden konnte [19, 20]. Eine rein medikamentöse Rhythmuskontrolle bei Patienten mit VHF und Kardiomyopathie ist einer frequenzkontrollierenden Therapie jedoch nicht überlegen [21].

Die Annahme, dass eine rhythmuserhaltende Therapie nur symptomatischen Patienten vorbehalten ist, wurde durch die rezenten Ergebnisse der EAST-AFNET-4- (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial-) Studie in Frage gestellt. In dieser Studie wurden die frühe medikamentöse oder interventionelle Rhythmuskontrolle bei rezentem VHF (< 1 Jahr nach Erstdiagnose) mit einer Standardtherapie (Frequenzkontrolle, Rhythmuskontrolle bei Symptomen) verglichen [22]. Bei 94,8 % der Patienten der Gruppe mit frühzeitiger Rhythmuskontrolle erfolgte eine therapeutische Intervention zur Rhythmuskontrolle (35,9 % Flecainid, 19,6 % Amiodaron, 16,7 % Dronedaron, 8 % frühzeitige Ablation, 7,0 % Propafenon, 7,6 % andere Antiarrhythmika). Nur 5,2 % erhielten lediglich eine Frequenzkontrolle. Demgegenüber erfolgte bei 95,8 % der Patienten der Standardgruppe ausschließlich eine Frequenzkontrolle. Die Studie wurde nach der dritten Interimsanalyse (durchschnittlich 5,1 Jahre Beobachtungszeitraum) gestoppt, da sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen herausstellte, mit einem Benefit der Rhythmuskontrolle gegenüber der Frequenzkontrolle hinsichtlich eines kombinierten Endpunktes bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Insult, sowie Hospitalisierung aufgrund von akutem Koronarsyndrom oder Herzinsuffizienz (HR 0,79, 96%-CI: 0,66–0,94; $p = 0,005$). Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte kardiovaskulärer Tod und Insult zeigte sich die Rhythmuskontrolle der Frequenzkontrolle signifikant überlegen.

Obwohl die genannten Daten für eine rhythmuskontrollierende Vorgangsweise sprechen, ist dieses Vorgehen nicht für alle Patienten zielführend, da mit einer zunehmenden Anzahl von Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit einer dauerhaften Stabilisierung des Sinusrhythmus sinkt. Hierbei können Scores wie der DR-FLASH-Score hinsichtlich der Entscheidung pro oder kontra einer Rhythmuskontrolle Hilfestellung geben [23]. Patienten mit > 3 Punkten aus dem DR-FLASH-Score haben ein ca. doppelt so hohes Risiko eines Rezidivs nach Ablation.

Folgende Faktoren bilden den DR-FLASH-Score ab und sind mit Low-voltage-Substratarealen im Vorhofmyokard assoziiert, welche Vorhofflimmerrezidive nach Pulmonalvenenisolation begünstigen [23]:

- Diabetes mellitus
- Niereninsuffizienz ($\text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)
- persistierendes VHF
- großer linker Vorhof (> 45 mm Diameter)
- Alter > 65 Jahre
- Frauen
- Hypertonie
- Adipositas

Key points zur Rhythmuskontrolle

- Bei Patienten mit paroxysmalem VHF ohne strukturelle Herzerkrankung ist ein Antiarrhythmikum der Klasse 1c indiziert, bei Versagen eine Ablation.
- Patienten mit persistierendem VHF ohne strukturelle Herzerkrankung sollen primär ebenfalls ein Antiarrhythmikum der Klasse 1c erhalten, bei bereits lange bestehendem VHF eventuell Amiodaron.
- Bei persistierendem VHF und einer strukturellen Herzerkrankung ist eine Therapie mit Amiodaron indiziert, gefolgt von einer Ablation bei Versagen.
- Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sollte nur Amiodaron zum Einsatz kommen, mit frühzeitiger Evaluierung einer Ablation.

■ PCI der Koronargefäße: Was sollte der „Nicht-Interventionist“ wissen?

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist weiterhin die führende Todesursache weltweit [24]. Die KHK ist durch langsam fortschreitende chronische Phasen, das chronische Koronarsyndrom (CCS), welche fallweise durch akute Ereignisse, das akute Koronarsyndrom (ACS), unterbrochen werden, charakterisiert [25]. Sowohl das CCS als auch das ACS können durch rigoroses Management der Risikofaktoren positiv beeinflusst werden.

Im Falle eines ACS ist eine akute PCI mit Stentimplantation indiziert, die mit einem Mortalitätsbenefit verbunden ist [26, 27]. Im Falle des CCS ist derzeit laut aktuellen Leitlinien eine PCI bei stabiler oder stummer Ischämie bei Vorhandensein signifikanter Stenosen der epikardialen Koronarien indiziert [25]. Aufgrund rezentener Daten der ISCHEMIA-Studie (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) wird dieses Vorgehen im Falle eines CCS jedoch mittlerweile kontrovers diskutiert [28]. In der ISCHEMIA-Studie wurden Patienten mit stabiler KHK und moderater bis schwerer Ischämie gemäß Ischämietestung (z. B. Stressechokardiographie, MRT, Szintigraphie) und Ausschluss einer Hauptstammstenose mittels Koronar-CT eingeschlossen und zu einem konservativen Vorgehen mit medikamentöser Therapie oder interventioneller Strategie randomisiert. Über einen medianen Beobachtungszeitraum von 3,2 Jahren zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien bezüglich des primären kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder Reanimation nach Herzstillstand). Gemäß der ISCHEMIA-Studie war allerdings der interventionelle Arm dem konservativen Arm hinsichtlich Symptomkontrolle überlegen, eine nicht unwichtige Erkenntnis für die betroffenen Patienten.

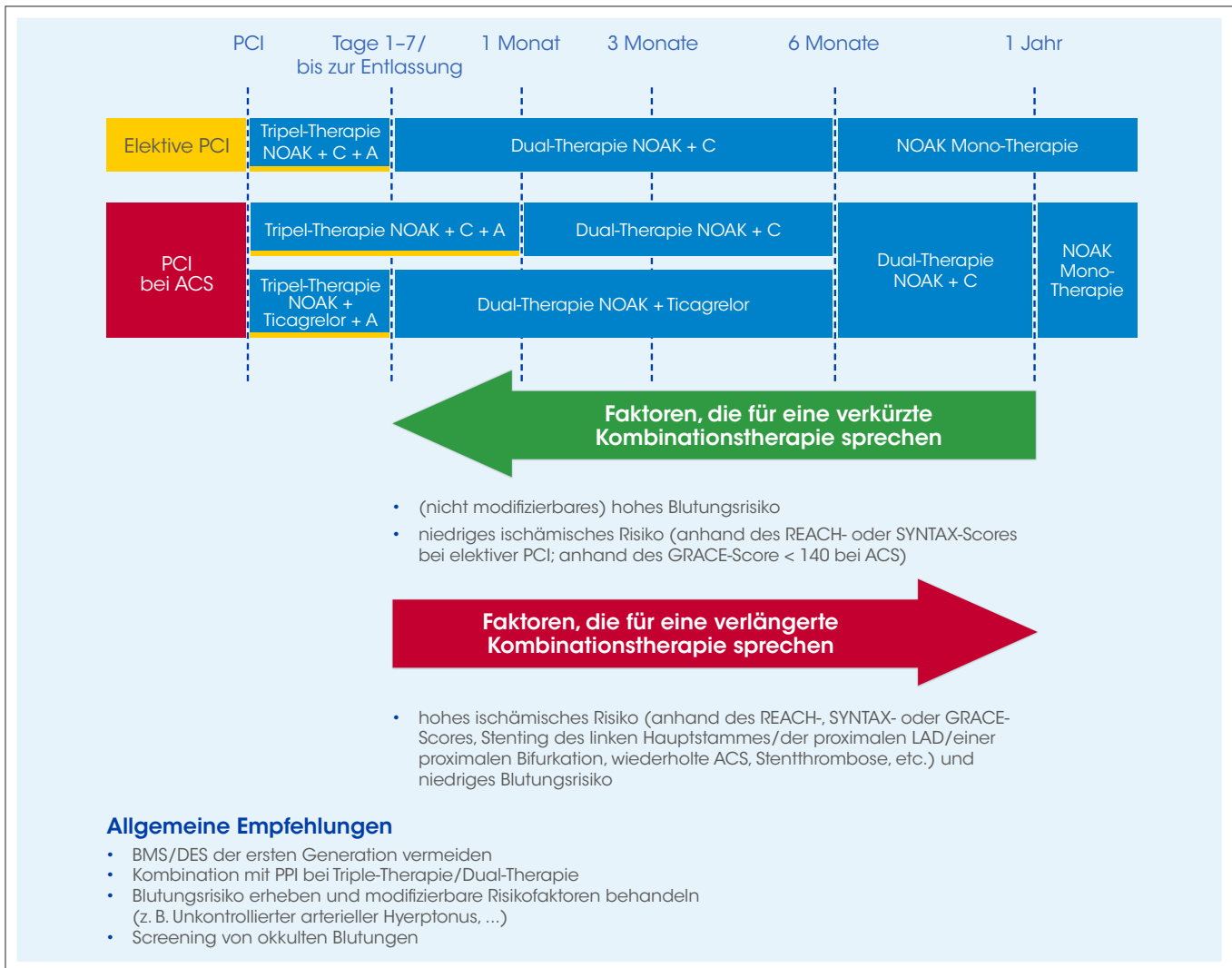


Abbildung 2: Antikoagulation nach elektiver PCI oder ACS in Patienten mit Vorhofflimmern. Übersetzt und nachgedruckt aus [3] mit Genehmigung der Oxford University Press im Auftrag der European Society of Cardiology.

A: Aspirin, ACS: akutes Koronarsyndrom, C: Clopidogrel, LAD: left anterior descending artery, NOAK: Nicht-Vitamin-K-Antagonist-orale Antikoagulantien, PCI: perkutane Koronarintervention

Diese Studiendaten sind insofern von Bedeutung, als dass Patienten mit Vorhofflimmern und Stentimplantation für einen gewissen Zeitraum zur Antikoagulation eine zusätzliche antithrombotische Therapie benötigen [2]. In diesem Falle ist zu beachten, dass die Patienten durch die Kombinationstherapie einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt sind und infolgedessen ein Abwägen des ischämischen Risikos mit dem Blutungsrisiko zu erfolgen hat. Gleichzeitig sollte die Dosierung der Antikoagulation so gewählt werden, dass weiterhin eine wirksame Insultprophylaxe gewährleistet wird.

Dem entsprechend sind folgende Faktoren zu beachten [3]:

- Der präferierte Zugang zur PCI ist der radiale Zugangsweg.
- Die Patienten sollten, sofern noch nicht erfolgt, auf ein NOAK eingestellt werden, um das Blutungsrisiko zu minimieren.
- Die Phase der Triple-Therapie mit NOAK, Aspirin und P2Y₁₂-Inhibitor (präferentiell Clopidogrel, da für Ticagrelor nur geringe Evidenz besteht) sollte so kurz wie möglich gehalten werden – üblicherweise für die Dauer einer Woche bzw. für den Spitalsaufenthalt. Bei sehr hohem ischämischen Risiko sollte die Dauer jedoch verlängert werden auf insgesamt max. 1 Monat.

- Die Dauer der dualen Therapie mit NOAK und P2Y₁₂-Inhibitor sollte in Abwägung des Risikos erfolgen (üblicherweise für 6 Monate bei CCS und für 12 Monate bei ACS). Bei sehr hohem Blutungsrisiko kann die Dauer entsprechend reduziert werden (Abb. 2).
- Nach 12 Monaten sollte eine NOAK-Monotherapie erfolgen, gemäß den Daten der AFIRE-Studie (Atrial Fibrillation and Ischemic Events with Rivaroxaban in Patients with Stable Coronary Artery Disease) [29].
- Um eine adäquate Insultprophylaxe zu gewährleisten, sollte die Dosierung der NOAK gemäß den Empfehlungen der Fachinformation erfolgen.
- Bei geplanten Interventionen sollte die OAK pausiert werden (bei Koronarangiographie über den radialen Zugang am Tag der Intervention, bei einer Bypassoperation wird die OAK bei Patienten mit normaler Nierenfunktion 48 Stunden lang pausiert).

Die Entscheidung bzgl. der Dauer der Triple- und dualen Therapie sollte grundsätzlich durch den Interventionisten gefällt und im Entlassungsbrief vermerkt werden. Dennoch sollte im Anlassfall eine Re-Evaluation durch den niedergelassenen Bereich mit Rücksprache mit dem Katheterzentrum erfolgen.

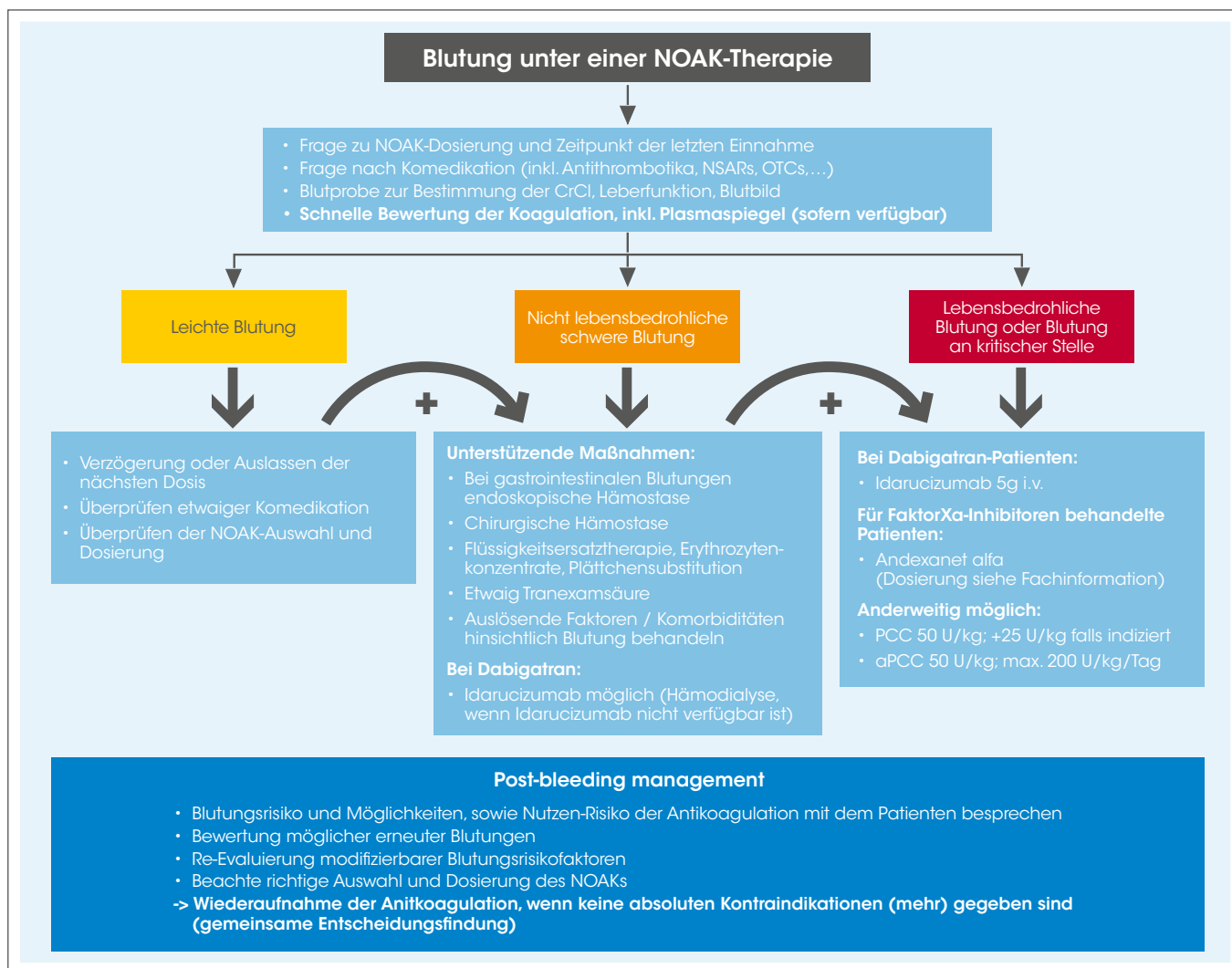


Abbildung 3: Vorgehen bei einer Blutung unter einer NOAK-Therapie. Übersetzt und nachgedruckt aus [3] mit Genehmigung der Oxford University Press im Auftrag der European Society of Cardiology.
aPCC: aktivierte Prothrombinkomplekonzentrate

■ Blutungsnotfall – Bei Patienten unter NOAK

Die verfügbaren oralen Antikoagulantien sind hochwirksame Substanzen. Aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils, insbesondere Blutungskomplikationen betreffend, haben die NOAK die Vitamin-K-Antagonisten weitestgehend abgelöst [2]. Nichtsdestotrotz kann es auch unter NOAK zu Blutungen kommen. Um das Blutungsrisiko zu verringern, sollte zum Zeitpunkt des Therapiebeginnes das individuelle Insult- als auch Blutungsrisiko eines jeden Patienten anhand des CHA₂DS₂-VAsc- bzw. des HAS-BLED-Scores bestimmt werden [2]. Es gilt, die modifizierbaren Risikofaktoren (Blutdruck, Komedikation, Alkoholkonsum) zu therapieren und regelmäßig zu kontrollieren. Zudem sollte die NOAK-Dosierung anhand der Nieren- bzw. Leberfunktion angepasst werden. Damit lässt sich bereits *a priori* das Blutungsrisiko minimieren.

Das **Vorgehen bei akuten Blutungen** ist abhängig von Typ/ Lokalisation und Schweregrad der Blutung und des aktuellen Gerinnungsstatus mit Anamnese und laborchemischen Bestimmungen. Bei leichten Blutungen ist es üblicherweise ausreichend, das NOAK zu pausieren (üblicherweise 1 Dosis oder 1 Tag) und nach Besserung der Blutungssituation wie-

der zu etablieren (Abb. 3) [2]. Bei moderaten Blutungen sind primär supportive Maßnahmen zu setzen (z. B. Kompression, endoskopische Blutstillung, Flüssigkeits- und/oder Erythrozytensubstitution, ...) und je nach Verlauf bzw. bei schwerwiegenden Blutungen eine Antagonisierung mit Idarucizumab oder Andexanet alfa [3]. Idarucizumab (Standarddosierung 5 g) wird als Bolus- oder Kurzinfusion verabreicht, wirkt innerhalb von Minuten und hat ein günstiges Nebenwirkungsprofil, wohingegen Andexanet alfa nach einer Bolusinjektion über 2 Stunden verabreicht werden muss und die Dosierung an das zu antagonisierende Präparat und die Zeitspanne seit der letzten Gabe angepasst wird [16, 17]. Daneben sind allgemeine Maßnahmen wie Kompression, endoskopische Sanierung, Substitution, Volumengabe und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten empfohlen [2]. Bei erst kurz zurückliegender Einnahme des NOAK kann die Gabe von Aktivkohle sinnvoll sein. Die Bildung eines interdisziplinären „Blutungsteams“ kann dazu beitragen, Komplikationsfolgen zu verringern. Nach dem Blutungsereignis sollte ein Wechsel auf ein anderes NOAK erwogen werden.

Auch bei **Patienten unter NOAK-Therapie, die einer chirurgischen Intervention bedürfen**, ist eine rasche Risikostratifizierung erforderlich. Im Falle einer Akutintervention sollte ein

Gerinnungsstatus und je nach Befund eine Antagonisierung (in dieser Indikation liegt nur für Idarucizumab, jedoch nicht für Andexanet alfa eine Zulassung vor) erfolgen. Bei elektiven Operationen soll je nach zu erwartendem operativen Blutungsrisiko das NOAK 24–48h vor dem Eingriff pausiert werden. Ein präoperatives „Bridging“ soll nicht erfolgen [6].

Key points zu Blutungskomplikationen:

- Bei leichten Blutungen ist es üblicherweise ausreichend, das NOAK zu pausieren.
- Bei moderaten und schwerwiegenden Blutungen sind supportive Maßnahmen indiziert (z. B. Kompression, endoskopische Blutstillung, Flüssigkeits- oder Erythrozytensubstitution, ...).
- Bei lebensbedrohlichen Blutungen oder Akutoperationen ist eine Antagonisierung angezeigt.
- Bei elektiven Operationen soll das NOAK 24–48h vor dem Eingriff pausiert werden. Ein präoperatives „Bridging“ soll nicht erfolgen.

■ Neu aufgetretenes Vorhofflimmern/ Pulmonalembolie

Bei Patienten mit neu aufgetretenem VHF bestimmen „Onset“ (Dauer) und Risikoprofil (CHA₂DS₂-VAsC) die Notwendigkeit und Wahl der Antikoagulation. Die hämodynamische Situation des Patienten beeinflusst im Akutfall ebenfalls das weitere therapeutische Vorgehen [30]. Bei hämodynamischer Stabilität kann die Antikoagulation mit einem NOAK, je nach Zulassungsstudie, sofort (Apixaban, Rivaroxaban) oder nach initialer Gabe eines niedermolekularen Heparins (Dabigatran, Edoxaban) begonnen werden [30]. Im Falle einer hämodynamischen Instabilität des Patienten erlaubt die „Bedside-Echokardiographie“ eine rasche orientierende Beurteilung. Bei Verdacht auf Pulmonalembolie und ausgeprägter Rechtsherzventrikeldysfunktion kann es sinnvoll sein, auch ohne Bestätigung der Verdachtsdiagnose mittels CT – auf Basis einer Nutzen-Risiko-Analyse – sofort mit einer Therapie zu beginnen. In diesem Falle wird eine systemische Lyse oder auch die Anwendung eines EKOS-Katheters, gefolgt von einer oralen Therapie mit NOAK erst im weiteren Verlauf empfohlen [30].

■ Schnittstellenmanagement

Das breite klinische Spektrum von Vorhofflimmern und die Folgen der Antikoagulation stellen sowohl den ambulanten als auch stationären Sektor vor große Herausforderungen. Der Übergang vom ambulanten zum stationären Bereich und *vice versa* stellen neuralgische Punkte dar und die fehlende Integration der unterschiedlichen Sektoren kann sich nachteilig auf die kontinuierliche medizinische Versorgung der Patienten auswirken. Für jeden Patienten sollte ein individualisierter Therapieplan erstellt werden, welcher das Alter, die Begleiterkrankungen und die Wünsche des Patienten einbeziehen soll [2].

Um eine optimale Betreuung der Patienten zu gewährleisten, ist ein modernes Schnittstellenmanagement mit Nutzung neuer Kommunikationskanäle zwischen dem niedergelassenen Bereich und den Krankenanstalten notwendig (Abb. 4). Auch innerhalb der Krankenanstalten ist eine effiziente Organisation

mit standardisierten Abläufen zur fächerübergreifenden Versorgung von Akutpatienten mit VHF notwendig. Zur Verbesserung des Schnittstellenmanagements sollten standardisierte Leitlinien (SOP – standard operating procedures) in Zusammenarbeit aller Akteure ausgearbeitet werden. Diese sollten sowohl den niedergelassenen Bereich als auch die Krankenanstalten miteinbeziehen. Wichtig für die Erstellung von Leitlinien ist die Bildung einer Arbeitsgruppe bestehend aus Mitgliedern aller an den Schnittstellen beteiligter Parteien sowie regelmäßige gemeinsame Fortbildungen der Krankenhäuser mit dem umliegenden niedergelassenen Bereich.

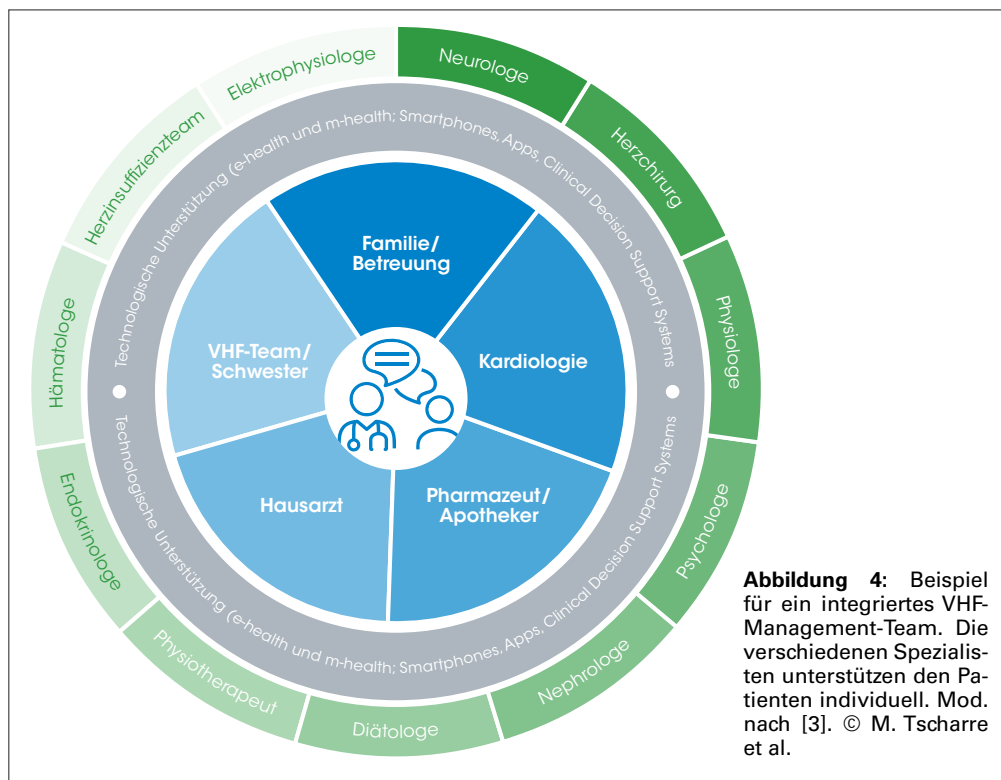
Um das Krankenhaussystem zu entlasten, sollten an den Schnittstellen zum niedergelassenen Bereich, unter Bereitstellung von Befunden und Informationen über geplante Interventionen, klare Richtlinien erstellt werden. Das weitere diagnostische und therapeutische Procedere (Kontrollechokardiographien, Dauer der Triple-Therapie etc.) soll schriftlich konkret vorgegeben werden, um die adäquate Weiterbetreuung im niedergelassenen Bereich zu gewährleisten. Dieses Vorgehen soll den niedergelassenen Sektor bei den mitunter sehr komplexen Therapieentscheidungen unterstützen.

Ebenso sollten in den Krankenhäusern, um eine hochqualitative, strukturierte Akutversorgung zu gewährleisten (zentrale Anlaufstelle für Antidote, Gerinnungsprodukte etc.) und um die Kosten zu minimieren, klare Vorgaben zur gemeinsamen Betreuung der Patienten erstellt werden. Exemplarisch soll hier die Bildung spezieller „Blutungsteams“ festgehalten werden, bestehend aus Internisten, Neurologen, Chirurgen und Labormedizinern.

Die „2020 Leitlinien zu Vorhofflimmern“ der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfehlen an prominenter Stelle die Bildung von interdisziplinären VHF-Teams [2]. Ziel dieser Teams ist die individualisierte Versorgung der VHF-Patienten (Abb. 4).

■ Interessenkonflikt

Dieses Manuskript wurde im Rahmen eines Advisory Board, unterstützt durch Boehringer Ingelheim, von den Teilnehmern geplant und verfasst. Boehringer Ingelheim hatte keinen Einfluss auf den Inhalt dieses Manuskripts. MT, HD und FXR haben keine Interessenkonflikte anzugeben. GDK erhielt Honorare für Referenten- oder Beratertätigkeit von Abbott Vascular, Astra Zeneca, Edwards, Amgen, Sanofi, Bayer, Medtronic, Pfizer, Daiichi-Sankyo, Biotronik, Menarini, Boehringer Ingelheim und MSD. SEH erhielt Honorare für Referenten- oder Beratertätigkeit von Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, BMS, Pfizer, Takeda und CSL Behring. JF erhielt Honorare für Referenten- oder Beratertätigkeit von Alexion Pharma Austria GmbH, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bayer, BMS/Pfizer, Daiichi Sankyo und Sanofi. AN erhielt Honorare für Referenten- oder Beratertätigkeit von Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Pfizer, Astra Zeneca. Zudem hat AN Forschungsgrants von Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo und Pfizer erhalten. KH erhielt Honorare für Referententätigkeit von AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Sanofi und Pfizer.



Literatur:

- Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Sticker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020; 42: 373–498.
- Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; euab065.
- Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. *Lancet* 2000; 355: 134–8.
- Huppertz A, Werntz L, Meid AD, Foerster KI, Burhenne J, Czock D, et al. Rivaroxaban and macitentan can be co-administered without dose adjustment but the combination of rivaroxaban and St John's wort should be avoided. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84:2903–13.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823–33.
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
- Horie N, Tateishi Y, Morikawa M, Morofuji Y, Hayashi K, Izumo T, et al. Acute stroke with major intracranial vessel occlusion: Characteristics of cardioembolism and atherosclerosis-related in situ stenosis/occlusion. *J Clin Neurosci* 2016; 32: 24–9.
- Klijn CJM, Paciaroni M, Berge E, Korompoki E, Körv J, Lal A, et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: A European Stroke Organisation guideline. *Eur Stroke J* 2019; 4:198–223.
- Xian Y, O'Brien EC, Liang L, Xu H, Schwamm LH, Fonarow GC, et al. Association of preceding antithrombotic treatment with acute ischemic stroke severity and in-hospital outcomes among patients with atrial fibrillation. *JAMA* 2017; 317: 1057.
- Barber PA, Wu TY, Ranta A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort. *Neurology* 2020; 94: e1968–72.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
- Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 195–201.
- Seiffge DJ, Goeldin MB, Tatlisumak T, Lyrer P, Fischer U, Engelter ST, et al. Meta-analysis of haematoma volume, haematoma expansion and mortality in intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant use. *J Neurol* 2019; 266: 3126–35.
- Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1986; 17:1078–83.
- Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511–20.
- Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380:1326–35.
- Kermer P, Eschenfelder CC, Diener H-C, Grond M, Abdalla Y, Abraham A, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany – Updated series of 120 cases. *Int J Stroke* 2020; 15: 609–18.
- Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 417–27.
- Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure. *Circulation* 2021; 143: 1377–90.
- Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–77.
- Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383: 1305–16.
- Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, Acou W-J, Schönbauer R, Fiedler L, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm* 2015; 12: 2207–12.
- World Health Organization. WHO – World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs. 2018; Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/ (zuletzt gesehen: 28.07.2021)
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407–77.
- Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018; 39: 119–77.
- Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42: 1289–367.
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1395–407.
- Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M, et al. Anti-thrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1103–13.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543–603.

IHRE ENTSCHEIDUNG MIT WEITBLICK



Fachkurzinformation siehe Seite 352
1) Praxbind[®] Fachinformation
AT/PX/Q421/PC-AT-102256

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

Praxbind[®]
idarucizumab

Closing the Circle

De-Winter-Muster

R. Friewald, F. Glaser

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

Klinische Situation

Ein 51-jähriger LKW-Fahrer erleidet plötzlich heftigste Thoraxschmerzen, hält seinen Lastwagen an und verständigt über Notruf 144 die Rettung (Alarm 15:58 Uhr). Nach raschem Eintreffen des Notarztes wurden seriell 12-Kanal-EKGs geschrieben, woraufhin der Patient mit dem Verdacht eines akuten Koronarsyndroms ohne signifikante ST-Hebungen an unsere Abteilung transferiert wurde. Nach telefonischer Rücksprache mit dem diensthabenden Interventionisten wurde der Patient prähospital wie ein ST-Hebungsinfarkt mit Heparin, Acetylsalicylsäure und Ticagrelor geloadet.

Anamnestisch sind keine Vorerkrankungen bekannt, der Patient nimmt keine Dauermedikation und weist einen chronischen Nikotinabusus mit ca. 30 PY als kardiovaskulären Risikofaktor auf.

EKG

Das mit dem Notarzt besprochene EKG (Abb. 1, 2) zeigt einen normofrequenten Sinusrhythmus mit Störungen der De- und

Repolarisation: In den Ableitungen V₃ bis V₆ hat sich eine pathologische Q-Welle gebildet. avL zeigt einen dysproportional niedrigamplitudigen, initial fraktionierten QRS. Die QRS-Fraktionierung ist auch in V₂ und V₃ zu erkennen. Ins Auge stechend sind symmetrische hohe spitze T-Wellen von V₂ bis V₅, und junktionale ascendierende ST-Strecken-Senkungen in V₄ bis V₆. Es besteht eine minimale ST-Hebung in aVR, sowie eine laut Guidelines gerade nicht signifikante ST-Hebung in V₁ und V₂.

Diagnose

Trotz fehlender signifikanter ST-Hebungen war es die richtige Entscheidung des Notarztes, den Patienten unverzüglich in ein PCI-Zentrum zu transferieren und eine Prämedikation mit Aspirin und Ticagrelor bereits präklinisch zu verabreichen.

Warum?

Die ausschlaggebenden ST-T-Veränderungen sind:

- junktionale, ascendierende ST-Senkungen in V₃ bis V₆ ohne signifikante ST-Strecken-Hebungen,
- übergehend in hohe, spitze T-Wellen.

Dies entspricht einem **De-Winter-Muster**.

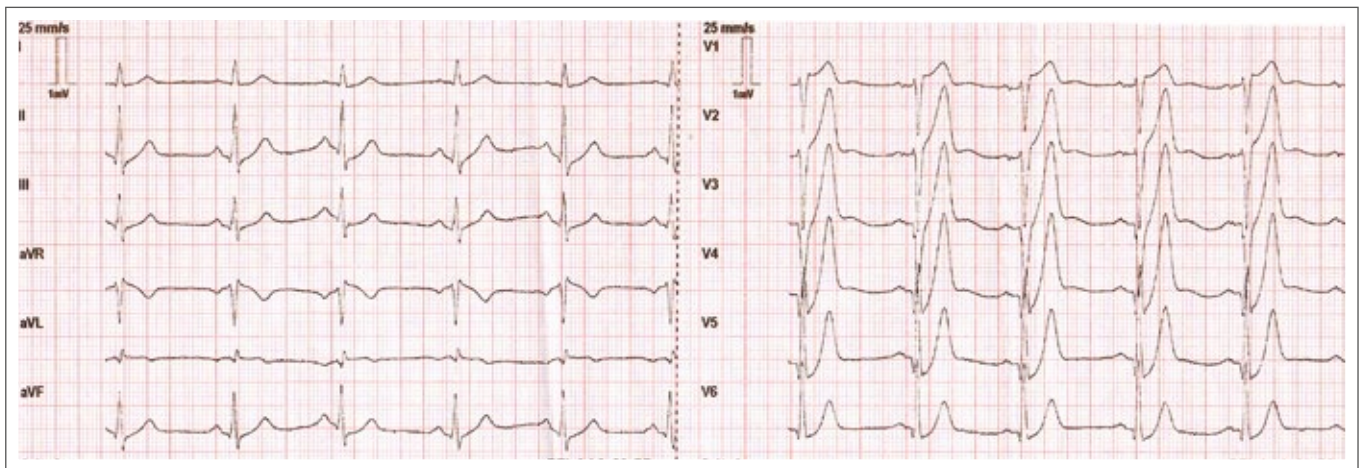


Abbildung 1: EKG ca. 25 Minuten nach Symptombeginn um 16:12 Uhr.

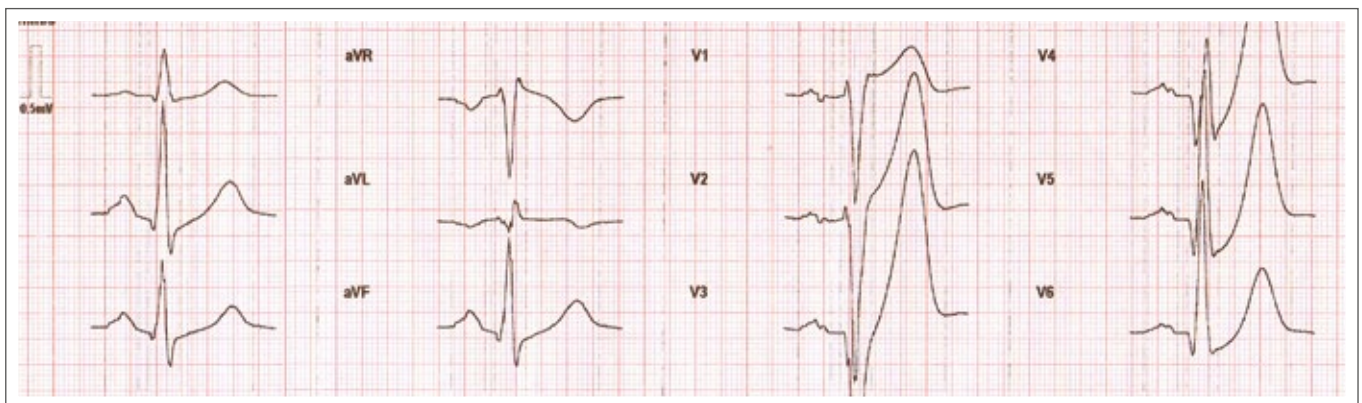


Abbildung 2: Vergrößerte Darstellung (siehe Eichung): Die Veränderungen des QRS sind besser zu erkennen.

2008 beschrieben De Winter et al. im *New England Journal of Medicine* ein spezifisches EKG-Muster, das bei 2 % von mehr als 1500 akuten Vorderwandinfarkten mit „Culprit Lesion“ in der proximalen LAD auftrat: keine signifikanten ST-Hebungen von V₁ bis V₆ sowie in den Extremitätenableitungen, hingegen junktionale, aszendierende ST-Senkungen in den Brustwandableitungen, die in eine überhöhte, symmetrische T-Welle übergehen. Bei der Mehrzahl der Patienten war zusätzlich eine diskrete Hebung in aVR zu sehen, bei einigen auch Q-Wellen oder mangelnde R-Progression über der Brustwand [1]. Auf die Verteilung des ST-Senkung-hohen T-Musters wurde im Text nicht näher eingegangen: Bei den in der Originalpublikation abgebildeten Beispielen findet sich das beschriebene Repolarisationsmuster sowohl in allen Brustwandableitungen als auch beschränkt auf einige Ableitungen, überwiegend V₂ bis V₅. Die elektrophysiologische Ursache auf zellulärer Ebene für die Entstehung dieses EKG-Phänomens bleibt bis dato ungeklärt.

Der originalen Publikation folgten eine Reihe weiterer, wobei das De-Winter-Muster im Detail unterschiedlich definiert wurde. So wurden beispielsweise auch deszendierende ST-Senkungen mit eingeschlossen [2]. Ein Review von 2020 zeigte, dass bei Anwendung dieses „erweiterten Repolarisationsmusters“ die Spezifität für einen akuten LAD-Verschluss massiv verwässert wird [3]. Definiert man das Muster jedoch mit „aszendierenden ST-Senkungen > 1 mm am J-Punkt, gefolgt von überhöhten, symmetrischen T-Wellen ohne signifikante ST-Hebungen in den Ableitungen V₂ bis V₆“, ergibt sich eine

hohe Spezifität für das Vorliegen eines akuten, fast immer proximalen LAD-Verschlusses. Einem 2017 publizierten Review zufolge haben diese typischen EKG-Veränderungen einen sehr hohen prädiktiven Wert (95,2–100 %; in 3 Studien) für einen akuten LAD-Verschluss [4].

Veränderungen des QRS-Komplexes

In diesem Review wird auch auf die Bedeutung von **Q-Wellen** über der Vorderwand als Nachweis eines akuten Infarkts hingewiesen. Für eine systematische Besprechung der möglichen Veränderungen des QRS in der Infarkt-Frühphase besteht hier nicht der Raum, es sollen lediglich die hier vorhandenen Q-Wellen und die QRS-Fraktionierung besprochen werden:

Leider besteht immer noch die Ansicht, dass Veränderungen des QRS-Komplexes, insbesondere Q-Wellen, Zeichen eines abgelaufenen Infarkts und nicht reversibel wären, und zur Entwicklung viele Stunden bräuchten. Dies ist zwar oft der Fall, gerade bei großen Infarkten können Q-Wellen aber bei etwa 50 % der Patienten bereits innerhalb weniger Minuten auftreten und sind dann hilfreich zum Nachweis des Infarktgeschehens. Erfolgt eine rechtzeitige ausreichende Reperfusion, können solche akuten Q-Wellen auch nur transient vorhanden sein. Keinesfalls sollen Q-Wellen ein Argument gegen eine sonst indizierte Reperfusion darstellen [5, 6, 12].

Eine **QRS-Fraktionierung** in den entsprechenden Ableitungen ist ein weiterer Hinweis für den akuten LAD-Verschluss [7, 8].

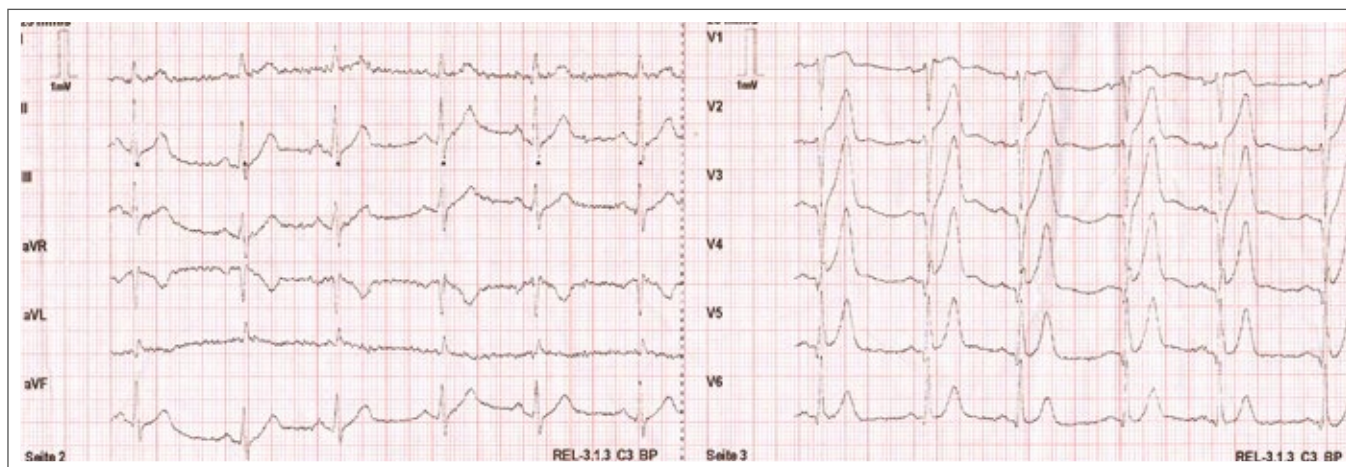


Abbildung 3: Das erste – nicht referierte – EKG um 16:04 Uhr. Diskussion siehe Text.



Abbildung 4: Vergrößerte Darstellung des EKGs von 16:04 Uhr. Eichung wie Abbildung 2.

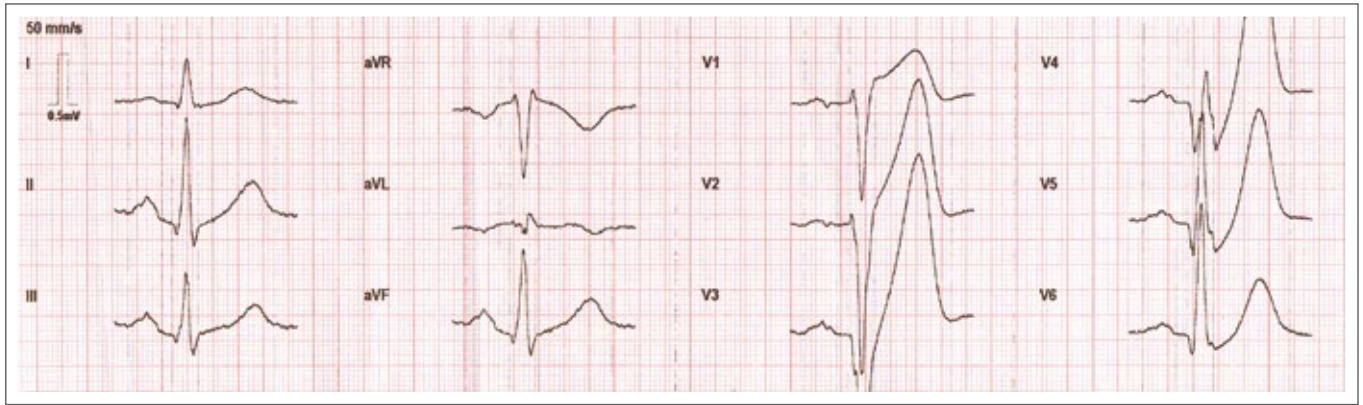


Abbildung 5: Vergrößerte Darstellung des EKGs von 16:27 Uhr.

Unterstrichen wird die Bedeutung der beschriebenen akuten infarktbedingten QRS-Veränderungen dadurch, dass sie auch Marker einer erhöhten Mortalität sind (im Falle einer QRS-Fragmentierung kommt es beispielsweise bis zu einer 4-fachen Spitalsmortalität!) und somit eine Patientengruppe definieren, die besonders dringend der Revaskularisation bedürfen [7–11].

Detaillierte Betrachtung der seriellen EKGs

Bei der Aufarbeitung der seriellen EKGs fand sich beim Erst-EKG um 16:04 (Abb. 3, 4) – das vom Notarzt nicht referiert wurde – doch eine eindeutige junctionale ST-Hebung in V_4 . Das Ausmaß der ST-Hebung ist in V_3 nicht klar bestimmbar, in Summe darf aber die Diagnose ST-Hebungsinfarkt hier eindeutig gestellt werden. Initial wurde das De-Winter-Muster als statisch beschrieben, später wurde die Entwicklung von ST-Hebungen aus den Senkungen heraus und umgekehrt publiziert [14–16].

Der QRS-Komplex weist bereits initial die beschriebenen Q-Wellen auf, innerhalb von nur 8 Minuten kommt es (siehe Abb. 1) zu einer massiven Abnahme der R-Amplitude in aVL

sowie zur vermehrten QRS-Fraktionierung. Eine QRS-Fraktionierung auch am Ende des QRS (früher wurde hierfür auch der Terminus „Periinfarkt-Block“ verwendet) ist um 16:04 sowie um 16:27 v. a. in den Ableitungen V_3 und V_6 (Abb. 5) eindeutig zu sehen, nicht aber um 16:12. Diese Dynamik des QRS-Komplexes unterstreicht dessen Bedeutung auch in der Frühphase eines Infarkts.

■ Weiterer Verlauf

Der Patient wurde unmittelbar nach Eintreffen im Schockraum der Notaufnahme im Herzkatheterlabor weiterversorgt. Das high-sensitive Troponin T (hsTnT) lag initial bei 74 pg/ml. Angiographisch zeigte sich eine koronare Ein-Gefäßerkrankung mit einem thrombotischen Verschluss der groß ausgebildeten LAD kurz nach deren Abgang. Dieser war bereits 75 Minuten nach Symptombeginn erfolgreich eröffnet und wurde mit 2 DES mit gutem angiographischem Resultat und promptem Fluss versorgt (Abb. 6). Die laborchemische Kontrolle 3 Stunden nach Intervention verzeichnete bereits einen Anstieg des hsTnT auf über 10.000 pg/ml. Der CK-Gipfel wurde bereits um 0:08 Uhr mit 6886 U/L erreicht.

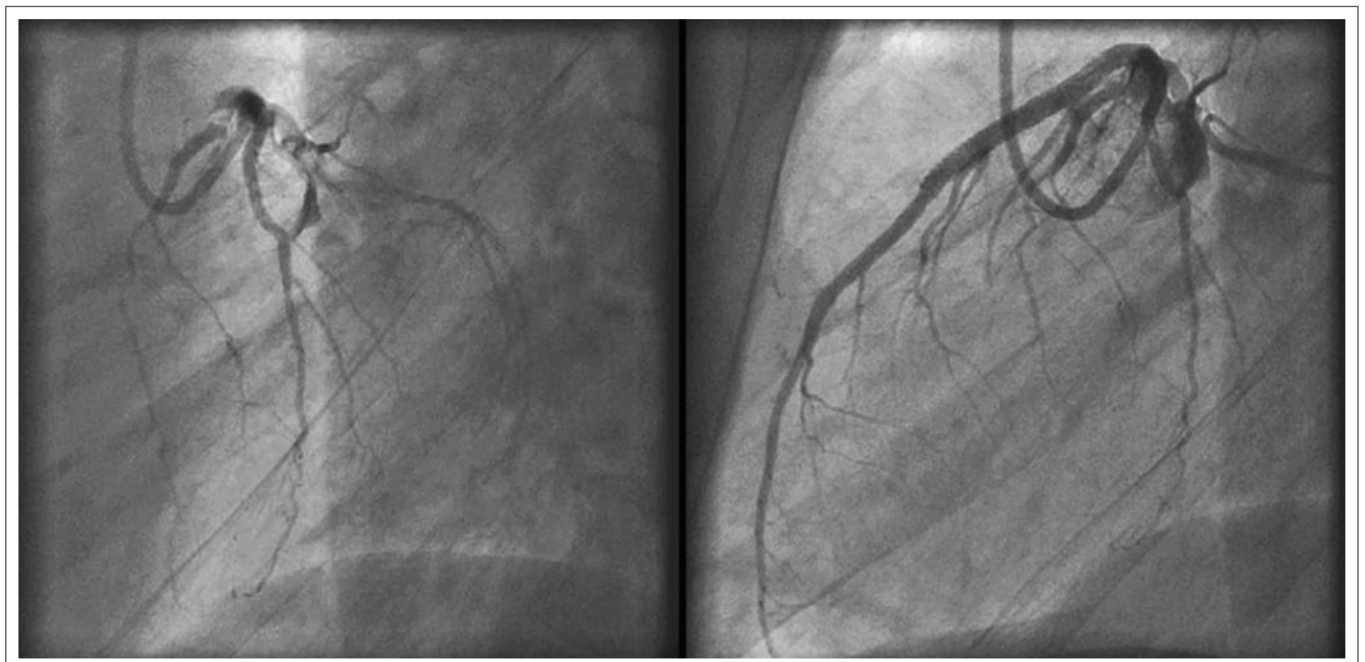


Abbildung 6: Links: Thrombotischer Verschluss der proximalen LAD. Rechts: Nach Wiedereröffnung und Stentimplantation. Beide Aufnahmen in 90°-LAO-Projektion.

In echokardiographischen Verlaufskontrollen wurde eine ausgedehnte, nach inferior übergreifende LAD-Akinesie mit einem größeren apikalen Aneurysma dokumentiert, mit einer globalen Auswurfraction von 35–40 % bei sehr gutem Restmyokard. Das Aneurysma manifestierte sich elektrokardiographisch mit typisch persistierenden Hebungen und T-Negativierungen im Infarktgebiet. Zwischenzeitlich kam es zu mäßiger Linksdekompensation, sowie klinisch und echokardiographisch auch zu einer *Perikarditis epistenocardica*. Leider kam es somit trotz optimaler Versorgung ohne jeden Zeitverlust zu einer sehr ausgedehnten Myokardnekrose mit entsprechendem klinischen Verlauf.

Es wurde die Herzinsuffizienz-Therapie und Sekundärprävention guidelinekonform eingeleitet. Ein entsprechender Reha-Antrag wurde bereits im Rahmen des stationären Aufenthaltes gestellt.

■ Diskussion und Zusammenfassung

Für den klassischen posterioren Infarkt mit ST-Senkungen und terminal positiven T-Wellen V_1 – V_3 ohne ST-Hebung wird in den STEMI-Guidelines empfohlen, die Diagnose mittels Zusatzableitungen (V_7 – V_9 , ev. Nehb) abzusichern und eine Behandlung wie bei einem mit ST-Hebungsinfarkt einzuleiten. Dies wird als „ST-segment elevation equivalent“ bezeichnet [17]. Das De-Winter-EKG-Muster sollte ebenfalls als „ST-segment elevation equivalent“ wie ein klassischer akuter ausgedehnter Vorderwandinfarkt gewertet werden, mit den entsprechenden präklinischen und klinischen Konsequenzen im Sinne der möglichst frühzeitigen dualen Plättchenhemmung und akut interventioneller Therapie [13].

Die Bedeutung akuter ischämiebedingter QRS-Veränderungen wird generell viel zu wenig beachtet: Die Ausbildung von Q-Wellen sowie der QRS- bzw. R-Wellen-Amplitudenverlust sind direkter Ausdruck des regionalen Verlustes elektrisch aktiver Myokardmasse und sind hilfreich bei der Infarktdiagnose. Frühzeitig aufgetretene Q-Wellen können bei rechtzeitiger Revaskularisation reversibel sein, ebenso wie Fragmentierungen des QRS.

Die elektrophysiologische bzw. zelluläre Basis des De-Winter-Patterns ist unklar. Patienten mit diesem EKG-Muster weisen auch in hochorganisierten Notfallsystemen mit optimaler Organisation der akuten Revaskularisation eine Mortalitätsrate von 27 % auf [18]. Auch bei unserem Patienten kam es trotz optimaler Revaskularisation zu einer unerwartet ausgedehnten Myokardnekrose, ähnlich wie in einem rezent publizierten Fall [19]. Auch hierfür liegt keine Erklärung vor. Die Kenntnis des De-Winter-Musters und die richtige Einordnung als STEMI-Äquivalent ist für alle präklinisch und klinisch tätigen Akutmediziner wichtig, da damit eine extrem vulnerable Patienten-Gruppe definiert wird. Im postinterventionellen Verlauf muss trotz optimaler Reperfusion mit unerwartet ausgedehnter Nekrose im Infarktgebiet mit all ihren Folgen gerechnet werden.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Richard Friewald

Klinische Abteilung für Innere Medizin I
 Universitätsklinikum Krems an der Donau
 A-3500 Krems, Mitterweg 10
 E-Mail: Richard.Friewald@krem.s.lknoe.at

Literatur:

1. de Winter RJ, Verouden NJ, Wellens HJ, Wilde AA; Interventional Cardiology Group of the Academic Medical Center. A new ECG sign of proximal LAD occlusion. *N Engl J Med* 2008; 359: 2071–3.
2. Velibey Y, Genç D, Inan D, Tezen O. The de winter electrocardiographic pattern: What else do we need to learn? *Int J Cardiovasc Acad* 2019; 5: 103–5.
3. Zhan ZQ, Li Y, Han LH, Nikus KC, Birnbaum Y, Baranchuk A. The de Winter ECG pattern: Distribution and morphology of ST depression. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2020; 25: e12783.
4. Morris NP, Body R. The De Winter ECG pattern: morphology and accuracy for diagnosing acute coronary occlusion: systematic review. *Eur J Emerg Med* 2017; 24: 236–42.
5. von Essen R, Merx W, Doerr R, Effert S, Silny J, Rau G. QRS mapping in the evaluation of acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1980; 62: 266–76.
6. Raitt MH, Maynard C, Wagner GS, Cerqueira MD, Selvester RH, Weaver WD. Appearance of abnormal Q waves early in the course of acute myocardial infarction: implications for efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1084–8.
7. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113: 2495–501.
8. Jain R, Singh R, Yamini S, Das MK. Fragmented ECG as a risk marker in cardiovascular diseases. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10: 277–86.
9. Rosengarten JA, Scott PA, Morgan JM. Fragmented QRS for the prediction of sudden cardiac death: a meta-analysis. *Europace* 2015; 17: 969–77.
10. Luo G, Li Q, Duan J, Peng Y, Zhang Z. The predictive value of fragmented QRS for cardiovascular events in acute myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2020; 11: 1027.
11. Guo R, Li Y, Xu Y, Tang K, Li W. Significance of fragmented QRS complexes for identifying culprit lesions in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a single-center, retrospective analysis of 183 cases. *BMC Cardiovascular Disorders* 2012; 12: 44.
12. Sztajzel J, Urban P. Early and late Q wave regression in the setting of acute myocardial infarction. *Heart* 2000; 83: 708–10.
13. Birnbaum I, Birnbaum Y. High-risk ECG patterns in ACS—need for guideline revision. *J Electrocardiol* 2013; 46: 535–9.
14. Zhao YT, Wang L, Yi Z. Evolution to the de Winter electrocardiographic pattern. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 330–2.
15. Fiol Sala M, Bayés de Luna A, Carrillo López A, García-Niebla J. The „De Winter Pattern“ can progress to ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68: 1042–3.
16. Xu J, Wang A, Liu L, Chen Z. The de winter electrocardiogram pattern is a transient electrocardiographic phenomenon that presents at the early stage of ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2018; 41: 1177–84.
17. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, et al; ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119–77.
18. de Winter RW, Adams R, Amoroso G, et al. Prevalence of junctional ST-depression with tall symmetrical T-waves in a pre-hospital field triage system for STEMI patients. *J Electrocardiol* 2019; 52: 1–5.
19. Barbati G, Caprioglio F. de Winter's Pattern: An unusual but very important electrocardiographic sign to recognize. *CJC Open* 2019; 2: 22–5.



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

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



Meine Wahl für ältere nVHF-Patienten



*LIXIANA® 1 x tgl. zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nVHF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.

¹ Kato ET et al.: Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial; *J Am Heart Assoc* 2016;5(5): pii: e003432

Post COVID-19 und globaler longitudinaler Strain – A Biventricular Approach



M. Altersberger¹, R. Winkler², M. Genger¹

Aus der ¹Abteilung Kardiologie, Nephrologie und Intensivmedizin, Pyhrn-Eisenwurzen Klinikum Steyr, und dem ²Rehabilitationszentrum Hohegg, Grödenstein

Abkürzungsverzeichnis:

EF = Ejektionsfraktion

RV = rechter Ventrikel

LV = linker Ventrikel

GLS = global longitudinal strain des LV

TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion

RVFW = freie Lateralwand des RV

FWS = free wall strain des RV

GS = global strain des RV

4-ChV = apikaler Vier-Kammerblick

2-ChV = apikaler Zwei-Kammerblick

IVS = interventrikuläres Septum

Die Berechnung der Ejektionsfraktion (EF), Messungen der rechtsventrikulären Funktion (TAPSE, S') gehören zu jedem Echokardiogramm als Standard dazu, sind aber mit Limitationen behaftet. Messungen des globalen longitudinalen Strains (GLS) haben im Vergleich zu Doppler-Messungen zahlreiche Vorteile. Neben dem globalen linksventrikulären Strain tut sich auch der GLS des rechten Ventrikels als möglicher prognostischer Parameter bei Long-Covid hervor.

■ Einleitung

Die COVID-19-Pandemie hält die Welt seit über einem Jahr in Atem und ist eine Belastung für die Gesundheitssysteme und Mitarbeiter im Gesundheitswesen weltweit [1].

Im Bereich der Bildgebung ist der Ultraschall ein optimales Tool für das Screening von kritisch Kranken [2].

Ein besonderer Fokus bei COVID-19-Patienten liegt neben dem Lungenultraschall und dem Venenultraschall auf der Echokardiographie [2]. Messungen der Ventrikelfunktion gehören in jeder kritischen Erkrankung und ebenso beim Follow-up kardialer Erkrankungen zum absoluten Standard [3]. Der linke Ventrikel (LV) wird dabei mit Hilfe der Ejektionsfraktion (EF) in seiner Funktion beurteilt [4]. Für den rechten Ventrikel (RV) gehören die „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) und das S' zu Standardmessungen zur Beurteilung der longitudinalen Funktion des RV [3, 4].

■ Zusammenfassung

Bildgebung bei COVID-19 hat einen wichtigen Stellenwert. Insbesondere Patienten auf der Intensivstation in einem kritischen Zustand sind oft nicht transportfähig. Der bettseitige Ultraschall hat sich als exzellentes Tool während der Pandemie hervorgetan, um schnell und effektiv akkurate Diagnosen zu stellen und Komplikationen zu diagnostizieren. Insbesondere die Echokardiographie bietet dem Geübten als Tool im akuten Setting, wie auch im Verlauf, viele Informationen.

Insgesamt haben viele der Messungen zahlreiche Limitationen. Sie sind von der Erfahrung des Untersuchers, vom Volumenstatus des Patienten oder dem Anlotungswinkel abhängig [5]. Ebenso bilden sie oft nicht alle Segmente der Ventrikel ab. Aufgrund dieser Limitationen wird der „global longitudinal strain“ (GLS) als Parameter für den Verlauf und die akute Situation herangezogen [4].

■ GLS des LV und RV

Hintergrund des LV-Strain

Der linke Ventrikel hat verschiedene Kontraktionsmechanismen: die zirkumferentielle, die radiale und die longitudinale Kontraktion (Abb. und Video 1). Mit Hilfe der Strainuntersuchung wird der gemittelte Maximalwert aller Wandabschnitte, der GLS, als Wert für die Beurteilung der LV-Funktion herange-

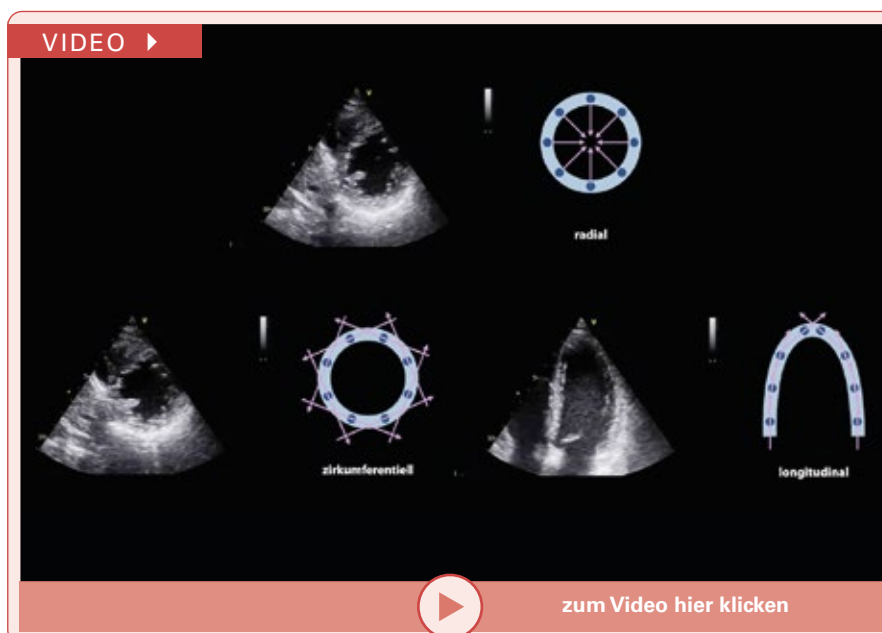
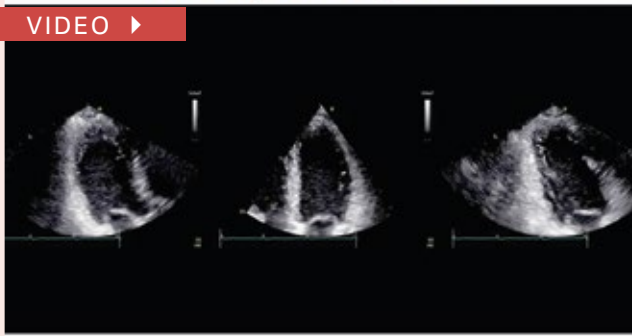


Abbildung und Video 1: Myokardiale Mechanik des LV dargestellt in parasternalen Kurzachsenschnitten und im apikalen Vierkammerblick.

a) Bildoptimierung des LV

VIDEO ▶



b) Bildoptimierung des RV



zum Video hier klicken

Abbildung und Video 2: B-Bildoptimierung des LV, apikale lange Achse, Vier-Kammerblick, Zwei-Kammerblick (a) und des RV mit optimiertem Vier-Kammerblick zum RV (b).

Normaler RV Strain post COVID

VIDEO ▶



zum Video hier klicken

Abbildung und Video 3: RV-Strain

-21...-15) stellen einen pathologischen Befund dar [5]. Für den GS ist der Grenzwert mit -20 definiert [5].

COVID-19 und GLS

Bei an COVID-19 erkrankten Patienten wurden Ende 2020 die ersten typischen Veränderungen des LV-GLS mit einer basalen Reduktion des GLS beschrieben [7]. Ebenso wurden Unterschiede im Endokard verglichen mit dem Epikard deutlich [7]. Weitere Publikationen folgten und es wurde ein GLS-Wert des LV mit -13,8 bei kritisch kranken COVID-19-Patienten als Prädiktor für Mortalität definiert [9]. Ebenso wird auf die Möglichkeit einer Reduktion des GLS bei noch normaler EF als Hinweis für die frühe Evaluierung eines Myokardschadens hingewiesen [8].

Der RV-Strain wird als Marker für ein schlechtes Outcome (Werte > -23) im intensivmedizinischen Setting wie auch als Marker für die Langzeitprognose bei Long-Covid-Patienten diskutiert [9]. Für die Evaluierung des GS des RV finden sich bis dato keine Daten bezüglich eines prognostischen Markers.

Hintergrund und Methodik

Es wurden 10 Patienten nach durchgemachter COVID-19-Erkrankung mit den in Tabelle 1 beschriebenen demographischen Daten und Vorerkrankungen evaluiert. Sieben waren männlich, 3 weiblich. Abgesehen von den beschriebenen Erkrankungen in Tabelle 1 (art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern [AFIB], Pulmonalembolie im Rahmen der akuten COVID-19-Erkrankung, Asthma bronchiale) litt keiner der Patienten an diagnostizierten kardiovaskulären oder pulmonologischen Erkrankungen. Es wurden die GLS-Werte des LV und des RV nur bei ausreichender Bildqualität bestimmt.

Die Mittelwerte der demographischen Daten und der GLS-Werte wurden bestimmt.

Alle Patienten hatten die Diagnose eines Long-Covid-Syndroms und berichteten von Fatigue, Leistungsminderung und Dyspnoe.

zogen [4]. Strainwerte sind je nach Anbieter mit unterschiedlichen Grenzwerten definiert [4]. Beim EchoPAC, welches auch für die weitere Berechnung der GLS-Werte herangezogen wurde, ist ein Normalwert des GLS definiert mit einem Wert ≤ -18 . Somit ist -19, -20, -21 als normal anzusehen, -16 bis -18 stellt einen Graubereich dar, < -16 ist der Wert als reduziert, also als pathologisch anzusehen [4, 6]. Für die Evaluierung des GLS müssen 3 optimale B-Bilder (apikale lange Achse, apikaler Zwei- und Vier-Kammerblick) auf den LV fokussiert und mit der richtigen Strainrate aufgezeichnet werden (Abb. und Video 2, a). Die Bildrate sollte dabei nicht unter 50 und nicht über 80 Bilder pro Sekunde liegen.

Hintergrund des RV-Strain

Im Fall des RV ist die longitudinale Kontraktion der freien Lateralwand (RVFW) für einen großen Teil des Outputs verantwortlich. Eine radiale Komponente und die Kontraktion des interventrikulären Septums (IVS) spielen ebenso eine Rolle für die globale RV-Funktion [5].

Für die Messung des RV-Strains wird ein fokussierter apikaler Vier-Kammerblick (4-ChV) auf den rechten Ventrikel aufgezeichnet. Im Beispiel in Abbildung und Video 3 ist dargestellt, wie eine Messung des RV-Strain erfolgt. Es werden zwei relevante GLS-Messwerte ausgegeben. Der „free wall strain“ (FWS) und „global strain“ (GS). Der FWS ist ein gemittelter Wert der 3 Segmente der freien RVFW. Der GS inkludiert auch die Segmente des IVS. Die Messung des FWS hat einen validen Grenzwert, dieser liegt bei -23 [5]. Werte > als -23 (-22,

Tabelle 1: Charakteristika von Long-Covid-Patienten

Nummer	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI	Erkrankungs-dauer (Monate)
1	M	46	84,3	180	26,20	2
2	M	53	103,3	173	34,52	4
3	W	44	92,1	170	31,87	12
4	M	48	119,2	203	28,93	3
5	M	69	103,8	183	31	7
6	W	45	62	164	23,05	11
7	W	38	58	171	19,8	2
8	M	59	101	192	27,4	9
9	M	35	86,7	183	25,89	5
10	M	60	77,9	190	21,58	3

Tabelle 2: GLS von Long-Covid-Patienten

Nummer	GLS LV (%)	GLS RVFW (%)
1	-19,1	-26,3
2	-16,5	-26,4
3	-14,4	-20,4
4	-19,8	-22
5	-20,9	-20,2
6	-20,7	-27,8
7	-19,5	-22,6
8	-20,2	-24,1
9	-19,7	-26,3
10	-14,9	-26

■ Ergebnisse

Von den evaluierten 10 Long-Covid-Patienten hatten 3 keine Vorerkrankung. Sechs hatten einen bestehenden primären arteriellen Hypertonus, zwei ein bestehendes Vorhofflimmern, ein Patient einen nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ 2. Eine Patientin litt vor COVID-19 an Asthma, zwei erlitten während des stationären Aufenthaltes eine Pulmonalembolie (Tab. 1). Vier Patienten waren auf eine Intensivstation aufgenommen.

Der mittlere BMI lag bei 27, das durchschnittliche Alter bei 49,7 Jahren (Tab. 1).

Die Erkrankungsdauer bezieht sich nach Entlassung aus der Quarantäne oder dem Krankenhaus bis hin zu einem stationären Rehabilitationsaufenthalt mit der Diagnose „post“ oder „long“ Covid-Syndrom und lag im Mittel bei 5,8 Monaten.

In Tabelle 2 sind die gemessenen GLS-Werte des RV und des LV visualisiert. Es zeigt sich eine Abweichung vom Normalbefund bei einem Patienten und einer Patientin > als -16 (-14,9 und -14,4). Ein Patient lag im Bereich zwischen -16 und -18. Die restlichen 7 Patienten lagen im Normalbereich mit < -18. Die EF aller Patienten lag im Normbereich (> 50 %). Bei allen Patienten fanden sich geringe Reduktionen des basalen longitudinalen Strains. Zwei der Patienten hatten nach dem ICU-Aufenthalt den niedrigsten GLS-Wert des LV. Der Mittelwert des GLS lag bei -18,6.

Im Fall des FWS lag dieser bei 4 Patienten unter dem Normwert von -23. Der Mittelwert des FWS betrug 24,2.

In der regionalen Analyse des LV findet sich bei allen durchgeführten Messungen eine ähnliche Reduktion des basalen longitudinalen Strains (Abbildung und Video 4).

■ Diskussion

Die Strainanalyse ist schon längst in den kardiologischen Guidelines vertreten und wird auch auf Intensivstationen bereits angewandt [3, 4].

Mit dem GLS der linken und dem FWS beziehungsweise dem GS der rechten Kammer des Herzens steht dem Kliniker ein

Tool zur Verfügung, welches sowohl im akuten Setting bei COVID-19, als auch im Verlauf Relevanz für die Prognose gezeigt hat und in der Lage ist, frühe pathologische Veränderungen zu detektieren [10]. Veränderungen im Sinne einer Reduktion des basalen und globalen LV-Strains scheint es bei einem Großteil der hospitalisierten COVID-19-Patienten zu geben [11].

Bei den untersuchten Patienten in unserer Kohorte, welche sich mit der Diagnose eines Long-Covid-Syndroms auf einer stationären Rehabilitation befunden haben, wurde eine Reduktion des GLS des basalen Strains des linken Ventrikels, wie in der Literatur beschrieben, dargestellt. Die globalen GLS-Werte lagen bei 7 Patienten im Normalbereich (< -18) und zeigten bei 3 Patienten eine Reduktion.

Eine Reduktion des FWS (> -23) fand sich bei 3 Patienten.

Für eine optimale Auswertung ist eine sehr gute Bildqualität wesentlich. Bei reduzierten Schallbedingungen scheint auch ein GLS des 4-ChV mit dem GLS des gesamten LV zu korrelieren [8].

Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welche klinisch relevanten Langzeiteffekte durch eine COVID-19-Erkrankung auf das Herz zu erwarten sind und welche Therapieindikationen sich möglicherweise daraus ergeben. Der GLS als Tool



Abbildung und Video 4: GLS des LV mit basaler Reduktion des Strains bei einem Long-Covid-Patienten mit normalem GLS (-19,7)

zur Quantifizierung der LV- und RV-Funktion sollte unserer Meinung nach routinemäßig als Verlaufsparameter bei einer echokardiographischen Untersuchung nach durchgemachter COVID-19-Erkrankung mit persistenten Symptomen erhoben werden.

■ Teaching Points

- Die Echokardiographie ist als akute und Verlaufsuntersuchung sinnvoll (ICU bis in die Niederlassung).
- Strainuntersuchungen mit Hilfe des GLS des LV und des RV sind als akute und Verlaufsparameter sinnvoll.
- Beim GLS des LV im COVID-19-Setting kann ein GLS des 4-ChV ausreichend sein, falls die apikale lange Achse und der 2-ChV nicht einzustellen sind.
- Die Normwerte des GLS RV sind mit ≤ -23 als untere Grenze definiert. Somit entsprechen -22 , -21 usw. einem reduzierten GLS des RV.
- Die Normwerte für den LV sind mit ≤ -18 als untere Grenze definiert. Bis -16 ist es ein Graubereich – $< -13,8$ ist der GLS des LV ein Prädiktor für Mortalität.

Literatur:

1. Schneider M, Altersberger M, Binder C, Hengstenberg C, Binder T. The COVID-19 burden for health care professionals: Results of a global survey. *Eur J Intern Med* 2021; 83: 96–8.
2. Hussain A, Via G, Melniker L, Goffi A, Tavazzi G, Neri L, et al. Multi-organ point-of-care ultrasound for COVID-19 (PoCUS4COVID): international expert consensus. *Crit Care* 2020; 24: 702.
3. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 1–64.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzal J, Armstrong A, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–70.
5. Muraru D, Onciul S, Peluso D, Soriani N, Cucchini U, et al. Sex- and method-specific reference values for right ventricular strain by 2-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e003866.
6. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: Results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18: 833–40.
7. Stöbe S, Richter S, Seige M, Stehr S, Laufs U, Hagendorff A. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 1549–66.
8. Park J, Kim Y, Pereira J, Hennessey KC, Faridi KF, et al. Understanding the role of left and right ventricular strain assessment in patients hospitalized with COVID-19. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract* 2021; 6: 100018.
9. Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 2287–99.
10. Shmueli H, Shah M, Ebinger JE, Nguyen LC, Chernomordik F, et al. Left ventricular global longitudinal strain in identifying subclinical myocardial dysfunction among patients hospitalized with COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021; 32: 100719.
11. Li R, Wang H, Ma F, Cui G, Lin P, Peng L, et al. Widespread myocardial dysfunction in COVID-19 patients detected by myocardial strain imaging using 2-D speckle-tracking echocardiography. *Acta Pharmacol Sin* 2021; *Acta Pharmacol Sin* 2021; 28: 1–8.

Korrespondenzadresse:

Dr. Martin Altersberger

Abteilung Kardiologie, Nephrologie & Intensivmedizin

Pyhrn-Eisenwurzen Klinikum Steyr

A-4400 Steyr, Sierninger Straße 170

E-Mail: martin.altersberger90@gmail.com

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A15001 oder mittels Eingabe von A15001 in ein Suchfeld auf www.kup.at

VASTAREL® 35mg

1-0-1¹

Für Ihre Angina pectoris Patienten



Mehr Energie fürs Herz!

Leistungssteigerung die andere gerne hätten...²

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



ESC GUIDELINES

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
empfiehlt Vastarel®

2016

Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure⁴

2019

Diagnosis and management of chronic coronary syndromes⁵

1 Fachinformation Vastarel, Stand 02.2021.

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 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 May 20. doi: 10.1002/ehf.592.

5 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* (2020) 41, 407–477. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425

Sportkardiologie für die Praxis – Update 2021 – Teil 1

V. Schweiger, D. Niederseer

Aus der Klinik für Kardiologie, Universitäres Herzzentrum Zürich, Schweiz

■ Bewegung als Therapie

- Die ESC empfiehlt Bewegung zur Primärprävention sowie auch zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen [1].
- Junge Menschen (< 35 Jahre)
 - Zumindest 150 min Ausdauersport mit mittlerer Intensität pro Woche über 5 Tage oder 75 min mit hoher Intensität über 3 Tage.
 - Von 300 min Ausdauersport mit mittlerer Intensität pro Woche über 5 Tage oder 150 min mit hoher Intensität über 3 Tage sowie sportlicher Aktivität an jedem Tag der Woche würde man zusätzlich profitieren.
 (ESC: Hierbei mittlere Intensität = 40–69 % $\text{VO}_{2\text{max}}$ /40–69 % max HR, hohe Intensität ≥ 70 % $\text{VO}_{2\text{max}}$ / >70 % max HR)
- Ältere Menschen (> 35 Jahre)
 - Zumindest 150 min Ausdauersport mit mittlerer Intensität pro Woche über 5 Tage oder 75 min mit hoher Intensität über 3 Tage.
 - Krafttraining an zumindest 2 Tagen die Woche mit 8–10 Übungen und dabei jeweils 10–15 Wiederholungen.
 (ESC: Hierbei mittlere Intensität = 5–6 auf der modifizierten Borg-Skala bzw. 7–8 auf der modifizierten Borg-Skala)
- Die WHO empfiehlt [2]:
 - 150–300 min Ausdauersport mit moderater Intensität oder 75–150 min mit hoher Intensität pro Woche.
 (WHO: Die Intensität der Aktivität ist über die subjektive Empfindung definiert)

■ Der Benefit einer regelmäßigen körperlichen Aktivität

- Senkung der Gesamtmortalität, unabhängig von anderen Risikofaktoren um bis zu 45 % [1, 3].
- Risikoreduktion von kardiovaskulären Events um 20–30 % verglichen mit der Normalpopulation [4, 5].
- Positive Auswirkung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren [6, 7]:
 - Steigerung des HDL (ca. 5–10 %), Senkung des LDL (ca. 5 %)
 - Senkung des Blutdruckes (–7 mmHg/–5 mmHg)
 - Senkung HbA_{1c} (bis zu 1 % absolute Senkung)
 - Die Verbesserungen der Mortalität tritt dabei in einem Dosis-Response-Gleichgewicht auf.
 - Die stärkste relative Risikoreduktion tritt bei Personen auf, die den Sprung von keinem Sport auf „ein wenig“ Sport schaffen [4].

■ Gibt es Ausnahmen bzgl. dieser Empfehlungen?

- Prinzipiell gelten sie für alle [1].
- Da das sportassoziierte Gesamtrisiko bei Patienten mit gewissen kardiovaskulären Erkrankungen erhöht sein kann, gelten gewisse Restriktionen bezüglich der Intensität der körperlichen Aktivität.
- Besonders profitieren Patienten mit [1]:
 - koronarer Herzkrankheit
 - Vorhofflimmern
 - Herzinsuffizienz

■ Gefahren von körperlicher Aktivität

- Der plötzliche Herztod (SCD) stellt die mit sportlicher Aktivität verbundene Haupttodesursache bei Athleten dar.
- Auftreten können sonst je nach Krankheitsbild:
 - ACS
 - Arrhythmien
 - Dissektionen
 - Akute Dekompensation

■ Epidemiologie des SCD

- Der SCD trifft in etwa:
 - 1 von 80.000 Sportlern zwischen 14–18 Jahren,
 - 1 von 50.000 Sportlern im jungen Erwachsenenalter [1].
- Männer sind 3 bis 9-mal häufiger betroffen als Frauen [1].
- Besonders hoch ist das Risiko bei Patienten ohne Vorwissen über systematisches Training [1].
- Ätiologie [1, 8]:
 - jüngere Athleten: Kardiomyopathien (ca. 50 %), Koronaranomalien, Kanalopathien etc.
 - Athleten > 35 Jahre: meist Arteriosklerose (ca. 80 %) etc.

■ Gefahren/Nutzen von sportlicher Aktivität [1]

- Gesunde Personen:
 - Im Verhältnis zum Nutzen sind die Gefahren sportlicher Aktivität bei gesunden Personen sehr gering.
 - Die Gefahren können durch ein ordentliches Screening-Programm sogar noch weiter reduziert werden.
- Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen:
 - Bei der Evaluation der Gefahren/Nutzen-Rechnung einer sportlichen Betätigung in dieser Patientengruppe sollte immer das Risiko der jeweiligen Erkrankung und die Intensität der gewünschten Aktivität berücksichtigt werden.
 - Eine adäquate sportliche Aktivität kann besonders bei diesem Patientenkollektiv einen hohen Benefit erbringen.

■ Screening

- Das Screening sollte sich in Abhängigkeit vom Alter der Patienten unterscheiden.
- Bei allen kompetitiv antretenden Sportlern sollte das Screening laut ESC zumindest wie folgend aussehen [1, 9]:
 - Evaluation der Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen
 - 12-Kanal-EKG
 - körperliche Untersuchung
 - Erhebung der bisherigen Krankengeschichte
- Auch eine erstmalige Echokardiographie sollte in Betracht gezogen werden [10].

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 325

Bezeichnung des Arzneimittels: Ranexa 375 mg Retardtabletten, Ranexa 500 mg Retardtabletten, Ranexa 750 mg Retardtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin. *Nur für die 750 mg-Tablette:* Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 0,04 mg Tartrazin (E 102) und 12,0 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten:** Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.) (Typ A; relative Molmasse: ca. 250000), mikrokristalline Cellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid. *Zusätzlich für die 375 mg-Tablette:* Macrogol, Polysorbat 80, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132). *Zusätzlich für die 500 mg-Tablette:* Macrogol, Poly(vinylalkohol), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Talkum. *Zusätzliche für die 750 mg-Tablette:* Triacetin, Lactose-Monohydrat, Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133) und Tartrazin-Aluminiumsalz (E 102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) – Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen – Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon) – Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information:** 10.2020

■ Screening im Alter > 35 Jahren [1]

- Je nach gewünschter Belastung:
 - leichte Intensität: nicht notwendig (außer SCORE [Tab. 1]).
 - moderate oder hohe Intensität: bei ausgewählten Patienten
- Alle:
 - SCORE-Assessment
- Zusatzdiagnostik:
 - Nicht kompetitiv:
 - Niedriges bis moderates Risiko: keine Zusatzuntersuchungen indiziert.
 - Ab hohem Risiko oder bei sitzender Lebensweise: wie kompetitive Athleten.
 - > 65 Jahre bei zuvor sitzendem Verhalten oder hoher Intensität: maximale Stresstestung.
 - Kompetitiv:
 - Ausführliches Screening (12-Kanal-EKG, körperliche Untersuchung, Familienanamnese, Erhebung der bisherigen Krankengeschichte)
 - zweite Echokardiographie [10]
 - hohes Risiko, symptomatisch oder sitzende Lebensweise:
 - Eine zusätzliche funktionelle Stressbildgebung ist indiziert.
 - Auffälligkeiten im EKG, hohes oder sehr hohes Risiko:
 - Bildgebung der Koronarien
 - Positive Bildgebung und/oder positive Stressbildgebung: invasive Koronarangiographie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit
- Master Athleten sollten alle 1–2 Jahre gescreent werden.

Tabelle 1: SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Adaptiert nach [11]. © D. Niederseer.

Sehr hohes Risiko	Personen mit folgenden Merkmalen Dokumentierte CVD, entweder klinisch oder eindeutig in der Bildgebung – Klinische CVD: Akuter Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Koronare oder andere arterielle Revaskularisation, Schlaganfall, Aortenaneurysma und PAD – Eindeutige dokumentierte CVD in der Bildgebung: signifikante Plaque, in der Angiographie oder im Ultraschall – Diabetes mellitus mit Endorganschäden – Schwere chronische Niereninsuffizienz – Sehr hohes Risiko im SCORE (≥ 10 %)
Hohes Risiko	– Auslenkung eines einzigen Risikofaktoren: z. B. Cholesterin > 310 mg/dL, familiäre Hypercholesterinämie, Grad-3-Hypertonie – Diabetes mellitus ohne Endorganschäden – Hypertensive linksventrikuläre Hypertrophie – Moderates chronisches Nierenversagen eGFR 30–59 mL/min/1,73 m² – Hohes Risiko im SCORE (5–10 %)
Moderates Risiko	– Moderates Risiko im SCORE (≥ 1 bis < 5 %) – Grad-2-Hypertonie
Niedriges Risiko	– Niedriges Risiko im SCORE (< 1 %)

CVD: Kardiovaskuläre Krankheit; PAD: periphere arterielle Krankheit; eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate

■ Sport bei Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren [1]

- Patienten mit Übergewicht, gut eingestelltem Bluthochdruck, Diabetes:
 - Zumindest 30 min Ausdauersport an 5–7 Tagen und Krafttraining an zumindest 3 Tagen die Woche erhöht die Insulinsensitivität und senkt das kardiovaskuläre Risikoprofil.
- Hohe Intensität möglich, wenn:
 - Niedriges bis moderates kardiovaskuläres Risiko und asymptomatisch.
 - Hohes Risiko und unauffällige Stresstestung und unauffällige koronare Bildgebung (nur Ausdauersport!).
- Bei hohem Risiko im SCORE und/oder Endorganschäden sind Kraftübungen mit hoher Intensität nicht empfohlen.
- Bei systolischem Blutdruck > 160 mmHg sollte Sport mit hoher Intensität gemieden werden.

■ Patienten mit KHK oder mikrovaskulärer KHK [1] (Abb. 1)

- Aggressives Management der kardiovaskulären Risikofaktoren
- Jährliches Follow-up
- Hohe Intensität möglich, wenn:
 - zumindest 6 Monate vergangen seit ACS, PCI oder herzchirurgischem Eingriff
 - Myokardiale Ischämie nicht induzierbar, und:
 - LVEF $\geq 50\%$
 - Fehlende Induzierbarkeit von Arrhythmien
 - asymptomatisch
 - Myokardiale Ischämie induzierbar, und:
 - Läsion mit niedrigem Risiko in der CAG
 - Läsion mit hohem Risiko in der CAG, nach erfolgreicher Revaskularisation, und:
 - LVEF $\geq 50\%$
 - fehlende Induzierbarkeit von Arrhythmien
 - asymptomatisch
- Moderate Intensität möglich, wenn:
 - Myokardiale Ischämie induzierbar, und:
 - Läsion mit hohem Risiko in der CAG, jedoch:
 - Revaskularisation nicht möglich, oder
 - Revaskularisation möglich, jedoch Weiterbestehen von Symptomen oder Ischämie
- Sportliche Aktivität nicht möglich, wenn:
 - persistierende Ischämie

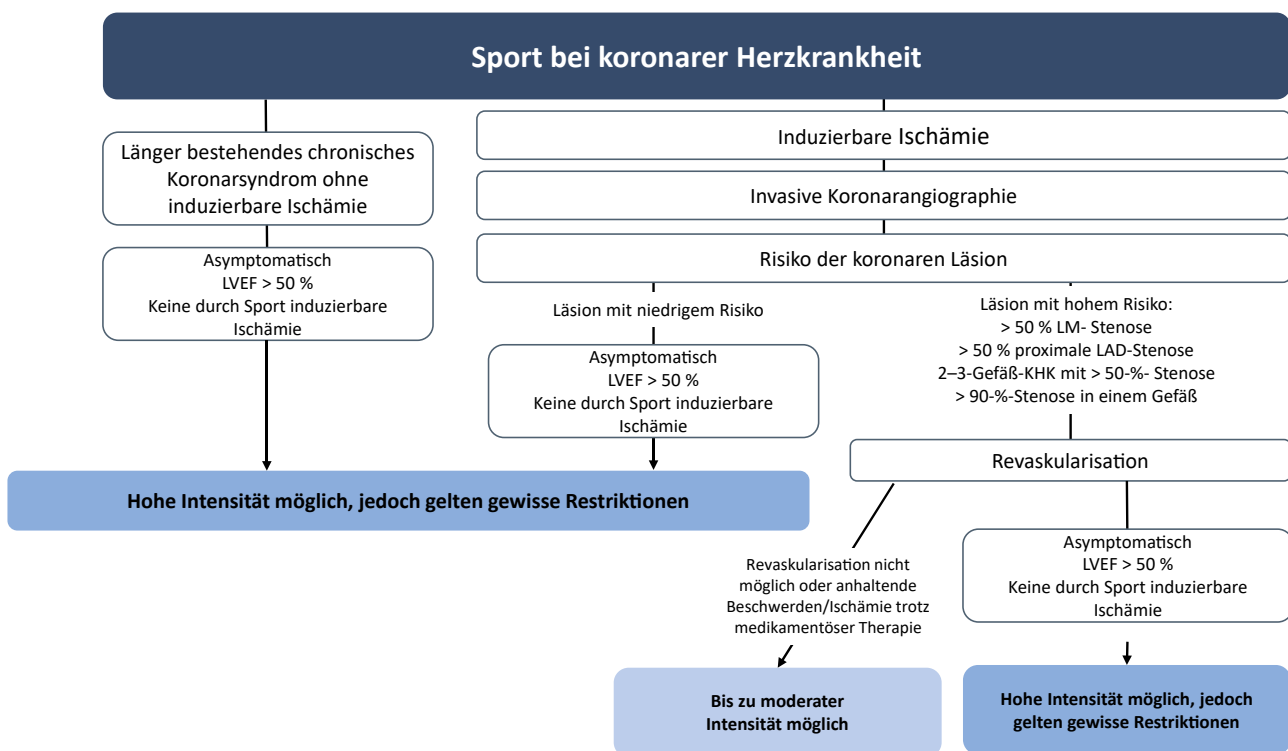


Abbildung 1: Empfehlungen für Patienten mit KHK. Adaptiert nach [1]. © D. Niederseer.

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; KHK: koronare Herzkrankheit; LM: Linker Hauptstamm, LAD: Ramus interventricularis anterior

Fortsetzung: J Kardiologie 2021; 28 (11–12)

Literatur:

1. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021; 42: 17–96.
2. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med* 2020; 54: 1451–62.
3. Oja P, Kelly P, Pedisic Z, et al. Associations of specific types of sports and exercise with all-cause and cardiovascular-disease mortality: a cohort study of 80 306 British adults. *Br J Sports Med* 2017; 51: 812–7.
4. Wahid A, Manek N, Nichols M, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5:e002495.
5. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* 2017; 390: 2643–54.
6. Pan B, Ge L, Xun Y, et al. Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018; 15: 72.
7. Fletcher B, Berra K, Ades P, et al. Managing abnormal blood lipids: A collaborative approach. *Circulation* 2005; 112: 3184–209.
8. Peterson DF, Kucera K, Thomas LC, et al. Aetiology and incidence of sudden cardiac arrest and death in young competitive athletes in the USA: A 4-year prospective study. *Br J Sports Med* 2020; Online ahead of print.
9. Mont L, Pelliccia A, Sharma S, et al. Pre-participation cardiovascular evaluation for athletic participants to prevent sudden death: Position paper from the EHRA and the EACPR, branches of the ESC. Endorsed by APhRS, HRS, and SOLACE. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 41–69.
10. Niederseer D, Rossi VA, Kissel C, et al. Role of echocardiography in screening and evaluation of athletes. *Heart* 2021; 107: 270–6.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021–104.

Korrespondenzadresse:

Dr. David Niederseer, PhD, BSc, FESC, FHFA
 Klinik für Kardiologie
 Universitäres Herzzentrum Zürich
 CH-8091 Zürich, Rämistrasse 100
 E-Mail: david.niederseer@usz.ch

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 321

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 2021. **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.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 311

LIXIANA 15 mg Filmtabletten, LIXIANA 30 mg Filmtabletten, LIXIANA 60 mg Filmtabletten. 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, Hydroxypropylcellulose, 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:** November 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

ER HAT NOCH EINE MENGE VOR

Helfen Sie, folgenschwere kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. REPATHA® unterstützt Sie dabei.^{1,2}

bis zu
-75%
LDL-C²

AT-REP-1120-00008

REPATHA® senkt das kardiovaskuläre Risiko durch eine schnelle* und anhaltende LDL-C Reduktion bei Patienten mit sehr hohem Risiko, wie nach einem rezenten MI, die ihr LDL-C Ziel trotz maximal verträglicher Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreichen.¹⁻⁴



Schwerpunkte des Österreichischen Herzfonds: fördern, unterstützen, informieren

Der Österreichische Herzfonds ist eine gemeinnützige Organisation, die sich seit der Gründung im Jahr 1971 die Herzgesundheit der Österreicher zum Ziel gesetzt hat. In der Satzung des Fonds sind die Schwerpunktthemen festgelegt:

Förderung von Forschung und Lehre im Bereich der Herz-Kreislaufkrankungen

Prävention auf dem Gebiet von Herz-Kreislaufkrankungen
Langzeitstudien betreffend die Entwicklung von Herzkrankungen in der Bevölkerung

Vorsorge zur Soforthilfe bei plötzlichem Herzstillstand durch Aufstellung von Defibrillatoren

Verbesserung der Betreuung von Kindern mit angeborenen Herzfehlern

Aus- und Weiterbildung von Erwachsenen (besonders Lehrpersonal)

Für Patienten, Firmenmitarbeiter und interessierte Laien bieten wir ein breites Sortiment an Drucksorten, das kostenlos und portofrei über die Website www.herzfonds.at, per E-Mail: service@herzfonds.at oder telefonisch 01/405 91 55 bestellt werden kann:

- Endokarditis-Ausweis
- Ausweis für Patienten nach Herzklappen-Operation
- Gerinnungshemmer-Ausweis
- Ausweis EHMA
- Wegweiser für Ihr Herz
- Blutdruckpass
- Medikamentenpass
- Notfallkarte
- BMI-Tabelle
- Aufkleber „Bitte nicht Rauchen“
- Themenzeitung „kardiovaskuläre Gesundheit“
- Hypertonie Ratgeber
- Herzinfarkt – Was nun?
- Herzinsuffizienz – Was nun?

Alle Projekte finanzieren sich ausschließlich durch Spenden von Privatpersonen und Firmen.



■ Der Österreichische Herzfonds feiert sein 50-jähriges Gründungsjubiläum

„Schach dem Herztod“ – DAS Pionierprojekt unter den österreichischen Gesundheitsaktionen

Um Geldmittel für die Finanzierung der ersten Projekte zu lukrieren, startete im Februar 1971 die österreichweite Aktion „Schach dem Herztod“, eine der ersten Gesundheitskampagnen in Österreich, die vom ORF großartig unterstützt wurde. Die Österreicher zeigten sich großzügig und mit deren Spendeneinnahmen wurde der Grundstein für die Arbeit des Österreichischen Herzfonds gelegt.

Durch den Einsatz unserer Spender ist es gelungen, seit der Gründung des Herzfonds vor 50 Jahren mehr als 12 Mio. Euro in kardiologische Forschungs- und Präventionsprojekte zu investieren.

Umsetzung der ersten Projekte und Meilensteine

- Die Einrichtung und spätere Modernisierung von 96 Herzüberwachungsstationen in ganz Österreich hat der Österreichische Herzfonds umgesetzt und damit Geschichte geschrieben.



Kardiologie vor 50 Jahren. © Bilderarchiv des Österreichischen Herzfonds



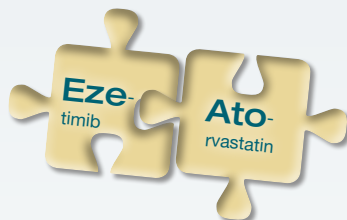
Kardiologie heute. © Fotodokumentation Klink Ottakring

Lipidsenker-Kombinationspräparate von Gerot Lannach

Ezeato®

Ezetimib/Atorvastatin

Referenzprodukt: Atozet®



- ✓ Einzige Ezetimib/Atorvastatin Fixkombination in der grünen Box¹
- ✓ Keine Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten¹



Ezerosu®

Ezetimib/Rosuvastatin



- ✓ Nr. 1 in Österreich³
- ✓ LDL-C Senkung von bis zu 70%⁴



GEROT LANNACH

Markenarzneimittel zum Generikapreis

LDL-C = Low Density Lipoprotein-Cholesterin

Quellen: ¹Fachinformation Ezeato®, Stand 06/2020; ²WVZ 08/2021; ³It. Insight Health, MAT 07/2021 (in Einheiten); ⁴Hong SJ, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. Clin Ther 2018;40:226-241. Ballantyne 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

- Die **Etablierung der Herz-Lungen-Wiederbelebungs-kurse** für Schulkinder ab der 8. Schulstufe und für erwachsene Laien – heute selbstverständlich – hat der Österreichische Herzfonds im Jahr 1973 in Zusammenarbeit mit den zuständigen Ministerien erarbeitet und umgesetzt.
- Die **Förderung Kardiologischer Forschungsprojekte** wird von Beginn an bis heute durchgeführt.
- Die **Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen** ist von großer Bedeutung und wird seit der Gründung bis heute konsequent umgesetzt.

Kaum eine andere Organisation hat so viele Initiativen für die Herzgesundheit der Österreicher durchgeführt wie der Österreichische Herzfonds. Viele Ziele wurden erreicht, die Tätigkeitsfelder haben sich im Laufe der Jahrzehnte stark verändert.

Konsequenter Rückgang der Herzinfarkt-Sterblichkeit

Starben 1971 noch 46.692 Menschen in Österreich an Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems (rd. 48 % aller Todesfälle), waren es 2019 nur noch 32.148 (rd. 39 %). Auch bei den hospitalisierten Herzinfarktpatienten sind die Todesfälle deutlich gesunken (von 35 % vor 50 Jahren auf 5–7 % rezent). Grund dafür ist die sehr schnelle Verbesserung diagnostischer und therapeutischer (vor allem interventioneller) Maßnahmen, die Organisation von Herzinfarkt-Netzwerken österreichweit, was zu einer Verkürzung der Behandlungszeiten im Herzkatheterlabor geführt hat, aber leider noch nicht zu einer deutlichen Reduktion vermeidbarer Risikofaktoren. Letzteres vermutlich, weil der Herzinfarkt in vielen Fällen wegen der optimalen Behandlungsoptionen und dem Rückgang der Sterblichkeit „an Schrecken verloren hat“.

Zukünftige Aktivitäten des Österreichischen Herzfonds

Der Schwerpunkt unserer Arbeit muss und wird neben den oben angeführten Aktivitäten besonders in der Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen und in der Unterstützung der medizinischen Forschung auf dem Herz-Kreislauf-Sektor liegen.

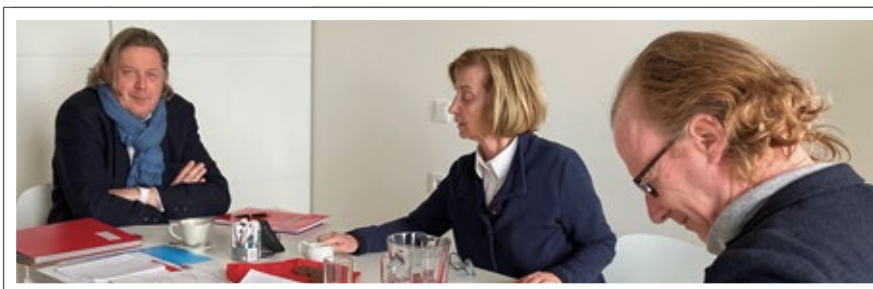
Weltherztag 29. September 2021

Der Weltherztag ist eine Initiative der World Heart Federation, er findet seit 2001 jährlich am 29.9. statt. Auch der Österreichische Herzfonds beteiligt sich und führt diverse Aktionen durch.

Unsere Website gibt Einblick in vergangene und aktuelle Kampagnen zu diesem Tag und natürlich zu allen Aktivitäten: www.herzfonds.at



21. Internationales Meeting „Integrated Management of Acute and Chronic Cardio-vascular Diseases“ in Innsbruck 2020. © privat



Vorstandssitzung 2021. Von li nach re: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Präsident; Univ.-Prof. Dr. Andrea Podczeck-Schweighofer, Vizepräsidentin; Dr. Georg Kraft-Kinz, Finanzreferent © privat



Vergissmeinnicht Dankevent 2018:
Bärbel Kramer
und Petra Scharf.
© Ludwig Schedl

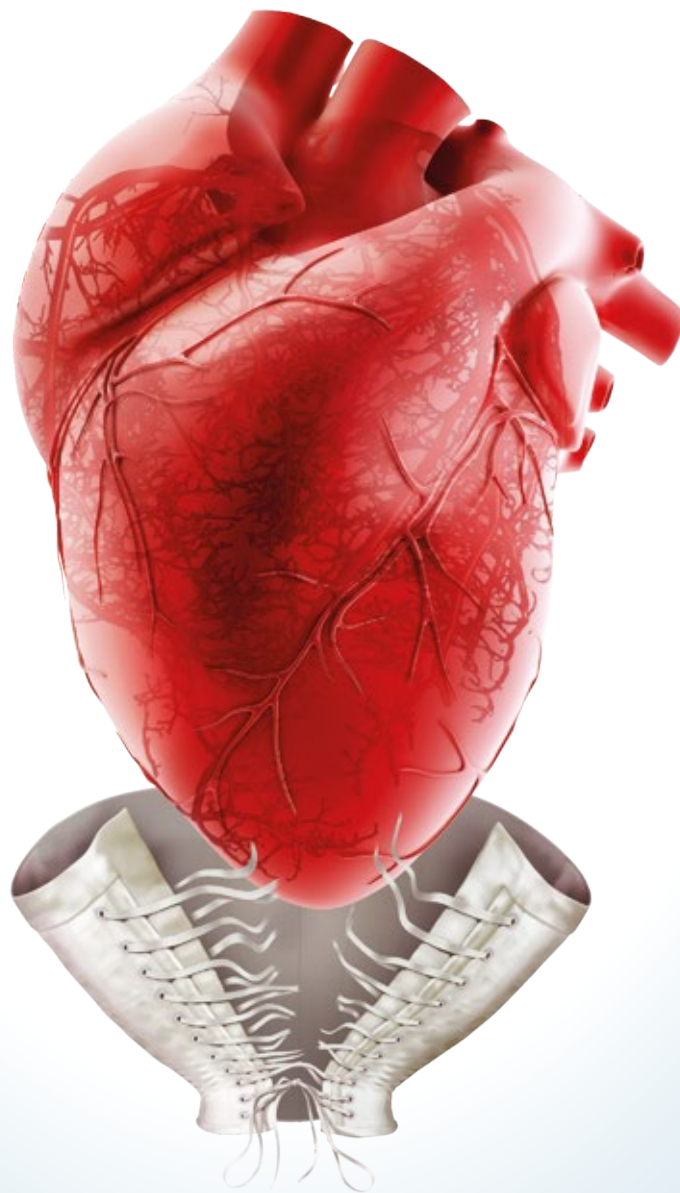
Korrespondenzadresse:

Österreichischer Herzfonds
A-1090 Wien, Nordbergstraße 15/4/47
Tel.: +43/1/405 91 55
E-Mail: office@herzfonds.at
Web: www.herzfonds.at

Tiefenentspannung fürs Herz. Ranexa®

Für verbesserte Mikrozirkulation und
Symptomkontrolle bei stabiler Angina pectoris^{1,2}

FREQUENZ NEUTRAL.*^{3,4} BLUTDRUCK NEUTRAL.*^{3,4}



¹ Jacobshagen et al., Deutsche medizinische Wochenschrift 2013;138:842-7

² Tagliamonte et al., Echocardiography 2014;32(3):516-21

³ Fachinformation Ranexa®

⁴ Timmis et al., Eur Heart J 2006;27:42-48

* Lt. FI Ranexa®: Minimale Verminderung der durchschnittlichen Herzfrequenz (< 2 Schläge pro Minute) und des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks (< 3 mmHG)

Konsequente Ausstattung von Herzschrittmacherpatienten mit telemedizinischen Transmittern und Änderung des Nachsorge-Prozesses unter dem Einfluss der COVID-19-Pandemie in einem mittelgroßen Zentrum für Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs) – Prozess und vorläufige Ergebnisse am Beispiel von Home Monitoring der Firma BIOTRONIK

B. Hartenthaler, J. Aschenberger, A. Erk-Reiterer, C. Plank, D. Spielmann, C. Wiesner

Aus dem Salzkammergut Klinikum Vöcklabruck

■ Einleitung

2017 wurde im Vergabeverfahren der Gesundheits- und Spitals-AG OÖ für CIEDs die Ausstattung mit einem automatisierten Telemedizinssystem (TM) als Musskriterium für sämtliche Herzschrittmacher (HSM) und Implantierbare Cardioverter-Defibrillatoren (ICD) umgesetzt. Trotz der geschaffenen technischen und budgetären Voraussetzungen wurde auf eine telemedizinische Vollausstattung der HSM-Patienten zunächst verzichtet. Der personelle Mehraufwand, unter gleichzeitiger Beibehaltung der empfohlenen routinemäßigen, jährlichen, persönlichen Kontrollen, konnte nicht getragen werden [1, 2].

Mit den im August veröffentlichten ESC-Guidelines 2021 können die persönlichen Nachsorgeintervalle bei telemedizinisch betreuten HSM-Patienten auf maximal 24 Monate ausgedehnt werden (IIa/A- Empfehlung) [3].

Im April 2020 erreichte Österreich die 1. Welle der COVID-19-Pandemie. Neben hygienischen Maßnahmen wurde die physische Distanz als wirksamstes Mittel zur Reduktion von Neuinfektionen angesehen. Als Maßnahme zur Pandemiebekämpfung entschlossen wir uns, die telemedizinische Ausstattung auch für unsere HSM-Patienten vollumfänglich umzusetzen und gleichzeitig die persönlichen Routinekontrollintervalle bis auf weiteres deutlich zu verlängern. Die vorliegende wissenschaftliche Evidenz zum Thema bestärkte uns in der Änderung unseres Nachsorgemanagements von HSM-Patienten [4–7].

Nachstehend berichten wir über unsere klinisch praktischen Erfahrungen und

ersten Ergebnisse bezogen auf den geänderten Nachsorgemodus am Beispiel von BIOTRONIK Home Monitoring®.

■ Methode

Seit April 2020 wird allen Patienten mit implantierten „vollautomatischen“ Herzschrittmachern die Möglichkeit zur telemedizinischen Nachsorge und zum telemedizinischen Monitoring unter der Prämisse einer Verlängerung der persönlichen Nachsorgeintervalle angeboten.

Einschleusung in das telemedizinische Management

Die Ausstattung mit Übertragungsgeräten (CardioMessenger) und die Einschleusung in die Telemedizin erfolgt in der Kardiologischen Ambulanz im Rahmen von Routinenachsorgen oder bei ambulanten Erstkontrollen nach Neuimplantationen. Die ärztliche Aufklärung zur telemedizinischen Betreuungsmodalität ist auch in einer „Patienteninformation zur Telemedizin“ verschriftlicht und wird den Patienten nach Kenntnisnahme mittels Unterschrift ausgehändigt.

Die Anmeldung auf der „Home Monitoring Service Center Plattform“ und die Ausgabe des Patientengerätes wird durch die Produktspezialisten des Herstellers unterstützt oder von spezialisierten Pflegekräften durchgeführt. Abschließend wird der Patient zur nächsten persönlichen HSM Nachsorge terminisiert. Das persönliche Nachsorgeintervall darf derzeit 3 Jahre nicht überschreiten, zusätzlich muss mindestens 1 Jahr vor prognostiziertem Ablauf der Batterielebensdauer eine persönliche Nachsorge durchgeführt werden.

Die routinemäßigen telemedizinischen Übertragungen wurden initial in 3-Monatsintervallen durchgeführt, seit Juni 2021 erfolgen diese halbjährlich.

Zuordnung der Patienten in Patientengruppen mit Optionsvorlagen

Alle neu in das telemedizinische Management eingeschlossenen Patienten werden individualisiert Patientengruppen nach Optionsvorlagen zugeteilt. Die Zuordnung zu diesen Gruppen ist ein wesentlicher Faktor für eine hohe Zielgenauigkeit der Ereignisalarme. Unnötige Ereignisnachrichten können so vermieden werden.

Management von Ereignisnachrichten

Das qualifizierte Pflegepersonal führt an Werktagen 1× täglich eine Überprüfung auf schwerwiegende telemedizinische Ereignisse („rote Alarme“) durch. Diese werden an definierte Kardiologen eskaliert. Das weitere medizinische Management wird von diesen festgelegt. Daraus resultierende organisatorische Maßnahmen erfolgen durch das Ambulanzpersonal.

Der Fall einer fehlenden Erreichbarkeit eines betroffenen Patienten löst einen in der SOP Telemedizin klar definierten Workflow des Pflegepersonals der kardiologischen Ambulanz aus.

Routinemäßige telemedizinische Nachsorge

Eine telemedizinische Ambulanz wurde eingerichtet und ist durch einen ärztlichen Mitarbeiter besetzt. Dort werden Routineübertragungen und Ereignisse minderer Dringlichkeit („gelbe Alarme“) begutachtet. Bei kli-

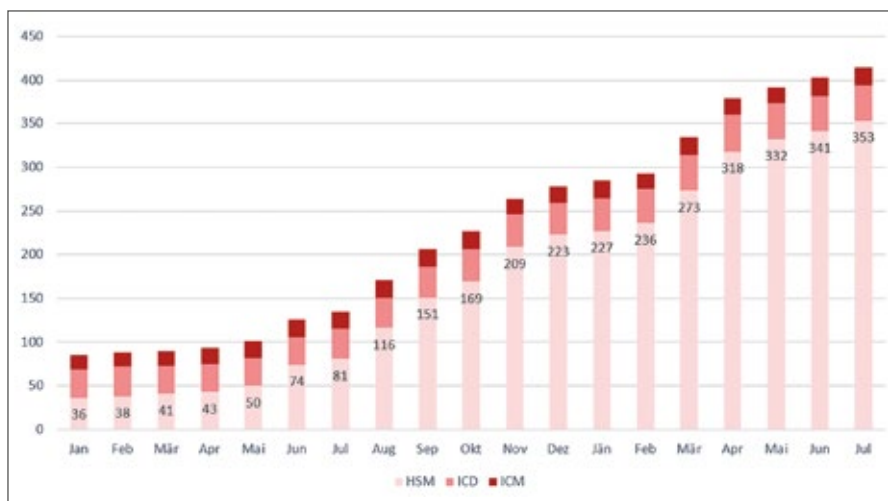


Abbildung 1: Aktive HM-Patienten 2020/2021 Salzkammergut Klinikum Vöcklabruck.

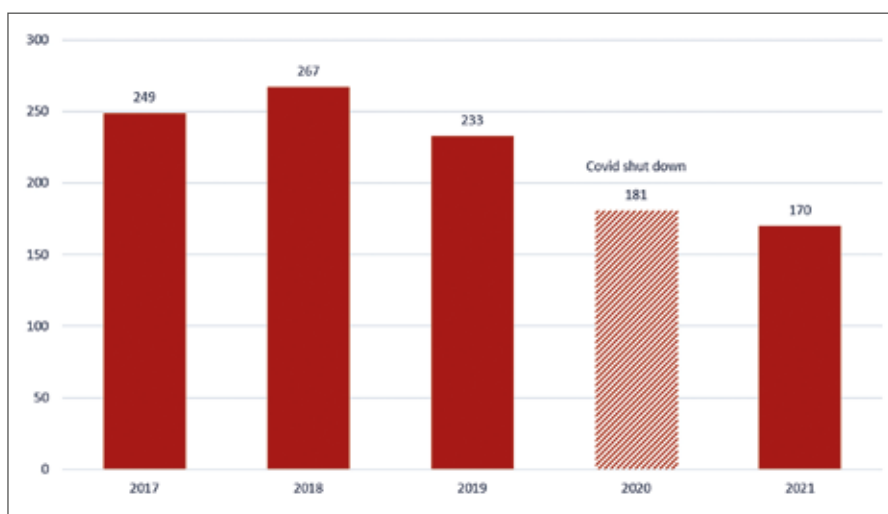


Abbildung 2: In-office-Nachsorge von Biotronik-Herzschrittmacherpatienten im Verlauf – Halbjahre Jänner bis Juli 2017 bis 2021.

nisch relevanten Auffälligkeiten werden vom Arzt medizinische Handlungsempfehlungen festgelegt und im KIS (Krankenhausinformationssystem) dokumentiert.

Telemedizinisch geführte Patienten erhalten alle 6 Monate eine TM-Routinenachsorge, deren Ergebnis den Betreffenden mittels vorkonfigurierter Berichte schriftlich mitgeteilt wird.

■ Ergebnisse

- Zwischen April 2020 und Juli 2021 wurden 312 HSM-Patienten mit BIOTRONIK Home Monitoring ausgestattet (Abb. 1) und die routinemäßigen persönlichen Nachsorgen entsprechend definierter Vorgaben reduziert.
- Daraus resultierte eine Steigerung aller Home Monitoring-Patienten (HSM, ICD und ICM) um 361 %.

- Alle Patienten (100 %) bevorzugten die telemedizinische Nachsorge mit verlängertem Nachsorgeintervall gegenüber jährlichen Kontrollen ohne Telemedizin.
- Der beschriebene Home Monitoring-Einschlussprozess dauerte durchschnittlich 9 min. pro Patient.
- Die telemedizinische Nachsorge führte zu einer deutlichen Reduktion der Präsenznachsorgen (Abb. 2).
- Nichtübertragungen oder Fehlübertragungen traten im Beobachtungszeitraum nicht auf.

■ Schlussfolgerungen

Die anlässlich der COVID-19-Pandemie erfolgte Ausweitung der telemedizinischen Versorgung auch auf konventionelle, vollautomatische Herzschrittmachersysteme führte im Salzkammergut Klinikum Vöcklabruck zur Umsetzung der Empfehlungen der Europäischen

Kardiologischen Gesellschaft zur telemedizinischen Betreuung von CIEDs [8].

Die Verlängerung der routinemäßigen persönlichen Nachsorgeintervalle für telemedizinisch geführte Patienten resultierte in einer deutlichen Verminderung von In-Office-Nachsorgen bei sehr hoher Patienten-Compliance.

Die Ausstattung der HSM-Patienten mit BIOTRONIK Home Monitoring ist technisch einfach und nicht zeitaufwendig.

Die Reduktion von unnötigen persönlichen Patientenkontakten im Krankenhaus ist in Pandemiezeiten gefordert und führt zu einer spürbaren Entlastung der personellen Ressourcen im Krankenhaus. Durch die Vermeidung unnötiger Patiententransporte stellt die Maßnahme auch einen Beitrag zum Klimaschutz dar.

Die im April 2020 initiierte telemedizinische Nachrüstung aller HSM-Patienten ist ein fortlaufender Prozess. Daher wird für das Jahr 2022 und folgende eine weitere Abnahme der In-Office-Nachsorgen erwartet.

Die Verlängerung der Nachsorgeintervalle für HSM-Patienten wird aus der klinischen Praxis als sicher erachtet. Für BIOTRONIK Home Monitoring ist diese Betrachtung auch wissenschaftlich evident [4, 5].

Eine Verlängerung der routinemäßigen, persönlichen Kontrollintervalle wird auch für ICD-Patienten erwogen.

Die telemedizinisch übertragenen Gesundheitsdaten unserer Patienten werden bis dato nicht in das KIS implementiert. Sie verbleiben auf der jeweiligen Telemedizinplattform. Eine automatisierte Einbindung sämtlicher implantatbezogener Gesundheitsdaten in das KIS des Salzkammergutklinikums Vöcklabruck ist unabdinglich und wird angestrebt.

Die Verlagerung der Erstevaluation von routinemäßigen telemedizinischen Übertragungen auf spezialisiertes „nichtärztliches“ Personal wird avisiert.

■ Interessenkonflikt

BH: Vortragshonorar der Firmen Biotronik, Boston Scientific, Medtronic. JA, AER, CP, DS, CW: keiner.

Literatur:

1. Gruska M, et al. Recommendations on the utilization of telemedicine in cardiology. *Wien Klin Wochenschr* 2020; 132: 782–800.
2. Slotwimer D, et al. HRS expert consensus statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular electronic implantable devices. *Heart Rhythm* 2015; 12: e69–100.
3. Glikson M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021 Aug 29; ehab 364 [Online ahead of print].
4. García-Fernández FJ, et al. RM-Alone. *Eur Heart J* 2019; 40: 1837–46.

5. Watanabe E, et al. Remote Management of Pacemaker Patients With Biennial In-Clinic Evaluation: Continuous Home Monitoring in the Japanese At-Home Study: A Randomized Clinical Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13: e007734.
6. Mabo P, et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (the COMPAS trial). *Eur Heart J* 2012; 33:1105–11.
7. Perl S, et al. Socio-economic effects and cost saving potential of remote patient monitoring (SAVE-HM trial). *Int J Cardiol* 2013;169: 402–7.
8. Brignole M, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization. *Eur Heart J* 2013; 34: 2281–329.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Bernhard Hartenthaler
Abteilung für Innere Medizin
Salzkammergut Klinikum Vöcklabruck
A-4840 Vöcklabruck
Dr.-Wilhelm-Bock-Straße 1
E-Mail: bernhard.hartenthaler@ooeg.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 323

Ezeato® 10 mg/10 mg bzw. 10 mg/20 mg bzw. 10 mg/40 mg bzw. 10 mg/80 mg-Tabletten. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Ezetimib und 10 mg, 20 mg, 40 mg oder 80 mg Atorvastatin (als Atorvastatin-Kalzium-Trihydrat). Sonstige Bestandteile: 145 mg bzw. 170 mg bzw. 219 mg bzw. 317 mg Lactose-Monohydrat, Calciumcarbonat, mikrokristalline Cellulose, Natriumlaurylsulfat (E 487), Croscarmellose-Natrium, Povidon K30, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat, Polysorbat 80. **Anwendungsgebiete:** Ezeato ist, begleitend zu einer Diät, bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter und homozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie angezeigt, die bereits auf eine Kombination aus Atorvastatin und Ezetimib in gleicher Dosis gut eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Ezeato ist während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, kontraindiziert. Ezeato ist kontraindiziert bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder bei ungeklärter, anhaltender Erhöhung der Serum-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes sowie bei Patienten, die mit den Virostatika Gileadprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; ATC-Code: C10BA05. **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: 07/2020

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 0Y-L28900 bestehend aus:* Lactose-Monohydrat, Hypromellose 2910 (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 4000 (E 1521). **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie: Ezerosu 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: Ezerosu wird angewendet, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als Substitutionstherapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer Vorgeschichte mit akutem Koronarsyndrom (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:** 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: 12/2020



SAFE FOLLOW-UP REDUCTION
FDA & CE
approved*

EARLY DETECTION
FDA & CE
approved*

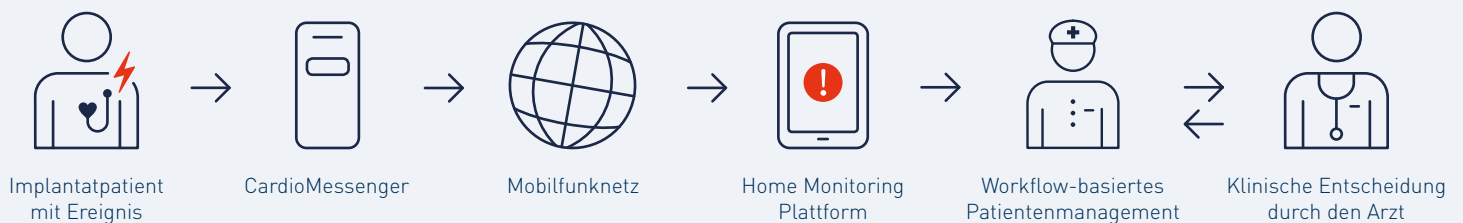
MORTALITY REDUCTION
CE
approved*

BIOTRONIK Home Monitoring®

Continuity of Care

Mit der BIOTRONIK Home Monitoring Technologie können Patienten mit Herzrhythmusimplantaten kontinuierlich an jedem Ort der Welt fernbetreut werden.

Die automatische Übertragung von tagesaktuellen Patientendaten ermöglicht es, klinische Veränderungen frühzeitig zu erkennen und die Abstände der Arztbesuche flexibel an die individuellen Patientenerfordernisse anzupassen.



www.biotronik.at

*Detaillierte Beschreibung in der Gebrauchsanweisung zum Home Monitoring Service Center.

 **BIOTRONIK**
excellence for life

Symptomatik, Diagnostik und Therapie bei Morbus Fabry

M. Barang

■ Einleitung

Der Morbus Fabry ist eine Multisystemerkrankung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten mit X-chromosomalem Erbgang, die untherapiert multiple Organdysfunktionen zur Folge hat.

Eine frühe Diagnose und nachfolgende Therapie durch Enzymsubstitution ermöglichen es, ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern [1].

■ Genetik und Pathophysiologie

Ätiologisch liegt der Erkrankung ein Mangel des Enzyms α -Galaktosidase A zugrunde. Der Enzymmangel bedingt eine Störung im Abbau intrazellulärer Lipide, was zu deren Ablagerung in Lysosomen und in weiterer Folge zu Zellfunktionsstörungen führt.

Durch die Affektion verschiedener Organe wie Herz, Hirn, Niere, Haut, Auge, Gefäße kommt es zu einem heterogenen Symptomkomplex, wobei vor allem in der Frühphase auch oligo- und asymptomatische Verläufe vorkommen.

■ Symptome

Zu den klassischen Symptomen im Frühstadium zählen schmerzende Missempfindungen an den Extremitäten, gastrointestinale Beschwerden sowie Schwindel und Hörminderung. Eher im späteren Verlauf treten zerebrovaskuläre Komplikationen wie TIAs oder Insulte, kardiale Manifestationen wie Kardiomyopathie und renale Funktionsstörungen bis hin zur Dialysepflicht auf [2–4].

Die Vielfalt der Symptome lässt sich anschaulich anhand des im UK St. Pölten betreuten M. Fabry-Patientenkollektivs illustrieren: Sie reichen von schmerzhaften Akroparästhesien, Schwindel durch Dyshidrose beziehungsweise Hitzeintoleranz bis hin zu renalen und kardialen Spätmanifestationen, wie Kardiomyopathie sowie inzipiente Niereninsuffizienz. Bei einer 18-jährigen Patientin trat eine TIA mit Aphasie und Hemiparese rechts auf.

■ Diagnostik

Zur Diagnostik zählen u.a. die echokardiographische Darstellung der linksventrikulären Hypertrophie bzw. Kardiomyopathie, der ophthalmologische Nachweis der Cornea verticillata und die dermatologische Untersuchung hinsichtlich Angiokeratomen. Vaskuläre Veränderungen wie Wandverdickungen der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße können mittels Duplexsonographie dargestellt werden, strukturelle zerebrale Veränderungen im MRT [4].

Die Diagnose wird bei Frauen molekulargenetisch durch Nachweis der Genmutation gestellt. Bei Männern ist die molekulargenetische Untersuchung, aber auch der Nachweis der verminderten Enzymaktivität zur Diagnosesicherung möglich, beide Untersuchungen sind mit einfachen Trockenbluttests durchführbar [1].

■ Therapie

Ist die Diagnose gestellt, so sollte früh eine Enzymersatztherapie erfolgen, wobei alle 2 Wochen eine intravenöse Enzymsubstitution erfolgt. Ziel der Thera-

pie ist es, neben der Symptomreduktion vor allem das Fortschreiten der Organdysfunktionen zu verhindern [5, 6].

Die über die neurologische Abteilung im UK St. Pölten betreuten Patientinnen und Patienten stehen allesamt unter seit geraumer Zeit komplikationslos verlaufender Enzymersatztherapie.

■ Zusammenfassung

Die Erkrankung Morbus Fabry stellt diagnostisch nach wie vor eine Herausforderung dar. Die Schwere des Krankheitsverlaufs ohne Therapie sowie die gut verträgliche und hochwirksame Enzymersatztherapie sollten aber Anlass zu breiterer Anwendung der diagnostischen Abklärung sein.

Literatur:

1. Ginsberg et al. Fabry disease. *Pract Neurol* 2005; 5: 110–3.
2. MacDermot et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38: 750–60.
3. MacDermot et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38: 769–75.
4. Mehta et al. M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236–42.
5. Mehta et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009; 374: 1986–96.
6. Wilcox et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 65–74.

Korrespondenzadresse:

Dr. Matin Barang
Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum St. Pölten
A-3100 St. Pölten, Dunantplatz 1
E-Mail: matin.barang@stpoelten.lknoe.at

DISRUPT THE THREAT

TREAT FABRY DISEASE WITH

1 mg/kg

once every
2 weeks

WENN ES UM DIE BEHANDLUNG
VON MORBUS FABRY GEHT:
DIE DOSIS IST WICHTIG


Fabrazyme®
agalsidase beta
1 mg/kg/2 weeks

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 35/5 mg Agalsidase Beta. Nach der Rekonstitution mit 7,2/1,1 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) Agalsidase Beta. Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden. Agalsidase Beta ist eine rekombinante Form der humanen α -Galaktosidase A, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellkulturen der Eierstöcke des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form und die für die Codierung erforderliche Nukleotidsequenz sind mit der natürlichen Form der α -Galaktosidase A identisch. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph.Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O. **Anwendungsgebiete:** Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahre und älter angewendet. **Gegenanzeigen:** Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Zulassungsinhaber:** Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme.; ATC-Code: A16AB04. **Stand der Information:** Oktober 2020. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

sanofi-aventis GmbH
Leonard Bernstein Straße 10, 1220 Wien
T +43 1 801 85-2255, www.mein.sanofi.at

MAT-AT-2100019 - 1.0 - 01/2021

Mit wegweisenden Therapien
komplexen Krankheiten begegnen.

SANOFI GENZYME 

Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy

Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, et al.
Eur J Heart Fail 2021; 23: 895–905.

Zusammenfassung von R. Rettl und F. Duca

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

■ Hintergrund

Die kardiale Transthyretin- (ATTR) Amyloidose rückte, nicht zuletzt aufgrund der Zulassung spezifischer Medikamente, in den vergangenen Jahren immer mehr in den Fokus klinisch tätiger Kardiologen.

Eine große, bisher ungelöste Herausforderung in der Behandlung dieses Patientenkollektivs stellt unter anderem das Fehlen von validierten Krankheitsprogressionskriterien dar. In einer rezent im *European Journal of Heart Failure* erschienen Publikation [1] wurde von einem internationalen Expertenpanel (Europa, Japan, USA) ein Versuch unternommen, ebendiese zu definieren (Abb. 1, Tab. 1). Die Kriterien wurden im Rahmen von 2 Online-Umfragen sowie mehreren Online-Meetings erarbeitet.

Die Progressionskriterien wurden in 3 Gruppen unterteilt: klinische und funktionelle Parameter (I), laborchemische Parameter (II), bildgebende und elektrokardiographische Parameter (III).

■ Klinische und funktionelle Parameter

Als Progressionskriterien in dieser Parametergruppe wurden Herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen sowie Verschlechterungen der NYHA-Funktionsklasse, der Lebensqualität (EQ-5D, KCCQ) oder der Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest) definiert.

■ Laborchemische Parameter

In diese Gruppe wurde eine Zunahme der NT-proBNP-Serumkonzentration von > 300 pg/mL bzw. von > 30 % im Vergleich zum Ausgangswert, ein

Troponin-T-Anstieg von > 30 %, sowie eine Verschlechterung im National Amyloidosis Center- (NAC-) Stadium als Progressionskriterien inkludiert.

■ Bildgebende und elektrokardiographische Parameter

Obwohl die Szintigraphie mit Knochentracern (z. B. DPD-Ganzkörperknochenscan) sowie die kardiale Magnetresonanztomographie feste Säulen in der Diagnostik der ATTR-Amyloidose darstellen, wurde aufgrund der breiten Verfügbarkeit echokardiographischer Parameter als finale Progressionskriterien in der Bildgebung der Vorzug gegeben.

Eine signifikante echokardiographische Progression liegt demnach bei einer Zunahme der linksventrikulären (LV-) Wanddicke von ≥ 2 mm, bei einer Verschlechterung der diastolischen Funk-

tion bzw. der LV-Ejektionsfraktion (≥ 5 %) oder des LV-Strains (≥ 1 %), sowie einer Abnahme des Schlagvolumens (≥ 5 mL) vor.

Elektrokardiographische Progressionskriterien stellen neu aufgetretene Leitungsstörungen, definiert als Schenkelblöcke, AV-Blöcke, Sinusarrest, bradykardes Vorhofflimmern/Flattern, dar.

■ Kontrollintervalle der Parameter

Im Rahmen des Manuskriptes wurden auch Empfehlungen zu Kontrollintervallen ausgesprochen, wobei die Mehrheit der Parameter alle 6 Monate kontrolliert werden sollte. Ausnahmen stellen echokardiographische Parameter und Lebensqualitätsfragebögen dar, welche alle 6–12, respektive alle 12 Monate erhoben werden sollten (Tab. 1).

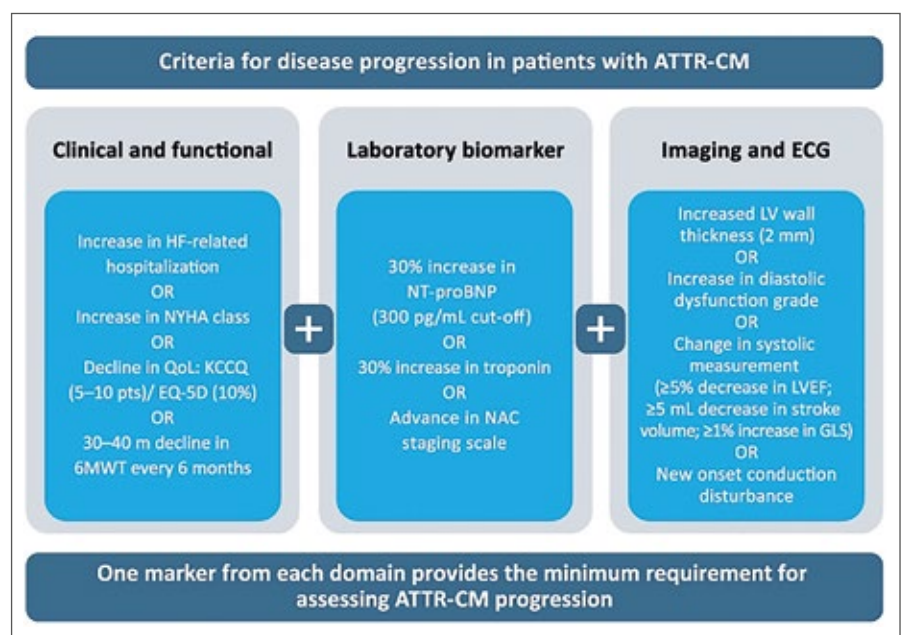


Abbildung 1: Kriterium für eine Krankheitsprogression bei Patienten mit kardialer Transthyretin-Amyloidose. Aus [1] mit Genehmigung von John Wiley and Sons.

Tabelle 1: Empfohlene Parameter zur Detektion einer Krankheitsprogression bei Patienten mit kardialer Transthyretin-Amyloidose. Aus [1] mit Genehmigung von John Wiley and Sons.

Tool and domain	Clinical feature	Threshold indicating disease progression	Recommended frequency of measurement
Clinical and functional parameters			
Clinical and medical history	Cardiovascular-related hospitalizations	Worsening indicated by any hospitalization (related to HF decompensation) in a 6-month period	6 months
HF class: NYHA class	Stepwise class change (plus or minus) should indicate progression or amelioration/improvement, respectively	One class increase (note: must be measured during a 30-day period of stability)	6 months
QoL: EQ-5D tool and KCCQ	Description of measurements	Five-point decrease in KCCQ represents deterioration; 10-point decrease in KCCQ represents moderate deterioration; 10% decline in EQ-5D score represents deterioration	6–12 months
Functional capacity	6MWT	Decrease of 30–40 m every 6 months (in the absence of obvious non-cardiovascular cause)	6 months
Biomarkers and laboratory markers			
Biomarkers and laboratory markers	NT-proBNP	30% increase with 300 pg/mL cut-off To be measured during a 30-day period of clinical stability and under same atrial rhythm	6 months
	Troponin (high-sensitivity) assay	30% increase	6 months
	Clinical staging system	Advance in NAC staging score	6 months
Imaging parameters and ECG			
Echocardiography	LV measures wall thickness/mass	≥ 2-mm increase in LV wall thickness	6–12 months
	Systolic function measurements	≥ 5% decrease in LV ejection fraction decrease; ≥ 5 mL decrease in stroke volume and ≥ 1% increase in LV global longitudinal strain	12 months
	Diastolic dysfunction worsening, e.g. using diastolic functioning grade	Stepwise increase in diastolic functioning grade; consistent deterioration in diastolic function	12 months
ECG/Holter ECG	New-onset of arrhythmic/conduction disturbances	New-onset bundle branch block New-onset AV block (of any degree) Sinus pauses, sinus node dysfunction, AF with a very slow ventricular response without pharmacologic treatment (< 50 bpm)	6 months

AF, atrial fibrillation; AV, atrioventricular; ECG, electrocardiogram; EQ-5D, EuroQol five dimensions; HF, heart failure; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LV, left ventricular; NAC, UK National Amyloidosis Centre; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; QoL, quality of life; 6MWT, 6-min walk test.

■ Zusammenfassung und Diskussion

Die in der Publikation definierten Parameter stellen einen ersten Versuch dar, klare Kriterien für eine Krankheitsprogression bei ATTR-Patienten zu definieren. So kann eine Krankheitsprogression angenommen werden, wenn es zu Verschlechterungen/Events in jeder der 3 Parametergruppen kommt.

Limitierend muss jedoch erwähnt werden, dass es sich bei dieser Definition um eine reine Expertenmeinung handelt und diese daher zum jetzigen Zeitpunkt keinesfalls als Grundlage für etwaige Therapieentscheidungen herangezogen werden sollte. Vielmehr muss diese Publikation als Aufforderung an die „Scientific Community“ verstanden werden, entsprechende (prospektive) Studien durchzuführen und so valide Daten zur Krankheitsprogression bei dieser immer wichtiger werdenden Erkrankung zu generieren.

Literatur:

1. Garcia-Pavia P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 895–905.

Korrespondenzadresse:

Dr. Franz Duca, PhD
Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II,
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: franz.duca@meduniwien.ac.at

Bezeichnung des Arzneimittels: Amlodipin/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg – Filmtabletten. Amlodipin/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg – Filmtabletten. Amlodipin/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg – Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 80 mg Valsartan. Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan. Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 160 mg Valsartan. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen; Angiotensin-II-Antagonisten und Kalziumkanal-Blocker, ATC-Code: C09DB01. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Amlodipin/Valsartan Sandoz wird angewendet bei Erwachsenen, deren Blutdruck durch eine Amlodipin- oder Valsartan-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridin-Derivate oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Leberzirrhose oder Cholestase. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin/Valsartan Sandoz mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon Typ A, Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Amlodipin/Valsartan Sandoz 5 mg/80 mg – Filmtabletten und Amlodipin/Valsartan Sandoz 5 mg/160 mg – Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisenoxid, gelb (E 172), Macrogol 4000, Talkum. Amlodipin/Valsartan Sandoz 10 mg/160 mg – Filmtabletten: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisenoxid, gelb (E 172), Eisenoxid, rot (E 172), Macrogol 4000, Talkum. **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Dezember 2019. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg/160 mg/12,5 mg – Filmtabletten. Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 10 mg/160 mg/12,5 mg – Filmtabletten. Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg/160 mg/25 mg – Filmtabletten. Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 10 mg/160 mg/25 mg – Filmtabletten. Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 10 mg/320 mg/25 mg – Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 160 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. Jede Filmtablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 320 mg Valsartan und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen, ATC-Code: C09DX01. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie als Ersatztherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck durch die Kombination aus Amlodipin, Valsartan und Hydrochlorothiazid (HCT), die entweder in Form der drei einzelnen Komponenten oder als Zweierkombination und einer Einzelkomponente gegeben wurde, ausreichend kontrolliert ist. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamiderivate, Dihydropyridinderivate oder einen der sonstigen Bestandteile. – Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester – Leberfunktionsstörung, biliäre Zirrhose oder Cholestase – Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), Anurie und Dialysepatienten. – Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. – Therapieresistente Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hyperkalzämie und symptomatische Hyperurikämie – Schwere Hypotonie – Schock (einschließlich kardiogener Schock) – Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose) – Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliziumdioxid, Magnesiumstearat. **Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg/160 mg/12,5 mg:** Hypromellose (Typ 2910), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum. **Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 10 mg/160 mg/12,5 mg:** Hypromellose (Typ 2910), Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172). **Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 5 mg/160 mg/25 mg:** Hypromellose (Typ 2910), Macrogol 4000, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 10 mg/160 mg/25 mg:** Hypromellose (Typ 2910), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Amlodipin/Valsartan/HCT Sandoz 10 mg/320 mg/25 mg:** Hypromellose (Typ 2910), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Mai 2019. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.****

Impressum

Herausgeber/Chief Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie mit Ambulanz
Wiener Gesundheitsverbund – Klinik Ottakring
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
E-Mail: kurt.huber@gesundheitsverbund.at

Co-Herausgeber/Co-Editor:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer
Innere Medizin 1 mit Kardiologie, interner Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation
A.ö. Krankenhaus St. Josef Braunau GmbH
A-5280 Braunau, Ringstraße 60
E-Mail: johann.auer@khbr.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 Gröbmring,
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 Fernsehendungen, in Magazinettenverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

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

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

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

Ozempic® in der Gelben Box mit 1. August!

Mit 1. August 2021 ist Ozempic® (Semaglutid) aus der Gelben Box (RE1) des Erstattungskodex verschreibbar.

Ozempic® wird einmal wöchentlich subkutan angewendet. Es ist der metabolisch potenteste der in Österreich zur Zeit verfügbaren GLP-1-Rezeptoragonisten* [1–3].



willigung vorgesehen. Mit der in Abbildung 1 beschriebenen Anwendung sind eine gute Steuerbarkeit der Behandlung und eine gute Verträglichkeit der Therapie gegeben und der Ressourcenverbrauch für die Pens wird gering gehalten [1]. Bei der Dosierung von 0,25 mg handelt es sich um keine Erhaltungsdosis [1].

Ozempic® ist zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ II bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität zugelassen. Die Fachinformation finden Sie untenstehend.

Ozempic® ist in allen Dosierungen (0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg) verfügbar und erstattet. Für die Erhaltungsdosis von 0,5 mg oder 1 mg ist eine L6-Langzeitbe-

Die bestimmte Verwendung in der Erstattung entspricht im Wesentlichen jener der bereits gelisteten GLP-1-Rezeptoragonisten. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Erstattung von Ozempic® erfreulicherweise bis zu einer eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² möglich ist.

GLP-1-Rezeptoragonisten haben aufgrund der hohen antidiabetischen Wirksamkeit bei geringem Hypoglykämierisiko, der günstigen Gewichtsbeeinflussung und der Reduktion kardio- und zerebrovaskulärer Komplikationen eine zentrale Stellung in aktuellen Diabetes-Leitlinien [5, 6].

Im klinischen Studienprogramm zu Semaglutid s.c. (SUSTAIN, bestehend aus 13 abgeschlossenen Phase-3-Studien) war Ozempic®, sowohl auf die HbA_{1c}-Senkung als auch auf die erzielte Gewichtsreduktion bezogen, den Vergleichstherapien (DPP-4-Hemmer, SGLT2-Hemmer, andere GLP-1-RA, Basalinsulin) und Placebo überlegen [1–4].

Literatur:

1. Ozempic® Fachinformation, Stand: März 2021.
2. Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: Review and place in therapy for adults with type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2019; 43: 136–45.
3. Capehorn MS, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab* 2020; 46: 100–9.
4. Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 834–44.
5. Buse JB, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63: 221–8.
6. ÖDG Leitlinien. Leitlinien – Updates 2021. https://www.oedg.at/oedg_leitlinien.html

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

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

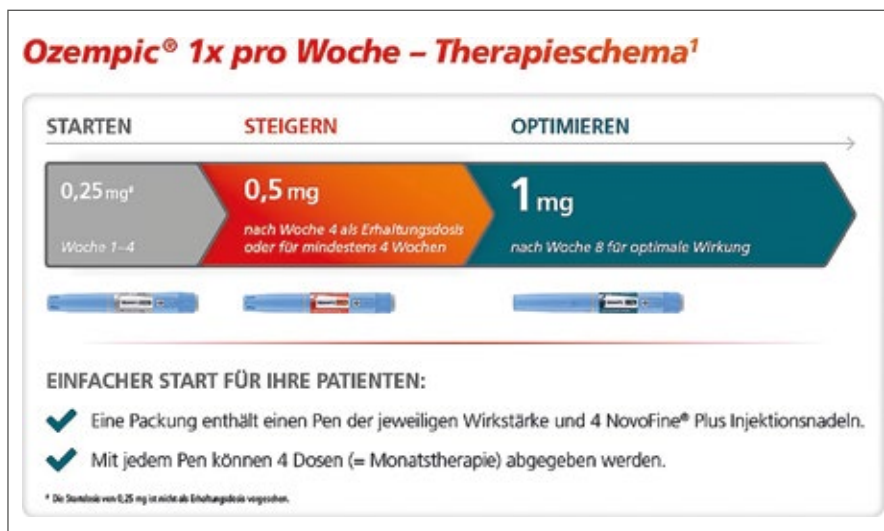


Abbildung 1: Ozempic® 1x pro Woche –Therapieschema

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text, zum Text auf Seite 336 und zum Inserat auf Seite 337

Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Ozempic® 1 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. **Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung in einem Fertigpen:** Ein Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,25 mg Semaglutid in 0,19 ml Lösung. **Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen:** Ein Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,5 mg Semaglutid in 0,37 ml Lösung. **Ozempic® 1 mg Injektionslösung in einem Fertigpen:** Ein Fertigpen enthält 4 mg Semaglutid* in 3,0 ml Lösung. Jede Dosis enthält 1 mg Semaglutid in 0,74 ml Lösung. *Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1- (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae* Zellen. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Ozempic® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet: – als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist, *zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)- Rezeptoragonisten, ATC-Code: A10BJ06. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information** 03/2021 ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

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

Ozempic® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. © Novo Nordisk Austria. Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0 Fax: 01/408 32 04 kostenfreie Telefonnummer: 0800 008 009 www.novonordisk.at

Typ-2-Diabetes/Semaglutid s.c. (Ozempic®)

Bemerkenswerte kardiovaskuläre Outcomes

Seit August 2021 ist mit Semaglutid ein weiterer GLP-1-Rezeptoragonist mit kardiovaskulärem Benefit aus der Gelben Box des Erstattungskodex verschreibbar. Besondere Kennzeichen: Hohe metabolische Potenz, einmal wöchentliche Verabreichung, 3 Dosisstärken.

GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) haben aufgrund der hohen antidiabetischen Wirksamkeit bei geringem Hypoglykämierisiko, der günstigen Gewichtsbeeinflussung und der in Outcome-Studien dokumentierten Reduktion kardiovaskulärer (KV-) Komplikationen eine zentrale Stellung in aktuellen Diabetes-Leitlinien [1–3]. Der jüngste Vertreter der Substanzklasse, Semaglutid s.c. (Ozempic®), hat eine ähnliche Molekülstruktur wie das aus der LEADER-Studie [4] bekannte Liraglutid (Victoza®), muss wegen der deutlich längeren Halbwertszeit (ca. 7 Tage) aber nur einmal wöchentlich verabreicht werden [5].

In klinischen Studien mit insgesamt über 10.000 Personen mit Typ-2-Diabetes wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid s.c. in Mono- oder Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo, DPP-4-Hemmern, SGLT2-Hemmern, anderen GLP-1-RA sowie Insulin untersucht. Dabei erreichte

Semaglutid s.c. durchwegs signifikant stärkere Absenkungen von HbA_{1c} und Körpergewicht als die jeweiligen Vergleichstherapien [6–8].

Semaglutid reduziert MACE-Ereignisse um ein Viertel

In SUSTAIN-6, einer KV-Outcome-Studie (CVOT) bei Personen mit Typ-2-Diabetes und hohem KV-Risiko (83 % mit manifester KV oder renaler Vor Erkrankung), erreichte Semaglutid eine Reduktion schwerwiegender KV-Ereignisse (MACE) um 26 % im Vergleich zu einer „Standard of Care“-Behandlung; nicht-tödliche Schlaganfälle wurden um 39 %, die Notwendigkeit koronarer oder peripherer Revaskularisierungen um 35 % reduziert (Tab. 1) [9]. Diese Ergebnisse sind umso bemerkenswerter, als SUSTAIN-6 als Zulassungsstudie deutlich weniger Probanden einschloss (n = 3297) und das Follow-up mit median 2,1 Jahren kürzer war als in anderen CVOT mit GLP-1-RA [9].

Tabelle 1: Signifikante Beeinflussung kardiovaskulärer und renaler Endpunkte durch Semaglutid s.c. in SUSTAIN-6). Erstellt nach [9].

Outcome	Events/100 Personen* /Jahr Semaglutid s.c.	Placebo	Hazard-Ratio (95%-CI)	p-Wert
Primärer Endpunkt (3-Punkt-MACE)*	3,24	4,44	0,74 (0,58–0,95)	< 0,001 [#] 0,020 [†]
Erweiterter primärer Endpunkt**	6,17	8,36	0,74 (0,62–0,89)	0,002
Nicht-fataler Schlaganfall	0,80	1,31	0,61 (0,38–0,99)	0,040
Revaskularisierung	2,50	3,85	0,65 (0,50–0,86)	0,003
Nephropathie (neue/Progression)	1,86	3,06	0,64 (0,46–0,88)	0,005

*nicht-fataler Herzinfarkt, nicht-fataler Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod; **zusätzlich: Revaskularisierung (koronar, peripher), Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris oder Herzinsuffizienz; [#]Non-Inferiorität; [†]Superiorität.

Individuell angepasste Titration mit 3 Dosisstärken

Laut Fachinformation wird die Therapie mit 0,25 mg Semaglutid s.c. begonnen und nach 4 Wochen auf 0,5 mg gesteigert; zur besseren Diabeteskontrolle kann die Dosis nach 4 weiteren Wochen auf maximal 1,0 mg/ Woche erhöht werden [5]. Ozempic® wird zur besseren Steuerbarkeit der Therapie in Fixdosis-Pens in den Stärken 0,25 mg, 0,5 mg und 1,0 mg ausgeliefert; jeder Pen enthält 4 Injektionen, Injektionsnadeln sind beigelegt.

Alle Dosisstärken sind seit August 2021 aus der Gelben Box (RE1) des Erstattungskodex verschreibbar. Es gelten die von anderen GLP-1-RA bekannten Regeln, mit einer Ausnahme: Im Gegensatz zu anderen GLP-1-RA ist Ozempic® bei eGFR-Werten von ≥ 15 ml/min/1,73 m² erstattungsfähig.

Literatur:

1. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41: 255–23.
2. Buse JB, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2020; 63: 221–8.
3. Österreichische Diabetes Gesellschaft 2021. Leitlinien – Updates 2021. www.oedg.at/oedg_leitlinien.html (zuletzt gesehen: 03.09.2021).
4. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311–22.
5. Ozempic® Fachinformation, Stand: April 2021.
6. Goldenberg RM, Steen O. Semaglutide: Review and place in therapy for adults with Type 2 Diabetes. Can J Diabetes 2019; 43: 136–45.
7. Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 834–44.
8. Pratley RE, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 275–86.
9. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 1834–44.

Autor: Dr. Albert Brugger

Fachkurzinformation siehe Seite 335

Weitere Informationen:

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

1x pro Woche

Ozempic®: DREIFACH ÜBERLEGEN



ÜBERLEGENE
Reduktion von HbA_{1c}^{1#}



ÜBERLEGENE
Reduktion von Gewicht^{1#}



STEUERBAR^{*2-4}

basierend auf
KARDIOVASKULÄREM SCHUTZ⁵

Referenzen:

^{*} vs. Dulaglutid

[#] vs. Vergleichssubstanzen (Dulaglutid, Canagliflozin, Sitagliptin, Insulin Glargin, Exenatid ER, Liraglutid) und Placebo im klinischen Entwicklungsprogramm (SUSTAIN 1–5 und 7–10)

1. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6:275–286 2. Ozempic® Fachinformation, aktueller Stand 3. Trulicity® Fachinformation, abgerufen 05/2021 4. Erstattungskodex der Österreichischen Sozialversicherung (EKO), abgerufen 05/2021, nur die höchste Dosierung von Dulaglutid (1,5mg) ist erstattet 5. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834–1844 **Einzelheiten zur Studie:** SUSTAIN 6 war eine 104-wöchige, multizentrische, internationale, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie, die bei 3.297 Menschen mit Typ 2 Diabetes und einem hohen kardiovaskulären Risiko die Auswirkung von Semaglutid im Vergleich zu Placebo, beides als Ergänzung zu einer Standardtherapie (bestehend aus Lebensstiländerung, blutzuckersenkend und kardiovaskulär wirkenden Substanzen), auf den primären kombinierten Endpunkt (erstes Auftreten von kardiovaskulärem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall) untersuchte. Im primären kombinierten Endpunkt zeigte sich eine Reduktion um 26 %. Die Studie war als Nichtunterlegenheitsstudie, nicht als Überlegenheitsstudie gewertet, somit war die Überlegenheitsprüfung nicht präspezifiziert.

Ozempic® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 06/2021 © Novo Nordisk Austria.

Fachkurzinformation siehe Seite 335



Novo Nordisk Pharma GmbH DC Tower Donau-City-Straße 7 1220 Wien Tel.: 01/405 15 01-0
Fax: 01/408 32 04 kostenfreie Telefonnummer: 0800 008 009 www.novonordisk.at

1x pro Woche
OZEMPIC®
Semaglutid Injektion

NEU: RosuASS® von Genericon

Besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist eine verminderte Therapietreue häufig zu beobachten [1]. Etwa 1/3 der Patienten mit Myokardinfarkt nehmen nach einem Median von 2 Jahren ihre Medikation zur Sekundärprävention nicht mehr adhärent ein [2].

Häufige Gründe dafür sind ein komplexes Therapieschema, eine hohe Tablettenlast, aber auch höhere Medikationskosten [1, 3].

NEU: RosuASS®, die **Kombination aus Rosuvastatin und Acetylsalicylsäure**, wird angewendet als Substitutionstherapie für die **sekundäre Prävention kardiovaskulärer Ereignisse** bei erwachsenen Patienten, die ausreichend kontrolliert sind durch die Einzelkomponenten, die gleichzeitig in gleichen therapeutischen Dosen verabreicht werden [4].

Mit 01.08.2021 ist RosuASS® frei aus der **Grünen Box** in 3 Dosisstärken, zu je 30 Stück, verordenbar:



- RosuASS® 5 mg/100 mg Hartkapseln
- RosuASS® 10 mg/100 mg Hartkapseln
- RosuASS® 20 mg/100 mg Hartkapseln

Die empfohlene Dosierung von RosuASS® ist eine Hartkapsel pro Tag. Die Einnahme kann zu jeder Tageszeit, zusammen mit Nahrung, erfolgen [4].

RosuASS® vom heimischen Anbieter Genericon ermöglicht durch das **moderne Single-Pill-Konzept** eine einfache tägliche Einnahme. Die „2 in 1“-Kombination reduziert die Tablettenlast und verbessert die **Therapietreue**.

Zusätzlich sparen Ihre Patienten bares Geld: Die monatlichen Medikationskosten für RosuASS® liegen sogar unter der

Rezeptgebühr. Das bedeutet gleichzeitig, dass auch Sie Ihr Verordnungsbudget entlasten.

Nutzen auch Sie die Vorteile des Single-Pill-Konzepts für mehr Therapietreue und verordnen Sie RosuASS® von **Genericon – Ihrem starken Partner in der Kombinationstherapie!**

Literatur:

1. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence. Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028–35.
2. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: metaanalysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125: 882–7.
3. Castellano JM, Copeland-Halperin R, Fuster V. Aiming at strategies for a complex problem of medical nonadherence. *Global Heart* 2013; 8: 263–71.
4. Für weitere Informationen siehe Austria Codex Fachinformation, Stand 02/2021.

Fachkurzinformation untenstehend.

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Ges.m.b.H.

E-Mail: genericon@genericon.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text und zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

RosuASS® 5 mg/100 mg Hartkapseln. RosuASS® 10 mg/100 mg Hartkapseln. RosuASS® 20 mg/100 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: RosuASS® 5 mg/100 mg: Jede Hartkapsel enthält 5 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 100 mg Acetylsalicylsäure. RosuASS® 10 mg/100 mg: Jede Hartkapsel enthält 10 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 100 mg Acetylsalicylsäure. RosuASS® 20 mg/100 mg: Jede Hartkapsel enthält 20 mg Rosuvastatin (als Rosuvastatincalcium) und 100 mg Acetylsalicylsäure. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede RosuASS® 5 mg/100 mg Hartkapsel enthält 25,92 mg Lactose-Monohydrat, siehe Abschnitt 4.4. Jede RosuASS® 10 mg/100 mg Hartkapsel enthält 51,84 mg Lactose-Monohydrat, siehe Abschnitt 4.4. Jede RosuASS® 20 mg/100 mg Hartkapsel enthält 103,68 mg Lactose-Monohydrat, siehe Abschnitt 4.4. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Filmtablette mit Rosuvastatin: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat; mikrokristalline Cellulose; Magnesiumoxid, schwer; Crospovidon (Typ A); Siliciumdioxid, kolloidal wasserfrei; Magnesiumstearat. Filmüberzug: Polyvinylalkohol; Titandioxid (E 171); Talk; gelbes Eisenoxid (E 172); Lecithin (Soja); Rotes Eisenoxid (E 172); Xanthan-Gummi; schwarzes Eisenoxid (E 172). **Tablette mit Acetylsalicylsäure:** mikrokristalline Cellulose; Maisstärke; Siliciumdioxid, kolloidal wasserfrei; Stearinsäure. Kapselhülle: Gelatine; Titandioxid (E 171); Indigotin (E 132); gelbes Eisenoxid (E 172). **Schwarze Tinte:** Schellack; Propylenglykol; starke Ammonium-Lösung; schwarzes Eisenoxid (E 172); Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** RosuASS® wird angewendet als Substitutionstherapie für die sekundäre Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, die ausreichend kontrolliert sind durch die Einzelkomponenten, die gleichzeitig in gleichen therapeutischen Dosen verabreicht werden. **Gegenanzeigen:** Verbunden mit der Rosuvastatin-Komponente: Aktive Lebererkrankung einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN). Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Myopathie. Gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin. Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Überempfindlichkeit gegen Rosuvastatin. **Verbunden mit der Acetylsalicylsäure-Komponente:** Überempfindlichkeit gegen Acetylsalicylsäure. Überempfindlichkeit gegen nicht-steroidale, antiinflammatorisch wirksame Arzneimittel (NSARs); Patienten mit Asthma, Rhinitis und Polypen in der Nase; Patienten mit vorbestehender Mastozytose, bei denen die Anwendung von Acetylsalicylsäure schwere Hypersensitivitätsreaktionen (einschließlich Kreislaufschock mit plötzlicher Rötung, Hypotonie, Tachykardie und Erbrechen) auslösen kann. Aktives oder in der Vorgeschichte wiederkehrendes Magengeschwür und/oder Magen-/Darmblutungen oder andere Formen von Blutungen wie z.B. zerebrovaskuläre Blutungen. Hämorrhagische Diathese, Blutgerinnungsstörungen wie z.B. Hämophilie und Thrombozytopenie. Schwere Leber- oder Niereninsuffizienz. Schwere dekompensierte Herzinsuffizienz. Methotrexat angewendet in Dosen > 15 mg/Woche (siehe Abschnitt 4.5). Acetylsalicylsäure-Dosen > 150 mg/Tag während des dritten Trimesters der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6). **Verbunden mit RosuASS®:** Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. RosuASS® enthält Sojaöl. RosuASS® darf nicht eingenommen/angewendet werden, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Erdnuss oder Soja sind. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, andere Kombinationen; ATC-Code: C10BX05. **RosuASS® 5 mg/100 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. RosuASS® 10 mg/100 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. RosuASS® 20 mg/100 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** +pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

2021_09_RosuASS®_LJfK_01_01



Vivid™ - Ultra Edition

POWERED BY AI - ELEVATED BY YOU

ULTRA SCHNELL. ULTRA PRÄZISE. ULTRA EFFIZIENT.

Dank des systemübergreifenden Einsatzes modernster KI reduzieren die **Ultraschallgeräte** der **Vivid Ultra Edition** manuelle Arbeitsschritte und verbessern so die Effizienz Ihrer täglichen Arbeitsabläufe – von Routine-Untersuchungen bis High-End-Diagnostik.

Die Ultra Edition erstreckt sich über das gesamte Vivid-Produktportfolio und bietet:

WENIGER KLICKS

 **-80%**

ZEITERSPARNIS

 **BIS ZU 93%**

PRÄZISION

 **98%**

REPRODUZIERBARKEIT

100%

ONLINE-SYSTEM-DEMONSTRATION

VEREINBAREN



WWW.GE-ULTRASCHALL.COM/ULTRA-EDITION

vivid.ultraschall@ge.com

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 Patientengruppen 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 ($p < 0,01$) 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: 02.2021
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 351

Weitere Informationen:

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

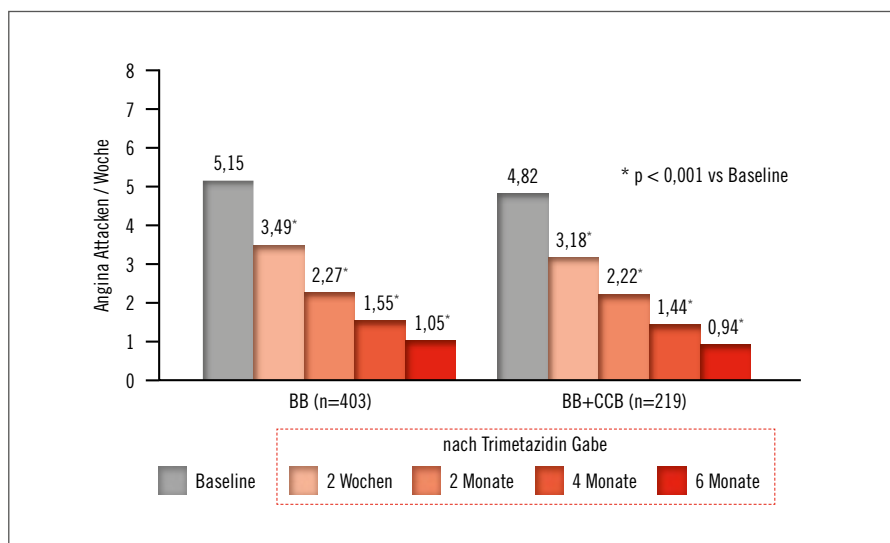


Abbildung 2: Effiziente Reduktion der Angina-Attacken durch Trimetazidin in Kombination mit BB (Betablocker) bzw. BB + CCB (Kalziumkanalblocker). Mod. nach [8].

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

Kontrollierter Bluthochdruck: eine Maßnahme zur Reduktion des Demenzrisikos im Alter [1]

Hypertonie ist ein Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Defizite/Demenz im Alter [1]. Die WHO empfiehlt die Kontrolle des Blutdrucks als bedeutende Maßnahme zur Reduktion des Demenzrisikos im Alter [2].

Die aktuellen ESC/ESH-Leitlinien für Management der arteriellen Hypertonie empfehlen bereits seit 2018 die Einleitung der Behandlung mit einer Kombination von zwei Medikamenten als Einzeltablette. Ein großer Vorteil: Weniger täglich einzunehmende Tabletten, damit eine verbesserte Adhärenz und in Folge eine bessere Blutdruckkontrolle [1].

Amlodipin/Valsartan Sandoz steht Ihren Patienten als eine Zweifachkombination



in drei Dosierungen (5 mg/80 mg; 5 mg/160 mg; 10 mg/160 mg) zur Verfügung [3].

Behandeln Sie Ihre hypertensiven Patienten mit einer Zweifachkombination

als Einzeltablette, um den Blutdruck der Patienten zu kontrollieren und damit das Risiko von hypertoniebedingtem kognitiven Rückgang und Demenz langfristig zu verringern.

Literatur:

1. Williams B et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–104.
2. World Health Organization, 2017. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf?sequence=1> (zuletzt gesehen: 2.4.2021)
3. Fachinformation Amlodipin/Valsartan Sandoz

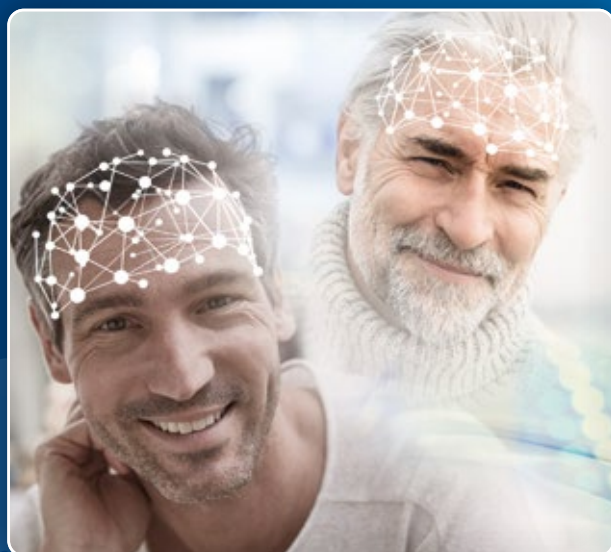
Fachkurzinformation siehe Seite 334.

Weitere Informationen:

Sandoz GmbH
Jakob Lind Straße 5, Top 3.05
A-1020 Wien
www.wissenwirkt.sandoz.at

Stand der Information: März 2021;
AT2103154662

Kontrollierter Bluthochdruck: eine Maßnahme zur Reduktion des Demenzrisikos im Alter¹



Optimal kombiniert für eine effektive Blutdrucksenkung über 24 Stunden



Wir versorgen

Österreich

Durchbruch bei Herzinsuffizienz-Therapie: Empagliflozin verbessert klinisch relevante Endpunkte unabhängig von der Ejektionsfraktion

- Empagliflozin zeigte eine 21% relative Risikoreduktion des kombinierten primären Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) [1].
- Der positive Effekt im primären Endpunkt war unabhängig von der Ejektionsfraktion, der Nierenfunktion oder dem Diabetesstatus [1].
- Empagliflozin verringerte zudem auch das relative Risiko für erste und wiederholte Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz um 27 % und verlangsamte signifikant die Abnahme der Nierenfunktion [1].
- Die Ergebnisse der Phase-III-Studie EMPEROR-Preserved wurden am 27. August 2021 auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [2] vorgestellt und im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht [1].

Empagliflozin reduzierte bei Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) im Vergleich zu Placebo das relative Risiko für den kombinierten primären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz um 21 % [1]. Dies zeigten die vollständigen Ergebnisse der Phase-III-Studie EMPEROR-Preserved, die auf dem diesjährigen Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) [2] vorgestellt und im *New England Journal of Medicine* veröffentlicht wurden [1]. Der positive Nutzen von Empagliflozin war dabei unabhängig von der Ejektionsfraktion, dem Diabetesstatus und der Nierenfunktion [1]. Damit ist Empagliflozin die erste klinisch geprüfte Therapie, die die Ergebnisse für das gesamte Spektrum von Herzinsuffizienz-Patienten signifikant verbessern konnte [1].

Sekundäre Endpunktanalysen von EMPEROR-Preserved zeigten, dass Empagliflozin auch das relative Risiko für erste und wiederholte Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz um 27 % verringerte und den Rückgang der Nierenfunktion signifikant verlangsamte [1].

„Bisher ist die Realität für Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, dass wir keine evidenzbasierten Behandlungen anbieten können, die einen signifikanten Einfluss auf die Erkrankung haben“, sagt **Prof. Stefan Anker**, Studienkoordinator der EMPEROR-Preserved Studie und Herz-

insuffizienz-Kardiologe von der Charité, Berlin. *„Die Daten machen Millionen von Menschen mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion Hoffnung. Der primäre Endpunkt wurde in allen Subgruppen ähnlich verbessert – bei Männern und Frauen, mit und ohne Diabetes sowie unabhängig von der Ejektionsfraktion und den Nierenfunktionswerten. Dies unterstreicht die breite Wirksamkeit von Empagliflozin und seine potenzielle Bedeutung für Patienten mit Herzinsuffizienz.“*

Weltweit leiden mehr als 60 Millionen Menschen an Herzinsuffizienz, etwa die Hälfte von ihnen an HFpEF, die auch als diastolische Herzinsuffizienz bezeichnet wird [3, 4]. HFpEF gilt aufgrund ihrer Prävalenz, schlechten Prognosen und dem Fehlen klinisch geprüfter Therapien in der kardiovaskulären Medizin als Erkrankung mit hohem medizinischem Bedarf [5, 6].

„EMPEROR-Preserved läutet eine neue Ära in der kardiovaskulären Medizin ein. Es liegen nun erstmals Daten vor, wonach Patienten mit Herzinsuffizienz unabhängig von ihrer linksventrikulären Auswurf-fraction von einer medikamentösen Therapie signifikant profitieren. Der Benefit von Empagliflozin gegenüber Placebo zeigt sich nicht nur in Prognose, sondern auch in Lebensqualität und Symptomatik“, ergänzt **Assoz.-Prof.ⁱⁿ Priv. Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Diana Bonderman**, Leiterin der 5. Med. Abteilung mit Kardiologie an der Klinik Favoriten, Wien. *„Die Studiendaten sind überzeugend: Empagliflozin wirkt rasch und die positiven Effekte sind auch in der schwierig zu therapierenden Subgruppe*

mit höherer linksventrikulärer Auswurf-fraction (50–60 %) nachweisbar.“

An der EMPEROR-Preserved-Studie nahmen 5988 Personen mit Herzinsuffizienz und bis zu einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 20 ml/min/1,73 m² teil [1]. Davon hatten 4005 Personen eine linksventrikuläre Auswurf-fraction (LVEF) von 50 % oder höher und 1983 Personen eine LVEF > 40 bis < 50 % [1]. Die Studienteilnehmer erhielten, zusätzlich zu ihrer bestehenden Medikation, randomisiert einmal täglich Empagliflozin 10 mg (n = 2997) oder Placebo (n = 2991) [7]*. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil stimmte mit dem aus früheren Studien überein und bestätigte das gute Profil von Empagliflozin [1].

„Herzinsuffizienz ist eine komplexe und schwerwiegende Erkrankung und eine der Hauptursachen für Hospitalisierungen“, sagt Dr. Philipp Leuschner, Medical Director Österreich, Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG. „Das Sterberisiko von Menschen mit Herzinsuffizienz steigt mit jeder Krankenhausaufnahme und mit dem Rückgang der Nierenfunktion. Die wegweisende EMPEROR-Preserved-Studie zeigt den signifikanten Nutzen von Empagliflozin, was für Mediziner und Patienten gleichermaßen aufregende und erfreuliche Neuigkeiten sind.“

Die Ergebnisse der EMPEROR-Preserved-Studie waren vergleichbar mit denen der EMPEROR-Reduced-Studie*, in der Empagliflozin das relative Risiko für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) im Vergleich zu Placebo signifikant um 25 % senkte [8]. Zusammen belegen diese Studien den Nutzen von Empagliflozin für Patienten aus dem gesamten Spektrum der Herzinsuffizienz.

Empagliflozin ist derzeit weltweit für die Behandlung von Erwachsenen mit unzureichend eingestelltem Typ-2-Dia-

*Alle Patienten wurden mit einer angemessenen Herzinsuffizienz-Therapie behandelt, dazu gehörten Diuretika, Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems und Natriuretika, Beta-Blocker, Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten und, wenn indiziert, kardiologische Devices.

betes sowie in der EU und den USA zusätzlich zur Behandlung von HFrEF zugelassen [9, 10]. Boehringer Ingelheim strebt noch in diesem Jahr Zulassungsanträge im Bereich HFpEF an. Aktuell laufen klinische Studien zum Effekt von Empagliflozin auf die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz und die Sterblichkeit bei Post-Myokardinfarkt-Patienten mit hohem Risiko für Herzinsuffizienz [11]. Empagliflozin wird derzeit zudem bei chronischer Nierenerkrankung untersucht [12].

Literatur:

1. Anker S, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021; Online ahead of print.
2. Anker S. EMPEROR-Preserved: effect of empagliflozin on cardiovascular death and heart failure hospitalisations

in patients with heart failure with a preserved ejection fraction, with and without diabetes. Vorgestellt am 27 August 2021 beim European Society of Cardiology (ESC) Congress 2021 – The Digital Experience.

3. Andersen MJ, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. *Curr Cardiol Rep* 2014;16: 501.

4. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1789–858.

5. Butler J, Fonarow G, Zile M, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: Current State and Future Directions. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 97–112.

6. Shah SJ, Borlaug B, Kitzman D, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2020; 141:1001–26.

7. Boehringer Ingelheim. Data on file.

8. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiac and renal outcomes with empagliflozin in heart failure with a reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–24.

9. Fachinformation Jardiance®. Stand: Juni 2021.

10. Boehringer Ingelheim. Press release. US FDA approves Jardiance® (empagliflozin) to treat adults living with heart

failure with reduced ejection fraction. Abrufbar unter: <https://www.boehringer-ingelheim.us/press-release/us-fda-approves-jardiance-empagliflozin-treat-adults-living-heart-failure-reduced>. Letzter Aufruf: August 2021.

11. ClinicalTrials.gov. EMPACT-MI: A Study to test whether empagliflozin can lower the risk of heart failure and death in people who had a heart attack (Myocardial Infarction). Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509674>. Letzter Aufruf: August 2021.

12. ClinicalTrials.gov. EMPA-KIDNEY (The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin). Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03594110>. Letzter Aufruf: August 2021.

Weitere Informationen:

Boehringer Ingelheim

RCV GmbH & Co KG

Unternehmenskommunikation

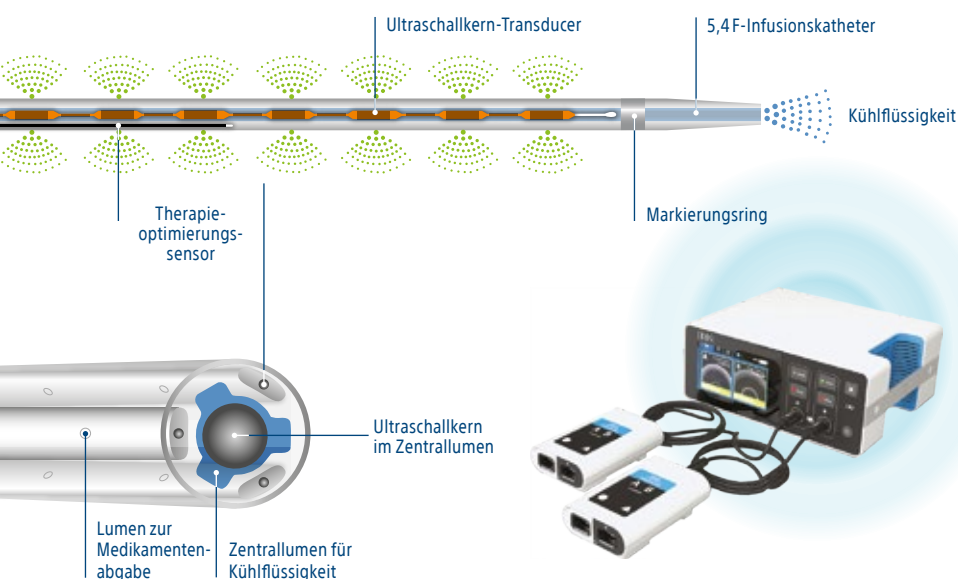
Matthias Sturm

A-1121 Wien, Dr. Boehringer-Gasse 5–11

E-Mail:

oeffentlichkeitsarbeit@boehringer-ingelheim.at

Die schnelle, sichere Lösung bei Lungenembolie



Boston Scientific
Advancing science for life™

2014 | ULTIMA

Bestätigt, dass EKOS der alleinigen Anwendung von Antikoagulation bezüglich der Reduktion des RV/LV-Verhältnisses überlegen ist, ohne dabei das Blutungsrisiko zu erhöhen; n=59; Prospektiv; RCT: Stufe 1.

2015 | SEATTLE

Bestätigt, dass EKOS eine Verbesserung der RV-Funktion, der pulmonalen Hypertension und der Thrombus-Belastung zur Folge hatte, ohne das Blutungsrisiko zu erhöhen; n=150; Prospektiv.

2018 | OPTALYSE

Bereitstellung niedrigerer Dosen und Infusionszeiten für die Behandlung von akuter LE ohne Erhöhung des Blutungsrisikos; n=101; Prospektiv, langfristig & QOL.

2019 | KNOCKOUT

Patientenregister um die Protokolle der Ultraschall-akzelerierten Thrombolysen (UAT) zu verstehen und Auswirkungen auf die lytische Therapie aufzuzeigen; n=1500; Retrospektiv & Prospektiv.

2020 | OPTALYSE – follow up nach 1 Jahr

tPA-Therapien mit niedrigerer Dosis führten zu einer anhaltenden Wiederherstellung des RV/LV-Verhältnisses und zu Verbesserungen des Funktionsstatus und des QOL.

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

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

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

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

oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

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

Zeitschriften:

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

Bücher:

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

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

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen

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

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

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

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

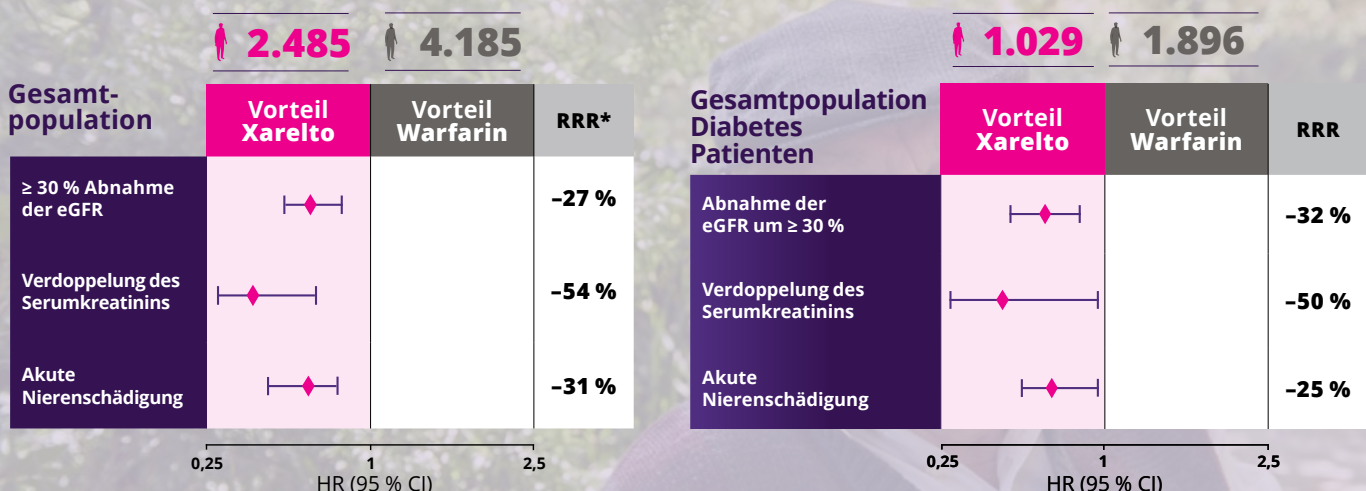
Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10
www.kup.at/kardiologie

1357 WEITERE MOMENTE MIT OPA

...weil Sie ihn vor einem Schlaganfall schützen können.

Mit Xarelto® schützen Sie Ihre Patienten nicht nur vor Schlaganfällen und kardiovaskulärem Tod,^{1,2} sondern bieten ihnen auch den zusätzlichen Vorteil einer weniger ausgeprägten Abnahme der Nierenfunktion gegenüber Warfarin.³ Damit sie sich darauf konzentrieren können, was wirklich zählt!

Unabhängige, retrospektive Kohortenanalyse⁵



Weniger stark ausgeprägte Abnahme der Nierenfunktion gegenüber Warfarin – insbesondere bei Diabetikern.⁵

Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei Erwachsenen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (nvVHF) und mindestens einem Risikofaktor wie kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, vorherigem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese.⁴

Die RRR wurde von Bayer als 1-HR berechnet. Nach inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung der Therapien.

nvVHF = nicht-valvuläres Vorhofflimmern; VKA = Vitamin-K-Antagonist; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; RRR = Relative Risikoreduktion; HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall

Referenzen:

1. Patel MR, et al. N Engl J Med. 2011; 365: 883–891. 2. Bansilal S, et al. Am Heart J. 2015; 170: 675–682. e8. 3. Yao X, et al. J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 2621–2632. 4. Xarelto® (Rivaroxaban). 5. Yao X, et al. J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 2621–2632.

Aktuelle Fachinformation siehe Seite 353

Effektiver Schutz vor dem Plötzlichen Herztod: Praktischer Einsatz der LifeVest® in Österreich

Seit Pandemiebeginn wurde in Österreich ein signifikanter Anstieg von verschleppten Herzinfarkten verzeichnet [1]. Dadurch steigt auch die Bedrohung durch Herzinsuffizienz, die infolge verschiedener Pathologien wie akuter Myokardinfarkt, koronarer Herzkrankheit und Myokarditis auftritt. Um das Bewusstsein für die Gefahren von Herzinsuffizienz weiter zu erhöhen, unterstützte die ZOLL Medical Österreich GmbH im Rahmen des Heart Failure Awareness Day die Veranstaltung „Wandern mit Herzschwäche“ der Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz der Österreichischen Gesellschaft für Kardiologie (ÖKG) und des Österreichischen Herzverbands.

Diese Veranstaltung generierte viel Aufmerksamkeit für dieses aktuelle und wichtige Thema und zeigte auf, dass auch bei Herzschwäche ein aktives Leben trotz gesundheitlicher Einschränkungen weitergehen kann. Die LifeVest® Defibrillatorweste schützt dabei in der frühen Phase nach einem akuten kardialen Ereignis effektiv vor dem Plötzlichen Herztod (Sudden Cardiac Death, SCD) und gibt dem Arzt Zeit, die medizinische Therapie zu optimieren.

Die LifeVest® Defibrillatorweste (Wearable Cardioverter Defibrillator, WCD) wird Patienten mit Risiko für den Plötzlichen Herztod verschrieben. Dies schließt Patienten mit niedriger linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($LVEF \leq 35\%$) nach zuvor erlittenem Herzinfarkt oder neu diagnostizierter Herzinsuffizienz ein. Mehr als 60 % der kardiovaskulären Todesfälle außerhalb des Krankenhauses sind auf den Plötzlichen Herztod zurückzuführen [2]. Das individuelle Risiko ist häufig schwer abschätzbar. Die LifeVest® überwacht das Herz des Patienten kontinuierlich ab der ersten Minute. Wird ein lebensgefährlicher Herzrhythmus erkannt, gibt das Gerät einen elektrischen Behandlungsschock ab, um den normalen Herzrhythmus wiederherzustellen. Die umfangreiche Evidenz mit Daten von mehr als 20.000 Patienten aus retrospektiven und prospektiven Registern sowie einer großen randomisierten kontrollierten Studie belegt die klinische Effektivität der LifeVest® in der Termini-



nierung ventrikulärer Tachyarrhythmien [3–8]. Wird sie getragen, führt das zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität um 75 % ($p < 0,001$) und des arrhythmischen Todes um 62 % ($p = 0,02$) [8].

Für den Patienten Thomas Holzer ist die Weste fester Bestandteil des Alltags. Der 29-jährige Steirer mit Diagnose akute Myokarditis und anhaltenden ventrikulären Tachykardien nahm mit seiner LifeVest® am Wandertag teil. Gemäß Empfehlung der ESC (IIa bei Myokarditis), unterstützt durch die Task Force WCD der ÖKG, ist die Defibrillatorweste für 3 Monate verordnet. Holzer ist überzeugt: „Die LifeVest® ist ein echter Gamechanger. Sie ermöglicht mir, aktiv zu bleiben und wandern zu gehen.“ Patienten können mit Hilfe der LifeVest® ihr alltägliches Leben wie gewohnt weiterführen und haben dabei die Gewissheit, vor dem SCD geschützt zu sein.

Herzleistung als primärer Risikoparameter

Anlässlich der diesjährigen ÖKG-Jahrestagung veranstaltete ZOLL ein wissenschaftliches Onlinesymposium „Schutz vor dem plötzlichen Herztod – quo vadis?“ Die Expertin **Assoc. Prof. PD Dr. Diana Bonderman**, Klinik Favoriten, Wien,

beantwortete in ihrem Vortrag, welche Patienten Schutz durch den Wearable Cardioverter-Defibrillator benötigen: „Wir sollten uns immer vor Augen führen, dass das Risiko für schwerwiegende Herzrhythmusstörungen in der ersten Zeit nach einem kardialen Ereignis, besonders in den ersten 90 Tagen, deutlich erhöht ist“, so Bonderman, „und die LVEF ist weiterhin der aussagekräftigste Parameter zur Risikostratifizierung.“

Einer von 20 Herzinfarktpatienten mit einer $LVEF < 35\%$ verstirbt in den ersten 90 Tagen trotz optimaler medikamentöser Therapie und in 50 % der Fälle ist die Ursache ein SCD [3]. „Als Ergänzung zur LVEF werden weitere Risikoprädiktoren untersucht, vor allem die Herzfrequenz ist interessant. Hier kann die LifeVest® mit ihrer Monitoringfunktion eine wichtige Funktion als Langzeit-EKG-Tool übernehmen“, erläuterte Bonderman. **Assoc. Prof. PD Dr. Daniel Scherr**, Medizinische Universität Graz, teilt diese Einschätzung: „Die Weste kann mehr als nur schocken: EKG-Überwachung und Arrhythmiedetektion, Compliance-Monitoring, Herzinsuffizienzmonitoring. Durch die Analyse von akustischen Biomarkern, Aktivitätsmonitoring wie Schrittzählung und Körperpositionsmessung und die Möglichkeit eines täglichen Health-Surveys sind die Einsatzmöglichkeiten vielfältig – nutzen wir dieses Potenzial.“

Exzellente Compliance in Österreich

In Österreich wurden mittlerweile weit über 1000 Patienten mit dem WCD versorgt. Die Daten des nationalen WCD-Registers zeigen eine tägliche Tragedauer im Median von 23 Stunden [9]. „Das sind wirklich gute Ergebnisse“, so Scherr.

Einen weiteren Grund für die gute Situation in Österreich sieht **Prim. PD Dr. Matthias Frick**, Landeskrankenhaus Feldkirch, in der Verordnungssituation: „Die Verordnung ist in Österreich einfach geregelt.“ In Österreich ist die Verordnung der Defibrillatorweste seit Jänner 2020 über ein sogenanntes „Dual-System“ erstattungsfähig, dabei werden die Kosten zu gleichen Teilen vom Dachverband der Sozialversicherungsträger und vom Landesgesundheitsfonds übernommen.

*Quelle: Satellitensymposium ZOLL CMS:

Schutz vor dem plötzlichen Herztod – quo vadis? 27. 05.2021, ÖKG-Jahrestagung 2021, Salzburg

Risiko für Plötzlichen Herztod reduzieren!



Schutz ab der ersten Minute – nicht invasiv und temporär

- 1 von 20 Patienten stirbt nach Myokardinfarkt ($EF \leq 35\%$) in den ersten 90 Tagen – SCD in 50% der Fälle¹
- Erfolgreiche VT-/VF-Terminierung bei 96% der Patienten in einer Metaanalyse²
- Hohe Patientenakzeptanz in großen Registerstudien – mehr als 22 Stunden Tragezeit pro Tag^{3,4}

Aktuelle Informationen, wissenschaftliche Inhalte, Kongress-Updates und mehr zum Thema „Sudden Cardiac Death“ bei Radcliffe Cardiology.



Von ZOLL gesponsert

¹ Olgin JE et al. N Engl J Med. 2018;379(13):1205–1215.

² Nguyen E et al. J Innov Cardiac Rhythm Manage 2018;9(5):3151–3162; Metaanalyse mit nahezu 20.000 Patienten.

³ Woessnig N et al. Circulation 2016;134:635–643; 23,1 Std Tragezeit pro Tag (Median) in deutscher Registerstudie mit 6.043 Patienten.

⁴ Kutryk V et al. Circulation 2015;132(17):1613–1619; 22,5 Std Tragezeit pro Tag (Median) in WEARIT-II mit 2.000 Patienten.

Informationen zu LifeVest® finden Sie auf lifevest.zoll.com

ZOLL® LifeVest®
Bewährter Schutz vor dem Plötzlichen Herztod

Literatur:

1. Corona: Erhöhte Zahl an verschleppten Herzinfarkten. <https://www.meduniwien.ac.at/web/ueber-uns/news/neews-im-februar-2021/corona-erhoehte-zahl-an-verschleppten-herzinfarkten/> (zuletzt gesehen: 03.09.2021)
2. Adabag AS, et al. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors. NRC 2010; 4: 216.
3. Olgin JE, et al. Wearable cardioverter-defibrillator after myocardial infarction. NEJM 2018; 379: 1205–15.
4. Benjamin EJ et al. Heart disease and stroke statistics – 2017 Update: A report from the American Heart Association. Circulation 2017; 135: e146–e603.
5. Halkin A, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1397–405.

6. Epstein AE, et al. Wearable cardioverter-defibrillator use in patients perceived to be at high risk early post-myocardial infarction. JACC 2013; 62: 2000–7.
7. Wälsnig N, et al. Experience with the wearable cardioverter-defibrillator in patients at high risk for sudden cardiac death. Circulation 2016; 134: 635–43.
8. Olgin JE, et al. Impact of wearable cardioverter-defibrillator compliance on outcomes in the VEST trial: As-treated and perprotocol analyses. J Cardiovasc Electrophysiol 2020; 31: 1009–18.

© 2021 ZOLL Medical Corporation.
ZOLL und LifeVest sind Warenzeichen
und/oder eingetragene Warenzeichen der
ZOLL Medical Corporation in den Ver-
einigten Staaten und anderen Ländern.

9. Odeneg T, Ebner C, Mortl D, et al. Indications for and outcome in patients with the wearable cardioverter-defibrillator in a nursebased training programme: results of the Austrian WCD Registry. Eur J Cardiovasc Nurs 2019; 18: 75–83.

Weitere Informationen:

ZOLL CMS GmbH
Cardiac Management Solutions
Robert Küller
Telefon: +49 (0)2236 8787-659
rkueller@zoll.com

Daiichi Sankyo eröffnet Akademie

Daiichi Sankyo launcht mit der DS-Akademie eine Weiterbildungs- und Informationsplattform rund um Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der inhaltliche Fokus liegt auf Antikoagulation bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern und/oder Dyslipidämie. Angeboten werden DFP-approbrierte E-Learnings, die Teilnahme an Veranstaltungen und Webinaren, Webcasts mit Expertenvideos sowie eine Mediathek mit Videoaufzeichnungen zu Vorträgen von aktuellen Studieninformationen. In weiterer

Folge ist eine Podcast-Reihe unter Einbeziehung österreichischer Experten geplant. In kurzen Folgen werden die wichtigsten Fragen rund um den kardiovaskulären Risikopatienten, aber auch zu Polypharmazie und Multimorbiditäten thematisiert. „Die Corona-Pandemie hat der Welt vor Augen geführt, dass die Arbeits- und Bildungswelt in Zukunft verstärkt in einer raumzeitlichen Ungebundenheit stattfinden wird. Wir freuen uns, mit der DS-Akademie unseren Beitrag in Österreich leisten und Fachkreisen

content on demand bieten zu können.“, so Günther Spandl, Head of Marketing Cardiovascular bei Daiichi Sankyo Austria.

Alle aktuellen Inhalte finden Sie unter www.ds-akademie.at

Weitere Informationen:

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Europlaza, Gebäude J
A-1120 Wien, Kranichberggasse 2
E-Mail: info@daiichi-sankyo.at
www.daiichi-sankyo.at

**TRANSTHYRETIN-AMYLOIDOSE
IST LEBENSBEDROHLICH¹**

VYND AQEL
KANN PATIENTEN HELFEN
LÄNGER ZU LEBEN
MIT WENIGER HOSPITALISIERUNGEN²

**Erste und einzige zugelassene
Behandlung von ATTR-CM^{*, 3, 4}**

^{*}ATTR-CM=transthyretin amyloid cardiomyopathy

REFERENZEN:

1. Witteles RM et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. JACC Heart Fail. 2019 Aug;7(8):709-716.
2. Maurer MS et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016.
3. Fachinformation Vyndaqel 61mg (Stand Oktober 2020)
4. EMA European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu> (Stand Februar 2020)



Fachkurzinformation siehe Seite 353

WWW.VERDACHTUND DIAGNOSE.AT – hier erfahren Sie mehr über ATTR-CM.



www.pfizer.at



www.pfizermed.at

Pfizer Corp. Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1, 1210 Wien
www.pfizermed.at

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATC-Code: B01AF02. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin; **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E172). **ANWENDUNGSGEBIET:** *Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:* Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. *Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:* Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 04/2021. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 284

Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Praluent® 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Alirocumab in 2 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, Polysorbit 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 Therapien 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 Therapieprinzipien 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 Abschnitt 5.1. der Fachinformation. **Gegenanzeigen:** 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:** Dezember 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.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 286

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. *Jardiance 25 mg Filmtabletten:* Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Natrium-Glucose-Cotransporter-2 (SGLT 2)- Hemmer, 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:** *Typ-2-Diabetes mellitus:* – 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. **Herzinsuffizienz:** Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **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:** Juni 2021

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)-hydroxid-oxid x H₂O (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

Arosuva 5 (10, 20, 40) mg Filmtabletten. Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5 (10, 20, 40) mg Rosuvastatin (als Rosuvastatin-Calcium) Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 16,6 (33,3, 66,5, 133,0) mg wasserfreie Laktose, Gelborange S (E110), Tartrazin (E102), Indigokarmin (E132). Bei 10, 20, 40 mg zusätzlich Allurarot AC (E129). **Hilfsstoffe:** Tablettenkern: Kalzium Citrat, Mikrokristalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose, Mannitol, wasserfreie Laktose, Crospovidone, Magnesium-Stearat. **Tablettenhülle:** Arosuva 5 mg: Polyvinylalkohol, Titanium Dioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132) Arosuva 10 mg, 20 mg und 40 mg: Polyvinylalkohol, Titanium Dioxid (E171), Macrogol 3350, Talk, Tartrazin (E102), Allurarot AC (E129), Gelborange (E110), Indigokarmin (E132) **Anwendungsgebiete:** Behandlung von Hypercholesterinämie: Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind. Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. **Vorbeugung von kardiovaskulären Ereignissen:** Vorbeugung signifikanter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis (siehe Abschnitt 5.1), in Verbindung mit der Behandlung von anderen Risikofaktoren. **Gegenanzeigen:** Rosuvastatin ist kontraindiziert: – bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten, sonstigen Bestandteile, – bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung, einschließlich einer ungeklärten andauernden Erhöhung der Serum-Transaminasen sowie jeglicher Erhöhung der Serum-Transaminasekonzentration auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwertes (ULN), – bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance <30 ml/min), – bei Patienten mit Myopathie, – bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin erhalten, – während der Schwangerschaft und Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten kontrazeptiven Maßnahmen anwenden. Die 40 mg Dosis ist bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie/Rhabdomyolyse kontraindiziert. Solche Faktoren beinhalten: – mäßige Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance < 60 ml/min) – Hypothyreose – erbliche Muskelerkrankungen in der Eigen-/Familienanamnese – bereits in der Anamnese mit einem anderen HMG-CoA-Reduktase-Hemmer oder einem Fibrat aufgetretene muskuläre Toxizität – Alkoholmissbrauch – Situationen, in denen erhöhte Plasmakonzentrationen auftreten können – asiatische Patienten – gleichzeitige Anwendung von Fibraten (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der FI). **ATC-Code:** HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, ATC-Code: C10A A07 **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 5, 10, 20, 40 mg: Blisterpackungen zu 14, 28 Stück. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn **Stand der Fachkurzinformation:** Oktober 2020. **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 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), Natriumdoodecylsulfat (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 kontrazeptiven 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.**

Vastarel 35 mg – Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidindihydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE:** **Tablettenkern:** Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose 4000, Povidon, wasserfreies, kolloidales Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, **Tabletten-Überzug:** Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGBEITE:** 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 mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [3060] 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). **Äthlen:** Dieses Arzneimittel enthält einen Wirkstoff, der bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen kann. **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 Hypertonie, 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-Legs-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Vertigo, Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG*:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN*:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE*:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB15 **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS*:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 – 0, Fax: 01 524 39 99 – 9, E-Mail: office-austria@servier.com **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT*:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen, sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand Februar 2021**

Pradaxa 75 mg Hartkapseln. Pradaxa 110 mg Hartkapseln. Pradaxa 150 mg Hartkapseln. Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 75 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Jede Hartkapsel enthält 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). *Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:* Jeder ml der rekonstituierten Lösung zum Einnehmen enthält 6,25 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). **Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat. Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat.** Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 20 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 30 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 40 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 50 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 110 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Jeder Beutel enthält überzogenes Granulat mit 150 mg Dabigatranetexilat (als Mesilat). Dabigatran ist ein stark wirksamer, kompetitiver, reversibler direkter Thrombin-Hemmer. Dabigatran hemmt sowohl freies als auch fibrinogen gebundenes Thrombin und die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Kapselhülle: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). *Kapselhülle:* Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Hypromellose. *Schwarze Druckfarbe:* Schellack (entwacht), Eisen(II,III)-oxid, Kaliumhydroxid. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Kapselhülle: Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). *Kapselhülle:* Carrageenan (Ph.Eur.), Kaliumchlorid, Titandioxid, Indigocarmin, Hypromellose. *Schwarze Druckfarbe:* Schellack (entwacht), Eisen(II,III)-oxid, Kaliumhydroxid. *Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:* *Pradaxa Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:* Mannitol (Ph. Eur.), Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). *Lösungsmittel für Pradaxa Lösung zum Einnehmen:* Weinsäure (Ph.Eur.), Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), gereinigtes Wasser. *Sucralose-Pulver:* Sucralose. **Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat und Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat:** Weinsäure (Ph.Eur.), Arabisches Gummi, Hypromellose, Dimeticon 350, Talkum, Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 110 mg Hartkapseln:* Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischem Hüft- oder Kniegelenkersatz. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von VTE und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse $\geq$ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:* Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. *Pradaxa Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen* sollte nicht bei Patienten ab 1 Jahr angewendet werden. *Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat und Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat:* Behandlung von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) und Prävention von rezidivierenden VTE bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von unter 18 Jahren. **Gegenanzeigen:** *Pradaxa 75 mg Hartkapseln, Pradaxa 110 mg Hartkapseln und Pradaxa 150 mg Hartkapseln:* – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) bei erwachsenen Patienten – eGFR < 50 ml/min/1,73 m² bei Kindern und Jugendlichen – Akute, klinisch relevante Blutung – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehören die Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten, oder wenn unfractioniertes Heparin während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt – Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoproteinhemmern: systemisch verabreichte Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. *Pradaxa 6,25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, Pradaxa 20 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 30 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 40 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 50 mg überzogenes Granulat, Pradaxa 110 mg überzogenes Granulat und Pradaxa 150 mg überzogenes Granulat:* – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile – eGFR < 50 ml/min/1,73 m² bei Kindern und Jugendlichen – Akute, klinisch relevante Blutung – Läsionen oder klinische Situationen, die als signifikanter Risikofaktor einer schweren Blutung angesehen werden. Dies kann z. B. akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien beinhalten. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z. B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer unter besonderen Umständen. Dazu gehört die Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. – Beeinträchtigung der Leberfunktion oder Lebererkrankung, die Auswirkungen auf das Überleben erwarten lässt – Gleichzeitige Behandlung mit den folgenden starken P-Glykoproteinhemmern: systemisch verabreichte Ketoconazol, Ciclosporin, Itraconazol, Dronedaron und die Fixkombination aus Glecaprevir und Pibrentasvir – Patienten mit künstlichen Herzklappen, die eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 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: Jänner 2021

Praxbind 2,5 g/50 ml Injektions-/Infusionslösung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 50 mg Idarucizumab. Jede Durchstechflasche enthält 2,5 g Idarucizumab in 50 ml. Idarucizumab wird durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung. Jede Durchstechflasche enthält 2 g Sorbitol und 25 mg Natrium in 50 ml. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriumacetat-Trihydrat (E262), Essigsäure (E260, zur pH-Anpassung), Sorbitol (E420), Polysorbit 20 (E432), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praxbind ist ein spezifisches Antidot für Dabigatran und wird angewendet bei mit Pradaxa (Dabigatranetexilat) behandelten erwachsenen Patienten, wenn eine rasche Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung erforderlich ist: bei Notfalloperationen/dringenden Eingriffen; – bei lebensbedrohlichen oder nicht beherrschbaren Blutungen. **Gegenanzeigen:** Keine. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und 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: Juli 2020

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 345

Xarelto 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten. Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. (Vor Verschreibung bitte die Fachinformation beachten).

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

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: *Filmtabletten:* Wirkstoff: 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 33,92 mg/26,51 mg/24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). *Sonstige Bestandteile:* **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose (2910), Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.); **Filmüberzug:** Macrogol (3350), Hypromellose (2910), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Wirkstoff: Das Granulat enthält 19,7 mg Rivaroxaban pro Gramm. Jede Flasche enthält 51,7 mg Rivaroxaban oder 103,4 mg Rivaroxaban. Nach der Rekonstitution enthält die Suspension zum Einnehmen 1 mg Rivaroxaban pro ml. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml der rekonstituierten Suspension zum Einnehmen enthält 1,8 mg Natriumbenzoat (E 211). *Sonstige Bestandteile:* Citronensäure (E 330), Hypromellose (2910), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Mikrokristalline Cellulose und Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Natriumbenzoat (E 211), Sucralose (E 955), Xanthangummi (E 415); Geschmack Sweet and Creamy: Geschmacksstoffe, Maltodextrin (Mais), Propylenglykol (E 1520) und arabisches Gummi (E 414). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 2,5 mg Filmtabletten: Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern. Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse. 10 mg Filmtabletten: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. 15 mg/20 mg Filmtabletten: Erwachsene: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. Kinder und Jugendliche: Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 bis 50 kg (Xarelto 15 mg/ von mehr als 50 kg (Xarelto 20 mg) nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie. 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie. **Gegenanzeigen:** 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtabletten, 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Akute, klinisch relevante Blutungen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind. Schwangerschaft und Stillzeit. 2,5 mg Filmtabletten: Gleichzeitige Behandlung nach ACS mit einer plättchenhemmenden Behandlung bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Gleichzeitige Behandlung von KHK/pAVK mit ASS bei Patienten mit früherem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall oder einem Schlaganfall im vergangenen Monat. **Inhaber der Zulassung:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland **Verschreibungs-/ Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand der Information:** 06/2021

MA-XAR-AT-0034-2-06.2021

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 349

▼ 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.

Vyndaqel 61 mg Weichkapseln. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Weichkapsel enthält 61 mg mikronisiertes Tafamidis. Sonstiger Bestandteil: Jede Weichkapsel enthält nicht mehr als 44 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselhülle: Gelatine (E 441), Glycerol (E 422), Eisen(III)-oxid (E 172), Sorbitan, Sorbitol (Ph. Eur.) (E 420), Mannitol (Ph. Eur.) (E 421), Gereinigtes Wasser. **Kapselinhalt:** Macrogol 400 (E 1521), Polysorbat 20 (E 432), Povidon (K 90), Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.) (E 321). **Druckfarbe (Opacode weiß):** Ethanol, 2-Propanol (Ph. Eur.), Gereinigtes Wasser, Macrogol 400 (E 1521), Polyvinylacetatphthalat, Propylenglykol (E 1520), Titandioxid (E 171), Ammoniumhydroxid 28 % (E 527). **Anwendungsgebiete:** Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das Nervensystem, **ATC-Code:** N07XX08. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** Oktober 2020. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Verquvo 2,5 mg / 5 mg / 10 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 Fachinformation.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Vericiguat. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Filmtablette enthält 58,14 mg / 55,59 mg / 111,15 mg Lactose (als Monohydrat). **Sonstige Bestandteile:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose 2910, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat. **Filmüberzug:** Hypromellose 2910, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172) (nur Verquvo 5 mg), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) (nur Verquvo 10 mg). **Anwendungsgebiet:** Verquvo wird angewendet zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Herztherapie, andere bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren, **ATC-Code:** C01DX22 **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung anderer Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC) wie z. B. Riociguat. **Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland. **Stand der Information:** 07/2021

MA-M_VER-AT-0029-1-07.2021

Nach einer dekompensierten Herzinsuffizienz

Kraftvolle Stabilisierung. Wenn Ihre PatientInnen diese am meisten benötigen.

Neu

Verquvo® reduziert nachweislich das kombinierte Risiko für kardiovaskulären Tod und Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung bei PatientInnen mit HFrEF nach einer Dekompensation¹

Eine Dekompensation wird definiert als eine Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung oder ambulante intravenöse Diuretika-Gabe.^{2,3}

INDIKATION

Verquvo® wird zur Behandlung von symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz bei erwachsenen PatientInnen mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet, die nach einem kürzlich aufgetretenen Dekompensationsereignis, das eine i.v.-Therapie erforderte, stabilisiert wurden.



UNMET NEED

QR-Code scannen für weitere Informationen.



ESC HF Update

QR-Code scannen für weitere Informationen.

CV = cardiovascular; HF = heart failure; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; IV = intravenous.

¹Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al; VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1883 – 1893. ²Butler J, Yang M, Manzi MA, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(8):935 – 944. ³Greene SJ, Mentz RJ, Felker GM. Outpatient worsening heart failure as a target for therapy: a review. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):252 – 259. Fachkurzinformation siehe Seite 353