

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



The Fetal Heart Program: A Multidisciplinary Model and Approach to Contemporary Comprehensive Care for Cardiovascular Conditions Before Birth

C. B. Falkensammer, J. Rychik

Fetale Kardiologie – Diagnostik, Beratung und Therapie

L. Mlczoch et al.



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

...zusätzliche **LDL-C-Senkung**,
wenn die lipidsenkende Standard-
therapie allein nicht ausreicht

**PRALUENT
75 mg**

**PRALUENT
150 mg**

**Praluent® –
starke zusätzliche
WIRKSAMKEIT ...**

**... und noch mehr
WIRKSAMKEIT,
wenn erforderlich**

Der einzige PCSK9-Inhibitor mit 2 Wirkstärken

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

Fachkurzinformation siehe Seite 172



Inhalt

Brief des Herausgebers	115
K. Huber	
Editorial: The Past and Future of the ALPE ADRIA ASSOCIATION OF CARDIOLOGY	116
M. F. Kenda, K. Huber	
Abstracts online:	Softlink 13404
The Fetal Heart Program: A Multidisciplinary Model and Approach to Contemporary Comprehensive Care for Cardiovascular Conditions Before Birth	118
C. B. Falkensammer, J. Rychik	
Fetale Kardiologie – Diagnostik, Beratung und Therapie	128
L. Mlczoch, V. Jowett, I. Michel-Behnke, U. Salzer-Muhar	
RUBRIKEN	
Fallbericht	
Kardiale Beteiligung einer Amyloidose	136
M. Rohla jr., R. Kriz, M. K. Freynhofer, G. Potschka, K. Huber, T. W. Weiss	
EKG	140
Echo	Softlink A13411
Bilder der Herzchirurgie	
Hybrid-Sanierung einer Aortenstenose bei hochgradig eingeschränkter Linksventrikelfunktion unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung	146
C. Tepeköylü, J. Holfeld, C. Velik-Salchner, G. Friedrich, G. Feuchtnr, S. Müller, C. Özpeker, W.-M. Franz, M. Grimm, N. Bonaros	
EPU-Corner	
Linksatriale Tachykardie nach Vorhofflimmerablation	149
M. Manninger, D. Scherr	
Clinical Shortcuts	
Gefäßsteifigkeit und Blutdruck	151
Th. Weber	
Kongressberichte	
Hand auf's Herz, Innsbruck, 18.–19.3.2016 – Eine „Hands-on“-Fortbildung mit den „Cardiologists of Tomorrow“	157
C. Tepeköylü, S. Reinstadler	
Raschere MCI-Diagnostik mit hochsensitivem Troponin-Test	158
S. Fisch, K. Huber	
Aktuelles	160
Pharma-News	164
Medizintechnik	169
Impressum	138
Hinweise für Autoren	174

Titelbild: Large, heterogeneous intrapericardial mass arising from the right atrial aortic pericardial fold, compressing the right atrium. Aus: Falkensammer und Rychik, S. 124, Abb. 2a.

Hintergrundbild: Normfrequentes EKG mit negativen P-Wellen in allen Ableitungen, am deutlichsten in den Ableitungen II, III, aVF, keine Erregungsrückbildungsstörungen. Aus: Michalski T., J Kardiologie 2015; 22 (9–10): 224. Abb. 1, S. 224.



Der erste PCSK9-Inhibitor
in Österreich



Stark wirksam & einfach¹



Verträglichkeit auf
Placebo-Niveau¹

NEU SEIT 1. SEPTEMBER 2015

1. Robinson JG, et al. *JAMA*. 2014; 311:1870-882

LDL-C = LDL-Cholesterin (LDL: Low Density Lipoprotein)

PCSK9 = Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

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

Repatha® 140 mg Injektionslösung in einem Fertigpen/

Repatha® 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Jede Fertigspritze enthält 140 mg Evolocumab in 1 ml Lösung. Repatha ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Prolin, Essigsäure 99 %, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie: Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet: • in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder • allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz 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. Die Wirkung von Repatha auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bisher noch nicht nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen. ATC-Code: C10AX13. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, **Vertreter in Österreich:** Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Juli 2015. **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

J. Auer, Braunau
 G. Delle-Karth, Wien
 T. Michalski, Salzburg
 W. Weihs, Graz

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2016/2017:

Ch. Adlbrecht, Wien	I. Lang, Wien	H. Pürerfellner, Linz
H. Alber, Innsbruck	H. Mächler, Graz	F. Rauscha, Wien
H. Gabriel, Wien	E. Mahla, Graz	R. Rosenhek, Wien
H. J. Gallowitsch, Klagenfurt	B. Metzler, Innsbruck	J. Siller-Matula, Wien
F. Glaser, Krems	T. Michalski, Salzburg	W. Speidl, Wien
St. Harb, Graz	V. Mühlberger, Innsbruck	M. Stühlinger, Innsbruck
J. Holfeld, Innsbruck	K.-D. Mulac, Wr. Neustadt	Th. Sturmberger, Linz
W. Kaltenbrunner, Wien	A. Niessner, Wien	W. Weihs, Graz
K. Krychtiuk, Wien	M. Nürnberg, Wien	
E. Kunschitz, Wien	M. Pavone-Gyöngyösi, Wien	

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2016/2017:

J. Auer, A	D. Gulba, D	O. Pachinger, A
R. Berger, A	G. Helmreich, A	A. Podczek-Schweighofer, A
H. Baumgartner, D	U. Hoppe, A	B. Podesser, A
W. Benzer, A	F. Hoppichler, A	F. X. Roithinger, A
Ch. Bode, D	R. Koppstein, A	H. Schühlen, D
E. Braunwald, USA	A. N. Laggner, A	P. W. Serruys, NL
O. Dapunt, A	G. Laufer, A	P. Siostrzonek, A
H. Darius, D	P. Lechleitner, A	J. Sipötz, A
G. Delle-Karth, Wien	Th. F. Lüscher, CH	C. Steinwender, A
H. Drexel, A	D. Magometschnigg, A	Th. Stefanelli, A
B. Eber, A	G. Maurer, A	F. W. Verheugt, NL
H. Frank, A	H. Mayr, A	F. Weidinger, A
W.-M. Franz, A	B. Meier, CH	J. Wojta, A
M. Grabenwöger, A	E. Minar, A	G. Zenker, A
G. Grimm, A	H.-J. Nesser, A	
M. Grimm, A	T. Neunteufl, A	

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds**Member of the ESC-Editors' Club****Member of the Directory of Open Access Journals (DOAJ)****Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus**

Brief des Herausgebers

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Die vorliegende Ausgabe des *Journals für Kardiologie* befasst sich mit einem seltenen, aber zukunftssträchtigen Spezialthema: der Früherkennung von Vitien und Tumoren bei Feten mittels intrauterinem Ultraschall. Es ist uns gelungen, DIE Top-Klinik in den USA (Children's Hospital of Philadelphia, CHOP) zu bewegen, ihr „Fetal Heart Program“ vorzustellen. Die Erstautorin ist Österreicherin (**Christine Falkensammer**) und seit mehr als 15 Jahren in den USA in diesem Spezialgebiet tätig.

Aber auch in Österreich ist diese Methode an einigen Spezialzentren mittlerweile etabliert: **Elisabeth Mlczoch** stellt in ihrer Übersichtsarbeit den derzeitigen Stand der fetalen Kardiologie am renommierten Kinderherzzentrum an der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Fakultät in Wien vor.

Fallberichte zur kardialen Beteiligung einer Amyloidose (**Miklos Rohla** et al., Wilhelminenspital Wien), zur echokardiographischen Verlaufskontrolle einer Sarkoidose (**Wolfgang Weihs** und **Christoph Pachler**, Graz West), sowie zur Hybridsanierung einer Aortenstenose (**Can Tepeköylü** et al., Univ.-Klinik für Herzchirurgie, Innsbruck) ergänzen den Inhalt des JOURNALES ebenso wie Interessantes aus den Rubriken EKG- und EPU-Beispiele, Clinical Shortcuts, Kongressberichte sowie Aktuelles.

Viel Spass beim Lesen dieser besonderen Ausgabe des Journals für Kardiologie,

*Ihr**Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber*

Editorial: The Past and Future of the ALPE ADRIA ASSOCIATION OF CARDIOLOGY

M. F. Kenda, K. Huber

■ Some Historical Facts

The ALPE ADRIA ASSOCIATION of CARDIOLOGY (AAAC) was founded in 1993, when the newly founded Slovenian Society of Cardiology organized the first AAAC meeting. The meeting was held in Radenci, Slovenia, under the motto “**In the middle of Europe, in the middle of the heart**”. At the beginning five member countries were present: Austria, Croatia, Hungary, Northern Italy, and Slovenia. In the following years the Czech Republic and Slovakia joined the Association.

In 1994 the AAAC statutes were discussed and accepted. Since then the meeting is organized on an annual basis whereby the meeting locations change from year to year between different founding nations.

■ Newsletter of the AAAC and other Publications

In 1995, the first Newsletter of AAAC was published, edited by **Camerini** and **Kenda**. The aim of this publication was to improve and increase the communications and to favor the interchange of information among the cardiologists of the Alpe Adria region. This interchange was not only related to excellent science but also to history and culture in the Alpe Adria region. A good example for these efforts to combine science with history and culture is the short article written by **Dalla Volta** with the title “Alpe Adria – the roots of common history and culture”. This article demonstrated in an excellent way the link between people in the Alps, the Adriatic Sea and the Carpats, usually referred to as “Mitteleuropa”.

Cibic wrote in the “Milestones” of the AAAC Newsletter the article “Following the steps of Marcus Gerbezius”. In this article he pointed out that it was the Slovene Marco Gerbec who in 1717 first described the “slow pulse” as a potential cause of “epileptic attacks” – 44 years before Morgagni. In fact the syndrome caused by a complete atrio-ventricular block is now named in complete “Syndroma Gerbezius Morgagni Adams Stokes”.

“Harvey, the University of Padua and the discovery of circulation” was published by **Basso** and **Thiene** from Padua, where the overview of discovery of modern circulation was historically very well documented and presented.

Years ago “The role of molecular genetics in the study of heart muscle disease”, an important article presenting some new and modern aspects on the heart muscle diseases was published by **Mestroni** and **Giacca**. “The role of beta-blockers in

heart failure” published by **Di Lenarda** and **Sinagra** demonstrated a new way of heart failure treatment. Both articles originate from the Department of Cardiology in Trieste led by **Prof. Fulvio Camerini**.

Another very useful article was written by **Gasser**, **Lercher** and **Klein** from the Department of Cardiology at the University in Graz: “Cardiovascular manifestations of Lyme disease”: It demonstrated the high importance of this typical disease in the Alpe Adria region.

Unfortunately, due to financial problems, only three issues of the Newsletter of the Association were published.

In 1997, the *Journal of Clinical and Basic Cardiology* was founded in Graz by **Klein** and **Gasser**. The intention of the editors was to make the journal the official publication organ of the AAAC. Despite great efforts and again due to financial difficulties this goal was only reached temporarily and the journal almost disappeared after some years from the market (www.kup.at/journals/jcbc/index.html).

■ Some Remarks about the Annual Meetings

The 16th Annual Meeting was held in Portorož in 2008 and organized by the Slovenian Society of Cardiology. It was the 3rd time that the AAAC annual meeting was organized in Slovenia. This meeting was a turning point with the largest number of participants up to then and with new standards in quality of lectures and organization, and with a new partner, our German colleagues who at that time officially joined AAAC.

In 2010, the 18th meeting was held in Vienna exceptionally in autumn, whereas traditionally the meetings had been held in June.

Between 2011 and nowadays the AAAC annual meeting had and has to fight with reduced interest of the industry and accordingly with permanent financial problems. This was partially solved by joining the meeting with other local or international congress activities, which guaranteed a high number of participants and a wider range of topics. Perfect examples for a re-increase in audience and an increasing quality of education and science were the meetings in Hungary, Croatia and Slovenia in the last few years.

In 2016, Vienna (for the 4th time in Austria) is host of the AAAC meeting and as already in the past, the time of the meeting had to be moved from June to April in order to combine AAAC with a well developed international conference, the **Update in Rhythmology**.

■ Current Organization and Future Perspectives

The executive and scientific committee (The international Alpe Adria advisory board) is composed of three delegates of each Alpe Adria member countries. The delegates of the respective national society are responsible for the organization of the next annual meeting. The president and the secretary of this meeting are at the same time the active president and secretary of the AAAC for one year.

It is essential that joint projects and research is discussed and led by the experts from the region. Results should be presented at annual AAAC meetings and the best of them should be proposed for the annual ESC meetings.

Based on the multiple changes and increasing, mainly financial, difficulties to organize the annual AAAC meetings the statutes of AAAC should be discussed, if necessary re-written, and accepted by the AAAC member countries. Also a new logo should be created. Moreover, there is still the wish to create a new „AAAC Newsletter“ and to find a new official publication organ for AAAC, eventually both with the same publisher.

■ Mission for the Future

Despite the increasing organizational problems, AAAC has still the same mission for the future, as was the mission in the past:

- Organization of annual meetings with special regard to providing opportunities for young cardiologists to present their work and results to an international professional forum.
- Promotion and support of science and education in cardiology for benefits of public health in the Alpe Adria region, the middle European countries
- Coordination of multicenter, clinical and basic studies in cardiology and related subjects, through the executive and scientific committee of AAAC

Following these proposals, we believe that there is no reason for pessimism, as we see still a lot of possibilities for collaboration and activities, especially with the active involvement of our younger colleagues. Through all these activities, which are based on collaboration, respect and friendship, the quality of our work for the benefit of patients will increase. In turn, this might lead to a better recognition of cardiovascular medicine in the Alpe Adria region and also make our work and results in Europe and worldwide more visible.

Our final words reflect the starting motto of AAAC: **“In the middle of Europe, in the middle of the heart”**.

Univ.-Prof. Dr. Miran Kenda

Founding Member and Honorary President

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

AAAC President 2016

for the International Alpe Adria Association of Cardiology

24th Annual Meeting of the ALPE ADRIA ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (AAAC)

April 21st–23rd, 2016

Vienna

[Click for Abstracts](#)

The Fetal Heart Program: A Multidisciplinary Model and Approach to Contemporary Comprehensive Care for Cardiovascular Conditions Before Birth

C. B. Falkensammer, J. Rychik

Kurzfassung: In der vorliegenden Übersichtsarbeit wird das multidisziplinäre Modell zur Erkennung und Behandlung von fetalen kardiovaskulären Erkrankungen des „Fetal Heart Program of the The Cardiac Center at The Children’s Hospital of Philadelphia, CHOP, Philadelphia, USA“ vorgestellt und berichtet einige anschauliche Fallbeispiele.

Schlüsselwörter: fetale kardiovaskuläre Erkrankungen, Früherkennung durch fetale Echokardiographie

fetal cardiovascular diseases at the “Fetal Heart Program of The Cardiac Center at The Children’s Hospital of Philadelphia, CHOP, Philadelphia, USA” and reports some typical cases. **J Kardi** 2016; 23 (5–6): 118–26.

Abstract: This review describes the multidisciplinary model for early diagnosis and therapy of

Key words: fetal cardiovascular disease, early diagnosis by use of fetal echocardiography

■ Introduction

Heart conditions in the young are often related to primary cardiac malformations or secondary cardiovascular manifestations due to other developmental abnormalities. In the past, congenital heart disease would typically come to identification with the presentation of symptoms in infancy or childhood. Circulatory collapse in the newborn, or a murmur, respiratory symptoms or poor growth in a child would signal the possibility of a cardiac condition. In the current era, most forms of cardiac malformation are identified through ultrasound detection while still in the womb. With fetal circulation providing bypass and while receiving maternal support, human beings with even the most severe forms of cardiac disease may thrive and do well, without manifestation of significant symptoms, up until separation from mother at the time of birth. The ability to detect cardiac malformations with exquisite detail through ultrasound techniques while *in utero* has truly revolutionized our approach to managing congenital heart disease. In fact, “birth defects” of the heart is an obsolete term, as these anomalies are no longer detected at birth, but rather at an extended period prior to birth. As such, care and management of these conditions must also start way before birth, at the time of first detection *in utero*.

Advances in fetal echocardiography achieved over the past 30 years provide for an incredibly clear window into the anatomy and physiological consequences of fetal cardiovascular disease [1]. We can now assess with great detail very tiny structures as early as 13–14 weeks gestation. We can characterize blood flow patterns and observe for changes in states of health and disease as the fetus progresses forward through pregnancy. These tools allow us the opportunity to offer optimal care and management services beyond just anatomical diagnosis. One can comprehend complex physiologies and stratify complex conditions, thereby offering counseling, guidance and ed-

ucation to expectant parents. One can utilize this rich collection of pre-birth data to best plan for individual postnatal care. One can make recommendations for site of delivery and immediately offer treatment at birth, thereby creating a smooth and seamless transition from the safety of the womb to the outside environment. Such steps can decrease the degree of instability at birth present for complex conditions thereby making these infants better candidates for the coming interventional treatment, be it surgery or catheter-based. Optimizing the state of the first few moments of life can reduce the risks of early end-organ insult. In particular it can contribute to a reduction in brain injury, thereby optimizing the potential for best neurocognitive outcomes, with the brain now recognized to be so vulnerable and at risk in our children with congenital heart disease [2, 3].

Currently, we have a unique opportunity to develop a specialized program of care for the fetus with cardiovascular disease. Not only can we detect and diagnose, but we can create innovative ways to test fetal physiology to provide new information, potentially offer treatment before birth, and provide counseling and support for the family as they deal with the challenges of carrying a fetus with heart disease. In this review, we will discuss some of these new aspects of care and provide some case examples of how a multidisciplinary Fetal Heart Program can offer these unique services.

■ Understanding Complex Physiology: The Valuable Tools of Fetal Echocardiography

Congenital heart disease manifests in a very wide manner. There are dozens of different conditions ranging from simple septal defects, to obstruction of the outflow tracts, to transposition of great vessels, and to univentricular conditions just to name a few. Often these conditions occur in combination. Each has its own unique physiology and in the fetus, each may have unique manifestations and findings based on the gestational age of assessment. For example, aortic stenosis presenting at 18 weeks gestation may continue to remain as simple aortic valve disease at birth, or based on specific findings, it may progress in severity to critical narrowing requiring early intervention at birth. Some fetuses with aortic stenosis and

Received and accepted: April 15, 2016.

From the Fetal Heart Program, The Cardiac Center at The Children’s Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA

Correspondence: Christine B. Falkensammer, MD, The Cardiac Center at The Children’s Hospital of Philadelphia, 34th Street and Civic Center Boulevard, Philadelphia, PA 19104, USA; e-mail: falkensammerc@email.chop.edu

poor left ventricular function manifest arrest of left ventricular development and progress towards inadequacy of the left side and hypoplastic left heart syndrome (HLHS) [4]. Genetic signaling as of yet still undetermined, may play a role in programming which path such a fetus may take. Flow characteristics may contribute as well, which is the primary argument for altering blood flow patterns *in utero* through interventions with the hope of stimulating growth of structures.

Doppler echocardiography in the fetus provides for a tremendous amount of information concerning fetal circulatory physiology. Assessment can be made across intracardiac structures such as atrioventricular or semilunar valves. Flow across the ductus arteriosus can help predict whether a fetus with pulmonary obstruction will require support with prostaglandin infusion after birth. For example, in tetralogy of Fallot measurement of a pulmonary annulus that is less than 50% that of the aorta and reversal of flow in the ductus arteriosus are features which predict the need for early neonatal surgery and can help guide delivery plans and counseling [5].

Venous flow patterns assessed by Doppler echocardiography in particular can be quite informative. A hypertrophic, poorly compliant right ventricle can be carefully characterized by looking at the inflow pattern across the tricuspid valve (normal double-peak, or abnormal single-peak) as well as by looking at flow across the ductus venosus and umbilical vein, structures proximal to and upstream of the heart which carry placental venous return to the fetal circulation. Ductus venosus flow should normally be phasic and all antegrade, while umbilical venous flow is always normally continuous, non-phasic and antegrade. Significant reversal of flow with atrial contraction in the ductus venosus or pulsations in the umbilical vein indicate abnormal downstream right ventricular compliance. Such findings are characteristics of cardiomyopathy such as seen in the heart of a recipient partner in the twin-twin transfusion syndrome [6].

Assessment of pulmonary arterial and venous flow has been informative in the fetus. Pulmonary vascular resistance is normally high in fetal life, which drops dramatically with placental separation and the first breaths taken. Therefore, very specific patterns of flow have been identified [7]. For the pulmonary veins, flow is phasic with timing of the cardiac cycle, but normally always antegrade. In the hypoplastic left heart syndrome, there is an inadequate left ventricle and often mitral stenosis or atresia. Thus, pulmonary venous return must make its way into the left atrium and across the foramen ovale left to right to the right atrium. Restriction at the level of the foramen ovale, which is severe in approximately 5% of fetuses with HLHS, will impede pulmonary venous egress, raising left atrial pressure. This can result in severe changes in the pulmonary vasculature, leading to injury and a pulmonary vasculopathy that can manifest as respiratory insufficiency at birth. Such neonates then have not only the congenital heart disease of HLHS, but also have damaged lungs, leading to very poor outcome [8]. Evaluation of this phenomenon can be undertaken by Doppler interrogation of the pulmonary veins. Marked reversal of flow with atrial contraction indicates the presence of impediment to left atrial egress and left atrial hypertension [9].

As a means of provoking an informative response, we investigated the technique of offering maternal hyperoxygenation in order to test the reactivity of the pulmonary vasculature in our fetuses with HLHS [10]. Maternal hyperoxygenation leads to an increase in fetal oxygenation, and in healthy lungs at the proper gestational age, will lead to pulmonary vasodilation, which can be characterized using fetal echocardiography. Approximately 20 minutes of maternal hyperoxygenation when a fetus is beyond 34 weeks gestation will lead to pulmonary arterial changes with a decrease in resistance from baseline as measured through the Doppler-derived pulsatility index. Absence of this response in fetuses with suspected abnormal pulmonary vasculature such as those with HLHS and highly restrictive atrial septum, in combination with information gathered concerning pulmonary vein flow may lead to consideration of fetal intervention to open the atrial septum through catheter techniques or prompt a plan for immediate intervention at birth to open the atrial septum.

Investigational interests of late have focused on using Doppler echocardiography to measure vascular resistance within the placental circulation and compare to the cerebral circulation in normal and congenital heart disease. Vascular resistance can be measured utilizing Doppler waveform signals and is calculated as the peak systolic velocity minus the end-diastolic velocity divided by the mean velocity for one cardiac cycle. In the normal healthy state, placental resistance as measured by Doppler interrogation of the umbilical artery, should always be low and cerebral resistance as measured by Doppler interrogation of the fetal middle cerebral artery should always be high. These are the natural autoregulatory control mechanisms for directing flow distribution selectively towards the placenta. However in conditions of fetal circulatory distress (eg, growth restriction, placental insufficiency, fetal cardiomyopathy or myocarditis etc.) autoregulatory mechanisms lead to a natural attempt to preserve cerebral blood flow, resulting in a drop in middle cerebral artery resistance, often to a level that is even lower than the umbilical artery. When that occurs, in essence the brain is stealing flow from the placenta and is referred to as “cephalization,” indicating a maldistribution of blood flow. Such alterations in the expected ratio of middle cerebral to umbilical artery resistance ratios have now been well described in various forms of congenital heart disease [11]. For example, fetuses with HLHS and small aorta have decreased middle cerebral artery resistance compared to normal. This may be due to the cerebral microcirculatory vasodilation in response to an anatomical impediment to aortic flow. Conversely, fetuses with pulmonary stenosis or atresia have increased aortic flow and often exhibit elevated middle cerebral artery resistance, perhaps reflecting compensatory vasoconstriction in the face of abundant flow [12]. Such changes in distribution of flow may influence brain development and may be associated with neurocognitive deficits seen in some survivors of congenital heart surgery later in life [13].

■ Heart Care Before Birth: Treating the Fetus with Cardiovascular Disease

Not only can we characterize complex flow patterns within the fetal circulation, but in addition we can now commence treatment strategies *in utero*. The most common and well-accept-

ed form of fetal treatment is anti-arrhythmic medication given to mothers for fetal arrhythmia [1]. Strategies and protocols to treat supraventricular tachycardia and atrial flutter are available by administering agents that readily cross the placenta into the fetal circulation such as digoxin, sotalol or flecainide. Fetal bradycardia due to acquired heart block secondary to maternal autoimmune disease can be managed with steroid treatment to prevent decline in heart rate and heart function, and with beta agonists to stimulate heart rate. Pacing of the fetal heart is theoretically conceivable [14], however logistical limitations such as lead and generator size and placement have been challenges which limit this potential strategy to date.

Fetal intervention through catheter-based techniques is increasing in frequency and is still evolving in application. Access to the fetal heart through percutaneous needle puncture of the maternal abdomen, uterus, and fetal chest is possible using ultrasound guidance and is very much dependent upon operator skill [15]. Fetal aortic valvuloplasty for aortic stenosis is possible with data suggesting that in some fetuses, left ventricular recruitment and growth can take place preventing the development of HLHS [16]. Opening of the atrial septum *in utero* in HLHS with intact or restrictive atrial septum is possible; however technique, efficacy and proper timing of such an intervention remain of question [17]. Fetal surgery for congenital heart disease is still not available as utilization of cardiopulmonary bypass techniques, mandatory for most forms of intra-cardiac surgery, leads to placental injury and dysfunction. However, the principles of fetal surgery for a variety of non-cardiac conditions have been well established and are currently applied to anomalies such as spina bifida and chest masses with good success [18]. Safe access to the fetal chest allows for fetal surgery for cardiovascular conditions that may not require cardiopulmonary bypass such as pericardial teratoma.

Much thought is currently being given to the use of pharmacological strategies to improve the fetal circulatory state and perhaps influence organ development. While we have demonstrated the utility of maternal hyperoxygenation as a short-term diagnostic tool in HLHS, we have also demonstrated that this maneuver can induce pulmonary vasodilation, increase pulmonary venous return, and improve filling of the left atrium and left ventricle in the fetus at the tail end of the 3rd trimester of pregnancy. Fetuses with the unusual finding of an aneurysm of the atrial septum bowing right to left can have severe limitation to filling of the left ventricle with evidence for retrograde flow in the transverse aorta. By offering a short period of maternal hyperoxygenation, we have demonstrated improved filling of the left ventricle with conversion of retrograde into antegrade flow across the arch [19]. An important question to answer is whether or not sustained maternal hyperoxygenation with increased left sided return can lead to growth of borderline small left sided structures, if administered in a therapeutic manner for days or weeks at a time [20]. Clinical trials of such a strategy are being currently considered.

Furthermore, thought has been given to the notion of possibly promoting neurodevelopment in our fetuses with congenital heart disease in whom neurocognitive impairment is common. Fetal MRI studies of the brain in congenital heart disease dem-

onstrate delayed maturation in brain development [21], altered cerebral metabolism [22] and reduced levels of cerebral oxygenation [23]. Fetal life however is a known period of plasticity, with the potential for modification of neuronal state. Perhaps increasing oxygen delivery to the brain through maternal hyperoxygenation may mitigate some of the deficits seen. Agents such as progesterone or caffeine are known promoters of neural growth and development and may find a place in our armamentarium of fetal treatment in the near future.

■ The Multidisciplinary Model: Caring for Fetus and Mother Before Birth

Optimal care for the fetus with a cardiovascular condition involves a team of specialists with a variety of skills. Fetal imaging through echocardiography is essential, but not sufficient. In addition to fetal diagnosis, care for the mother/family both physical and emotional are emerging as important aspects of comprehensive care. The conventional departmental barriers of “obstetrics” versus “pediatrics” are not ideal when dealing with a fetal cardiovascular condition. The best care is offered when there are teams of specialists interested in a mutual positive outcome for both fetus and mother. Such teams should include: fetal (pediatric) cardiologists, maternal fetal medicine specialists, obstetricians, nurse coordinators, genetic counselors, psychologist/social workers as well as specialists on the receiving end after birth specifically neonatologists, cardiac intensivists and cardiac surgeons. Multidisciplinary review of cases allows for the voicing of opinions and perspectives that can be shared amongst healthcare providers, creating an individualized plan of care for each unique patient set.

In order to optimize communication amongst a variety of clinical services, stratification of types of congenital heart disease and determination of resource utilization for different levels of disease is important. We designed and developed a fetal congenital heart disease classification system that is extremely valuable in characterizing the delivery needs of the fetus with heart disease (Tab. 1). This classification scheme relates to delivery needs and resource utilization and does not necessarily indicate the overall severity of the condition or the prognosis. Simple forms of heart disease not requiring any specialized delivery care are labeled class I. Conditions which require initiation of prostaglandin infusion such as pulmonary atresia or critical coarctation of the aorta but who are predicted to be stable at birth are class II. Fetuses with transposition of the great arteries, or total anomalous pulmonary venous return may be unstable at birth and may require urgent cardiac care and are thus labeled as class III. Finally, there are some conditions that are known to potentially manifest severe instability at birth such as HLHS with intact atrial septum or congenital complete heart block with fetal heart rate less than 50 bpm. For these fetuses, performance of an IMPACT procedure (immediate postpartum access to cardiac therapy) is indicated. In this category, the fetus is delivered via a Caesarian section in our cardiac operating room and the newborn is immediately taken to an adjacent operating room or catheterization laboratory. A rapid evaluation is undertaken and immediate intervention can then be offered, minimizing the amount of time between the safety of in-utero placental support and ex-utero life without intervention. Such fetuses are labeled class IV and re-

Table 1. The Children's Hospital of Philadelphia's Fetal Heart Program. Delivery Classification Scale for Fetal Cardiovascular Disease. © Fetal Heart Program, Children's Hospital of Philadelphia. Reprint with kind permission.

	Definition	Examples	Action	Personnel
Class I	No hemodynamic instability anticipated	VSD, "pink" TOF, AV canal, truncus arteriosus, left ventricle-right ventricle size disproportion with suspicion of possible coarctation	– Evaluation and monitoring – Either no vascular access, or at discretion of neonatologist a peripheral IV may be placed – No PGE infusion	Neonatology
Class II	Ductal dependent lesions, stable hemodynamics anticipated	Pulmonary atresia, critical coarctation, critical aortic stenosis, HLHS	– Vascular access via umbilical vein – PGE infusion – Most commonly no UA line; however, UA may be placed at discretion of neonatologist or by request of CICU attending	Neonatology
Class III	Possibility or likelihood of hemodynamic instability	TGA, TAPVR	– Vascular access via umbilical vein – PGE infusion – Umbilical arterial line	Neonatology and cardiology
IMPACT Procedure (Immediate post-partum access to cardiac therapy)	Hemodynamic instability is anticipated at separation from placental circulation	HLHS + IAS, Ebstein's anomaly, CHB, hydropic fetus	– C-section in cardiac facility (operating room, cath lab, hybrid room) with neonatal resuscitation in adjacent cardiac facility	Cardiac intensive care, cath lab, cardiac anesthesia, cardiac surgery, echo imaging, as necessary

AV = atrioventricular canal defect; cath = catheterization; CHB = complete heart block; HLHS = hypoplastic left heart syndrome; IAS = intact atrial septum; PGE = prostaglandin E1 infusion; TAPVR = total anomalous pulmonary venous return; TGA = transposition of the great arteries; TOF = tetralogy of Fallot; UA = umbilical artery; VSD = ventricular septal defect

quire the harnessing of substantial medical personnel and resources for an orchestrated, planned delivery.

An additional important aspect of a comprehensive Fetal Heart Program is the identification of the essential nature of counseling and family support. The importance of this aspect of care cannot be overstated. How information is conveyed and the educational process that families undergo is critical to the well being of the emerging family unit. Fetal counseling must achieve the goals of explaining the findings, often complex in nature, as well as explaining the potential plan going forward, treatment strategies, as well as outcomes both short and long term. Families often need to make critical decisions related to termination of the pregnancy or perhaps palliative care and non-intervention at birth. It remains a challenging endeavor for healthcare providers to excel at this task, however an organized approach with repeated patient encounters can help. At our Fetal Heart Program, counseling is offered through direct engagement with physicians as well as highly trained dedicated nurse coordinators, skilled in understanding all aspects of fetal care. A social worker and psychologist are available to assist families in need of these services.

Congenital heart disease manifests in a wide variety of conditions. In order to create a more common language amongst a variety of healthcare providers, we thought it would be helpful to generate a commonly accepted scale of disease severity and thus designed a unique grade of fetal cardiovascular disease severity [24]. The severity of the heart disease is judged based on factors such as complexity of care, prognosis following surgery, as well as short and long-term outcomes. In order to validate the scale we tested it both internally at The Children's Hospital of Philadelphia as well as with a number

of other major national centers in the United States. Our "Fetal Cardiovascular Disease Severity Scale" can function as a common means to communicate disease severity to patients and can be helpful in designing clinical research studies to look at variables such as maternal stress and overall quality outcomes, based on disease specifics (Tab. 2).

Our Fetal Heart Program at The Children's Hospital of Philadelphia has developed an interest in maternal psychological stress following fetal diagnosis of congenital heart disease. We found that a significant percentage of mothers exhibit substantial clinically important psychological distress [25]. Nearly 40% exhibited traumatic stress, 31% significant anxiety, and over 20% clinical depression in a series of 59 mothers. No doubt this influences maternal health, which in turn may negatively influence the developing fetus. In order to further study this phenomenon, we recently analyzed maternal salivary cortisol levels in pregnant women carrying a fetus with heart disease. Not surprisingly, cortisol levels were markedly elevated in comparison to controls. The exact influence of elevated maternal cortisol on fetal well-being and the neonatal post-natal state are worthy of further exploration. Importantly as well, is answering the question of whether specific stress-reduction techniques may reduce maternal cortisol and thereby offer a physiological benefit to the fetus.

■ Summary

Ideal care for the fetus with cardiovascular disease today is best offered within the context of a team approach such as in a Fetal Heart Program. Not only are diagnostics important, but the capacity to acquire detailed understanding of complex physiologies, offer innovative fetal care, and provide multidis-

Table 2. Fetal Cardiovascular Disease Severity Scale. © Fetal Heart Program, Children's Hospital of Philadelphia. Reprint with kind permission.

Status	Definition	Treatment	Prognosis/ Anticipated Outcome	Brief Summary Description	2V*	1V*
Level 1	Cardiovascular finding with minimal, if any, negative impact on well-being.	None.	Excellent/Normal Quality of Life	No significant disease.	•	
Level 2	Cardiovascular abnormality where treatment may be necessary. Postnatal follow-up is necessary.	Medical management may be required in utero or after birth. Surgery or catheter therapy is possible but will need to await postnatal assessment to be certain.	Excellent/Normal Quality of Life	Mild disease, need for intervention (surg/cath) possible.	•	
Level 3	Cardiovascular abnormality/ simple form of congenital heart disease (two-ventricle).	Surgery or catheter therapy will, with certainty, be required.	Excellent/Normal Quality of Life	One intervention (surg/cath) necessary with excellent outcome.	•	
Level 4	Cardiovascular abnormality/ complex form of congenital heart disease (two-ventricle).	Surgery will, with certainty, be required. Further additional interventions or surgery may be necessary at some point in life.	Good/Close to Normal Quality of Life	One intervention necessary, multiple interventions (surg/cath) are possible over lifetime; good outcome.	•	
Level 5	Cardiovascular abnormality/ complex form of congenital heart disease, single ventricle or two-ventricle type.	Fontan surgical palliation strategy required for single ventricle patients; or, surgery for two-ventricle repair will, with certainty, be required and further intervention or surgery will, with certainty, be necessary in the future.	Prognosis is fair-to-good; infant is likely to survive surgery. Quality of life may be impaired or duration of life may be limited.	Single ventricle strategy, low risk; two-ventricle strategy, with definite need for additional procedures over lifetime; fair-to-good overall outcome.	•	•
Level 6	Cardiovascular abnormality/ complex form of congenital heart disease, single ventricle or two-ventricle type.	Fontan surgical palliation strategy required, but is at high risk; or, two-ventricle repair but at high risk.	Prognosis is poor-to-fair. Risk of death is possible; long-term complications are highly likely. Survival beyond childhood is poor.	Single ventricle strategy, high risk; two-ventricle strategy with variable outcome and limited life expectancy.	•	•
Level 7	Cardiovascular abnormality/ complex form of congenital heart disease with very poor prognosis.	Intervention may be offered, but expected outcome is poor.	Fetal or perinatal demise likely, despite intervention.	Poor outcome. Survival beyond early period of life not expected.	•	•

* 2V: two ventricle; 1V: single ventricle.

ciplinary services to fetus and family are essential. The following are some unique examples of challenging cases we have experienced which highlight the benefits of such a multidisciplinary approach.

■ Case Examples

Aortico-Left Ventricular Tunnel

A fetal echocardiogram was performed at 21 weeks of gestation for concerns of fetal hypoplastic left heart syndrome on level 2 ultrasound. The study demonstrated thickened aortic leaflets with aortic stenosis and apparent backward flow across the aortic valve, raising suspicion for aortic valve dysplasia. The 'aortic insufficiency' was severe, based on the holo-diastolic retrograde flow across the arch. There was severe left ventricular dilation and systolic dysfunction. In addition, there was a large aneurysm of the left ventricle, arising below the mitral valve and extending posteriorly. The mitral annulus measured low normal. Shunting across the foramen ovale was bi-directional. The right ventricular systolic function was diminished and there was mild-moderate tricuspid regurgitation. There were absent end-diastolic flow in the umbilical artery, umbilical ve-

nous pulsations and low diastolic flow in the middle cerebral artery. No hydrops and no extracardiac anomalies were identified. Cardiac findings and risk for fetal demise was discussed with the parents. The parents opted to proceed with the pregnancy and the pregnancy was followed closely. On serial follow up, there was resolution of the tricuspid valve regurgitation, and normalization of the umbilical arterial and umbilical venous flow pattern. Serial assessment demonstrated diminished interval growth of the mitral valve with subsequent development of mitral hypoplasia. A follow-up echocardiogram at 29 weeks gestation suggested presence of an aortico-LV tunnel (Fig. 1a–d). It became apparent, that the regurgitant jet was not generated through the aortic valve but rather through a tunnel surrounding the aortic annulus. There was no development of congestive heart failure or fetal growth restriction.

A female infant was delivered at 39 weeks gestation via repeat Cesarean section, via a class III delivery. The birth weight was 3890 g. APGAR scores were 6 at one minute and 8 at five minutes. The infant cried and was vigorous at delivery but did have increased respiratory effort and grunting and therefore CPAP was started. Umbilical lines were placed and PGE-1 was ini-

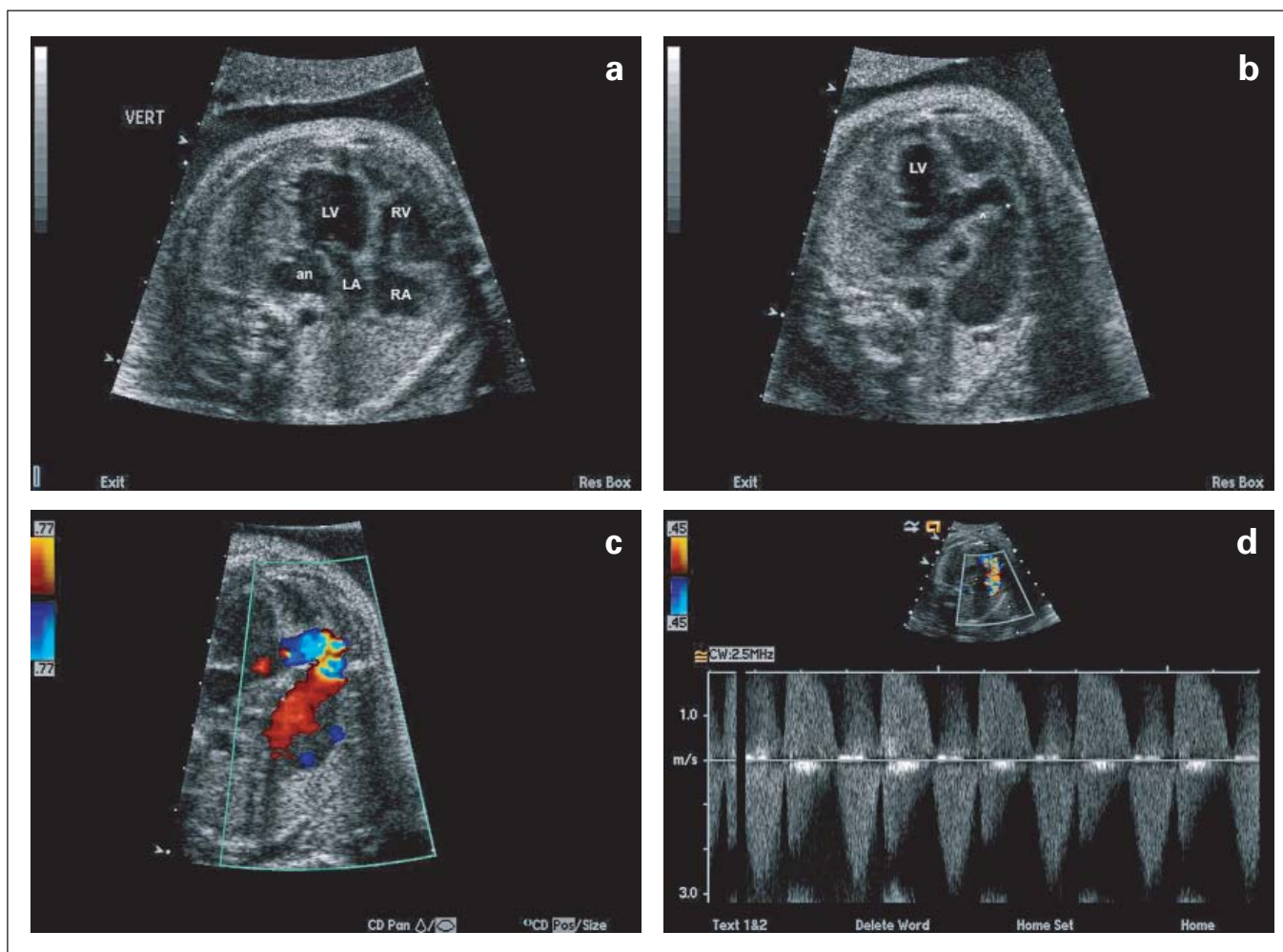


Figure 1. (a). Apical 4 chamber view with a dilated left ventricle and a left ventricular aneurysm arising below the mitral valve and extending posteriorly aneurysm (an); (b). distorted left ventricular outflow tract with thickened aortic valve (^) and aortico-LV tunnel (*); (c). color imaging demonstrating retrograde flow across the aortico-LV tunnel; (d). Doppler imaging at the level of the aortico-LV tunnel with to and fro flow across. © Fetal Heart Program, Children's Hospital of Philadelphia. Reprint with kind permission.

tiated. The newborn was promptly admitted to CICU for further assessment and treatment. A postnatal echocardiogram confirmed the prenatal diagnosis. The infant was intubated for progressive respiratory acidosis. The infant developed systemic hypotension requiring fluid boluses and dopamine. She developed coronary ischemic episodes with ST segment depression. An abdominal ultrasound was suspicious for pneumatosis. As surgical palliation was felt to carry exceptionally high risk the family was consulted regarding the distinct possibility of post-cardiotomy ECMO support. Evaluation for heart transplantation was performed prior to surgery on account of the poor prognosis. On DOL 3 she underwent over-sewing of the aortico-LV tunnel, oversewing of the mitral valve, atrial septectomy, ligation of the patent ductus arteriosus, 4 mm Blalock-Taussig shunt and Damus-Kaye-Stansel anastomosis. Due to inability to wean off bypass the infant was initiated on ECMO and listed for heart transplant. On DOL 7 an organ heart became available and she underwent cardiac transplantation. Recovery from heart transplantation was complicated by ectopic atrial tachycardia. She was discharged home at 7 weeks of life and has continued to do well over a year post transplant.

Discussion

Aortic insufficiency is an exceptionally rare finding in fetuses and infants. When noted, presence of an aortico-LV tunnel should also be considered. The severe runoff from the 'aortic

insufficiency' via the aortico-LV tunnel makes these patients vulnerable to ischemic injury in the mesenteric and coronary circulations. Our patient had also developed a large aneurysm of the left ventricle due to the eccentric jet of this chronic and severe 'aortic insufficiency' being directed towards the left ventricular free wall. In addition, mitral hypoplasia had developed, presumably from distortion due to the aneurysm and altered loading conditions. Surgical palliation to a Norwood procedure with ligation of the aortic LV tunnel and closure of the mitral valve in an attempt to decompress the LV as a bridge to transplant was deemed to likely be the only feasible strategy for salvaging this infant.

Pericardial Teratoma

A fetal echocardiogram was performed at 23 weeks of gestation for concerns of a fetal chest mass on level 2 ultrasound. It demonstrated a structurally normal heart with a large, heterogeneous tumor arising from the right atrial aortic pericardial fold (Fig. 2a). The tumor measured about 2 × 3 cm in size and was about 1.5 times the size of the heart. The tumor itself compressed the right atrium and impaired filling into the right ventricle. There was no tricuspid and no mitral valve regurgitation. The bi-ventricular systolic function appeared normal. There was a small pericardial effusion. The combined cardiac output was 347 ml/kg/min. The left cardiac output was higher than the right cardiac output with the left measuring 180 ml/kg/min and

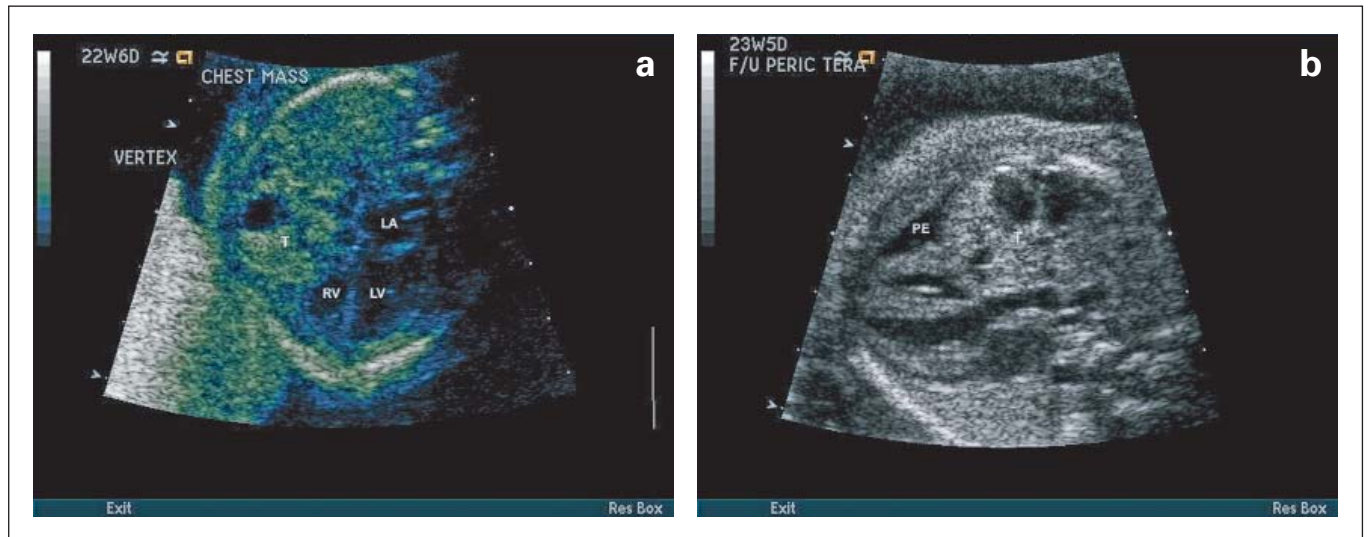


Figure 2. (a). Large, heterogeneous intrapericardial mass arising from the right atrial aortic pericardial fold, compressing the right atrium. T: pericardial teratoma; (b). significant interval growth of the intrapericardial mass and pericardial effusion. PE: pericardial effusion. © Fetal Heart Program, Children's Hospital of Philadelphia. Reprint with kind permission.

the right measuring 167 ml/kg/min, consistent with moderate impediment to flow into the right side of the heart with overall moderately diminished cardiac output (lower limit of normal is 400 cc/kg/min). Doppler flow patterns in the ductus venosus, umbilical artery, umbilical vein, and middle cerebral artery were all within normal limits for gestational age. No hydrops and no extracardiac anomaly were identified.

We discussed the cardiac findings and overall poor prognosis because of tendency for rapid tumor growth with the parents. A follow up echocardiogram was performed 6 days later to assess the tumor growth rate (Fig. 2b). There was an approximately 25% increase of tumor size with moderate right ventricular compression. The bi-ventricular systolic shortening remained normal. There was moderate pericardial effusion. The combined cardiac output was significantly diminished at 283 cc/kg/min. Doppler flow patterns in the ductus venosus, umbilical artery, umbilical vein, and middle cerebral artery continued to be within normal limits for gestational age and there was no fetal hydrops.

A multidisciplinary meeting was held, including cardiology, maternal fetal medicine, cardiac surgery and fetal surgery. Disease progression and potential options were discussed with the family such as nonintervention, termination of pregnancy and fetal surgical intervention with resection of the tumor. The following day, at 24 weeks 0 days gestation, the patient underwent *in utero* surgery for resection of the fetal intrapericardial tumor. A laparotomy and hysterotomy was performed exposing the fetus's chest. A median sternotomy was performed. The pericardium was opened and a very large cystic tumor was seen, attached along the aorta and RV free wall near the AV groove. Under ultrasound guidance, the tumor was mobilized and resected. Hemostasis was assured. The wound was irrigated and a drain was positioned in the mediastinum. The chest was closed and the fetus returned to the uterus. Amniotic fluid volume was restored and the uterus was closed. The uterus was returned to the abdominal cavity and the midline incision was closed. Continuous fetal echocardiographic monitoring was performed throughout. There was an isolated epi-

sode of fetal bradycardia to 70 bpm not requiring code medications and fetal cardiac function remained vigorous for the entire procedure. The patient was admitted to the special delivery unit for further monitoring. She was discharged home on postop day 5 and remained on bedrest.

The pregnancy was followed closely. On follow-up ultrasound examinations, there was no sign of recurrent tumor growth or pericardial effusion. A male infant was delivered at 37 weeks gestation via low transverse Cesarean section, via a class III delivery. APGAR scores were 8 and 9. The birth weight was 3480 g. The infant was intubated for respiratory distress. A small round skin defect and dehiscence of the lower part of the sternotomy site was noted. The defect was covered and the newborn was admitted to NICU for further management. An echocardiogram demonstrated no residual or recurrent tumor, normal cardiac anatomy and normal cardiac function. On DOL 1 the infant was taken to the operating room for re-approximation of the sternum and closure of the skin defect. He was extubated on DOL 2. Mediastinal fluid cultures were positive for *Staphylococcus warneri* and he completed a 7 day course of antibiotics. He was discharged home on DOL 12 and has remained symptom- and recurrence-free as a toddler.

Discussion

Fetal pericardial teratomas are rare but potential fatal. Typical diagnostic findings are its heterogeneous and multicystic nature, location at the base of the heart and associated pericardial effusion. Because of its location, compression of the cardiac structures and great vessels can occur. Cardiac compromise can occur from both, direct compression of cardiac structures by the tumor and/or the associated pericardial effusion. With development of cardiac compromise, there is high risk for fetal death. Possible management strategies include early delivery to postnatal care, *in utero* pericardiocentesis or fetal tumor resection.

HLHS with Highly Restrictive Atrial Septum

A fetal echocardiogram was performed at 25 weeks of gestation for concerns of congenital heart disease on level 2 ultra-

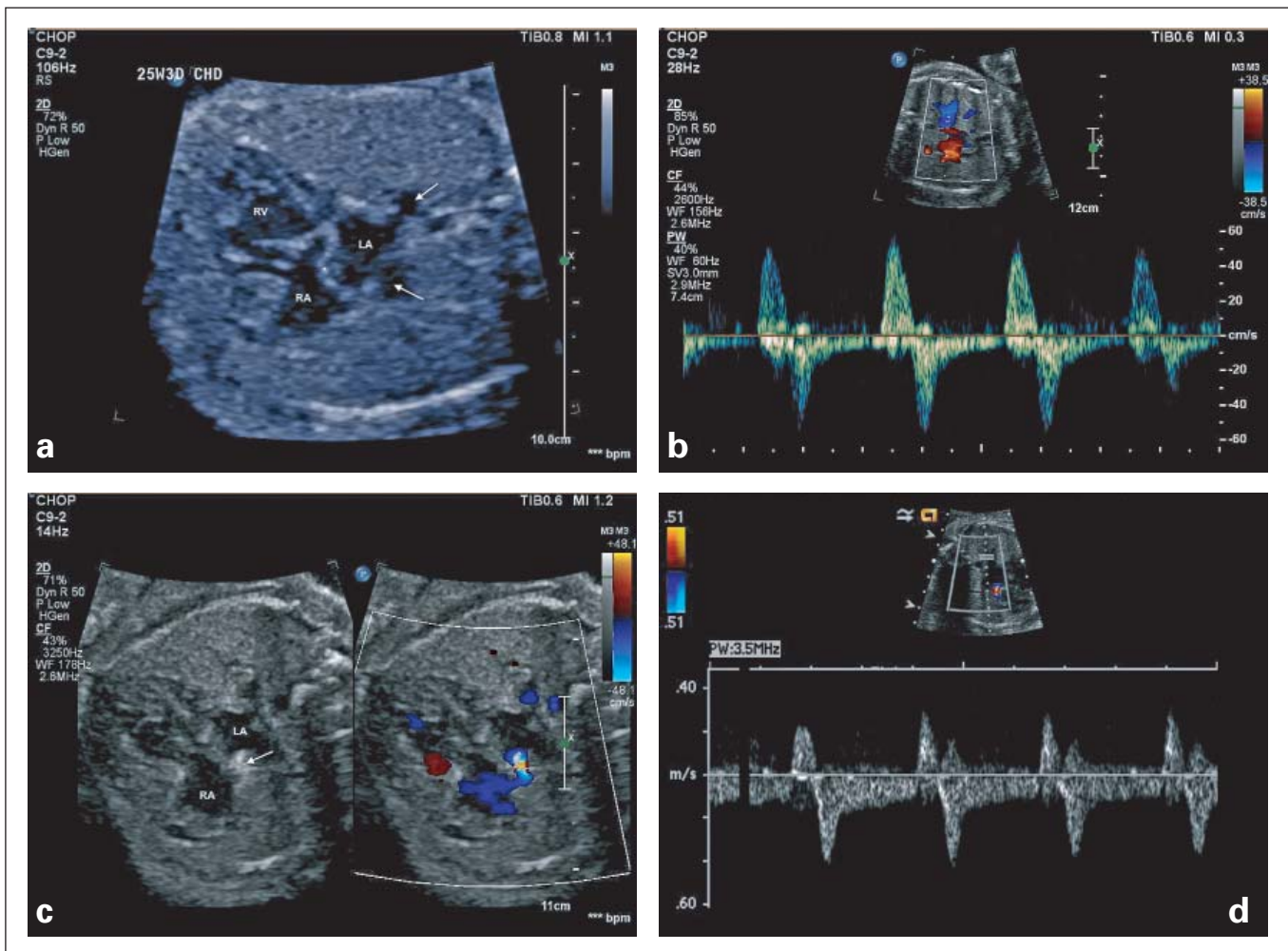


Figure 3. (a). HLHS with highly restrictive intraatrial septum. The atrial septum (+) is bowing left to right, the pulmonary veins are dilated (arrows); (b). Doppler pattern in the left pulmonary vein with forward (below baseline): reverse (above baseline) VTI ratio of 1.5:1, indicating a significantly restrictive left atrial egress; (c). after fetal intervention the stent (arrow) is noted across the intraatrial septum. Left to right flow across the stent by color imaging. The left atrium is decompressed and the pulmonary veins are less dilated; (d). Doppler pattern in the left pulmonary vein after intervention with forward (below baseline): reverse (above baseline) VTI ratio of 4.5:1. © Fetal Heart Program, Children's Hospital of Philadelphia. Reprint with kind permission.

sound, which demonstrated hypoplastic left heart syndrome (HLHS) with severely restrictive atrial septum (Fig. 3a, b). There was aortic and mitral stenosis and severe left ventricular hypoplasia. The aortic arch was severely hypoplastic and with retrograde perfusion. The left atrial egress was severely restrictive with left to right shunting across a tiny intra-atrial communication. The pulmonary veins were prominently dilated with bi-directional flow within. The forward: reverse VTI ratio was 1.5:1, suggestive of significant atrial septal restriction. There was trivial tricuspid regurgitation. The right ventricular systolic function was normal. The Doppler flow pattern in the umbilical artery, umbilical vein, ductus arteriosus, ductus venosus and middle cerebral artery were all within normal limits. No hydrops and no extracardiac anomalies were identified.

The diagnosis and poor prognosis of this critical heart defect was discussed with the family. Options presented to the family at that gestational age were cardiac non-intervention with comfort care of the newborn, opening up of the atrial septum immediately postnatally at which time severe pulmonary effects of left atrial hypertension may have already developed, and fetal cardiac intervention with atriotomy. Given the poor postnatal prognosis with this cardiac defect, the family opted

to proceed with fetal cardiac intervention. A multiservice consultation was held with the family, including fetal cardiology, interventional cardiology and the Center for Fetal Diagnosis and Treatment (CFDT) outlining risks and benefits of fetal cardiac intervention procedure.

At 27 weeks 4 days gestation, the patient underwent fetal cardiac intervention with percutaneous placement of a stent in the fetal atrial septum under ultrasound guidance. After acceptable fetal positioning was confirmed by ultrasound, maternal general anesthesia was induced and fetal anesthesia and paralysis was provided. Under ultrasound guidance, an 18-gauge Sharc cannula was advanced through the maternal abdomen and uterus into the fetal chest cavity. The fetal right atrium was entered. A 22-gauge Chiba needle was advanced through the Sharc cannula, and across the atrial septum into the cavity of the left atrium. A 0.014 inch guidewire was inserted and its tip entered the pulmonary vein. A 2.5 × 8 mm mini vision coronary stent catheter was advanced over the guidewire and the stent was deployed across the atrial septum. At conclusion of the procedure, there was evidence of fetal hemopericardium and fetal bradycardia. Fetal resuscitation was required including drainage of the hemopericardium via a second needle and fetal administration epinephrine which resulted in normaliza-

tion of the fetal heart rate. The stent was noted in good position within the septum but angled somewhat acutely within the plane of the septum. There was good decompression of the left atrium and improvement of the pulmonary venous flow pattern with forward : reverse VTI ratios being greater than 3 : 1 (Fig. 3c, d). The patient remained hospitalized for 72 hours after the procedure.

The pregnancy was followed closely. On follow up ultrasound examinations, there continued to be good left atrial decompression, normal right ventricular and tricuspid valve function, trivial pericardial effusion, and there was no sign of congestive heart failure or growth restriction. Maternal hyperoxygenation testing was performed at 36 weeks of gestation and demonstrated only mildly increased diastolic forward flow after maternal administration of oxygen. A fetal MRI was performed at 36 weeks gestation to assess the lung parenchyma and demonstrated no evidence of pulmonary lymphangioectasia or 'nutmeg appearance'.

A male infant was delivered at 39 weeks gestation via cesarean section and the utilization of an IMPACT procedure, anticipating that additional opening of the atrial septum may be necessary with increased pulmonary venous return after delivery. Birth weight was 3425 g and APGARs were 8 and 9 at one and five minutes respectively. The infant was moved to the hybrid room. Umbilical lines were placed and PGE was initiated. Despite reassuring APGARs and minimal respiratory distress the infant had persistent respiratory acidosis and required intubation. An echocardiogram was performed and demonstrated a modestly increased transatrial gradient across the stent, thickened atrial septum and cardiac anatomy as described in the fetus. Radiofrequency ablation of the atrial septum and placement of an additional atrial stent to allow nonrestrictive pulmonary venous return was attempted but complicated by atrial perforation and hemopericardium. The infant underwent pericardiocentesis, followed by urgent sternotomy for pericardial evacuation, primary repair of the left atrial perforation, atrial septectomy and fetal stent removal. The postoperative period was complicated by atrial arrhythmias, systemic hypotension, and lactic acidosis. A cardiac catheterization was performed on DOL 3 and demonstrated pulmonary overcirculation with Qp:Qs of 4:1, and a low PVR (1.3–1.6 WU). The infant underwent temporizing bilateral branch pulmonary artery band placement the same day. Following this procedure, his hypotension and lactic acidosis markedly improved. Ultimately, the infant underwent Norwood procedure on DOL 14 with placement of a 4 mm right modified Blalock Taussig shunt, PDA ligation and removal of the bilateral branch PA bands. He was discharged home at 7 weeks of life. Pre-Glenn catheterization demonstrated an acceptable PVR of 2.5 WU with a transpulmonary gradient of 10–12 mmHg. At four months of age, the patient underwent BT shunt takedown and bidirectional Glenn procedure. He continues to do well from a cardiopulmonary standpoint in late infancy.

Discussion

Hypoplastic left heart syndrome with intact and highly restrictive intra-atrial communication is associated with high mortality. Left-atrial hypertension results in elevated pulmonary venous pressure, pulmonary venous arterialization, lymphan-

giectasia and elevated pulmonary vascular resistance. *In utero* decompression of the left atrium may decrease the injury to the lungs and improve survival. With increased pulmonary venous return after delivery, additional postnatal enlargement of the intra-atrial communication is often necessary. In our case, atrial septectomy needed to be performed which subsequently led to significant pulmonary overcirculation. After temporary placement of bilateral pulmonary artery bands, stage 1 and 2 surgeries could be performed successfully.

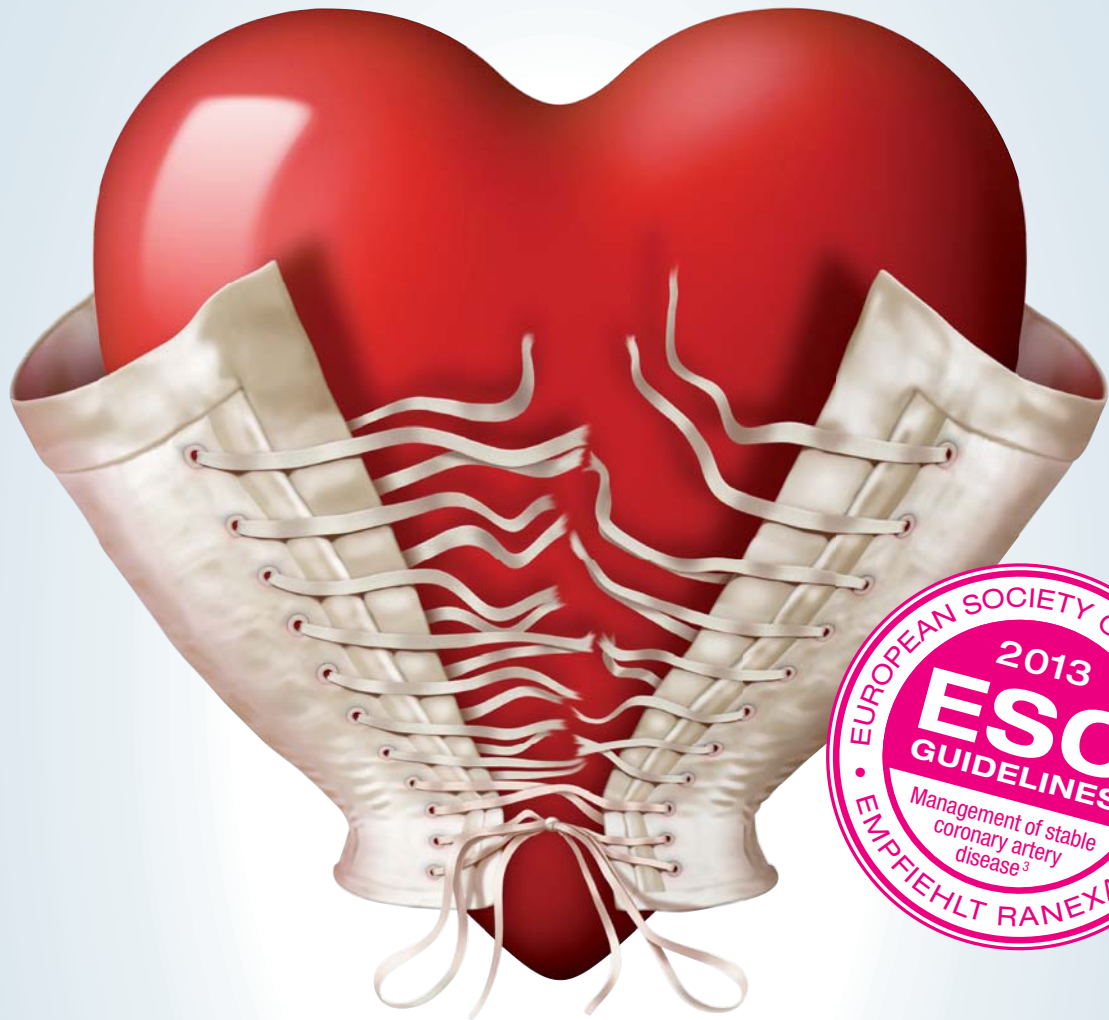
Conflict of Interest

None

References

- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 2183–242.
- Paladini D, Alfrevic Z, Carvalho JS, et al. Prenatal counselling for neurodevelopmental delay in congenital heart disease. The results of a worldwide survey of experts' attitudes advise caution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; [Epub ahead of print].
- Marino BS, Lipkin PH, Newburger JW, et al. Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 126: 1143–72.
- Allan LD, Sharland G, Tynan MJ. The natural history of the hypoplastic left heart syndrome. *Int J Cardiol* 1989; 25: 341–3.
- Quartermain MD, Glatz AC, Goldberg DJ, et al. Pulmonary outflow tract obstruction in fetuses with complex congenital heart disease: predicting the need for neonatal intervention. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 47–53.
- Rychik J, Tian Z, Bebbington M, et al. The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 392 e1–8.
- Rasanen J, Huhta JC, Weiner S, Wood DC, Ludomirski A. Fetal branch pulmonary arterial vascular impedance during the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1441–9.
- Rychik J, Rome JJ, Collins MH, DeCampi WM, Spray TL. The hypoplastic left heart syndrome with intact atrial septum: atrial morphology, pulmonary vascular histopathology and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 554–60.
- Chintala K, Tian Z, Du W, Donaghue D, Rychik J. Fetal pulmonary venous Doppler patterns in hypoplastic left heart syndrome: relationship to atrial septal restriction. *Heart* 2008; 94: 1446–9.
- Szwast A, Tian Z, McCann M, Donaghue D, Rychik J. Vasoreactive response to maternal hyperoxygenation in the fetus with hypoplastic left heart syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 172–8.
- Kaltman JR, Di H, Tian Z, Rychik J. Impact of congenital heart disease on cerebrovascular blood flow dynamics in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 32–6.
- Szwast A, Tian Z, McCann M, Soffer D, Rychik J. Comparative analysis of cerebrovascular resistance in fetuses with single-ventricle congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 62–7.
- Williams IA, Fifer C, Jaeggi E, Levine JC, Michelfelder EC, Szawast AL. The association of fetal cerebrovascular resistance with early neurodevelopment in single ventricle congenital heart disease. *Am Heart J* 2013; 165: 544–550 e1.
- Boudjemline Y, Rosenblatt J, de La Villeon G, Benifla JL, Bonnet D, Jouannic JM. Development of a new lead for in utero fetal pacing. *Prenat Diagn* 2010; 30: 122–6.
- Tulzer G, Arzt W. Fetal cardiac interventions: rationale, risk and benefit. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18: 298–301.
- Freud LR, McElhinney DB, Marshall AC et al. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: postnatal outcomes of the first 100 patients. *Circulation* 2014; 130: 638–45.
- Kalish BT, Tworetzky W, Benson CB et al. Technical challenges of atrial septal stent placement in fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact atrial septum. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014; 84: 77–85.
- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; 364: 993–1004.
- Channing A, Szwast A, Natarajan S, Degenhardt K, Tian Z, Rychik J. Maternal hyperoxygenation improves left heart filling in fetuses with atrial septal aneurysm causing impediment to left ventricular inflow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 664–9.
- Kohl T. Chronic intermittent maternal-fetal hyperoxygenation in late gestation may improve on hypoplastic cardiovascular structures associated with cardiac malformations in human fetuses. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 250–63.
- Licht DJ, Shera DM, Clancy RR, et al. Brain maturation is delayed in infants with complex congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 529–36.
- Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1928–38.
- Sun L, Macgowan CK, Sled JG, et al. Reduced fetal cerebral oxygen consumption is associated with smaller brain size in fetuses with congenital heart disease. *Circulation* 2015; 131: 1313–23.
- Davey BT, Donofrio MT, Moon-Grady AJ, et al. Development and validation of a fetal cardiovascular disease severity scale. *Pediatr Cardiol* 2014; 35: 1174–80.
- Rychik J, Donaghue DD, Levy S, et al. Maternal psychological stress after prenatal diagnosis of congenital heart disease. *J Pediatr* 2013; 162: 302–7.

Neue Freiheit.



Ranexa® durchbricht den Teufelskreis der Ischämie.¹

Ranexa® verbessert die Relaxation des Myokards während der Diastole, erhöht damit den koronaren Blutfluss und reduziert pektanginöse Beschwerden.²



Fetale Kardiologie – Diagnostik, Beratung und Therapie

L. Mlczoch¹, V. Jowett², I. Michel-Behnke¹, U. Salzer-Muhar¹

Kurzfassung: Mit einer Inzidenz von 5–8/1000 Lebendgeborene sind angeborene Herzfehler eine der häufigsten angeborenen Fehlbildungen. Bei einer Geburtenrate von weltweit rund 130 Millionen Kinder/Jahr kommen jährlich mehr als eine Million Kinder mit einer angeborenen Herzfehlbildung zur Welt. Fortschritte der Diagnostik und der postnatalen Versorgung – ob interventionell, chirurgisch oder intensivmedizinisch – senkten in den vergangenen Jahren die Mortalität, aber auch die Morbidität für Kinder mit einem angeborenen Herzfehler deutlich ab. Parallel dazu ist die pränatale Diagnostik von angeborenen Herzfehlern ins Zentrum der Aufmerksamkeit gerückt.

Einige komplexe kardiale Erkrankungen sind aber immer noch mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden, vor allem wenn sie erst spät postnatal erkannt werden. Obwohl die pränatale Diagnostik in den vergangenen 25 Jahren deutliche Fortschritte gemacht hat, bleibt eine beträchtliche Anzahl der Herzfehler in der Schwangerschaft unerkannt. Die pränatale Erkennungsrate liegt für viele angeborene Herzfehler < 50 %. Nicht alle kardialen Erkrankungen

präsentieren sich in der unmittelbaren postnatalen Lebensphase, deshalb werden ca. 25 % aller Neugeborenen mit einem schweren Herzfehler undiagnostiziert nach der Geburt aus dem Krankenhaus entlassen.

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, Einblick in das Gebiet der fetalen Kardiologie zu ermöglichen und einen Überblick über aktuelle diagnostische und therapeutische State-of-the-Art-Konzepte zu geben.

Schlüsselwörter: Fetale Echokardiographie, Screening, angeborene Herzfehler

Abstract: Fetal Cardiology. Cardiac malformations are common congenital abnormalities. They occur in 5–8/1000 newborns. Given a worldwide birthrate of around 130 million children/year, more than one million each year are born with a cardiac anomaly. The identification and management of fetal cardiac anomalies has been subject of high interest in the last years all over the world leading to improvement in treatment and early survival.

Some complex cardiac conditions however are still associated with high morbidity and mortality, especially if there is delay in postnatal diagnosis. With the advent of tremendous improvement in prenatal ultrasound equipment and knowledge of the natural history of congenital heart disease, in parallel with improvements on surgical skills in neonatal cardiac surgery, prenatal diagnosis of congenital heart disease has become an important field in prenatal care. However, the overall antenatal detection rate is still < 50% for most major congenital heart defects. Not all forms of major CHD will be evident in the immediate postnatal period or the early neonatal period. There are reports indicating that 25% of neonates with a severe cardiac defect will be discharged from hospital after birth without a diagnosis.

The aim of this paper is to provide insight into the field of fetal cardiology and current diagnostic and therapeutic state of the art practice.

J Kardiol 2016; 23 (5–6): 128–35.

Key words: fetal echocardiography, screening, congenital heart disease

■ Einleitung

Angeborene Herzfehler (AHF) zählen mit einer Inzidenz von 5–8/1000 Lebendgeborenen zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen [1, 2]. Von weltweit jährlich ungefähr 130 Millionen Neugeborenen werden eine Million mit einem AHF geboren [3].

Die PAN- (Prävalenz angeborener Herzfehler bei Neugeborenen-) Studie in Deutschland hat bundesweit ein postnatales Register zur Erfassung von Herzfehlern erstellt. Die Ergebnisse aus dem ersten Jahr (2006–2007) ergaben 7245 Fälle gesammelte Fälle, davon waren 60 % milde Herzfehler, 27 % moderate Herzfehler und 12 % kritische Herzfehler [4].

In den vergangenen Jahrzehnten hat die neonatale, aber auch die Langzeit-Überlebensrate von Kindern mit einem AHF deutlich zugenommen [5]. Ein Teil dieser positiven Entwicklung liegt in der frühzeitigen Diagnose von AHF mittels Echokardiographie begründet.

In diesem Artikel soll eine Übersicht über den Beitrag der Pränataldiagnostik, insbesondere der „fetalen Kardiologie“, in der Diagnostik und Behandlung von AHF gegeben werden.

Die fetale Kardiologie als eigene Subspezialisierung innerhalb der pädiatrischen Kardiologie wurde in den 1980er-Jahren durch grundlegende Arbeiten von Lindsey Allan (London, UK) [6], Jean Claude Fouron (Montreal, Kanada) [7] und Norman Silverman (San Francisco, USA) [8] begründet. In Europa spiegelt sich diese Subspezialisierung in der Fetal Working Group der AEPC (Association for European Pediatric and Congenital Cardiology) wieder.

Das heutige **Aufgabengebiet der fetalen Kardiologie** umfasst:

- Screening auf AHF als Voraussetzung für Beratung und Betreuung der Schwangeren und betroffenen Familien,
- Diagnose, Management und Therapie von fetalen Arrhythmien,
- Management von intrauterinen Therapien und
- Diagnostik und Therapie bei fetalen Herzerkrankungen extrakardialer Ursache.

Die Bewältigung dieser Aufgabenstellung bedeutet verständlicherweise eine intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Gynäkologie, insbesondere den spezialisierten Pränatalmedizinzentren, der Radiodiagnostik, Einrichtungen zur genetischen Diagnostik, Neonatologie, insbesondere Perinatalzentren, der Psychologie, in weiterer Folge spezialisierten pädiatrischen Zentren in Krankenhäusern, aber auch im ambulanten Bereich.

Eingelangt am 2. Februar 2015; angenommen nach Revision am 6. August 2015; Pre-Publishing Online am 23. November 2015.

Aus dem ¹Kinderherzzentrum Wien, Abteilung für Pädiatrische Kardiologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, und dem ²Royal Brompton Hospital and Queen Charlotte and Chelsea Hospital, Imperial College London, UK

Korrespondenzadresse: Dr. med. Elisabeth Mlczoch, Kinderherzzentrum Wien, Abteilung für Pädiatrische Kardiologie, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: elisabeth.mlczoch@meduniwien.ac.at

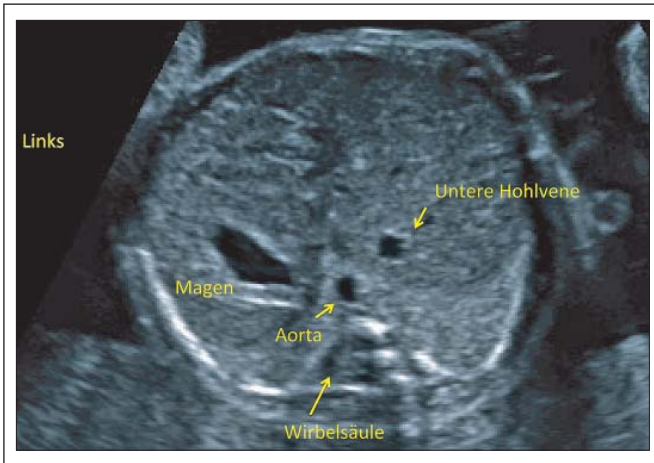


Abbildung 1: Fetale Echokardiographie der 20. Schwangerschaftswoche (SSW): Darstellung des abdominellen Situs. Der Magen liegt links, die Aorta links der Wirbelsäule und die untere Hohlvene (IVC) rechts der Wirbelsäule. Der Fetus befindet sich in einer zephalen Position (Kopf unten).

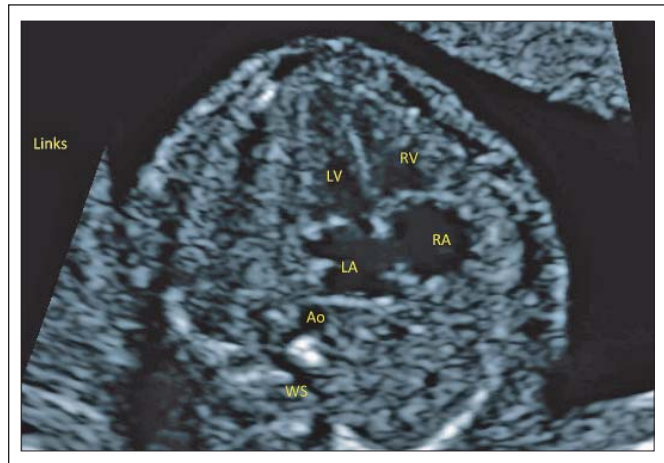


Abbildung 2: Fetale Echokardiographie der 19. SSW: Darstellung des Vierkammerblicks. Der Fetus befindet sich in einer zephalen Position (Kopf unten). LV: linker Ventrikel; RV: rechter Ventrikel; LA: linker Vorhof; RA: rechter Vorhof; WS: Wirbelsäule; Ao: Aorta

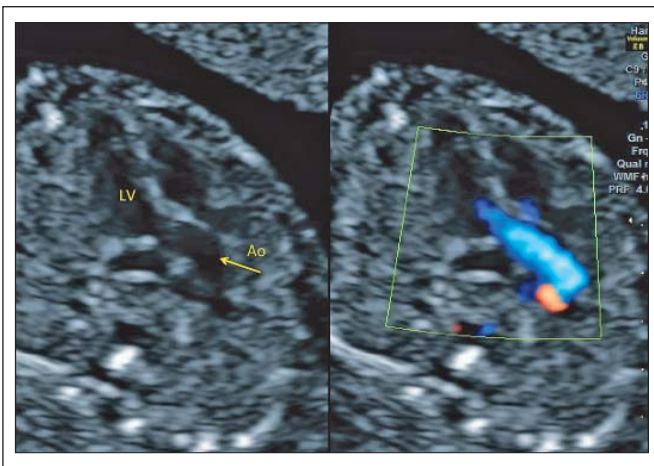


Abbildung 3: Fetale Echokardiographie der 19. SSW: Darstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes im 2D-Bild und Farbdoppler-Bild. Der Fetus befindet sich in einer zephalen Position (Kopf unten). LV: linker Ventrikel; Ao: Aorta

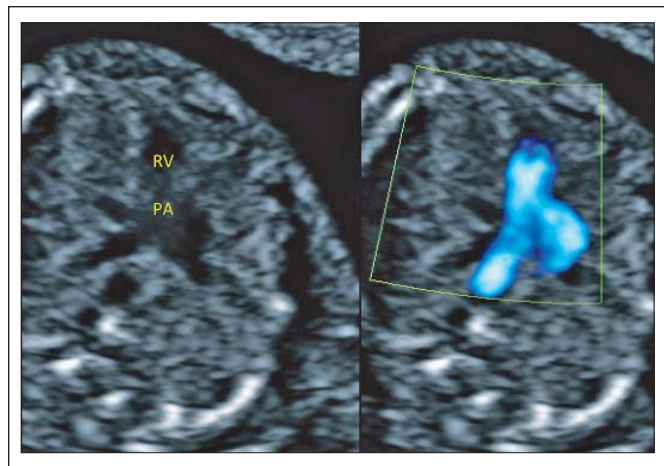


Abbildung 4: Fetale Echokardiographie der 19. SSW: Darstellung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes im 2D-Bild und Farbdoppler-Bild. Der Fetus befindet sich in einer zephalen Position (Kopf unten). RV: rechter Ventrikel; PA: Pulmonalarterie

Trotz aller Verbesserungen der Diagnostik liegt die fetale Erkennungsrate für die meisten kongenitalen Herzerkrankungen international und national immer noch $< 50\%$ [9–11] und nicht alle AHF präsentieren sich in der unmittelbar postnatalen oder in der frühen neonatalen Periode. Weiterhin werden Neugeborene mit schweren kongenitalen Herzerkrankungen in bis zu 25 % ohne kardiale Diagnose aus dem Krankenhaus entlassen [12, 13]. Neben einem Überblick über das breite Gebiet der fetalen Kardiologie versuchen die Autoren insbesondere auf Screening und Beratung in der Schwangerschaft, sowie auch auf die Betreuung von Feten mit AHF und angeborenen Rhythmusstörungen einzugehen.

Auf Diagnostik und Therapie der fetalen Herzinsuffizienz wird in dieser Arbeit nicht im Speziellen eingegangen. Thakur et al. haben zu diesem Thema rezent eine gute Übersichtsarbeit publiziert [14].

■ Untersuchung des fetalen Herzens

Fetale Herzfehler

Man unterscheidet eine fetale Echokardiographie (FE) zu Screeningzwecken von einer detaillierten FE. Eine detaillierte

Echokardiographie kann anhand der ISUOG- (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology-) Guidelines [15] durchgeführt werden. Der optimale Zeitpunkt ist um die 20. SSW.

Die echokardiographischen Schnitte der Screening-FE ermöglichen dem Untersucher, die wichtigsten Herzfehler auszuschließen. Hierzu erfolgt die Darstellung des abdominellen Situs, des Vierkammerblickes, der Ausflusstrakte, des Dreigeäßblicks und der Sagittalschnitte zur Beurteilung des Aorten- und Duktusbogens. Die Untersuchung beginnt mit der „Orientierung“ des Untersuchers. Es ist essenziell, die Lage des Feten zu dokumentieren, um daraufhin auch die Lagebeziehung von Aorta und unterer Hohlvene im abdominellen Schnitt in Beziehung zur Wirbelsäule zu dokumentieren (Abb. 1). Die nächste Schnittebene ist ein transverser Schnitt quer durch den fetalen Thorax. Hier kommt der Vierkammerblick mit Herzspitze nach links zur Darstellung. Die Herzachse sollte in 45° -Winkel zu liegen kommen (Abb. 2). Mittels dieses Schnittes kann man die Vorhöfe, die Ventrikel, das Ventrikelseptum, die atrioventrikulären Klappen (AV-Klappen) und auch die Lungenvenen beurteilen. In der Screening-FE muss der Farbdoppler nicht angewendet werden, ist aber ein sehr hilfreiches Tool zur Beurtei-

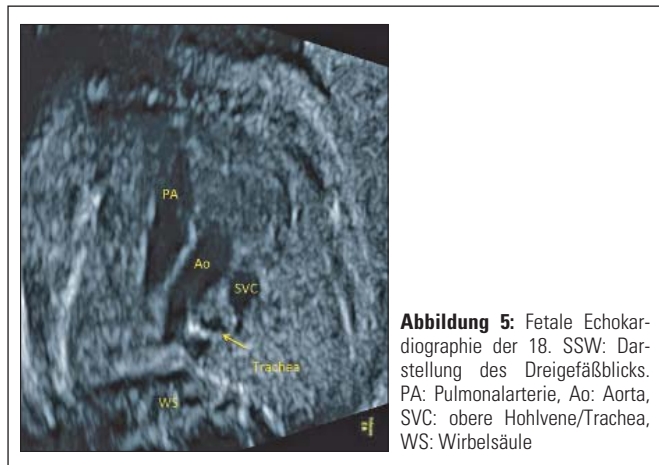


Abbildung 5: Fetale Echokardiographie der 18. SSW: Darstellung des Dreigeäßblicks. PA: Pulmonalarterie, Ao: Aorta, SVC: obere Hohlvene/Trachea, WS: Wirbelsäule

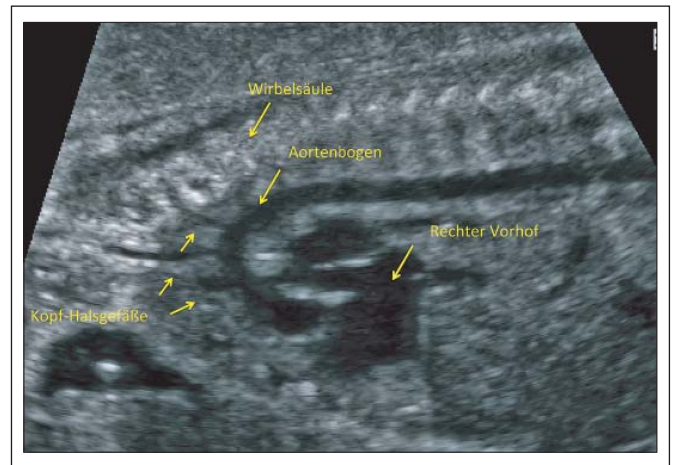


Abbildung 6: Fetale Echokardiographie der 20. SSW: Aortenbogen mit Abgang der Kopf-Halsgefäße, sagittale Schnittebene. Darstellung von der Wirbelsäule, Aortenbogen, Kopf-Halsgefäße, rechter Vorhof.

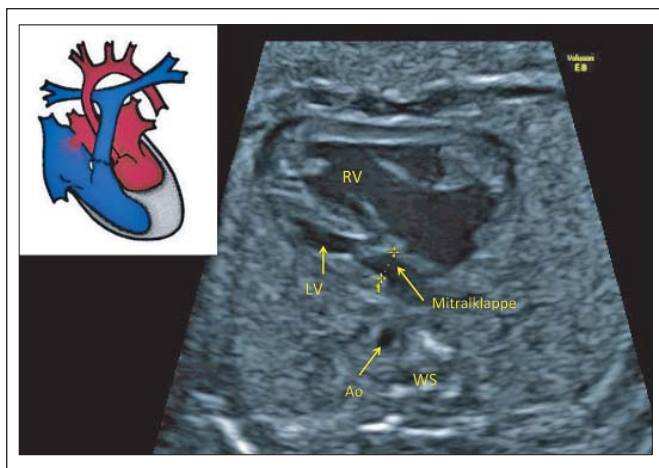


Abbildung 7: Fetale Echokardiographie der 28. SSW: Darstellung des Vierkammerblicks. Hypoplastischer linker Ventrikel. LV: linker Ventrikel, RV: rechter Ventrikel, MV: Mitralklappe, WS: Wirbelsäule, Ao: Aorta

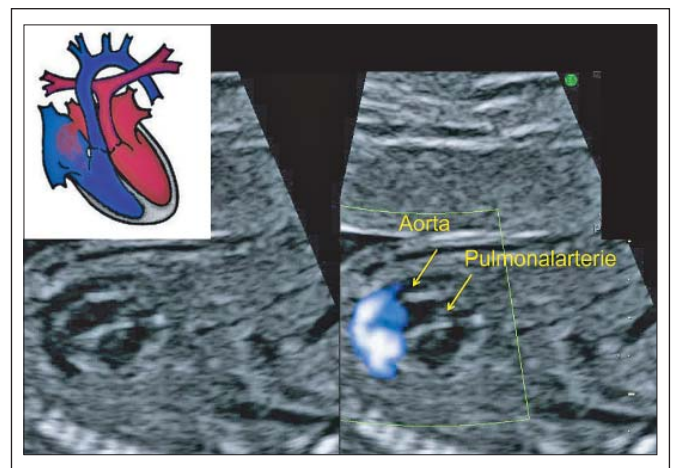


Abbildung 8: Fetale Echokardiographie der 18. SSW: Darstellung des parallelen Ursprungs der großen Arterien. Transposition der großen Gefäße (TGA), sagittaler Schnitt. Die Aorta entspringt aus dem anterior gelegenen rechten Ventrikel, die Pulmonalarterie aus dem posterior gelegenen linken Ventrikel.

lung von Flussrichtungen und Klappeninsuffizienzen. Ein weiterer Schnitt in Richtung des fetalen Kopfes erlaubt die Darstellung des linksventrikulären Ausflusstraktes und der Aorta, des darüber kreuzenden rechtsventrikulären Ausflusstraktes und der Pulmonalarterie mit Aufzweigung in die Seitenäste (Abb. 3, 4). Der Dreigeäßblick ist hilfreich zur Beurteilung der Lagebeziehung der Gefäße im oberen Thorax zueinander. Es sollte hier die Aorta das zentrale Gefäß sein, umrandet von der Pulmonalarterie, die in den Ductus arteriosus übergeht, und der superioren Vena cava auf der anderen Seite. Ein weiterer Schwenk in Richtung Mediastinum ermöglicht dem Untersucher, die Lagebeziehung des Aortenbogens zur Wirbelsäule darzustellen und damit die Diagnose eines links- oder rechtsläufigen Aortenbogens zu stellen (Abb. 5). Die Sagittalschnitte geben Aufschluss über den Aorten- und den Duktusbogen sowie über eine Mündung der inferioren Vena cava und der superioren Vena cava in den rechten Vorhof. Trotz dieses wichtigen Schnittes ist die Diagnose einer Aortenisthmusstenose nicht immer allein daraus möglich (Abb. 6).

Der Vierkammerblick alleine kann bereits einen beträchtlichen Teil der Herzfehler ausschließen (Tab. 1). Ein Beispiel eines pathologischen Vierkammerblickes zeigt Abbildung 7.

Aber es gibt auch Herzfehler, die einen normalen Vierkammerblick aufweisen und deren Pathologie nur durch Darstellung der großen Gefäße diagnostiziert werden kann (Tab. 2). Ein Beispiel für abnorme Gefäße bei einem normalen Vierkammerblick zeigt Abbildung 8.

Die detaillierte FE beinhaltet zusätzlich die Anwendung von 2D-Doppler und Farbdoppler, die Evaluierung der kardialen Biometrie und die Erfassung der kardialen Funktion. Letzteres ist auch bei extrakardialen Erkrankungen, die eine Beeinträchtigung der Herzfunktion bewirken können, von Bedeutung.

Fetale Rhythmusstörungen

Durch die Verbesserung der fetalen Ultraschallgeräte konnte auch die Diagnose von fetalen Rhythmusstörungen ermöglicht und verbessert werden. Arrhythmien des Feten werden häufig diagnostiziert. Eine Differenzierung und Spezifizierung der Rhythmusstörung ist essenziell für das Outcome. Fetale Bradykardien und Tachykardien sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden.

Am häufigsten handelt es sich um harmlose Extrasystolen. Die fetale Herzfrequenz hängt vom Gestationsalter ab

Tabelle 1: Darstellung von Herzfehlern aus dem Vierkammerblick. Mod. nach [25].

- Hypoplastisches Linksherzsyndrom
- Ebsteins Anomalie
- Kardiomyopathie
- Kritische Pulmonalstenose
- Trikuspidalatresie
- Kritische Aortenstenose
- AV-Kanal
- Double-Inlet-Ventrikel
- Kongenital korrigierte Transposition
- Kardiale Tumoren
- Arrhythmien

Tabelle 2: Darstellung von Herzfehlern: Normaler Vierkammerblick, Einstellung der Ausflusstrakte nötig. Mod. nach [25].

- Transposition großer Gefäße
- Fallot-Tetralogie
- Truncus arteriosus communis
- Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum
- Double-Outlet-Right-Ventricle (DORV)

(bis zu 180/min in der 10. SSW, bis zu 120–160/min ab der 14. SSW). Eine Bradykardie definiert sich als persistierende Herzfrequenz unter 100/min, eine Tachykardie als persistierende Herzfrequenz über 180/min.

Als diagnostisches Mittel dienen M-Mode-Echokardiographie, Doppler-Echokardiographie, Tissue-Doppler-Imaging, fetale Elektrokardiographie und fetale Magnetographie, wobei letztere drei in den meisten Zentren nicht in der täglichen Praxis angewandt werden.

M-Mode-Echokardiographie

Ermöglicht durch Platzierung des Cursors sowohl durch die atriale als auch die ventrikuläre Wand eine zeitgleiche Darstellung der Vorhof- und Ventrikelkontraktionen.

Doppler-Echokardiographie

Erlaubt mittels PW-Doppler

- 1.) die zeitgleiche Untersuchung von linksventrikulärem Einstrom über die Mitralklappe und Ausstrom über die Aortenklappe,
- 2.) die Erfassung des Flows und der Geschwindigkeit in der oberen Hohlvene und Aorta simultan oder
- 3.) die zeitgleiche Darstellung der Dopplerflüsse in der Pulmonalarterie und Pulmonalvene und damit Darstellung der Vorhofkontraktion und Ventrikelkontraktion.

Tissue-Doppler-Imaging

Eine Ultraschalltechnik, die eine direkte Analyse der segmentalen Wandbewegung (Myocardial velocities) in jeder Region des fetalen Herzens während eines Herzzyklus erlaubt [16]. Diese Methode wird primär zur Bestimmung der kardialen Funktion angewandt. Auch eine Rhythmusdiagnostik ist damit möglich [17].

Fetale Elektrokardiographie

Ermöglicht die Ableitung des fetalen elektrischen Signals über das maternale Abdomen [18]. Diese bereits seit Jahren bestehende Technik wird aufgrund diverser technischer Schwierigkeiten noch nicht in der täglichen Praxis angewandt.

Fetale Magnetographie

Nimmt das Magnetfeld auf, welches durch die elektrische Aktivität des fetalen Herzens entsteht und stellt diese in Wellenform dar, die dem postnatalen Elektrokardiogramm (EKG) sehr ähnlich sind [19–22]. Aufgrund des hochspezialisierten

ten Equipments wird diese Technik nur in ganz ausgewählten Zentren ausgeübt.

■ Kann man alle Herzfehler vor der Geburt feststellen?

Prinzipiell ist es möglich, die Diagnose aller schweren AHF vor der Geburt zu stellen – ausgenommen natürlich die Herzfehler, die sich erst nach der Geburt durch Persistenz physiologischer fetaler Shuntverbindungen präsentieren, wie offenes Foramen ovale und der offene Ductus arteriosus. Diese Shuntverbindungen verschließen sich üblicherweise in den ersten Lebenstagen bis Wochen. Andererseits hat ein prämaturner (intrauteriner) Verschluss dieser für die fetale Zirkulation essenziellen Verbindungen Krankheitswert und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden.

Andere angeborene Herzerkrankungen, wie z. B. milde Formen von Stenosen der Aorten- und Pulmonalklappe, können eine Progression (Progredienz) während der Schwangerschaft aufweisen und sind deshalb zu den ausgewählten Screeningzeitpunkten in ihrem Ausmaß und Schweregrad noch nicht abzuschätzen bzw. manifestieren ihren endgültigen Schweregrad erst im Verlauf der Schwangerschaft oder auch erst nach der Geburt. Gleiches gilt für eine Aortenisthmusstenose, deren fetale Diagnosestellung eine große Herausforderung darstellt und nicht immer mit endgültiger Sicherheit erfolgen kann. Eine Aortenisthmusstenose, die zunächst nicht Ductus-abhängig ist, kann sich erst nach der Geburt mit Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und Konstriktion des Isthmus ausbilden.

■ Wen, wann und warum sollen wir auf das Vorliegen von pränatalen Herzerkrankungen untersuchen?

Wen?

Ein aktuell erschienenes „Consensus Paper“ der „Fetal Working Group, American Heart Association“ gibt eine Zusammenfassung der wichtigsten Indikationen für ein fetales Screening, sowie eine klare Risikostratifizierung bezüglich einer fetalen Herzerkrankung (Tab. 3) in bestimmten Patientengruppen [23]. Diese familiären und fetalen Risikofaktoren stellen daraus folgend eine Indikation für eine „detaillierte“ pränatale Echokardiographie dar. Statistisch betrachtet werden allerdings die meisten AHF außerhalb dieser „high risk population“ in der sogenannten „low risk population“ gefunden [23].

Wann?

Eine transvaginale Untersuchung eines geübten Untersuchers vor der 14. SSW oder eine „Frühechokardiographie“ zwischen der 14. und 16. SSW können wichtige Informationen des fetalen Herzens liefern.

Tabelle 3: Schwangerschaften mit erhöhtem Risiko für eine Herzerkrankung. Risikostratifizierung nach [23].

Risikoklasse 1: Eine detaillierte FE sollte durchgeführt werden	
Positive Familienanamnese einer erstgradigen Verwandtschaft	
– Mutter	3–7 %
– Vater	2–3 %
– Geschwister	3 %
(wenn mehr als ein Kind betroffen ist:	10–50 %)
Verdacht auf eine Herzerkrankung	> 40 %
Verdacht auf eine Rhythmusstörung	
– Bradykardie	50–55 %
– Tachykardie	1 %
Vorliegen einer extrakardialen Fehlbildung	20–45 %
Vorliegen einer chromosomalen Aberration	90 %
Mütterliche Erkrankung	
– Diabetes mellitus Typ 1	3–5 %
– Phenylketonurie	12–14 %
Erhöhte Nackenfaltenmessung (NT) im 1. Trimenon	
> 3,5 mm	6 %
> 6 mm	24 %
> 8,5 mm	> 60 %
Autoimmunerkrankungen mit positiven anti-Ro-Antikörpern (SLE, Sjörgen) mit einem bereits betroffenen Kind	14–25 %
Medikamente: Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID) im 3. Trimenon	5–50 %
Anwendung von Retinoid-Säure in der Schwangerschaft	8–20 %
Monochoriale Zwillingsschwangerschaft	2–10 %
Mütterliche Infektionen in der Schwangerschaft	
– Röteln	1–2 %
Hydrops fetalis	5–35 %
Risikoklasse 2a: Eine detaillierte FE wäre vernünftig/angemessen	
Autoimmunerkrankung mit positiven anti-Ro-Antikörpern (SLE, Sjörgen)	1–5 %
NSAID, Chemotherapie, ACE-Hemmer in der Schwangerschaft	1–3 %
Fetale Extrasystolen mit Arrhythmie	2 %
Fertilitätsmedizin	1–3 %
Risikoklasse 2b: Eine detaillierte FE kann angedacht werden	
Herzfehler in der Verwandtschaft 2. Grades	
Carbamazepin, Lithium, Paroxetin in der Schwangerschaft	1–2 %
Auffälligkeiten der Plazenta, des Nabelschnuransatzes	3–4 %
Risikoklasse 3: Eine detaillierte FE bringt keinen Nutzen und kein Risiko	
Marcoumar in der Schwangerschaft	
Alle anderen Antidepressiva	
Gestationsdiabetes mellitus mit einem HbA1c	< 6 %

Ab der 16. SSW ist eine fetale Echokardiographie (FE) mit verlässlicher Darstellung und Dokumentation der wichtigsten kardialen Strukturen, konkret aller vier Herzkammern, und der korrekte Ursprung der sich überkreuzenden großen Gefäße möglich. Strukturen wie das Ventrikelseptum oder die Lungenvenen lassen sich in der 16. SSW zwar grob beurteilen, aber kleine Ventrikelseptumdefekte und Fehlmündungen der Lungenvenen können zu diesem Zeitpunkt noch übersehen werden.

Jeder „frühen Echokardiographie“ muss daher eine Kontrolle ab der 20. SSW folgen [24]. Ab der 20. SSW sollte es auch verlässlich möglich sein, zumindest zwei Lungenveneneinmündungen in den linken Vorhof zu erkennen. Natürlich beeinflussen auch mütterliche und kindliche Faktoren (z. B. mütterlicher Habitus, kindliche Lage, Fruchtwasser) die Aussagekraft der frühen Echokardiographie. In den meisten Fällen aber erlaubt die neueste Ultraschall-Technologie weitaus mehr, also auch komplexere Morphologien frühzeitig darzustellen.

In Österreich wird zwischen der 20. und 24. SSW das sogenannte „Organscreening“ angeboten. Dies ist eine freiwillige (nicht als Pflichtuntersuchung im Mutter-Kind-Pass vermerkte) Untersuchung der Schwangeren durch die Gynäkologie. Über die Möglichkeit dieser Untersuchung wird bei Mutter-Kind-Pass-Untersuchungen aufgeklärt. Die Detektionsrate von Herzfehlern im Zuge dieser Untersuchung ist in spezialisierten Tertiärzentren und spezialisierten Einrichtungen für Pränataldiagnostik deutlich höher als in kleineren Einrichtungen und weniger spezialisierten Zentren.

Warum?

Ein Hauptziel der fetalen Kardiologie ist es, sogenannte kritische Herzfehler zu erfassen, die eine Betreuung unmittelbar nach der Geburt benötigen. Kritisch bedeutet die Notwendigkeit der Aufrechterhaltung der fetalen Zirkulation (Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli und ausreichende Öffnung des Foramen ovale) unmittelbar nach der Geburt und sofort einzuleitende medizinische Versorgung. Ein postnatales Offenhalten des Ductus arteriosus Botalli ist mittels intravenöser Prostaglandin-Gabe möglich. Eine Eröffnung des Foramen ovale erfolgt postnatal mittels einer Balloneröffnung des Vorhofseptums (Rashkind-Prozedur).

Eine postnatale Diagnose eines kritischen Herzfehlers hat hierbei meist schwerwiegende Konsequenzen. Ein Kind mit einem nicht diagnostizierten, duktusabhängigen Herzfehler z. B. einer Transposition der großen Gefäße (TGA) präsentiert sich nach Duktusverschluss und/oder zusätzlich mit restriktivem Vorhofseptum mit schwerer Zyanose.

Bei rechtzeitiger Behandlung impliziert ein kritischer Herzfehler daher nicht *per se* ein schlechtes postnatales Outcome. Wenn ein Neugeborenes mit TGA nach der Geburt mit Prostaglandin versorgt wird und – falls notwendig – eine Rashkind-Prozedur durchgeführt wird, hat es nach der arteriellen Switch-Operation ein ausgezeichnetes Outcome.

Die Versorgung des Neugeborenen mit kritischem Herzfehler erfolgt zumeist unmittelbar postpartal, eine Intervention (Ope-

ration oder Herzkatheter) wird innerhalb der ersten Lebenstage durchgeführt. Daher wird nach fetaler Diagnosestellung eines kritischen AHF den Familien die Geburt in einem Zentrum bzw. ein Antenataltransport in ein Tertiärzentrum angeraten.

Ein weiterer wesentlicher positiver Aspekt der pränatalen Diagnose von AHF ist die Vorbereitung der Familie auf die Zeit nach der Geburt. Der Verdacht einer intrauterinen Herzerkrankung löst viele Ängste und Sorgen in den betroffenen Familien aus. Besonders betroffen sind Familien, die bereits ein Kind mit einer Herzerkrankung geboren haben oder aus einer der besonderen Risikogruppen kommen. Das Wiederholungsrisiko bei einem betroffenen Kind liegt bei ungefähr 3 % [23]. Eine detaillierte FE kann Sicherheit bringen und Sorgen auflösen, ohne dass natürlich dadurch das Outcome *per se* beeinflusst wird.

■ Hat Screening einen Einfluss auf das Outcome?

Ob Screening einen Unterschied im Überleben bedeutet, d. h. ob es einen entscheidenden Überlebensvorteil bringt, wenn die Herzerkrankung pränatal statt postnatal diagnostiziert wird, lässt sich anhand der derzeitigen Studienlage nicht ausreichend beweisen. Einerseits sind in der Gesamt-Population der Kinder mit pränatal festgestellten Herzfehlern auch diejenigen enthalten, die einen intrauterinen Tod erleiden oder die Schwangerschaft nach Beratung beendet wird, wenn z. B. keine Behandlungsoption nach der Geburt angeboten werden kann. Andererseits erhalten Kinder, bei denen nach der Geburt keine kritische Kreislagsituation besteht, die Diagnose manchmal auch erst jenseits der Neonatalperiode [25].

Für duktusabhängige Vitien (hypoplastisches Linksherz, hypoplastisches Rechtsherz, TGA, Pulmonalatresie, Aortenisthmusstenose, ...) und auch für Rhythmusstörungen, die intrauterin therapiert werden können, haben ältere Studien einen Überlebensvorteil bei pränataler Diagnose gezeigt [26–32]. Rezente Studien konnten zeigen, dass durch die pränatale Diagnose des AHF sekundäre Organschädigungen und damit Morbidität vermieden werden kann und eine deutlich bessere präoperative Konstitution der Patienten zu erzielen ist [33, 34]. Bei einigen ausgewählten Herzerkrankungen und Rhythmusstörungen kann auch eine intrauterine Therapieoption angeboten, und damit das Überleben beeinflusst werden.

■ Fetale Kardiologie in Europa

England

Risikopatienten werden im Rahmen des Erstkontaktes mit dem betreuenden Spital erfasst und an Einrichtungen mit einer fetalen kardiologischen Ambulanz zugewiesen. Um ein gutes flächendeckendes Screening der „Low risk“-Population zu ermöglichen, hat das Royal College of Obstetrics and Gynaecology und NICE (National Institute for Health and Care Excellence) Guidelines vorgegeben, die eine Darstellung des Vierkammerblickes und der großen Gefäße im Rahmen des Organscreenings (SSW 18+0 bis 21+6) in allen Institutionen beinhalten [35, 36]. Rezent wurde dies durch die NHS-FASP-Guidelines (Fetal Anomaly Screening Programm) für England noch einmal unterstrichen [37]. Regelmäßige Über-

prüfungen der Untersuchungen mittels AUDIT ermöglichen es, die eigenen Leistungen der Spitäler zu überprüfen und mit anderen Zentren zu vergleichen. Diese Daten werden von NICOR (National Institute for Cardiovascular Outcomes Research) flächendeckend für Großbritannien und Irland erfasst und veröffentlicht [38].

Polen

Im Jahr 2004 wurde eine Initiative zur Verbesserung der pränatalen Diagnostik von Herzfehlern in Polen durch das polnische Gesundheitsministerium ins Leben gerufen: „The National Registry for Fetal Cardiac Pathology“ (www.orpkp.pl). Durch eine internetbasierte Dateneingabe konnten nationale Daten gesammelt und ausgewertet werden. Das Register hat mit einer Erkennungsrate von 10 % begonnen. Neben epidemiologischen Daten wurden auch Bilder an eine zentrale Stelle versandt, damit konnte die diagnostische Genauigkeit in den Jahren 2004–2009 deutlich verbessert werden [39].

Andere Länder wie Schweden [40], Italien [41] und Norwegen [42] haben ihre Daten veröffentlicht und ähnliche Ergebnisse und Verbesserungen erzielen können. Eine 2015 publizierte Studie aus Holland zeigt eine pränatale Detektionsrate nach Einführung eines flächendeckenden Screening-Programms im Jahr 2007 von knapp 60 % [43].

Ein europaweites Register zur Erfassung von angeborenen Fehlbildungen wurde mit der EUROCAT-Datenbank geschaffen. 29 europäische Register aus 16 Ländern haben in den Jahren 2000–2005 Daten zur Prävalenz und perinatalen Mortalität von angeborenen Herzfehlern in die EUROCAT-Datenbank eingegeben. Die vorhandenen Daten zeigen, dass in den erfassten 16 Ländern 36.000 Neugeborene (pro Jahr) mit einem angeborenen Herzfehler zur Welt kommen. 3000 Feten mit der Diagnose eines AHF versterben durch einen Schwangerschaftsabbruch, spät intrauterin oder in der frühen neonatalen Periode [44].

■ Aktueller Status in Österreich

Untersuchungen des fetalen Herzens werden in Österreich seit 25 Jahren durchgeführt. In spezialisierten Tertiärzentren konnte parallel mit Verbesserung der Ultraschallgeräte die Diagnosesicherheit erhöht werden. Die Detektionsrate in Tertiärzentren in Österreich ist bereits vergleichbar mit der internationaler Tertiärzentren (25 % in allgemeinen, 50–70 % in spezialisierten Zentren). Über die aktuellen Detektionsraten der einzelnen Zentren gibt es keine publizierten Zahlen. Die Steiermark hat als einziges Land durch viel persönlichen Einsatz von Univ.-Prof. Dr. Martin Häusler ein Fehlbildungsregister aufgebaut. Die erfassten Herzfehler wurden im Rahmen der EUROCAT-Studie veröffentlicht [44].

Die ÖGUM (Österreichische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) bietet regelmäßig Fortbildungskurse in fetaler Echokardiographie an. Diese Kurse haben zu einer wesentlichen Verbesserung der Erkennungsrate von angeborenen Herzfehlern (AHF) in Österreich beigetragen.

Um die Lücke der nicht erkannten Herzfehler zu schließen, hat sich als zusätzliches postpartales Hilfsmittel das Puls-

oxymetriescreening der Neugeborenen vor Entlassung bewährt. Hiermit können zyanotische Herzfehler durch Messen der Sauerstoffsättigung diagnostiziert werden [45]. Die Arbeitsgruppe für Pädiatrische Kardiologie in Österreich hat eine dahingehende Empfehlung erarbeitet [46], in der die Sättigungsmessung am 2. Lebenstag an der unteren Extremität empfohlen wird.

■ Was geschieht nach der Diagnose?

Nach der Diagnosestellung werden weitere Untersuchungen zur Diagnostik von extrakardialen Fehlbildungen angeboten: Genaue Ultraschalluntersuchung aller Organe, chromosomale (genetische) Abklärung des Feten mittels Fruchtwasseruntersuchung, Chorionzottenbiopsie oder fetale DNA-Untersuchung aus dem mütterlichen Blut und in manchen Zentren eine fetale MRT-Untersuchung. Bestimmte, typische Herzfehlbildungen sind hinweisend für zu erwartende, assoziierte extrakardiale Fehlbildungen und bringen den Verdacht auf genetische Syndrome und Chromosomenerkrankungen auf [47]. Diese zusätzlichen Fehlbildungen oder komplexeren Diagnosen haben oft einen Einfluss auf den Entscheidungsprozess der Eltern und den weiteren Schwangerschaftsverlauf [48].

Neben der Abklärung der Organdiagnostik ist es für Eltern essenziell, einen Einblick in einen möglichen Lebensplan ihres ungeborenen Kindes zu erhalten. Fragen wie: Gibt es Chance auf Heilung? Wie ist die Lebenserwartung meines Kindes? Wie oft müssen wir im Spital sein? Wie beeinflusst die Erkrankung meine restliche Familie? Wird mein nächstes Kind auch diese Erkrankung haben? werden oftmals wiederholt gestellt. Durch die pränatale Diagnose erhalten Eltern neben allen Informationen die Möglichkeit, sich mit der Erkrankung des Kindes auseinanderzusetzen und ihre Optionen abzuwägen. Eine hilfreiche Klassifizierung für die Erläuterung der Schweregrade der AHF haben Rychik et al. rezent publiziert [49]. Sie ermöglicht dem betreuenden Arzt, die Erkrankung des Feten in eine Risikoklassifizierung einzuordnen und damit den Familien verständlicher zu machen.

Schwangerschaftsbeendigungen sind in Österreich innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Schwangerschaft strafrei. Wenn die Diagnose einer schweren komplexen kardialen Erkrankung des Feten erst danach gestellt wird, besteht die Möglichkeit der Besprechung des Falles in einer Ethikkommission, die aus multiprofessionellem medizinischen Personal zusammengesetzt ist (Indikationslösung nach §97 StGB) [50]. Wesentlich ist hier, dass genaue Diagnosen der kardialen und extrakardialen Fehlbildungen vorliegen. Wenn ein Schwangerschaftsabbruch in Erwägung gezogen wurde, aber letztendlich keine Option für die Familie darstellte, kann bei einzelnen sehr schweren Herzfehlern den Eltern auch die Möglichkeit eines „comfort care“ nach der Geburt angeboten werden. Dies erlaubt den Eltern, sich in Ruhe von ihrem Kind nach der Geburt zu verabschieden.

■ Therapeutische Optionen während der Schwangerschaft

Neben der Verbesserung der diagnostischen Modalitäten ist es auch möglich, den Feten als Patient zu therapieren. Derzeitige

Möglichkeiten erstrecken sich von maternaler Verabreichung von Medikamenten, die transplazentar zum Fetus gelangen, bis zu minimal-invasiven fetoskopischen Eingriffen am Feten.

Rhythmusstörungen

Bradykardien

Sinusbradykardie oder blockierte atriale Extrasystolen benötigen in den meisten Fällen keine Therapie. Ein fetaler AV-Block kann im Rahmen eines AHF (z. B. Isomerieyndrom) entstehen, durch mütterliche Antikörper verursacht werden oder idiopathisch auftreten. Die Behandlung der fetalen Bradykardie hängt von der Ursache der Bradykardie, der ventrikulären Herzfrequenz und dem Vorhandensein von Herzinsuffizienzzeichen (z. B. Hydrops) ab. Beta-Sympathomimetika stellen eine in Studien geprüfte therapeutische Option für die Behandlung des fetalen AV-Blocks mit einer Ventrikelfrequenz < 55/min (egal welchen Ursprungs) dar [51]. Diese Medikation kann auch bei Feten mit einer höheren Ventrikelfrequenz und dem Vorhandensein einer Herzerkrankung mit Herzinsuffizienzzeichen angewandt werden [23].

Die Therapie des fetalen AV-Blocks, verursacht durch maternale Antikörper (anti-Ro- und anti-La-Antikörper) im Rahmen einer maternalen Autoimmunerkrankung, ist kontrovers in der Literatur diskutiert [52, 53]. Als Therapieoptionen stehen Steroide (Dexamethason) und Immunglobuline zur Verfügung. Als therapeutische Wirkung der Steroide wird die transplazentare antientzündliche Wirkung vermutet.

Tachykardien

Fetale Tachyarrhythmien können in unterschiedlicher Ausprägung auftreten. Die häufigsten sind Sinustachykardien, supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofflattern, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern.

Eine Therapieentscheidung bei fetaler Tachykardie hängt unter anderem von der Art der Rhythmusstörung, vom Vorhandensein einer Herzinsuffizienz mit Hydrops und dem Gestationsalter des Kindes ab. Prinzipiell gilt, dass eine fetale antiarrhythmische Therapie für alle Feten mit anhaltender Tachykardie mit/ohne Hydropszeichen oder für intermittierende Tachykardien mit einer kardialen Dysfunktion oder Hydrops empfohlen wird [23]. Nahe dem Geburtstermin ist eine Geburt (Beendigung der Schwangerschaft) einer Therapie vorzuziehen.

Aktuelle Therapieempfehlungen für Rhythmusstörungen finden sich im Konsensuspapier der American Heart Association [23].

Fetale Katheterinterventionen

Diese neue Therapieform wird in ganz ausgewählten Indikationen in hochspezialisierten Zentren angeboten [54–57].

Weiterhin gilt, dass der Großteil der Herzfehler intrauterin keiner Behandlung bedarf. Die Möglichkeit dieser Behandlung fokussiert sich auf Herzfehler, die eine Progression *in utero* durchmachen (z. B. Aortenstenose bei beginnendem hypoplastischen Linksherzsyndrom) oder ein hohes Risiko für einen intrauterinen Tod besteht (z. B. restriktives Vorhofseptum bei hypoplastischem Linksherzsyndrom).

Zusammenfassung

Die pränatale Diagnose von Herzfehlern hat sich in den vergangenen Jahrzehnten deutlich verbessert. Um diesen Trend aufrechtzuerhalten, muss weiterhin intensives Training erfolgen, um die diagnostischen Fertigkeiten der Untersucher und damit die Erkennungsrate in Österreich noch weiter zu verbessern.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Fragen zum Text

1. Wie häufig sind angeborene Herzfehler?
2. Was ist ein kritischer Herzfehler?
3. Welche Herzfehler kann man alleine mit dem Vierkammerblick darstellen?

Lösung siehe Seite 163

Literatur:

- Hoffman JL. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 155–65.
- Nora JJ, Nora AH, Wexler P. Hereditary and environmental aspects as they affect the fetus and newborn. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24: 851–61.
- Bernier PL, Stefanescu A, Samoukovic G, Tchervenkov CI. The challenge of congenital heart disease worldwide: epidemiologic and demographic facts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2010; 13: 26–34.
- Lindner A, Schwedler G, Hense HW. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 2010; 222: 321–6.
- Angeborene Herzfehler. <http://www.kompentenznetz-ahf.de/congenital-heart-defects/> (Zuletzt gesehen: 16.9.2015)
- Allan L. Fetal cardiology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 441–4.
- Fourn JC, Teyssier G, Maroto E, Lessard M, Marquette G. Diastolic circulatory dynamics in the presence of elevated placental resistance and retrograde diastolic flow in the umbilical artery: a Doppler echographic study in lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 195–203.
- Silverman NH, Golbus MS. Echocardiographic techniques for assessing normal and abnormal fetal cardiac anatomy. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 20S–29S.
- Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *British Paediatric Cardiac Association. Lancet* 1999; 354: 1242–7.
- Gibbs JL, Monro JL, Cunningham D, Rickards A. Society of Cardiothoracic Surgeons of Great Britain. Survival after surgery or therapeutic catheterisation for congenital heart disease in children in the United Kingdom: analysis of the central cardiac audit database for 2000–1. *BMJ* 2004; 328: 611.
- Trines J, Fruitman D, Zuo KJ, Smallhorn JF, Hornberger LK, Mackie AS. Effectiveness of prenatal screening for congenital heart disease: assessment in a jurisdiction with universal access to health care. *Can J Cardiol* 2013; 29: 879–85.
- Abu-Harb M, Hey E, Wren C. Death in infancy from unrecognized congenital heart disease. *Arch Dis Child* 1994; 71: 3–7.
- Wren C, Reinhardt Z, Khawaja K. Twenty-year trends in diagnosis of life-threatening neonatal cardiovascular malformations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F33–F35.
- Thakur V, Fourn JC, Mertens L, Jaeggi ET. Diagnosis and management of fetal heart failure. *Can J Cardiol* 2013; 759–67.
- International Society of Ultrasound in Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, Copel JA, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348–59.
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 107–33.
- Rein AJ, O'Donnell C, Geva T, Nir A, Perles Z, et al. Use of tissue velocity imaging in the diagnosis of fetal cardiac arrhythmias. *Circulation* 2002; 106: 1827–33.
- Agostinelli A, Grillo M, Biagini A, Giuliani C, Burattini L, et al. Noninvasive Fetal Electrocardiography: An overview of the signal electrophysiological meaning, recording procedures, and processing techniques. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; 20: 303–13.
- Mensah-Brown NA, Wakai RT, Cheulkar B, Srinivasan S, Strasburger JF. Assessment of left ventricular pre-ejection period in the fetus using simultaneous magnetocardiography and echocardiography. *Fetal Diagn Ther* 2010; 28: 167–74.
- Cuneo BF, Strasburger JF, Yu S, Horigome H, Hosono T, et al. In utero diagnosis of long QT syndrome by magnetocardiography. *Circulation* 2013; 128: 2183–91.
- Stingl K, Paulsen H, Weiss M, Preissl H, Abele H, et al. Development and application of an automated extraction algorithm for fetal magnetocardiography-normal data and arrhythmia detection. *J Perinat Med* 2013; 41: 725–34.
- Van Hare GF. Magnetocardiography in the diagnosis of fetal arrhythmias. *Heart Rhythm* 2013; 10: 119–200.
- Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 2183–242.
- Clur SA, Bilardo CM. Early detection of fetal cardiac abnormalities: how effective is it and how should we manage these patients? *Prenat Diagn* 2014; 34: 1235–45.
- Sharland G. Routine fetal cardiac screening: what are we doing and what should we do? *Prenat Diagn* 2004; 24: 1123–9.
- Hornberger LK, Barrea C. Diagnosis, natural history, and outcome of fetal heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2001; 4: 229–43.
- Jaeggi ET, Fourn JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; 110: 1542–8.
- Montana E, Khoury MJ, Cragan JD, Sharma S, Dhar P, Fyfe D. Trends and outcomes after prenatal diagnosis of congenital cardiac malformations by fetal echocardiography in a well defined birth population, Atlanta, Georgia, 1990–1994. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1805–9.
- Bonnet D, Coltri A, Butera G, Fermon L, Le Bidou J, Aggoun Y, et al. Prenatal diagnosis of transposition of great vessels reduces neonatal morbidity and mortality. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92: 637–40.
- Khosnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Lhomme A, Bonnet D, et al. Trends in prenatal diagnosis, pregnancy termination, and perinatal mortality of newborns with congenital heart disease in France, 1983–2000: a population-based evaluation. *Pediatrics* 2005; 115: 95–101.
- Tworzetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2009; 103: 1269–73.
- Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, Hitchcock JF, Brenner JJ, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 798–803.
- Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS, Levasseur SM, Chen J, et al. The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 587–97.
- Sivarajan V, Penny DJ, Filan P, Brizard C, Shekardemian LS. Impact of antenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome on the clinical presentation and surgical outcomes: the Australian experience. *J Paediatr Child Health* 2009; 45: 112–7.
- NICE Antenatal care-routine care for the healthy pregnant woman Clinical Guideline March 2008. www.nice.org.uk/cg62 (Zuletzt gesehen: 16.9.2015).
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Ultrasound Screening: supplement to ultrasound screening for fetal abnormalities. <http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/ultrasound-screening> (Zuletzt gesehen: 16.9.2015).
- NHS fetal anomaly screening programme. <http://fetalanomaly.screening.nhs.uk/standardsandpolicies> (Zuletzt gesehen: 16.9.2015).
- <https://nhs.uk/antenatal%20diagnosis/OpenDocument> (Zuletzt gesehen: 16.9.2015).
- Slodki M, Szymkiewicz-Dangel J, Tobota Z, Seligman NS, Weiner S, Respondek-Liberska M. The Polish National Registry for Fetal Cardiac Pathology: organization, diagnoses, management, educational aspects and telemedicine endeavors. *Prenat Diagn* 2012; 32: 456–60.
- Hildebrand E, Abbrandt Dahlgren M, Sved C, Gottvall T, Blomberg M, Janerot-Sjöberg B. Impact of a standardized training program on midwives' ability to assess fetal heart anatomy by ultrasound. *BMC Med Imaging* 2014; 14: 20.
- Del Bianco A, Russo S, Lacerenza N, Rinaldi M, Rinaldi G, Nappi L, et al. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *J Perinat Med* 2006; 34: 309–12.
- Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, Blaas HG, Eik-Nes SH. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses—detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 252–65.
- van Velzen C, Clur S, Rijlaarsdam M, Bax C, Pajkrt E, et al. Prenatal detection of congenital heart disease—results of a national screening programme. *BJOG* 2016; 123: 400–7.
- Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F355–8.
- Ewer AK, Middleton LJ, Furnston AT, Bhoyar A, Daniels JP, et al. Pulse oximetry screening for congenital heart defects in newborn infants (PulseOx): a test accuracy study. *Lancet* 2011; 378: 785–94.
- Fritz M, Fritsch P, Foramitti M, Simma B. Pulsoxymetryscreening bei Neugeborenen auf kritische angeborene Herzfehler. Empfehlungen der Arbeitsgruppen Pädiatrische Kardiologie und Neonatologie/Pädiatrische Intensivmedizin der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde. Pulse oximetry screening of neonates for critical congenital heart disease. Recommendations of the working group on pediatric cardiology and neonatology/pediatric intensive care medicine of the Austrian Society for Pediatrics and Adolescent Medicine. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2014; 162: 638.
- Nell S, Wijngaarde CA, Pistorius LR, Sliker M, ter Heide H, et al. Fetal heart disease: severity, associated anomalies and parental decision. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 235–40.
- Chenni N, Lacroze V, Pouet C, Fraisse A, Kreitmann B, et al. Fetal heart disease and interruption of pregnancy: factors influencing the parental decision-making process. *Prenat Diagn* 2012; 32: 168–72.
- Rychik J, Davey BT, Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Fifer CG, et al. Development and validation of a fetal cardiovascular disease severity scale. *Pediatr Cardiol* 2014; 35: 1174–80.
- § 97 StGB Straftatbestand des Schwangerschaftsabbruchs. http://www.jusline.at/97/Straftatbestand_des_Schwangerschaftsabbruchs_StGB.html (Zuletzt gesehen: 16.9.2015).
- Cuneo BF, Zhao H, Strasburger JF, Ovadia M, Huhta JC, Wakai RT. Atrial and ventricular rate response and patterns of heart rate acceleration during maternal-fetal terbutaline treatment of fetal complete heart block. *Am J Cardiol* 2007; 100: 661–5.
- Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, et al. Fetal Working Group of the European Association of Pediatric Cardiology. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011; 124: 1919–26.
- Jaeggi ET, Fourn JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; 110: 1542–8.
- Kovacevic A, Roughton M, Mellander M, Öhman A, Tulzer G, et al. Fetal aortic valvuloplasty: investigating institutional bias in surgical decision-making. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 538–44.
- Tulzer G, Arzt W. Fetal cardiac interventions: rationale, risk and benefit. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18: 298–301.
- Freud LR, McElhinney DB, Marshall AC, Marx GR, Friedman KG, et al. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: postnatal outcomes of the first 100 patients. *Circulation* 2014; 130: 638–45.
- Herberg U, Berg C, Geipel A, Gembruch U, Breuer J. Foetal therapy: what works? Closed interatrial septum. *Cardiol Young* 2014; 2: 47–54.

Fallbericht: Kardiale Beteiligung einer Amyloidose

M. Rohla jr.¹, R. Kriz¹, M. K. Freynhofer¹, G. Potschka², K. Huber¹, T. W. Weiss¹

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung für Kardiologie und internistische Intensivmedizin und dem ²Institut für Pathologie und Mikrobiologie, Wilhelminenspital, Wien

■ Aufnahme

Die Einweisung eines 83-jährigen männlichen Patienten erfolgt durch die Rettung aufgrund von Orthopnoe bei seit Wochen progredienter Dyspnoe. Klinisch präsentiert sich der Patient mit rechtsbetonter hydropischer Herzinsuffizienz.

■ Anamnese

Vorbekannt sind eine arterielle Hypertonie, eine benigne Prostatahyperplasie und ein chronisches, lupal betontes Schmerzsyndrom bei langer orthopädischer Anamnese mit Z. n. mehrfachem Diskusprolaps und Laminektomien sowie Totalendoprothesen der Hüften beidseits vor mehr als 10 Jahren.

■ Status

Zur Aufnahme gelangt ein 83-jähriger männlicher Patient in reduziertem Allgemein- und gutem Ernährungszustand. Bei dem mit 100 mmHg Systole grenzwertig hypotonen Patienten findet sich eine normofrequente, rhythmische Herzaktion mit erhaltenen Herztönen ohne pathologisches Herzgeräusch. Bis auf eine Tachypnoe von ca. 18/min findet sich, soweit bei eingeschränkter Kooperation beurteilbar, über Lunge und Abdomen ein unauffälliger Befund. Die unteren Extremitäten

zeigen beidseitige Beinödeme, sind warm und die peripheren Pulse palpabel.

EKG (Abb. 1)

Das EKG zeigt einen normofrequenten Sinusrhythmus, 68/min, regelrechte P-Wellen, die PQ-Zeit beträgt 220 ms. Die QRS-Komplexe sind schlank, in linkstypischer Achse mit pathologischen Qs in III und avF. Bei peripherer Niedervoltage fehlt eine R-Progression über der Vorderwand mit R/S-Umschlag in V₅/V₆. Die Repolarisation ist bis auf eine grenzwertig verlängerte QTc-Zeit (448 ms) und niedrigamplitudige T-Wellen in den Extremitätenableitungen (dem QRS-Komplex entsprechend) unauffällig. Die Kombination einer peripheren Niedervoltage mit träger R-Progression über der Vorderwand bzw. „pseudo-infarct pattern“ tritt bei jedem zweiten Patienten mit einer kardialen Beteiligung einer Amyloidose auf [1]. Ein erstgradiger AV-Block findet sich bei etwa 20 % der Betroffenen [1].

Echokardiographie (Abb. 2)

Die transthorakale Echokardiographie zeigt als eindrucksvollste Pathologie einen kleinumigen linken Ventrikel (LVEDD 38 mm) mit massiver Hypertrophie (IVSd 25 mm) mit diffuser Kontraktilitätsstörung und leicht reduzierter systolischer Funktion, sowie einer höhergradigen diastolischen Funktions-

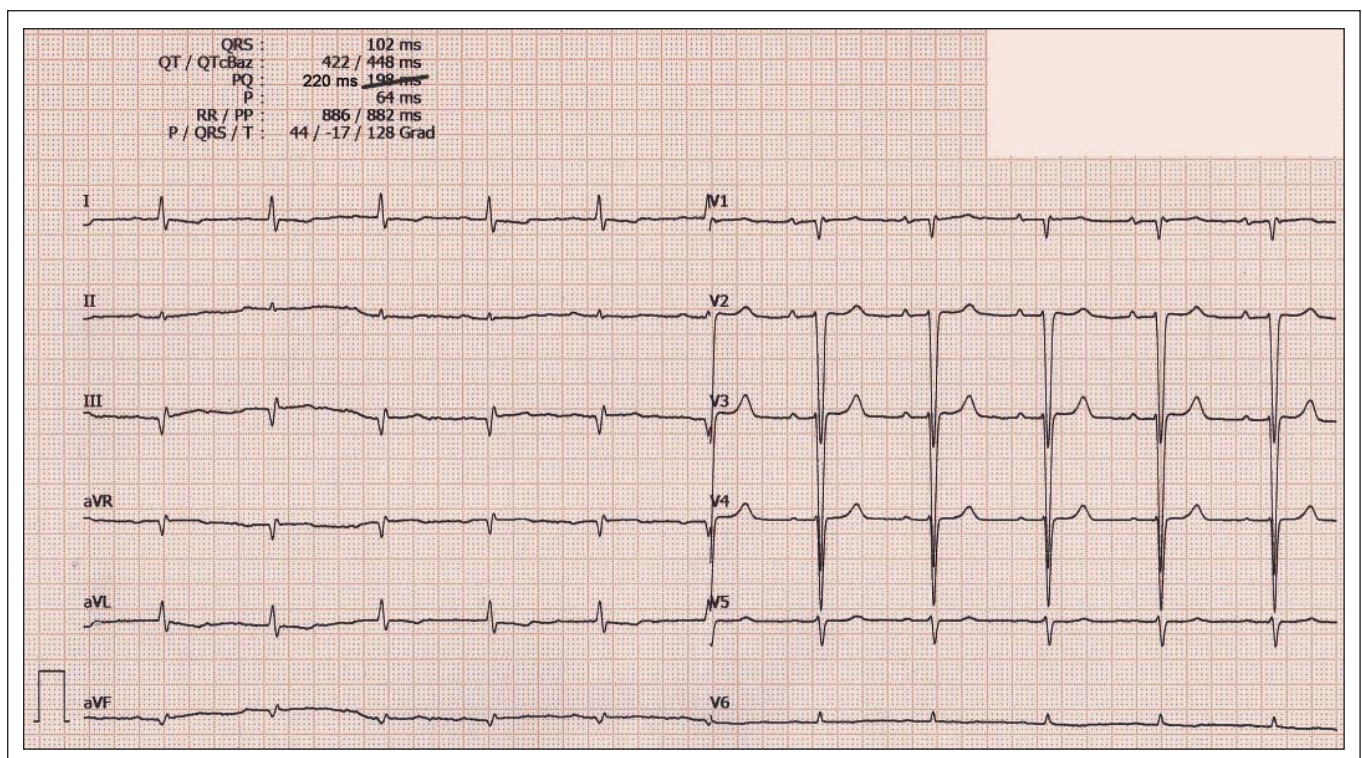


Abbildung 1: EKG bei Aufnahme

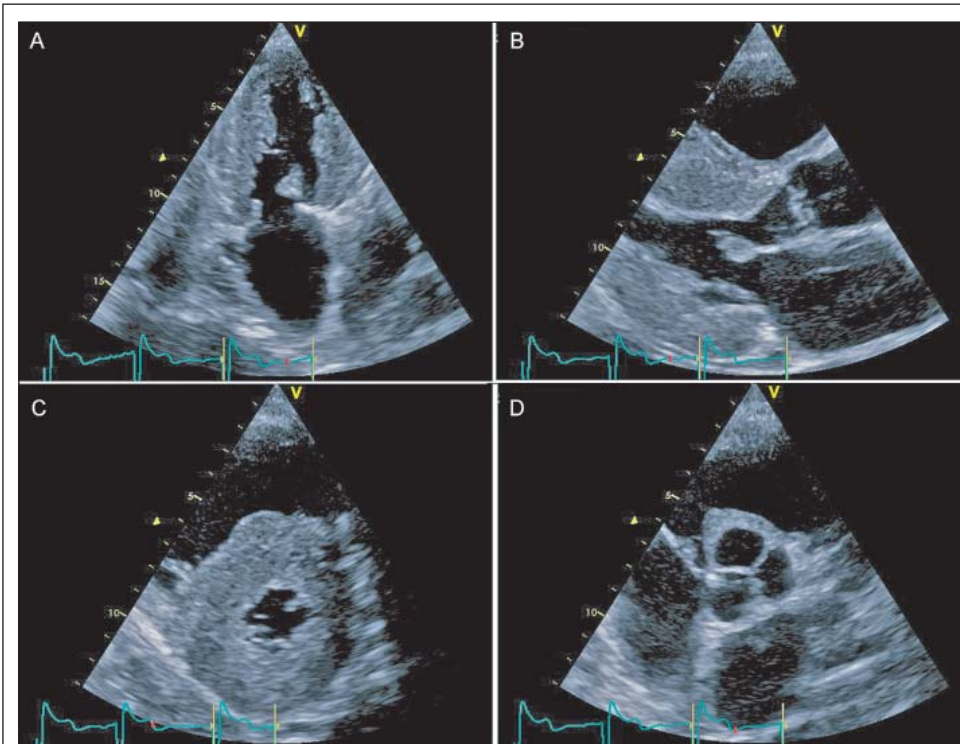


Abbildung 2: Echokardiographie. (a): apikaler Zweikammerblick, (b): parasternale lange Achse, (c): parasternale kurze Achse, apikale Ebene, (d): parasternale kurze Achse, Klappenebene.

störung. Der rechte Ventrikel ist leicht- bis mittelgradig vergrößert, der systolische Pulmonaldruck beträgt 64 mmHg. Die Mitral- und Trikuspidalklappen sind myxomatös verdickt.

■ Klinischer Verlauf

Der Patient verstirbt innerhalb der ersten Woche nach Hospitalisierung im Herz-Kreislaufversagen im Rahmen seiner terminalen Herzinsuffizienz.

■ Pathologie (Abb. 3)

Histologisch zeigen sämtliche untersuchten Herzabschnitte links- und rechtsventrikulär sowie atrial eine massive Amyloidose mit ausgedehnten diffusen bandförmigen und knotigen Kongorot-positiven Amyloidablagerungen im myokardia-

len Interstitium, vom Endo- bis zum Epikard reichend. In der direkten Immunhistochemie findet sich eine Färbbarkeit des Amyloids mit einem Transthyretin- (TTR-) Amyloid-Antikörper sowie eine leichte Mitreaktion gegen Lambda-H-Leichtkettenamyloid, welche im Kontext einer TTR-Amyloidose beschrieben ist.

■ Kommentar

Bei einer Amyloidose wird ein normalerweise lösliches Protein unterschiedlicher Herkunft falsch gefaltet, neigt deshalb zur Aggregation und lagert sich in Geweben ab. Dabei liegt dieses abnorm veränderte Protein (Amyloid) in Form von Fibrillen vor. Auf eine kardiale Amyloidose oder andere infiltrative Kardiomyopathie suspekt ist die Befundkonstellation einer Niedervoltage im EKG bei gleichzeitiger ausgeprägter

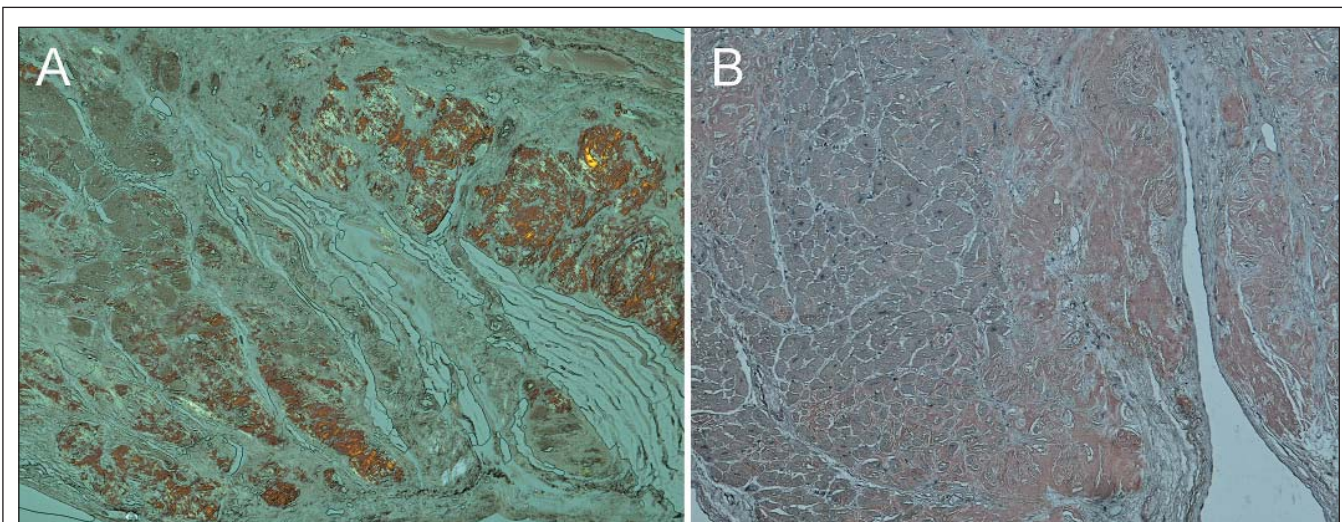


Abbildung 3: Kongorotfärbung des Myokards. (a): rechter Ventrikel, polarisiert: Als typische Eigenschaft ist die apfelgrüne Doppelbrechung zu erkennen. (b): rechter Ventrikel, nicht polarisiert. Ausgedehnte bandförmige Amyloidablagerungen.

linksventrikulärer „Hypertrophie“ bzw. „pseudo-infarct pattern“.

Im gegebenen Fall fand sich eine immunhistochemisch verifizierte TTR-Antikörper-reaktive Amyloidose, welcher zwei unterschiedliche pathogenetische Varianten zugrunde liegen können: einerseits eine autosomal dominant vererbte familiäre Amyloid-Polyneuropathie (FAP, Chromosom 18q12.1-11.2) oder eine senile systemische Amyloidose (SSA), die sporadisch auftritt und von fehlerhaft gefaltetem, nicht mutiertem Transthyretin verursacht wird [2]. Erstere Form betrifft aufgrund des Vererbungsmusters Frauen und Männer gleichermaßen, üblicherweise ab dem Alter von 40 Jahren, und weist eine hohe Variabilität mit ausschließlicher Beteiligung des peripheren oder autonomen Nervensystems bis hin zum alleinigen Befall des Herzens auf [3]. Die SSA hingegen tritt kaum vor dem 65. Lebensjahr und 25–50-mal häufiger bei Männern auf, wobei sich der Befall in den meisten Fällen auf das Herz beschränkt. Autopsiestudien konnten zeigen, dass bis zu 25 % von > 80-Jährigen von SSA betroffen sind [2, 4].

Im vorliegenden Fall wurde aufgrund der klinisch naheliegenden SSA auf eine vertiefende genetische Analyse verzichtet.

Die Prognose bei einer kardialen Beteiligung ist zwar abhängig von der Subklassifizierung des Amyloids, jedoch ist sie durchwegs als schlecht bis infaust zu bezeichnen, eine kausale Therapie ist gegenwärtig nicht verfügbar.

Literatur:

1. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005; 95: 535–7.
2. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126: 1286–300.

3. Rapezzi C, Quarta CC, Riva L, et al. Transthyretin-related amyloidosis and the heart: a clinical overview. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 398–408.
4. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study. *Ann Med* 2008; 40: 232–9.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Dr. phil. Thomas W. Weiss

3. Medizinische Abteilung für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital

A-1160 Wien, Montleartstraße 37

E-Mail: thomas.weiss@meduniwien.ac.at

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/kardiologie

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
Dr. Th. Haunold, H. Manz

Druck: Ueberreuter Print & Packaging GmbH
A-2100 Korneuburg
Industriestraße 1

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 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 Fernsendungen, in Magnettonverfahren 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 benutzt 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.

Aus 2 wird 1

moderner
ACE-Hemmer

+

moderner
Ca-Antagonist

NEU

green box



echte 1x1

mehr Compliance

spart Rezeptgebühren

zum unglaublichen Preis



Ramipril/Amlodipin Genericon

Fachkurzinformation siehe Seite 165

2016_05_RamiprilAmlodipin_LJK_01

30 Jahre
Genericon

EKG-Beispiel: Ektopter linksatrialer Rhythmus

S. Schwarz

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

■ Fallbericht

Die Patientin wurde aufgrund einer subakuten Ischämie im Arteria cerebri posterior-Stromgebiet links an der neurologischen Abteilung stationär behandelt. Bis auf ein vorbeschriebenes Cor hypertonicum war die kardiale Anamnese unauffällig. In mehreren EKGs wurde eine normofrequente, sequentielle Vorhof- und Kammererregung dokumentiert, jedoch mit folgender markanter P-Wellen-Morphologie: negative P-Wellen in den inferioren Ableitungen II, III, aVF und den präkordialen Ableitungen V₃–V₆ sowie positive P-Wellen in aVR und den präkordialen Ableitungen V₁–V₂ (Abb. 1). Aufgrund der rhythmischen Abfolge von Vorhof- und Kammererregung schien auf den ersten Blick ein Sinusrhythmus naheliegend, was im vorliegenden Fall auch das Ergebnis der automatisierten EKG-Analyse war.

■ Interpretation

Die Richtung der P-Vektoren in den Extremitäten- und Brustwandableitungen spricht für einen ektopten Rhythmus aus dem linken inferioren Vorhof, dessen Frequenz über derjenigen des Sinusknotens liegt und somit als primärer Schrittmacher fungiert. Differentialdiagnostisch am ehesten denkbar wäre auf-

grund des anatomischen Nahebezugs noch ein Koronarsinusrhythmus, wenngleich wie im nächsten Abschnitt erläutert, mehrere EKG-Kriterien dagegen sprechen. Bei ektopten atrialen Impulszentren folgt der Anschluss an das spezifische Reizleitungssystem gewöhnlich über das Vorhofmyokard, die QRS-Komplexe sind daher im Regelfall schlank, sofern nicht unabhängig hiervon ein Schenkelblock vorliegt. Die PQ-Dauer kann in Abhängigkeit von der Entfernung zum AV-Knoten etwas kürzer als normal sein.

■ Differentialdiagnose

Ein linksatrialer Rhythmus ist durch eine Vorhofdepolarisation von links nach rechts charakterisiert. Eine negative P-Welle in Ableitung V₆ hat diesbezüglich als diagnostisches EKG-Kriterium die höchste Sensitivität und Spezifität [1, 2]. Negative P-Wellen in den inferioren Ableitungen II, III und aVF können sowohl durch einen linksatrialen, rechtsatrialen (vor allem Koronarsinusrhythmus) oder nodalen Rhythmus bedingt sein. Nodale Rhythmen sind durch ein verkürztes PQ-Intervall (oder P-Welle im QRS-Komplex verborgen oder nach dem QRS-Komplex) gekennzeichnet, während bei atrialen Rhythmen die PQ-Zeit üblicherweise normal ist. Die Vektoranalyse der P-Wellen in der Horizontalebene (Brustwandableitun-

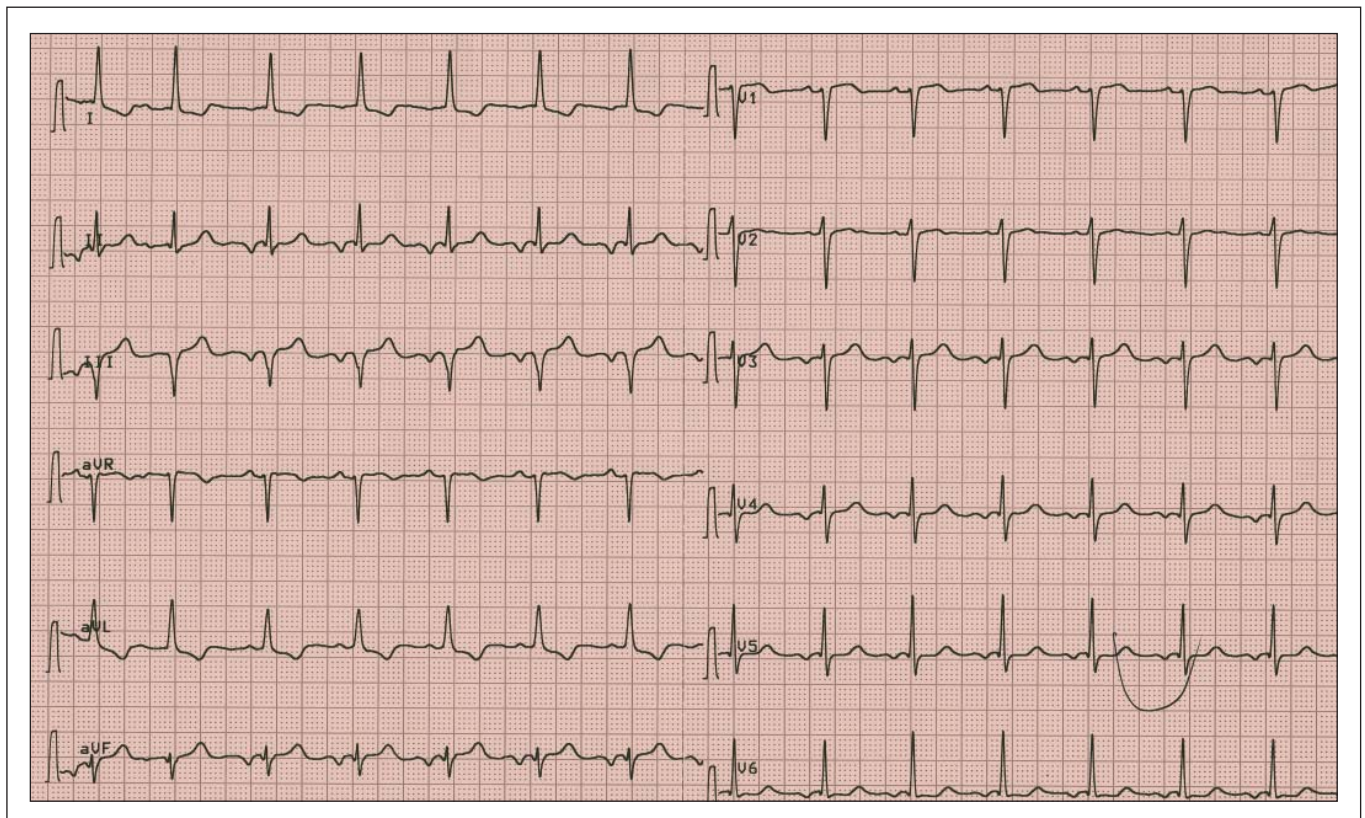


Abbildung 1: Ektopter Rhythmus aus dem linken, posterioren (inferioren) Vorhof, $f = 84/\text{min}$, nach rechts und oben gerichteter P-Summutationsvektor (negative P-Welle in II, III, aVF und V₃–V₆, positive P-Welle in aVR und V₁–V₂).

gen) ermöglicht die weitere differentialdiagnostische Unterscheidung. Bei nodalen Rhythmen oder einem Koronarsinusrhythmus ist der horizontale P-Vektor nach links gerichtet, woraus ein negatives oder biphasisches P in V_1 und üblicherweise positive P-Wellen in den übrigen präkordialen Ableitungen resultieren. Bei linksatrialem Rhythmus ist der horizontale Vektor nach rechts gerichtet, was in negativen P-Wellen in den links-präkordialen Ableitungen, insbesondere Ableitung V_6 , resultiert [1]. Ist letztgenanntes Kriterium für das Vorliegen eines linksatrialen Rhythmus erfüllt, erlaubt die Beurteilung der Ableitung V_1 noch die Unterscheidung zwischen anteriorem oder posteriorem (inferiorem) Ursprung [2]. Eine positive P-Welle in V_1 charakterisiert den posterioren (inferioren) Typ eines linksatrialen Rhythmus, eine negative P-Welle in V_1 hingegen die anteriore Variante [2]. Für die Lokalisation ektopter atrialer Tachykardien existieren Algorithmen, die für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines rechts- oder linksatrialen Ursprungs die Ableitung V_1 als zuverlässigstes Kriterium identifiziert haben. Eine negative P-Welle in V_1 legt einen rechtsatrialen, eine positive P-Welle hingegen einen linksatrialen Ursprung nahe, wenngleich Limitationen dieser Zuordnung bei septumnahem Ursprung bestehen [3].

■ Zusammenfassung

Ein ektopter linksatrialer Rhythmus ist im Erwachsenenalter selten und ohne speziellen Krankheitswert. Bedeutung kann eine abnorme ektope atriale Automatie erlangen, wenn hieraus eine symptomatische Tachykardie resultiert. Durch die Richtung der P-Vektoren in der Frontal- und Horizontalebene kann der Ursprungsort der Ektope eingegrenzt werden, insbesondere durch die Ableitungen V_1 und V_6 . Bei linksatrialem Ursprung ist die Notwendigkeit einer transseptalen Punktion im Rahmen eines Ablationsverfahrens bei ektopter atrialer Tachykardie die hieraus resultierende Konsequenz.

Literatur:

1. Mirowski M. Left atrial rhythm; diagnostic criteria and differentiation from nodal arrhythmias. *Am J Cardiol* 1966; 17: 203–10.

2. Mirowski M. Ectopic rhythms originating anteriorly in the left atrium. Analysis of 12

cases with P-wave inversion in all precordial leads. *Am Heart J* 1967; 74: 299–308.

3. Teh AW, Kistler PM, Kalman JM. Using the 12-lead ECG to localize the origin of ventricular and atrial tachycardias: part 1. Focal atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 706–9.

Korrespondenzadresse:

Ass. Dr. Stefan Schwarz

Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

Kepler Universitätsklinikum Linz, Med Campus III

(Vorstand: Prim. Priv. Doz. Dr. Clemens Steinwender)

A-4020 Linz, Krankenhausstraße 9

E-Mail: stefan.schwarz@akh.linz.at



Vertrauen durch Erfahrung*



Details siehe FKI Seite 171

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

1. Berechnungen basieren auf IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales Dec. 2015 und IMS Health DPMO Datenbank Stand Februar 2016.



Science For A Better Life

Echokardiographie aktuell: Echokardiographische Verlaufskontrolle bei kardialer Sarkoidose



W. Weihs, Ch. Pachler

Aus dem Echolabor des LKH Graz Süd-West/Standort West

Anamnese

Eine 68-jährige Patientin wird wegen einer Belastungsdyspnoe und trockenem Husten, welche seit einem Jahr bestehen, an der Pulmologie des Hauses vorgestellt.

Als Vorerkrankungen lassen sich eine Pleuropneumonie 2014, ein Asthma bronchiale in der Jugend und eine stattgehabte Pertussisinfection erheben. Die Patientin nimmt zu diesem Zeitpunkt keine dauerhafte Medikation.

Im Thoraxröntgen zeigen sich mehrere Granulome in der Lingula sowie im Mittel- und Unterlappen und eine suspek- te bihiläre Lymphadenopathie. Das Cor liegt größenmäßig im Normbereich, keine Stauungszeichen. Im Thorax-CT finden sich multiple, bis 9 mm große, intrapulmonale Rundherde sowie pathologisch vergrößerte Lymphknoten parahilär und im Mediastinum. Im Rahmen der Bronchoskopie wird letztlich histologisch eine Sarkoidose diagnostiziert. Zum Ausschluss einer kardialen Beteiligung wird die Patientin an das Echo- labor überwiesen. Abgesehen von der Belastungsdyspnoe ist die Patientin kardialerseits beschwerdefrei, insbesondere wer- den keine subjektiven Rhythmusstörungen angegeben. Der klinisch-physikalische Befund ist unauffällig.

Im EKG zeigen sich ein Sinusrhythmus 78/min, ein Indiffe- renztyp, ein Rechtsschenkelblock (QRS 150 ms) sowie eine SVES.

Echokardiographie

Der linke Ventrikel ist geringfügig verdickt. Die globale links- ventrikuläre Funktion ist mittelgradig eingeschränkt (LVEF

40–45 %). Es zeigen sich Hypokinesien in den basalen Seg- menten von inferoseptal bis anterolateral mit stärkster Aus- prägung anterolateral (Abb. 1). Zur optimalen Darstellung der globalen und regionalen Linksventrikelfunktion wird eine 3D-Kontraststudie durchgeführt (Abb. 2). Der linke Vorhof ist hochgradig dilatiert (LAV 41 ml/m²). Abgesehen von einer geringfügigen Mitralklappenstenose sind die Klappen hinsicht- lich ihrer Struktur und Funktion unauffällig. Bei der Speckle- tracking-Analyse zeigen sich ein reduzierter globaler Strain von –13 % sowie regionale, teilweise deutlich verminderte Strain-Werte mit der stärksten Ausprägung in den anterolate- ralen Segmenten (Abb. 3).



Abbildung 2: Multislice-Darstellung des linken Ventrikels inkl. Kontrast. Die oben beschriebenen regionalen Wandbewegungsstörungen stellen sich deutlich dar.

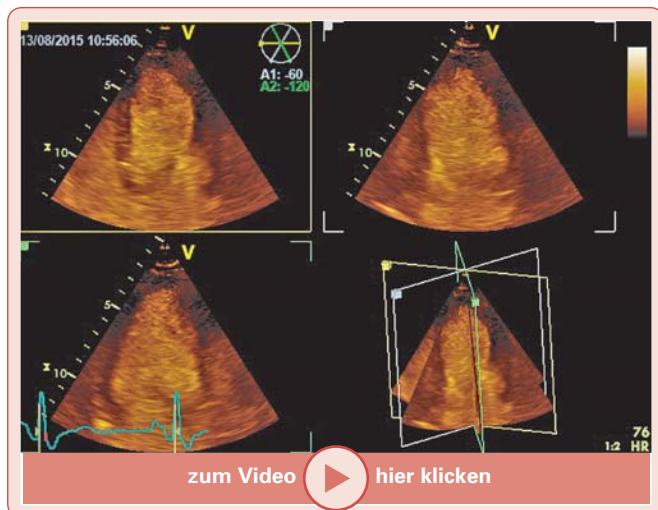


Abbildung 1: Apikale Standardschnitte (inkl. Kontrast). Hypokinesie in den basalen Segmenten anterolateral bis inferoseptal.

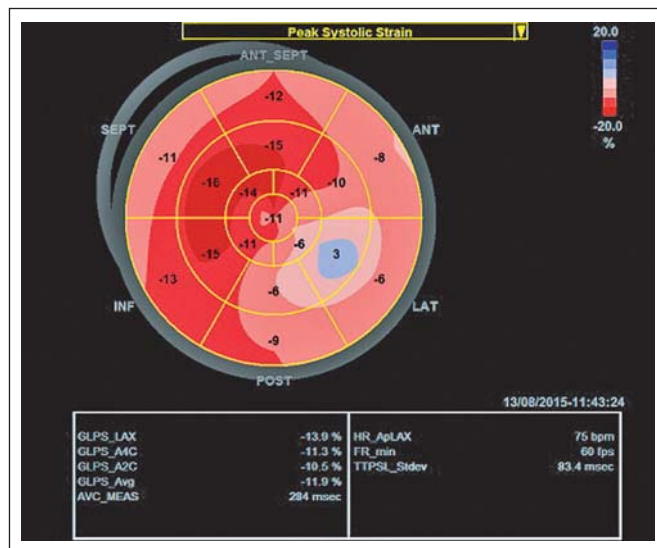


Abbildung 3: Speckletracking-Analyse in einem „bull's eye view“. Deutlich reduzierter longitudinaler Strain, v. a. anterolateral.

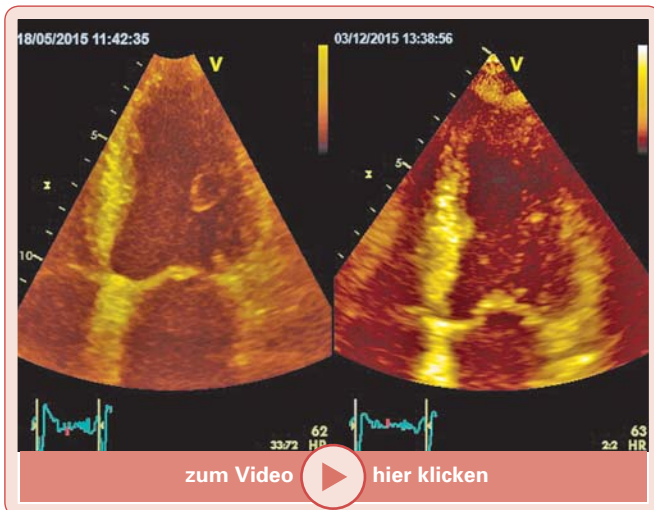


Abbildung 4: Verlaufsuntersuchung nach 3-monatiger Therapie: Visuell Besserung der globalen und regionalen linksventrikulären Kontraktilität.

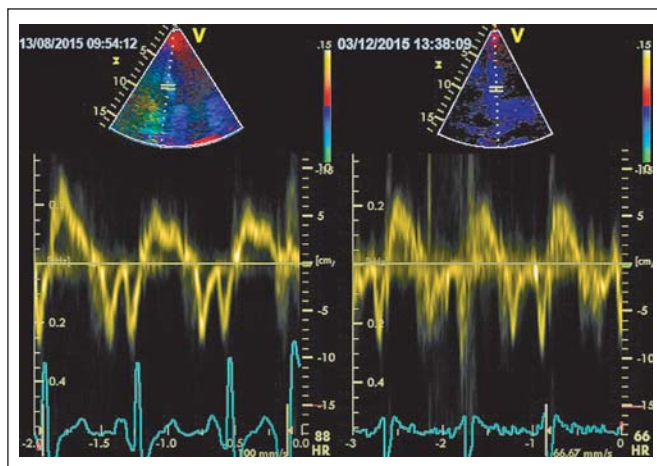


Abbildung 5: Verlaufsuntersuchung nach 3-monatiger Therapie: Zunahme der systolischen Linksventrikelfunktion im Tissue-Doppler (s').

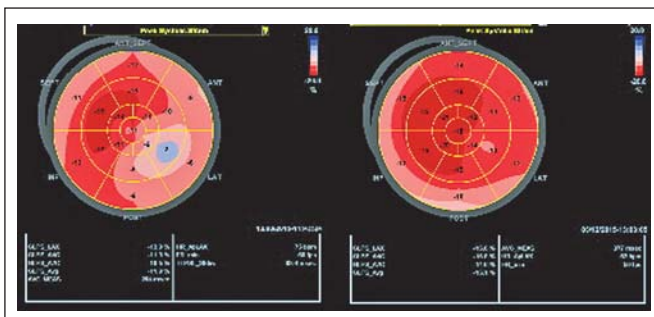


Abbildung 6: Verlaufsuntersuchung nach 3-monatiger Therapie: Zunahme des globalen und regionalen longitudinalen Strains.

■ Verlauf und Echokardiographie-Kontrolle

Aufgrund der vorliegenden Befunde wird eine systemische Kortisontherapie mit initial 50 mg Aprednisolon täglich eingeleitet. Drei Monate später wird eine Kontrolle der Echokardiographie durchgeführt.

Dabei zeigt sich eine Verbesserung der globalen und regionalen Kontraktilität, sowohl visuell (Abb. 4) als auch im Tissue-Doppler (Abb. 5). Die Änderungen kommen im Vergleich der Speckletracking-Analysen besonders deutlich zur Darstellung (Abb. 6). Zusätzlich lässt sich nachweisen, dass die ursprüng-

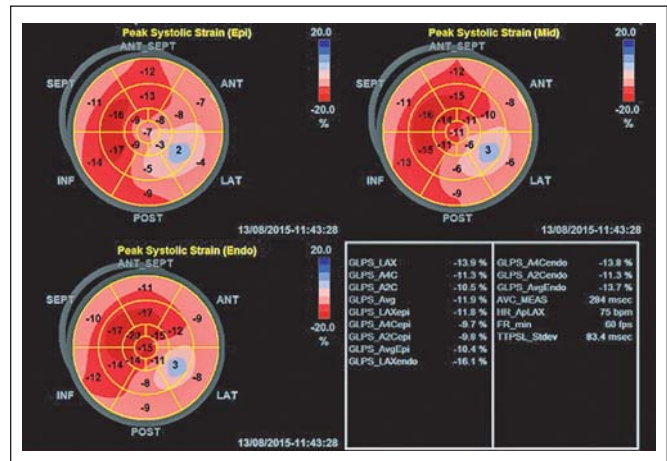


Abbildung 7: Speckletracking in der Schichtanalyse vor Therapie mit transmurale Ausprägung der regionalen Funktionsstörung.

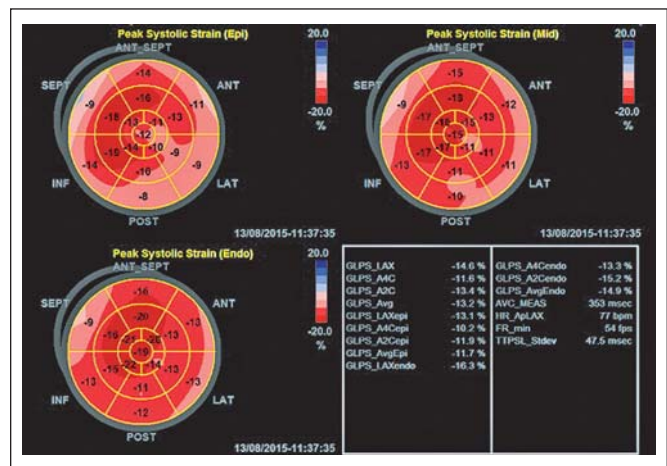


Abbildung 8: Speckletracking in der Schichtanalyse nach Therapie mit nunmehr eher epikardialer Ausprägung der regionalen Funktionsstörung.

Tabelle 1: Änderungen der echokardiographischen Parameter

Echoparameter	Vor Therapie	Nach 3-monatiger Therapie
LVEF (%)	42	50
LVEDV (ml)	96	84
E/e'	10	8
s' (cm/s)	4	6
Longitudinaler Strain (%)	-11	-14

lich transmurale Beteiligung (Abb. 7) unter der Therapie überwiegend epikardial nachweisbar ist (Abb. 8). In Tabelle 1 sind die Änderungen der echokardiographischen Parameter dargestellt.

■ Kommentar

Die Sarkoidose ist eine systemische granulomatöse Erkrankung unklarer Ätiologie. Die Häufigkeit einer kardialen Beteiligung ist geographisch unterschiedlich und variiert zwischen 20 % und 80 %. Durch die potenziell möglichen Rhythmusstörungen von AV-Blockierungen bis zu Kammerflimmern ist

die kardiale Sarkoidose prognostisch von großer Bedeutung und sollte daher immer ausgeschlossen bzw. diagnostiziert werden. Nachdem sich die kardiale Sarkoidose sehr heterogen präsentieren kann, ist die Diagnose mit den bildgebenden Verfahren (inkl. Echokardiographie) schwierig.

Im vorliegenden Fall zeigte sich die kardiale Sarkoidose in Form einer regionalen Kontraktilitätsstörung des linken Ventrikels. Diese kann jedoch nur im Kontext mit der Grunderkrankung interpretiert werden. Möglicherweise ist die Speckletracking-Technik hilfreich in der Differentialdiagnose regionaler Wandbewegungsstörungen. Eine mehr epikardial gestörte Kontraktilität spricht zumindest gegen eine ischämische

Genese. Diesbezüglich liegen jedoch derzeit noch keine validierten Daten vor. In jedem Fall ist die Speckletracking-Technik bei der Verlaufskontrolle von Patienten mit kardialer Sarkoidose im Vergleich zur rein visuellen Beurteilung eindeutig überlegen.

Korrespondenzadresse:

Dept. Dr. Wolfgang Weihs

*Abteilung für Innere Medizin/Department für Kardiologie und Intensivmedizin – LKH Graz Süd-West/Standort West
A-8020 Graz, Göstinger Straße 22*

E-Mail: wolfgang.weihs@kages.at



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A13411 oder mittels Eingabe von A13411 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten, Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten, Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium-Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Niedrig substituierte Hypromellose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid. Filmüberzug: Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa s), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa s), Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Talkum, Eisen(III) oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. – Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Entresto darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden. – Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie (siehe Abschnitt 4.4). – Hereditäres oder idiopathisches Angioödem (siehe Abschnitt 4.4). – Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). – Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase (siehe Abschnitt 4.2). – Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester (siehe Abschnitt 4.6). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen. **ATC-Code:** C09DX04. **Inhaber der Zulassung:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig: **Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** Version: 11/2015



Entresto®
sacubitril/valsartan

NEU BEI HERZINSUFFIZIENZ

**DER ERSTE ARNI[#]:
JETZT ZUGELASSEN!**



**DER ENTSCHEIDENDE
DURCHBRUCH BEI**

HERZINSUFFIZIENZ

ENTRESTO® lässt HI-Patienten länger und besser leben.¹

20%

RELATIVE RISIKOREDUKTION
DER KARDIOVASKULÄREN
MORTALITÄT¹

21%

RELATIVE RISIKOREDUKTION
DER ERSTEN HI-BEDINGTEN
HOSPITALISIERUNG¹

* Die PARADIGM-HF Studie wurde aufgrund deutlicher Überlegenheit der Daten von ENTRESTO® nach der dritten Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen.¹ Die FDA gewährte ENTRESTO® ein „priority review“ Verfahren², die EMA ein „accelerated assessment“ Verfahren.³
[#] Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor

1 McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. for PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004. 2 Pressemitteilung der FDA vom 7. Juli 2015; <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm>. 3 European Medicines Agency. Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 17-20 November 2014; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Annex_to_CHMP_highlights/2014/11/WC500177877.pdf, zuletzt aufgerufen am 3.11.2015.
Datum der Erstellung: 11/2015, AT1511403486

Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Bilder der Herzchirurgie: Hybrid-Sanierung einer Aortenstenose bei hochgradig eingeschränkter Linksventrikelfunktion unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung

C. Tepeköylü, J. Holfeld, C. Velik-Salchner, G. Friedrich, G. Feuchtner, S. Müller, C. Özpeker, W.-M. Franz, M. Grimm, N. Bonaros

Aus der Universitätsklinik für Herzchirurgie, Innsbruck

■ Fallbericht

Ein 71-jähriger Patient wird mit Dyspnoe NYHA IV (Ruhe-dyspnoe) und klinisch relevanten Zeichen einer dekompensierten Herzinsuffizienz vorstellig. In der Anamnese werden ein chronisches Vorhofflimmern, eine chronische Niereninsuffizienz sowie ein abgelaufener Vorderwandinfarkt mit LAD-PTCA vor 10 Jahren ersichtlich. Eine Echokardiographie zeigt eine Dilatation der Rechtsherzabschnitte sowie des

linken Vorhofes und eine hochgradige Einschränkung der globalen systolischen LV-Funktion (EF 23 %) mit regionalen Wandbewegungsstörungen. Weiters finden sich ein kombiniertes kalzifiziertes Aortenklappen-Vitium mit AS III (AÖFkont: 0,5 cm², DGmax/mean: 66/37 mmHg) und AI II (Abb. 1). Koronarangiographisch zeigt sich ein gutes Stent-Langzeitergebnis der LAD, jedoch imponiert eine neu aufgetretene 90%ige Stenose distal des Stents (Abb. 2). Der Versuch einer weiteren LAD-Intervention bleibt aufgrund hochgradiger Verkalkung

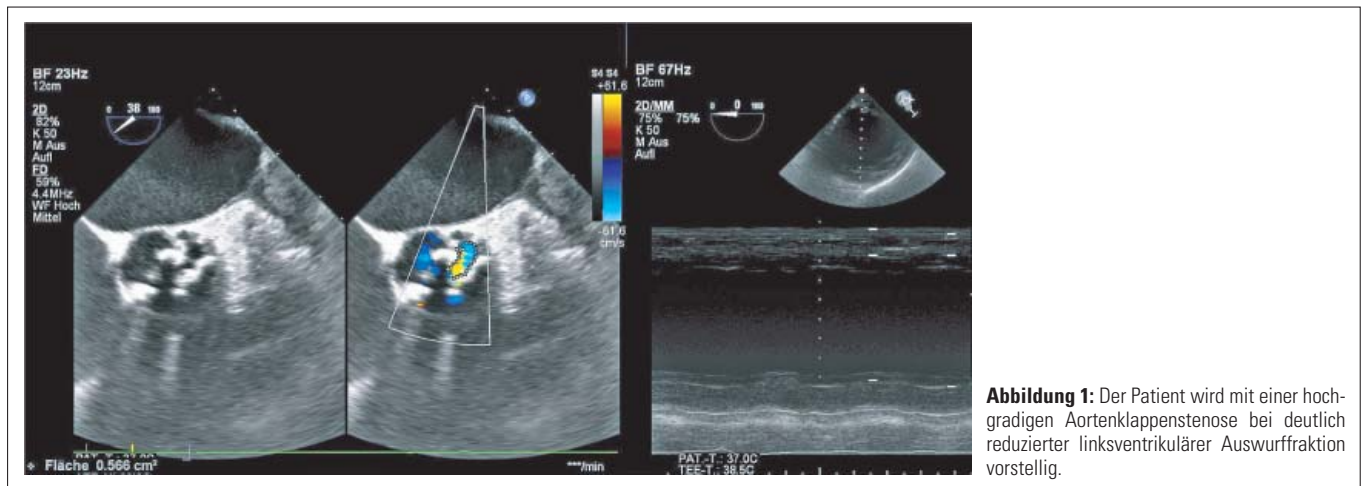


Abbildung 1: Der Patient wird mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose bei deutlich reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction vorgestellt.



Abbildung 2: In der Angiographie wird eine 90%-LAD-Stenose distal des Stents ersichtlich. Der Stent zeigt ein gutes Langzeitergebnis.

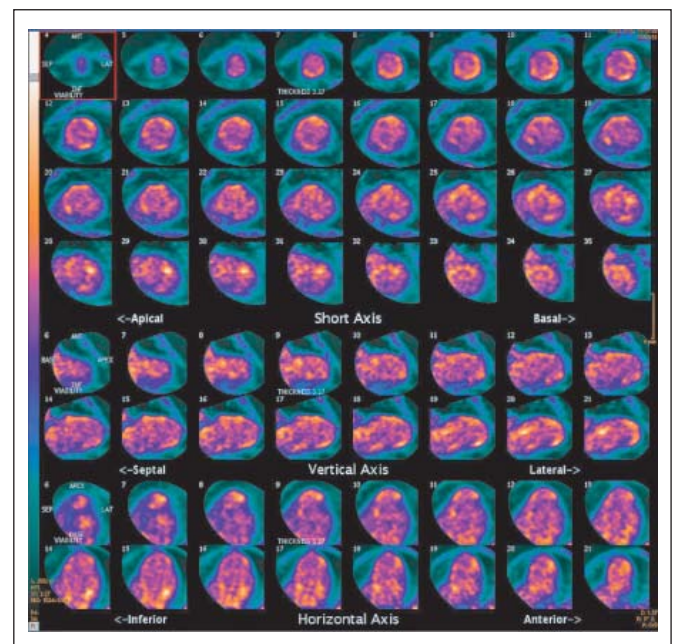


Abbildung 3: Zur Beurteilung der Vitalität wird eine F-18-FDG-PET-CT-Untersuchung durchgeführt. Diese zeigt einen reduzierten Traceruptake im distalen Vorderwandbereich anteroseptal.

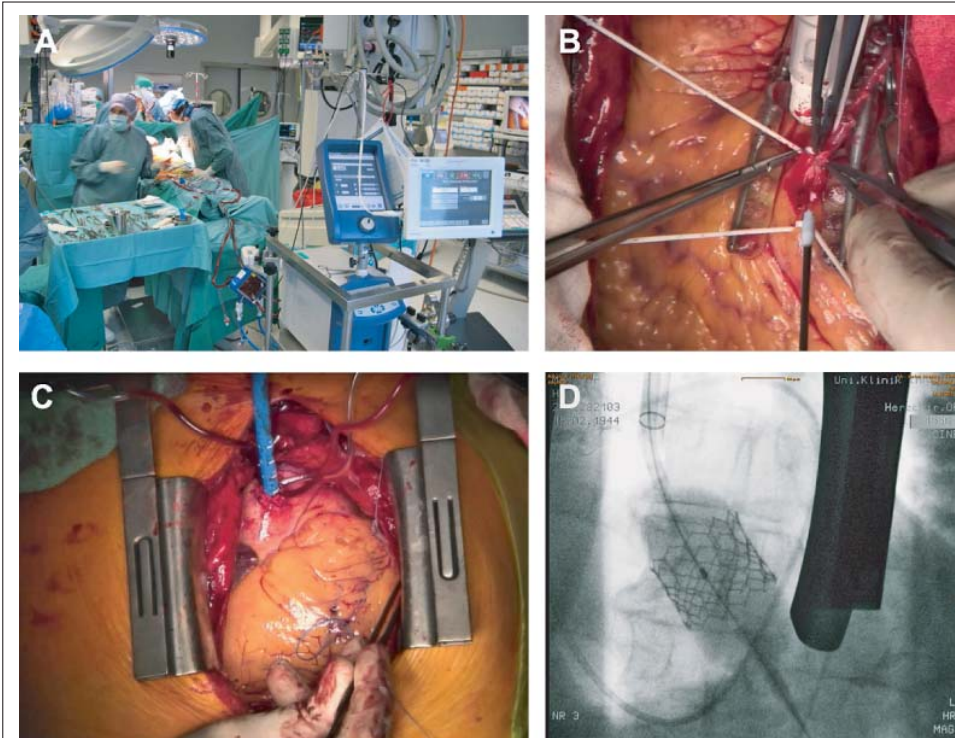


Abbildung 4: (a): Der Patient wird intraoperativ mit einer femoro-femoralem ECMO versorgt. (b): Unter ECMO-Unterstützung wird am schlagenden Herzen die LIMA mit der LAD anastomosiert. (c + d): In der gleichen Sitzung erfolgt die transaortale Implantation einer ballonexpandierten 29-mm-Sapien-3-Klappenprothese mit anschließender ECMO-Explantation unter Echokontrolle.

frustran. Zur Abwägung einer Bypass-Indikation entscheidet man sich zur Durchführung einer Herzsintigraphie mittels F-18-FDG-PET-CT. Dieses zeigt einen reduzierten Traceruptake im distalen Vorderwandbereich anterosseptal (Abb. 3). In einer interdisziplinären Diskussion entschließt sich das Heart-Team zu einem chirurgischen Vorgehen mittels biologischem Aortenklappenersatz und Revaskularisation mittels linke Arteria mammaria- (LIMA-) LAD-Bypass.

Drei Monate später erscheint der Patient zur präoperativen Aufnahme. Er weist kardiale Dekompensationszeichen auf und einen höchstgradig reduzierten Allgemeinzustand. Ein Thoraxröntgen zeigt einen Pleuraerguss rechts basal. Im Aufnahme-labor finden sich erhöhte renale Retentionsparameter (Kreatinin 1,57 mg/dl, GFR 44 ml/min/1,73 m²), erhöhte Leberwerte (Bilirubin ges. 2,5 mg/dl, Gamma-GT 128 U/l) sowie ein erhöhtes Troponin T (19,4 ng/l) und NT-pro-BNP (21464 ng/l). Im interdisziplinären Diskurs mit der Herz-Anästhesie wird daraufhin festgelegt, dass unter diesen Voraussetzungen ein konventionelles chirurgisches Vorgehen für den Patienten nicht zumutbar ist. Gemeinsam wird das Konzept entwickelt, über eine offene Sternotomie am schlagenden Herzen unter extrakorporaler Membranoxygenierungs- (ECMO-) Unterstützung eine koronare Bypassoperation mittels LIMA auf die LAD zu anastomosieren und in der gleichen Sitzung die Aortenklappe mittels Transkatheter-Klappenimplantation (TAVI) transaortal zu sanieren. Eine transaortale TAVI wird trotz der Möglichkeit einer femoralen Klappenimplantation bevorzugt, um die Implantation so einfach und so schnell wie möglich zu gestalten und eine mögliche Kompromittierung der ECMO-Funktion von transfemoral zu vermeiden.

Im präoperativen Monitoring zeigt der Patient einen Herzindex von 0,9 l/min/1,73 m² Körperoberfläche. Intraoperativ erfolgt zuerst die Implantation einer femoro-femoralem venoarteriellen ECMO. Am schlagenden Herzen wird unter lau-

fender ECMO die LIMA auf die LAD anastomosiert und anschließend transaortal eine 29-mm-Sapien-3-Bioprothese implantiert. Daraufhin erfolgt die problemlose Entwöhnung von der ECMO unter Echokontrolle bei mittelgradigem Katecholaminaufwand (Abb. 4). Die Operation wird unter hämodynamisch stabilen Verhältnissen beendet. Der Patient wird am zweiten postoperativen Tag extubiert. Ein postoperatives Echo zeigt keinen Hinweis auf eine Prothesendysfunktion bei weiterhin reduzierter globaler linksventrikulärer Funktion. Zwei Wochen nach der Operation verlässt der Patient das Krankenhaus.

■ Diskussion

Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose, moderatem transvalvulärem Gradienten (Aortenklappenöffnungsfläche < 1 cm², mittlerer Gradient < 40 mmHg) und verminderter linksventrikulärer Auswurf-fraktion weisen ein besonders erhöhtes Operationsrisiko für einen konventionellen Klappenersatz auf [1]. Inoperable Patienten mit sehr hohem Operationsrisiko können nachgewiesenermaßen von einer TAVI profitieren [2]. In einer rezenten Arbeit konnte gezeigt werden, dass auch Patienten mit reduzierter Linksventrikelfunktion (LVEF) von einer TAVI profitieren. Sowohl ihre Lebensqualität als auch ihre LVEF konnte nach TAVI signifikant verbessert werden [1, 3]. Gleichzeitig wurde evident, dass bei Patienten mit eingeschränkter LVEF die postoperative Mortalität nach TAVI sowohl nach 30 Tagen (12,8 vs. 7,4 %; p < 0,001) als auch nach 1 Jahr (36,9 vs. 18,1 %; p < 0,0001) deutlich erhöht ist. Außerdem weisen sie ein höheres Risiko für perioperative Komplikationen wie die Entwicklung eines postoperativen Low-Output-Syndroms, die Notwendigkeit extrakorporaler Unterstützung sowie kardiopulmonaler Reanimation auf. Als Prädiktoren für die Mortalität nach TAVI gilt das Vorhandensein einer Low-flow-, Low-gradient-Aortenstenose, ein logistischer EuroSCORE von < 20, vorangegangener

Myokardinfarkt und eine kardiale Dekompensation innerhalb der vergangenen 12 Monate [1].

Ein weiterer Teil der Patienten kommt aufgrund ihres aktuellen Gesundheitszustands (schwere kardiale Dekompensation, vorbestehender langer Intensivaufenthalt, hochgradig eingeschränkte LVEF) weder für einen chirurgischen Ersatz noch für eine TAVI in Frage. Da die Prognose dieser Patienten mit konservativer Behandlung jedoch infaust ist, bedarf es trotz erhöhtem Risiko einer Intervention [4]. Für diese Kandidaten kann eine temporäre maschinelle Kreislaufunterstützung von Vorteil sein.

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist eine mechanische Kreislaufunterstützung, die durch ihre Pumpleistung Patienten kardial und durch ihre zusätzliche Fähigkeit zur Oxygenierung und CO₂-Elimination respiratorisch unterstützt. Im akuten Setting von Herz- oder Lungenversagen kann sie u. a. als „bridge-to-recovery“ eingesetzt werden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, eine ECMO prophylaktisch im intraoperativen Setting als kurzfristige Kreislaufunterstützung zu verwenden. Im Gegensatz zur Herz-Lungenmaschine sind ECMOs weniger invasiv [5]. Der Einsatz der Herz-Lungenmaschine kann zu Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren, zu erhöhtem pulmonalen Widerstand, Plättchenaktivierung und zur Einschränkung der Nierenfunktion führen [6]. Diese Effekte sind bei Kreislaufunterstützung mittels ECMOs hingegen nicht so ausgeprägt. Daher ist die Kreislaufunterstützung mittels ECMO als schonender anzusehen und bei Hochrisikopatienten der Herz-Lungenmaschine vorzuziehen [7].

Wir berichten von einem Patienten mit Aortenklappenstenose, koronarer Herzkrankheit und hochgradig eingeschränkter Linksventrikelfunktion. Aufgrund seiner schlechten LVEF, seines hohen EuroSCOREs sowie rezenten kardialen Dekompensationen wies der Patient sowohl für einen konventionellen Klappenersatz sowie eine TAVI ein deutlich erhöhtes Operationsrisiko auf. Der für einen Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und eingeschränktem linken Ventrikel hohe mittlere transaortale Gradient von 37 mmHg veranlasste zur Annahme, dass der linke Ventrikel ein hohes Erholungspotenzial besitzt. Aus diesem Grund entschied sich das Heart-Team, unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung eine transaortale TAVI sowie eine Bypass-Operation am schlagenden Herzen (ohne die Notwendigkeit eines Herzstillstands mit myokardialer Ischämie) durchzuführen. Da die Herz-Lungenmaschine das invasivere Verfahren darstellt, wurde zur Kreislaufunterstützung die Verwendung einer ECMO gewählt. Dabei wurde ein transaortaler Zugang bevorzugt, um (a) zeitgleich eine Bypass-Operation durchführen zu können und (b) nicht mit dem transfemorale ECMO-Zugang zu interferieren. Der Patient konnte nach dem Eingriff trotz seiner Multimorbidität zeitgerecht extubiert und nach Hause entlassen werden.

In einer rezenten Arbeit konnte gezeigt werden, dass die intraoperative ECMO-Unterstützung bei TAVIs zu erhöhtem Operationserfolg (100 % vs. 44 %; $p = 0,03$) und verminderter früher Mortalität (0 % vs. 44 %; $p = 0,02$) führte, jedoch keine Unterschiede zeigte im Bezug auf vaskuläre Komplikationen (11 % vs. 11 %; $p = 0,99$) oder lebensbedrohliche Blutungen

(11 % vs. 33 %; $p = 0,3$) [8]. Diese Daten betreffen jedoch überwiegend die Verwendung der Herz-Lungenmaschine. Unser Fallbericht zeigt, dass eine Verfeinerung der Methode, solche Patienten mit einer vereinfachten Version einer extrakorporalen Zirkulation zu behandeln, von Vorteil sein kann. Für Patienten mit hohem Komplikationsrisiko stellt eine TAVI unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung eine geeignete und sichere Methode dar und sollte in Erwägung gezogen werden. In einer rezenten Arbeit schlagen Drews et al. für TAVIs bei Hochrisikopatienten eine dreistufige Strategie vor: (a) Vorbereitung von ECMO-Kanülen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, um im Ernstfall Zeit zu sparen, (b) prophylaktische Kanülierung der Femoralgefäße bei Patienten mit einer LVEF < 25 % mit Start der extrakorporalen Unterstützung bei hämodynamischer Instabilität und (c) Verwendung von extrakorporaler Unterstützung bei Patienten mit LVEF von 10–20 %, kardiogenem Schock oder dekompensiertem Rechtsherzversagen mit hypertrophem RV. Mit dieser Strategie berichten die Autoren über eine 30-Tage-Mortalität von 14 % [9].

Zusammenfassend stellt die TAVI unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung eine sichere und praktikable Alternative für Hochrisikopatienten dar und könnte die Komplikationen von intraoperativer respiratorischer Insuffizienz sowie systemischer Hypoperfusion verhindern. Die Indikation, die perioperative Strategie sowie die Durchführung sollten vor allem bei Hochrisikopatienten durch ein Heart-Team erfolgen, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen sowie Anästhesisten und Kardiotechnikern [10].

Literatur:

1. Lauten A, Zahn R, Horack M, Sievert H, Linke A, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 552–9.
2. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187–98.
3. Fraccaro C, Al-Lamee R, Tarantini G, Maisano F, Napolitano M, et al. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe left ventricular dysfunction: immediate and mid-term results, a multicenter study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 253–60.
4. Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, Weissman G, Li Y, et al. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2010; 122: S37–S42.
5. Makdisi G, Makdisi PB, Wang IW. New horizons of non-emergent use of extracorporeal membranous oxygenator support. *Ann Transl Med* 2016; 4: 76.
6. Belhaj A. Actual knowledge of systemic inflammation reaction during cardiopulmonary bypass. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2012; 7: 165–9.
7. Anastasiadis K, Antonitsis P, Haidich AB, et al. Use of minimal extracorporeal circulation improves outcome after heart surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2013; 164: 158–69.
8. Husser O, Holzamer A, Philipp A, Nunez J, Bodi V, et al. Emergency and prophylactic use of miniaturized veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 82: E542–51.
9. Drews T, Pasic M, Buz S, D'Ancona G, Mladenow A, Hetzer R, Unbehaun A. Elective femoro-femoral cardiopulmonary bypass during transcatheter aortic valve implantation: A useful tool. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 757–63.
10. Vallyely MP, Wilson MK, Adams M, Ng MKC. How to set up a successful TAVI program. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 2012; 1: 185–9.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Johannes Holfeld
Universitätsklinik für Herzchirurgie
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: johannes.holfeld@i-med.ac.at

EPU-Corner: Linksatriale Tachykardie nach Vorhofflimmerablation

M. Manninger, D. Scherr

Aus der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH Universitätsklinikum Graz

■ Fallbericht

Ein 63-jähriger Patient wurde wegen zunehmenden Palpitationen in unserer Ambulanz zur Re-Ablation vorgestellt. 2010 war auswärts bereits eine Ablation wegen persistierendem Vorhofflimmern (VHF) durchgeführt worden. Bei diesem Ersteingriff wurden die Pulmonalvenen isoliert und lokale Ablationen im Bereich komplexer Signale vor allem septal, inferior und an der Herzohrbasis durchgeführt. Eine Konversion einer periaurikulären Flatterarrhythmie gelang während der Prozedur nur mittels Antiarrhythmikagabe. Am Tag nach der Ablation hatte der Patient ein Vorhofflatterrezidiv. Nachfolgend nahm er Amiodaron zur Rezidivprophylaxe ein, welches zunächst effektiv war, in weiterer Folge jedoch wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden musste. Im weiteren Verlauf kam es immer wieder zu kurzen Vorhofflatterrezidivepisoden, welche mittels Propafenon als „pill in the pocket“ effektiv behandelt werden konnten. In den Monaten vor dem Zweiteingriff kam es zu einer signifikanten Zunahme der Arrhythmiehäufigkeit.

Nach problemloser transseptaler Punktion erfolgte zuerst die elektrische Re-Isolation bei nachgewiesenen Lücken im Bereich aller vier Pulmonalvenen. Danach wurde die klinisch dokumentierte atriale Tachykardie (AT) mit der Zykluslänge von 422 ms induziert (Abb. 1). Die P-Wellen-Morphologie entsprach dem klinisch dokumentierten EKG. Ein durchgeführtes Aktivierungsmapping zeigt den Ursprung der AT im Bereich des Vorhofs am Oberrand des linken Herzhohrs (Abb. 2). In diesem Bereich konnte eine lokale Mikroreentry-Erregungssequenz nachgewiesen werden (Abb. 3). Die AT ter-

minierte während der lokalen Ablation an der Herzohrbasis in den normokarden Sinusrhythmus (Abb. 4). Die klinische AT konnte danach nicht mehr induziert werden, die Isolation der Pulmonalvenen konnte nach 20-minütiger Wartezeit mittels Entrance- und Exitblock-Pacing bestätigt werden.

■ Diskussion

Der geschilderte Fall zeigt prozedurale Herausforderungen der VHF-Ablation auf:

Während die Erfolgsraten der paroxysmalen VHF-Ablation (Pulmonalvenenisolation) im Langzeitverlauf bei bis zu 80 % liegen, beträgt die 5-Jahres-Erfolgsrate der Katheterablation bei persistierendem VHF mit nur einem Eingriff 15–20 % [1, 2]. Aufgrund ernüchternder Ergebnisse der empirischen zusätzlichen Ablation von fokalen fraktionierten Elektrogrammen und/oder dem Setzen von empirischen Linien zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation hat sich im klinischen Alltag derzeit die Praxis durchgesetzt, im ersten Schritt selbst bei persistierendem Vorhofflimmern nur eine Pulmonalvenenisolation durchzuführen [3, 4].

Allerdings lässt sich die Erfolgsrate der persistierenden Vorhofflimmerablation mit zusätzlichen Eingriffen auf 45–64 %

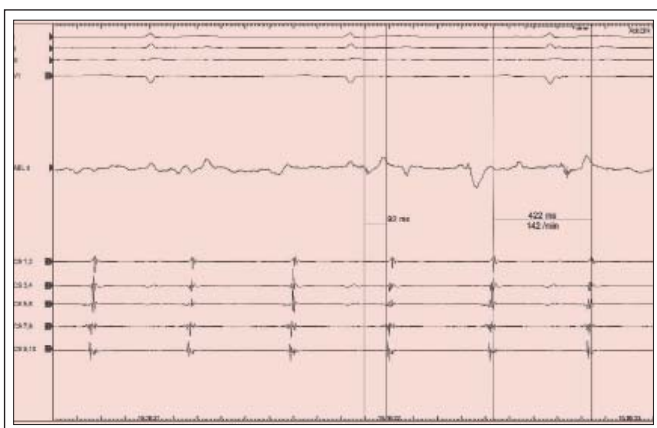


Abbildung 1: Atriale Tachykardie vor Ablation: Tachykardiezykluslänge von 422 ms, fraktioniertes Signal mit einer Vorzeitigkeit von 92 ms am distalen Pol des Ablationskatheters (ABL d). Kanäle von oben nach unten: Oberflächen-EKG I, II, III, V₁, Ablationskatheter distal, Koronarsinuskatheter von distal (CS 1,2) nach proximal (CS 9,10). (Schreibgeschwindigkeit 100 mm/s).

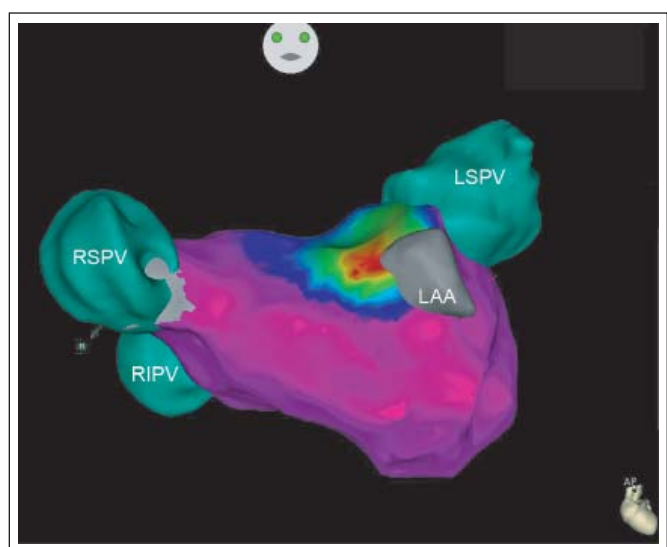


Abbildung 2: CARTO® 3D-Aktivierungsmap (farbcodierte Darstellung der Aktivierungssequenz im linken Atrium) der atrialen Tachykardie aufgenommen innerhalb von nur 3 Minuten mittels Multielektrodenmapping über Lasso-Katheter: Nachweis der frühesten Erregung am linken Vorhofdach am Herzohroberrand. Das lokale Signal an diesem Punkt ist im Detail in Abbildung 3 dargestellt (Lasso-Pol 6/7). (Ansicht des linken Atriums in ap; LAA = linkes Herzohr; LSPV = linke obere Pulmonalvene; RSPV, RIPV = rechte obere bzw. untere Pulmonalvene, früheste Erregung = rot).



Abbildung 3: Nachweis des Mikro-Reentry am Lasso-Katheter während der Erstellung des Aktivierungs-Maps. Der Lasso-Pol 6/7 befindet sich an der Basis des Vorhofs (Punkt der frühesten Erregung der AT) und zeigt ein fraktioniertes Signal über >100 ms als Ausdruck eines lokalen Mikro-Reentrys. Kanäle von oben nach unten: Oberflächen-EKG II, bipolare Ableitungen über Lasso-Katheterspitze (1–2) bis proximal (9–10), Ablationskatheter proximal, Referenz im Koronarsinus proximal (9–10). (Schreibgeschwindigkeit 200 mm/s).

über einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren steigern [1, 2].

Linksatriale Tachykardien (bzw. atypisches linksatriales Vorhofflattern) sind eine mögliche Komplikation nach VHF-Ablation. Mit einer Prävalenz von ca. 5 % treten diese vor allem nach Ablation von persistierendem VHF auf. Diese Patienten sind aufgrund von erhöhten ventrikulären Frequenzen während der Tachykardie teilweise hochsymptomatisch und sprechen nur bedingt auf eine medikamentös antiarrhythmische Therapie an [5]. Viele dieser Patienten profitieren von einer Re-Ablation [6, 7].

Trotz primär erfolgreicher Pulmonalvenenisolation kommt es bei > 50 % der Patienten zur Rekonnektion der Pulmonalvenen [8]. Eine signifikante Verbesserung der Rate der dauerhaften Pulmonalvenenisolation scheint sich durch das Monitoring des Katheteranpressdrucks während der Ablation zu ergeben, welches in den vergangenen Jahren Einzug in den klinischen Alltag gefunden hat. Neue Mappingtechnologien, die simultane Aufzeichnungen multipolarer Katheter und automatisierte Annotierung von Elektrogrammen ermöglichen, erleichtern das Mapping und die nachfolgende Ablation dieser komplexen Arrhythmien [9–11].

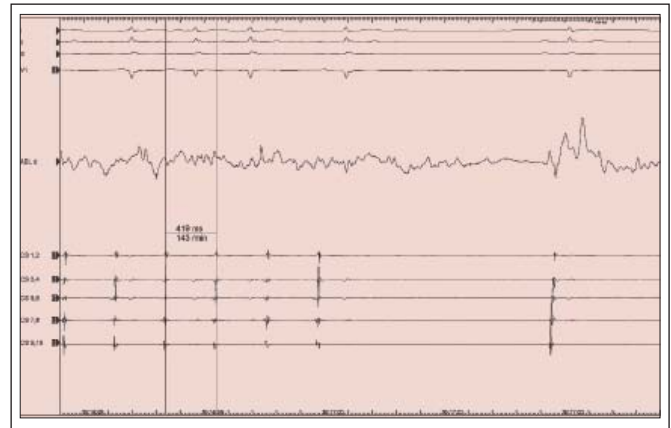


Abbildung 4: Terminierung der atrialen Tachykardie während lokaler Ablation am Vorhofdach am Oberrand des linken Herzhohls. (Schreibgeschwindigkeit 50 mm/s).

Literatur:

- Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 18–24.
- Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, et al. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1921–9.
- Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 372: 1812–22.
- Vogler J, Willems S, Sultan A, Schreiber D, Luker J, et al. Pulmonary Vein Isolation Versus Defragmentation: The CHASE-AF Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2743–52.
- Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14: 528–606.
- Jais P, Matsuo S, Knecht S, Weerasooriya R, Hocini M, et al. A deductive mapping strategy for atrial tachycardia following atrial fibrillation ablation: importance of localized reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009; 20: 480–91.
- Zhang XD, Gu J, Jiang WF, Zhao L, Zhou L, et al. Optimal rhythm-control strategy for recurrent atrial tachycardia after catheter ablation of persistent atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1327–34.
- Das M, Wynn GJ, Morgan M, Lodge B, Waktare JE, et al. Recurrence of atrial tachyarrhythmia during the second month of the blanking period is associated with more extensive pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 846–52.
- Sanders P, Hocini M, Jais P, Hsu LF, Takahashi Y, et al. Characterization of focal atrial tachycardia using high-density mapping. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2088–99.
- Okubo K, Kuwahara T, Takagi K, Takigawa M, Nakajima J, et al. Rapid Mapping of Right Atrial Tachycardia Using a New Multielectrode Basket Catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 73–9.
- Anter E, Tschabrunn CM, Josephson ME. High-resolution mapping of scar-related atrial arrhythmias using smaller electrodes with closer interelectrode spacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 537–45.

Korrespondenzadresse:

Assoz.-Prof. PD Dr. Daniel Scherr
Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
LKH Universitätsklinikum Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: daniel.scherr@medunigraz.at

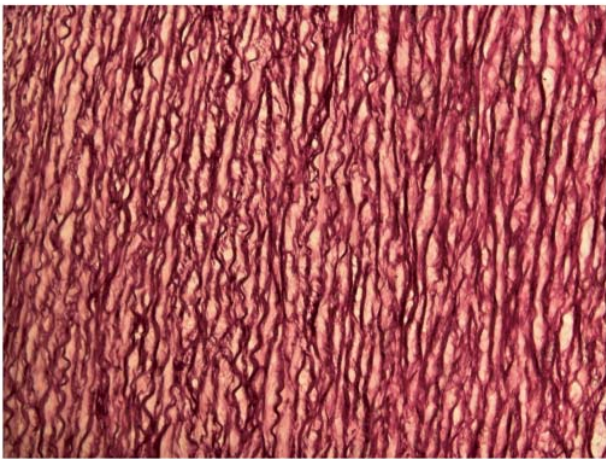
Clinical Shortcuts: Gefäßsteifigkeit und Blutdruck

Th. Weber

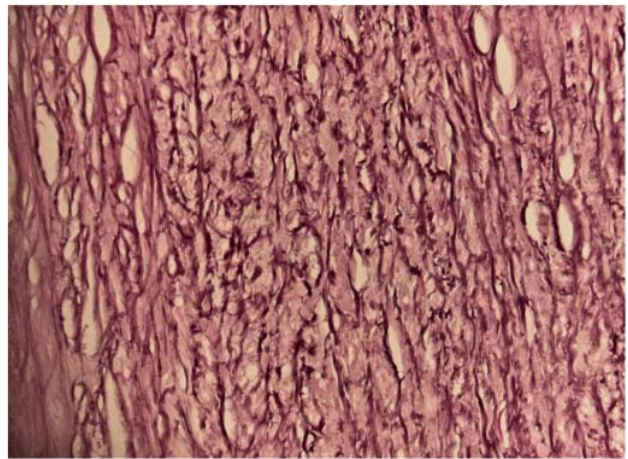
Aus der II. Internen Abteilung mit Kardiologie und Intensivstation, Klinikum Wels-Grieskirchen

- Ein zunehmender Verlust der Elastizität der großen Arterien (= zunehmende Steifigkeit) ist einer der wesentlichen Alterungsvorgänge des Menschen überhaupt.

36 Jahre



91 Jahre



Media der humanen Aorta: Vorwiegend sinnvoll angeordnete Elastinfasern (dunkelbraun) beim jungen Erwachsenen (**links**). Vorwiegend Kollagen und nur wenig brüchiges Elastin beim alten Menschen (**rechts**). Aus [1].

„A man is as old as his arteries“
Thomas Sydenham, 1624–1689

- Die zunehmende Gefäßsteifigkeit kann man mit dem Begriff „Gefäßalter“ bezeichnen. Dieses kann vom kalendarischen Alter in beide Richtungen abweichen.

Die entsprechende Abbildung
ADAM (= aggressive decrease of atherosclerosis modifiers)
und EVA (=early vascular aging) [2]

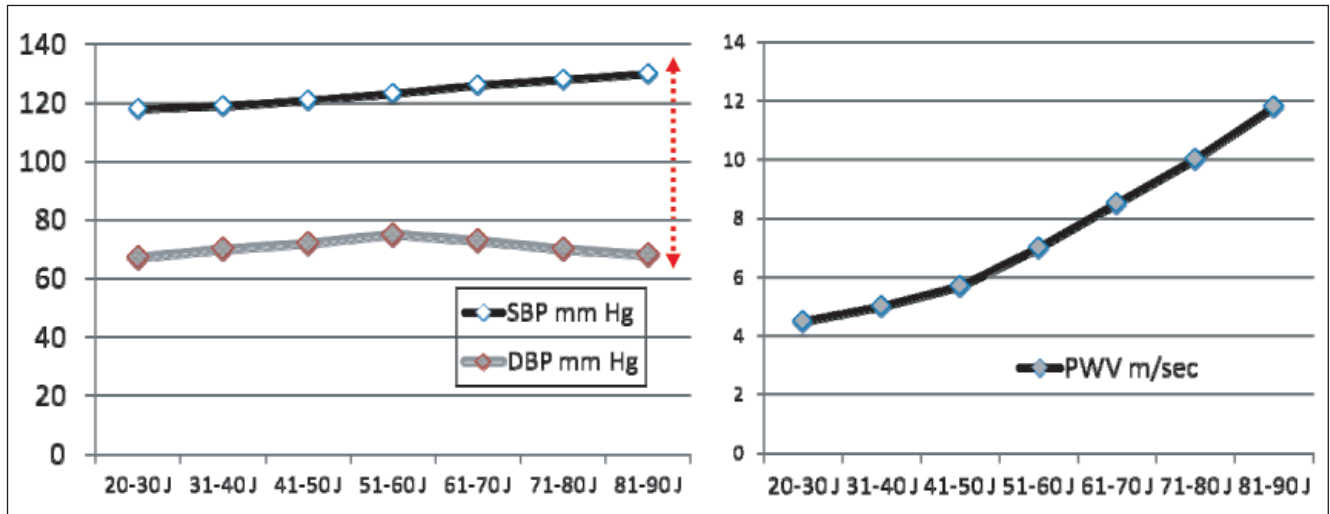
finden Sie unter

<http://hyper.ahajournals.org/content/54/1/3/F3.expansion.html>



A. Dürer. Adam und Eva, 1504.
Aus: commons.wikimedia.org

■ Die zunehmende Gefäßsteifigkeit ist die Hauptursache des Bluthochdrucks bei älteren Menschen.



Links: Ab dem 5. Lebensjahrzehnt steigt der systol. Blutdruck und fällt der diastol. Blutdruck. Als Konsequenz nimmt der Pulsdruck zu (roter Pfeil). **Rechts:** Ebenfalls ab diesem Alter nimmt die Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity [PWV]) exponentiell zu. Diese ist der Goldstandard zur Messung der aortalen Steifigkeit. Die Zunahme der aortalen Steifigkeit ist durch verfrühte/vermehrte Pulswellenreflexionen aus der Peripherie für die Blutdruckänderungen ab der Lebensmitte verantwortlich. © T. Weber, unpublished data.

■ Die Zunahme der aortalen Steifigkeit dürfte der Entwicklung einer Hypertonie sogar vorausgehen.

Erstellt nach Daten aus [5]. © T. Weber.

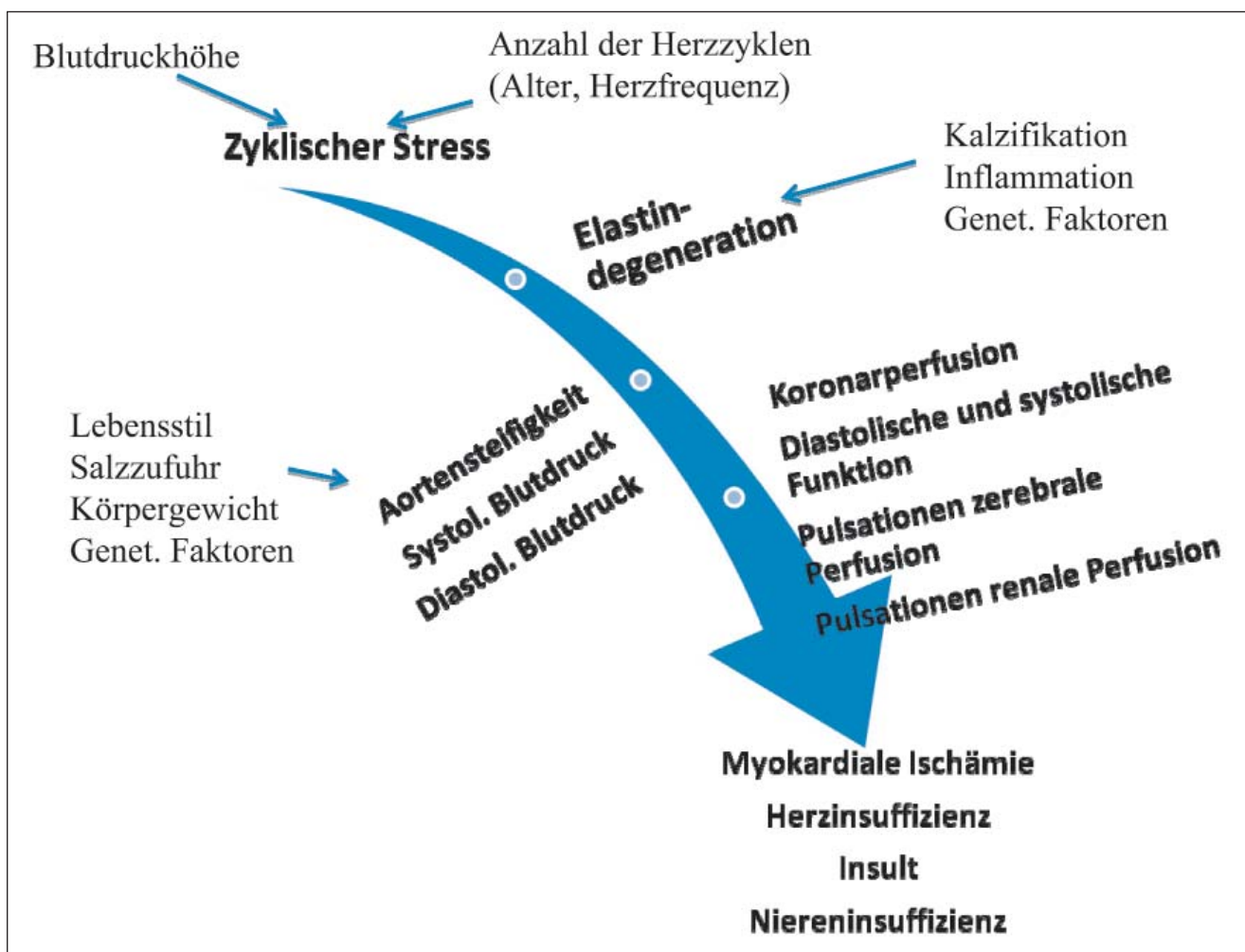
Framingham-Studie: 1759 Teilnehmer (60 J, 40 % Hypertonie)

Messung: Pulswellengeschwindigkeit (PWV), Pulswellenreflexionen, Follow-up 7 Jahre (exam cycle 7 → exam cycle 8)

- Prädiktoren für den syst. Blutdruck (SBP) beim exam cycle 8 sind: SBP, PWV, antegrade Pulswelle 7 Jahre vorher
- Prädiktoren für den diast. Blutdruck (DBP) beim exam cycle 8 sind: DBP, SBP (invers), PWV (invers) 7 Jahre vorher
- Prädiktoren für den Pulsdruck beim exam cycle 8 sind: Pulsdruck, PWV, antegrade Pulswelle, Pulswellenreflexionen 7 Jahre vorher
- Prädiktoren für das Neuauftreten einer Hypertonie beim exam cycle 8 sind: SBP, DBP, PWV, antegrade Pulswelle, Pulswellenreflexionen 7 Jahre vorher

- Neben mechanischen Faktoren (kumulative Wirkung von Blutdruckhöhe, Zahl der Herzzyklen) spielen Inflammation, Verkalkung, genetische Faktoren und der Lebensstil eine Rolle bei der Zunahme der Aortensteifigkeit.

Mod. nach [6]. © T. Weber.

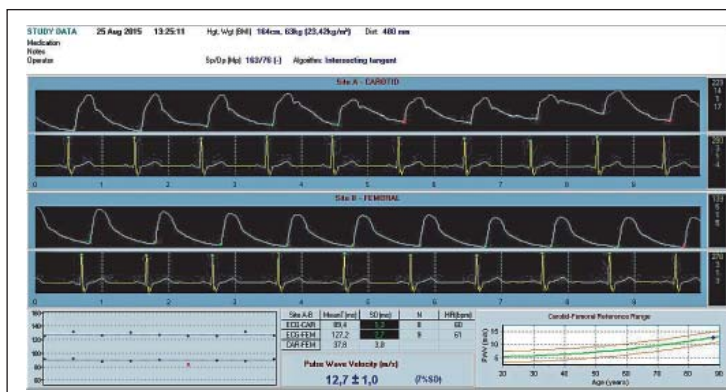


- Wir können heute die Gefäßsteifigkeit (Pulswellengeschwindigkeit) relativ einfach messen.

Die klassische Messung ist die Carotis-femorale-Pulswellengeschwindigkeit. Meist werden mit einem Tonometer konsekutiv Druckkurven an A. carotis und A. femoralis registriert, entweder simultan oder EKG-getriggert. Nach Messung der Wegstrecke an der Körperoberfläche errechnet das System die Pulswellengeschwindigkeit.



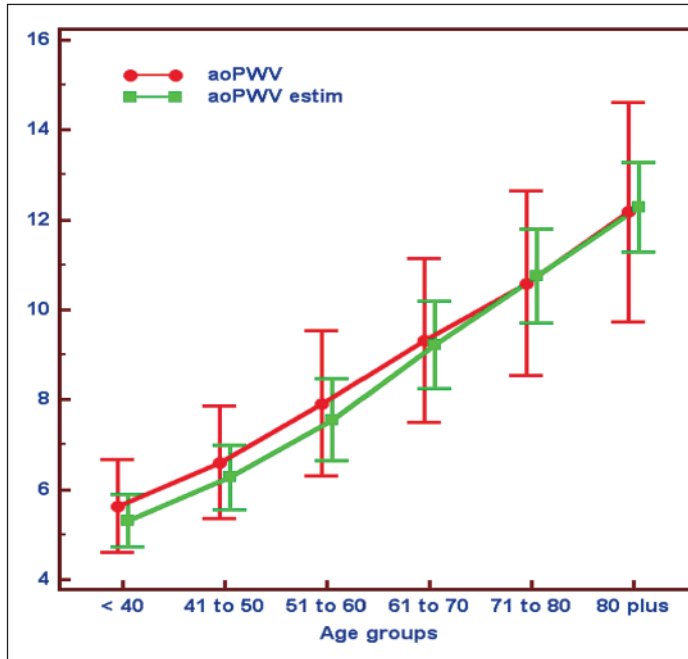
Registrierung der Druckkurven an der A. carotis



Druckkurven von A. carotis (oben) und A. femoralis (unten), EKG, Pulswellengeschwindigkeit und Referenzwerte bei Verwendung des SphygmoCor-Systems

■ Eine Vereinfachung wurde bereits technisch validiert, große klinische Endpunktstudien sind noch ausständig.

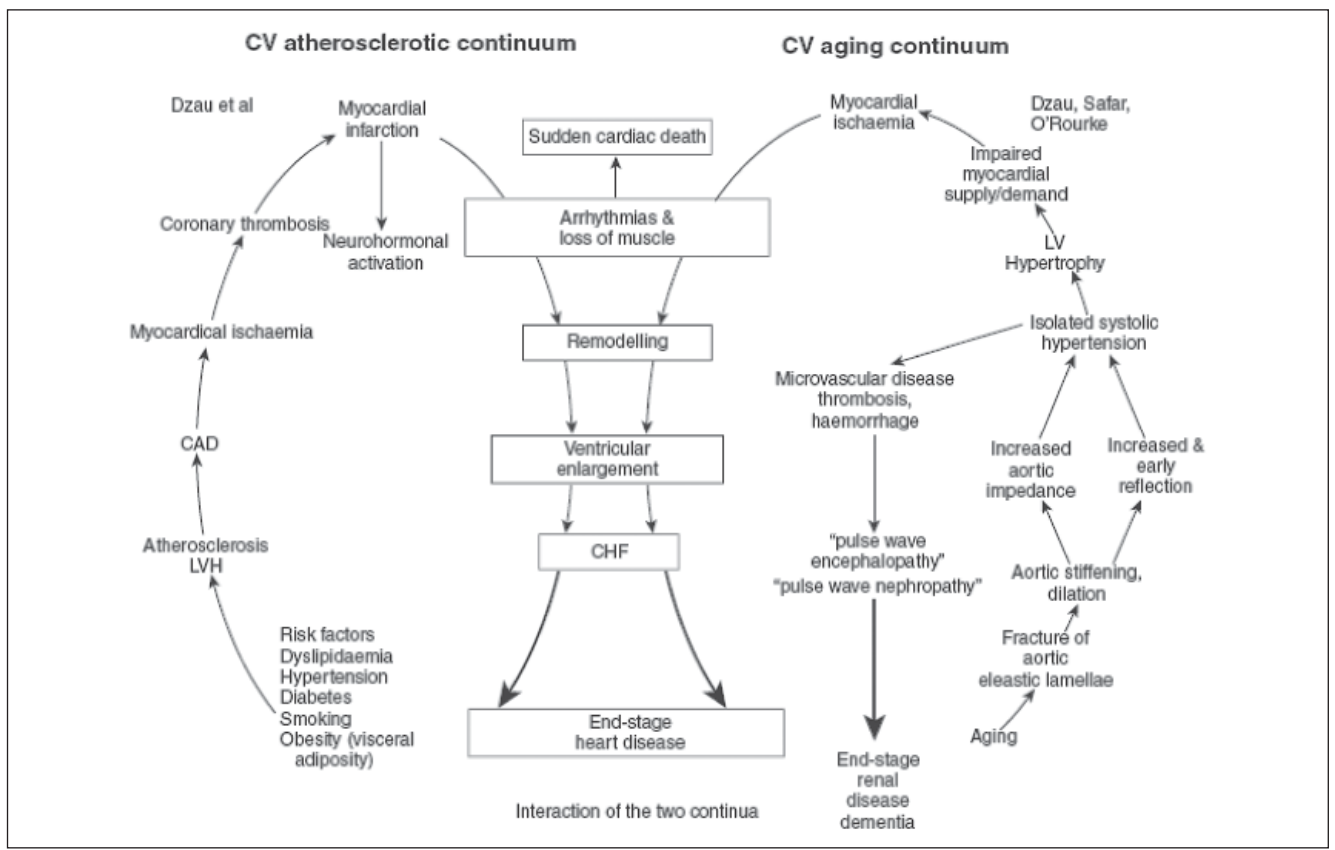
Durch Verwendung einer Regression aus Alter, Blutdruck und Pulswellencharakteristika kann die aortale Pulswellengeschwindigkeit mit einer Oberarm-Blutdruckmanschette abgeschätzt werden.



Invasive Validierungsstudie zur Abschätzung der Pulswellengeschwindigkeit aus einer Einzelpunkt-Pulsquelle an mehr als 900 Patienten im Herzkatheterlabor. Nachdruck aus [7] mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health, Inc.
 aoPWV = invasiv gemessene aortale Pulswellengeschwindigkeit; aoPWV-estim = aus einer einzelnen Pulskurve, Alter und Blutdruck abgeschätzte aortale Pulswellengeschwindigkeit

■ Die zunehmende Gefäßsteifigkeit steht in enger Beziehung mit der Entwicklung von Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzschwäche, aber auch Herzrhythmusstörungen.

Nachdruck aus [8] mit Genehmigung von © 2010 Sage Publications, Ltd.



■ Die Gefäßsteifigkeitsmessung verbessert die Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse.

Erstellt nach Daten aus [9]. © T. Weber.

Meta-Analyse basierend auf individuellen Teilnehmer-Daten von 17.635 Personen

- Nach Adjustierung um Alter, Geschlecht, SBP, Cholesterin, HDL-Cholesterin, Raucherstatus, Diabetes, antihypertensive Medikation ist die Pulswellengeschwindigkeit (carotid-femoral Pulse Wave Velocity – cfPWV) ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität
- Koronare Ereignisse (1195 Ereignisse): OR 1,23 (1,11–1,35)
- Kardiovaskuläre Ereignisse (1785 Ereignisse): OR 1,30 (1,18–1,43)
- Insult (641 Ereignisse): OR 1,28 (1,16–1,42)
- Kardiovaskuläre Mortalität (395 Ereignisse): OR 1,28 (1,15–1,43)
- Gesamtmortalität (2041 Ereignisse): OR 1,17 (1,11–1,22)

■ Die Pulswellengeschwindigkeit stellt einen asymptomatischen Organschaden bei Bluthochdruck dar.

Subklinische Organschäden (Aus [10])

Herz (EKG, Echokardiographie)

- Linksherzhypertrophie
- Kardiale Dysfunktion

Niere

- Einschränkung der Nierenfunktion: GFR oder Kreatinin-Clearance 30–60 ml/Min/1,73 m²
- Albuminurie (> 30 mg/24 Stunden oder Albumin/Kreatinin-Ratio im Spontanharn von > 30 mg/g)

Gefäße

- Gefäßsteifigkeit
 - + Pulsdruck (Brachialarterie) > 60 mmHg
 - + Aortale oder Karotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit > 10 m/Sek.
- Karotisplaques
- Karotis-Intima-media-Dicke > 0,9 mm
- Knöchel-Arm-Index < 0,9

Augenhintergrund

- Geringe Veränderungen unspezifisch; ausgeprägte Retinopathie bei schwerer Hypertonie

■ Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit kann nicht-medikamentös und medikamentös behandelt werden, besser ist die Vorbeugung durch gesunden Lebensstil.

Beeinflussung der Gefäßsteifigkeit:

- Blutdrucksenkung (eher ohne Betablocker)
- Unabhängig vom aktuellen Blutdruck
 - RAAS-Hemmer (ACE-I, ARBs, Spironolaktone)
 - NO-Donatoren
 - Renale Sympathikusdenervierung (?)
- Intervention anderer Risikofaktoren
 - Training, Gewichtsreduktion, Salzreduktion, Alkoholreduktion, Nikotinkarenz
 - Lipidsenker



■ Zusammenfassung: Gefäßalter und Blutdruck

- Ein zunehmender Verlust der Elastizität der großen Arterien (= zunehmende Steifigkeit) ist einer der wesentlichen Alterungsvorgänge des Menschen überhaupt.
- Die zunehmende Gefäßsteifigkeit kann man mit dem Begriff „Gefäßalter“ bezeichnen. Dieses kann vom kalendarischen Alter in beide Richtungen abweichen.
- Die zunehmende Gefäßsteifigkeit ist die Hauptursache des Bluthochdrucks bei älteren Menschen.
- Die Zunahme der aortalen Steifigkeit dürfte der Entwicklung einer Hypertonie sogar vorausgehen.
- Wir können heute die Gefäßsteifigkeit relativ einfach messen.
- Die zunehmende Gefäßsteifigkeit steht in enger Beziehung mit der Entwicklung von Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzschwäche, aber auch Herzrhythmusstörungen. Sie ist als Endorganschaden bei arterieller Hypertonie akzeptiert.
- Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit kann nicht-medikamentös und medikamentös behandelt werden, besser ist die Vorbeugung durch gesunden Lebensstil.

Literatur:

1. Weber T. Grundlagen: Zentraler Blutdruck, Pulswellenreflexion, Pulswellengeschwindigkeit. J Hypertonie 2010; 14: 9–13.
2. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. Hypertension 2009; 54: 3–10.
3. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. Hypertension 1995; 25: 305–13.
4. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). Am Coll Cardiol 2005; 46: 1753–60.
5. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. JAMA 2012; 308: 875–81.
6. McEniery CM, Wilkinson IB. The pressures of aging. Hypertension 2013; 62: 823–4.
7. Weber T, Wassertheurer S, Hametner B, Parragh S, Eber B. Noninvasive methods to assess pulse wave velocity: comparison with the invasive gold standard and relationship with organ damage. J Hypertens 2015; 33: 1023–31.
8. O'Rourke M, Safar M, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: Aging effects on the aorta and microvasculature. Vasc Med 2010; 6: 461–8.

9. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. J Am Coll Cardiol 2014; 63: 636–46.

10. Watschinger B, Arbeiter K, Auer J, Drexel H, Eber B, et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie 2013: Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie (ÖGH). J Hypertonie 2013; 17: 99–108.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Thomas Weber

II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Intensivstation

Klinikum Wels-Grieskirchen

A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42

E-Mail: thomas.weber@klinikum-wegr.at

Kongressbericht: Hand auf's Herz

Innsbruck, 18.–19.3.2016



Eine „Hands-on“-Fortbildung mit den „Cardiologists of Tomorrow“

C. Tepeköylü, S. Reinstadler

Siehe Printversion

Kongressbericht: Raschere MCI-Diagnostik mit hochsensitivem Troponin-Test*

S. Fisch, K. Huber

■ Moderne und rasche Myokardinfarktdiagnostik: „Rule-in-“ und „Rule-out“-Prinzipien

Die möglichst rasche Diagnose eines akuten Myokardinfarkts rettet nicht nur Herzmuskelgewebe, sondern hilft auch dabei, knappe Ressourcen in der Medizin sinnvoll einzusetzen. Klare „Rule in“ und „Rule out“-Kriterien tragen das Ihre zu einer zielgerichteten und schnellen Diagnose bei. Drei wichtige Bausteine zählte der Kardiologe, **Prof. Dr. Christian Müller** von der Universität Basel, anlässlich eines Vortrags im Rahmen des Kardiologischen Fortbildungsseminars am 12. März 2016 im Schloss Wilhelminenberg in Wien, auf: „Eine möglichst exakte Schilderung der Beschwerden, ein EKG sowie die Testung auf möglicherweise erhöhte Troponin-Werte.“ Beschwerdeschilderung und EKG allein reichen für eine suffiziente MCI-Diagnostik oder den Ausschluss eines solchen nicht aus.

Einen besonderen Stellenwert nehmen dabei hochsensitive Troponin-Tests ein. Wie wichtig eine hochsensitive Testung auf eine Troponin-Erhöhung ist, stellte Prof. Müller anhand eines Fallbeispiels dar:

Fallvorstellung

Berichtet wird von einem 65 Jahre alten Mann, der an einem Nachmittag – auf Drängen seiner Frau – eine kardiologische Ambulanz aufgesucht hat. Morgens (6 Stunden zuvor) hatte er folgende Symptome bemerkt: Dyspnoe sowie thorakales Druckgefühl ohne Ausstrahlung. Weitere Symptome bestanden nicht (kein Vernichtungsschmerz, Übelkeit, Kaltschweißigkeit). Der Patient litt unter Hypertonie (systolisch 195 mmHg) und wies einen Puls von 190 Schlägen pro Minute auf. Im EKG konnten keine MCI-typischen Veränderungen

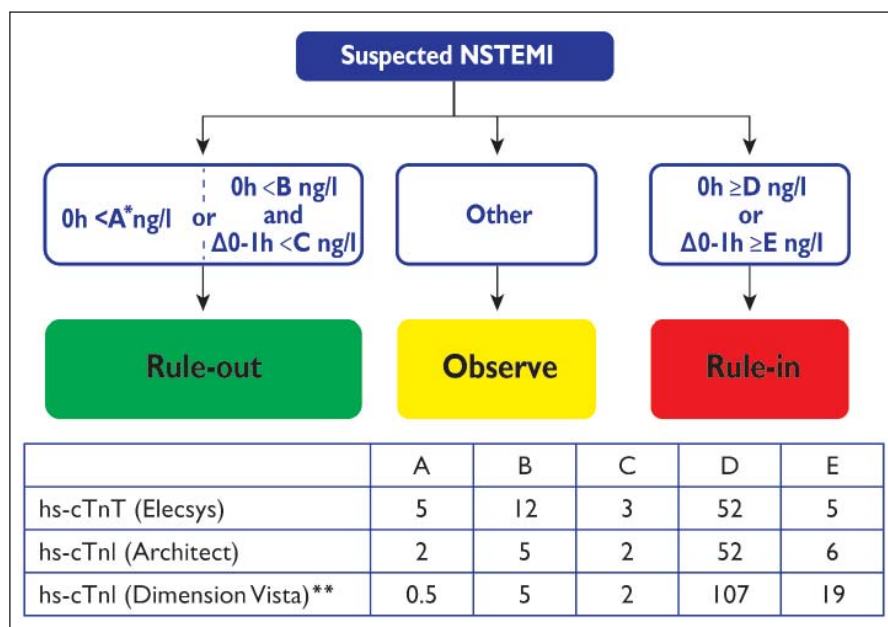


Abbildung 1: 0h/1h „Rule in“- und „Rule-out“-Algorithmus. Nachdruck aus Roffi M, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016; 37: 267–315 mit Genehmigung der Oxford University Press.

* nur, wenn Beginn des Thoraxschmerzes ≥ 3 h; ** noch nicht klinisch verfügbar

beobachtet werden. Eine Testung auf erhöhtes Troponin wurde mit Hilfe eines sensitiven Troponin-Tests durchgeführt. Ein erhöhter Troponin-Wert war allerdings auch nach einer Wartezeit von 7 Stunden nicht messbar. Auch ein Röntgenbild blieb ohne Befund. Der Patient wurde mit der Nachricht, nichts deute auf einen Herzinfarkt hin, nach Hause entlassen. Vier Tage später wurde der nämliche Patient mit Thoraxschmerzen, ausstrahlend in Arm und Rücken, als Notfall ins Krankenhaus eingeliefert. Das EKG ergab einen ST-Hebungs-Infarkt. Die Revaskularisation wurde sofort eingeleitet. Der Patient überlebte.

Frühere Diagnose durch hochsensitiven Test

„Wäre beim ersten Krankenhausaufenthalt ein Troponin-Test mit hoher Sensitivität durchgeführt worden, hätte bereits die erste Episode als MCI diagnostiziert und sofort eine Revaskularisation durchgeführt werden können“, hielt Prof. Müller fest. „Die konventionelle Testung erfasst nur sehr deutlich erhöhte Werte, für grenzwertige Troponin-Erhöhungen, die auf kleinere Infark-

te hindeuten, ist die hochsensitive Testung notwendig.“ Außerdem müsse, so Prof. Müller, die Zeit bis zum Nachweis der verstärkten Troponin-Freisetzung, die bei konventionellen Bluttests bis zu 6 Stunden dauern kann, in Betracht gezogen werden.

Eine Testung mittels hochsensitiver Testverfahren ermöglicht ein schnelleres und effizienteres „rule in – rule out“. „Denn die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Brustschmerzen eine Ambulanz aufsuchen oder ins Krankenhaus gebracht werden, hat keinen Myokardinfarkt“, weiß auch Prof. Müller, der schätzt, dass etwa ¾ der Patientinnen und Patienten, die wegen Brustschmerzen ärztliche Hilfe suchen, nicht an einem MCI erkrankt sind. Neben der Einschätzung der Beschwerden und dem EKG ersparen hochsensitive Tests Zeit und Ressourcen und ermöglichen – falls ein Infarkt vorliegt – eine raschere Behandlung und damit weniger Herzmuskeluntergang (Abb. 1).

Die Durchführung eines hochsensitiven Tests auf erhöhtes Troponin sollte un-

* Quelle: Kardiologisches Fortbildungsseminar „Highlights in Cardiology“, 12. März 2016, Schloss Wilhelminenberg, Wien

mittelbar bei der Aufnahme durchgeführt werden. Zeigt sich – in der Zusammenschau mit den anderen Symptomen – kein erhöhter Troponin-Wert, so muss der Test nach 60 Minuten wiederholt werden. „In 75 % der Fälle wissen wir nach dieser Zeit, ob ein MCI vorliegt oder nicht“, sagte Prof. Müller. „25 % der Patientinnen und Patienten brauchen eine erneute Testung nach 3 Stunden zur weiteren Einschätzung.“

Innovation spart Geld

Die hochsensitiven Tests zur Messung erhöhter Troponin-Werte schätzt Prof. Müller wörtlich als einen „enorm großen medizinischen Wert für die Patientinnen und Patienten, die Medizin und das Gesundheitssystem ein.“ Diese Testverfahren kosten nicht mehr als konventionelle Tests, „das bedeutet, Innovation spart Geld!“ wie Prof. Müller abschließend festgehalten wissen wollten.

Diesem Umstand trägt auch die *European Society of Cardiology* Rechnung. Sie hat das beschleunigte diagnostische Konzept auf ihrer Jahrestagung 2015 in ihre neuen klinischen Praxisleitlinien aufgenommen (2015 ESC NSTEMI). In den Leitlinien wird nun – neben dem gültigen 3-Stunden-Algorithmus – auch der diagnostische 1-Stunden-Rhythmus, unter Verwendung hochsensitiver Tests wie dem Troponin-T-hs-Test von Roche empfohlen.

Grundlage für diese Empfehlung sind die Ergebnisse der TRAPID-AMI-Beobachtungsstudie, in die 1282 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden und mit dem 0-Stunden/1-Stunden-Algorithmus einer Testung auf erhöhte Troponin-Werte mit dem hs-cTnT unterzogen wurden [1]. 63,4 % der Getesteten wurden als „rule out“ klassifiziert, eine akuter Myokardinfarkt wurde mit Hilfe dieses Algorithmus bei 14,4 % der Getesteten diagnostiziert.

■ Nt-proBNP oder BNP-Bestimmung – Welcher gehört die Zukunft?

In einem zweiten Vortrag beleuchtete **Univ.-Prof. Dr. Johannes Mair** von der Universitätsklinik für Innere Medizin III der Medizinischen Universität Innsbruck den Zusammenhang zwischen dem Einsatz neuer, hochwirksamer Medikamen-

te zur Therapie der Herzinsuffizienz und der Messung des Therapieerfolgs unter Heranziehung neuer Laborparameter.

Bislang war die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz stark limitiert. Einer von 4 Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz stirbt innerhalb eines Jahres nach der Diagnosestellung. Gezielt wurde primär auf die Blockade des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems) sowie des sympathikoadrenergen Systems [2].

Mehr als 2 Jahrzehnte lang wurde an therapeutischen Optionen, die in das natriuretische Peptid-System (NPS) eingreifen, geforscht, weil dies als vielversprechendes Therapieziel bei Herzinsuffizienz galt. NPS fungiert als Antagonist für RAAS und das sympathikoadrenerge System, es mediiert Vasodilatation und Natriurese, inhibiert pathologisches Wachstum am Herzen und erhöht die parasympathische Aktivität. „Natriuretische Peptide werden infolge erhöhter atrialer oder ventrikulärer Ausdehnung vom hämodynamisch gestressten Herzen ausgeschieden“, erläuterte Prof. Mair. „Die Korrelation zwischen BNP und NT-proBNP ist dabei ausgezeichnet, Diskrepanzen in Einzelfällen können gut physiologisch erklärt werden.“

Therapieziel Natriuretisches Peptid-System

Seit Kurzem steht mit Entresto® (Valsartan plus Sacubitril) erstmals nicht nur eine neue Substanzklasse (ARNI: Angiotensinrezeptor-Neprilysin-Antagonisten), sondern auch eine Therapieoption zur Verfügung, die gezielt in das NPS eingreift. Valsartan inhibiert das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Sacubitril hemmt Neprilysin, das unter anderem für den Abbau der natriuretischen Peptide (ANP und CNP) und zu einem geringerem Ausmaß BNP (nicht aber NT-proBNP) verantwortlich ist.

Paradigmenwechsel?

Grundlage der Zulassung von Entresto® waren die Ergebnisse der PARADIGM-HF-Studie [3]. In diese Doppelblindstudie wurden 8442 Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II–IV und eingeschränkter Pumpfunktion eingeschlossen. Sie wurden im Verhältnis 1:1 entweder auf 2× tägl. 10 mg Enalapril oder 2× tägl. 200 mg LCZ696 (Entresto®) randomisiert. Die mediane

Beobachtungszeit betrug 27 Monate. Kombiniertes primärer Endpunkt war Tod aus kardiovaskulärer Ursache sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz. Im Ergebnis zeigte sich eine relative Risikoreduktion für Tod aus kardiovaskulärer Ursache sowie für Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um 20 bzw. 21 %. Alle Unterschiede waren signifikant zugunsten von LCZ696. Der Plasmaspiegel von NT-proBNP senkte sich unter Gabe von LCZ696, der BNP-Spiegel stieg an [4].

„Der BNP-Wert wird durch Neprilysin-Hemmung beeinflusst“, fasste Prof. Mair zusammen. „Das gilt allerdings nicht für NT-pro BNP.“ NT-proBNP ist kein Neprilysin-Substrat. „Für die Überprüfung des Therapieerfolgs von Entresto® bei chronischer Herzinsuffizienz eignet sich NT-proBNP besser als BNP, weil für BNP neue Ausgangswerte berücksichtigt werden müssen“, so Prof. Mair. „Wenn die Patienten auf Entresto® eingestellt werden, steigt der BNP nach einem Monat etwas an, NT-proBNP dagegen sinkt“, so Prof. Mair. „Die Unterschiede zwischen NT-proBNP und BNP wurden in der PARADIGM-HF-Studie innerhalb von 4 Wochen sichtbar und hielten über 8 Monate lang an“, betonte Prof. Mair, der abschließend festhielt: „Die neue Therapieoption schließt die BNP-Messung nicht aus“, für die Beurteilung des Therapieerfolgs sei allerdings die Messung von NT-proBNP leichter zu interpretieren. „Wichtig ist allerdings auch, klinische Parameter in die Beurteilung des Therapieerfolgs einzubeziehen.“

Literatur:

1. Mueller C, et al. Multicenter Evaluation of a 0-Hour/1-Hour Algorithm in the Diagnosis of Myocardial Infarction With High-Sensitivity Cardiac Troponin T. (TRAPID-AMI-Trial). *Ann Emerg Med* 2016 [Epub ahead of print].
2. McMurray JJ, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
3. McMurray JJ, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 11: 371: 993–1004.
4. Packer M, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131: 54–61.

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Aktuelles: Optimierte medikamentöse antianginöse Therapie der KHK

D. Zweiker, R. Zweiker

Aus der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH Universitätsklinikum Graz

■ Einleitung

Jeder 20. Patient zwischen 45 und 64 Jahren leidet an stabiler koronarer Herzkrankheit (KHK), bei höherem Alter steigt die Prävalenz sogar auf bis zu 14 %. Bei stabiler KHK ist die Ursache von Angina pectoris-Anfällen ein vorübergehender relativer Durchblutungs-mangel, entweder spontan oder ausgelöst durch physische oder psychische Belastung. Neben dem typischen druckartigen Brustschmerz, bedingt durch myokardiale Ischämie, sind auch Dyspnoe und Stauung als Zeichen der ventrikulären Dysfunktion häufige Symptome. Der Ausschluss eines akuten koronaren Syndroms, das einer sofortigen intensivmedizinischen Therapie bedarf, ist vorrangig. Auch ist die Durchführung eines nicht-invasiven Ischämienachweises vor einer invasiven Abklärung mittels Herzkatheter essentiell [1]. In der weiteren Betreuung der Patienten ist medizinisches Feingefühl für die optimale antianginöse Therapie der stabilen KHK gefragt.

■ Empfehlungen

Die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) zur Behandlung der stabilen Angina pectoris [2] sehen zwei Therapieziele vor, die primär verfolgt werden sollen: (1) die Reduktion von Symptomen und (2) die Verhinde-

rung von kardiovaskulären Ereignissen. Als nicht-medikamentöse Maßnahmen stehen die Reduktion bzw. Kontrolle der Risikofaktoren und vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund.

Zur symptomatischen anti-ischämischen Therapie (Tab. 1) werden in erster Linie kurzwirksame Nitrates (Nitroglycerin), gemeinsam mit Betablockern und/oder Kalzium-Antagonisten empfohlen. Bei Unverträglichkeit oder keiner ausreichenden Wirkung wird als Second-Line-Therapie die Zugabe von langwirksamen Nitraten, Ivabradin, Nicorandil oder Ranolazin empfohlen.

Nitrates

Nitrates führen vor allem zur Vasodilatation von Venen und dadurch zur Verringerung der Vorlast, in höheren Dosierungen kommt es auch zu einer Erweiterung der koronaren Arterien und Arteriolen. Sublinguales Nitroglycerin ist die Standard-Initialtherapie bei Angina pectoris bei Belastung. Bei Auftreten eines Angina-Anfalls sollte der Patient in sitzender Position alle 5 Minuten 1–2 Hub Nitroglycerin sublingual zu sich nehmen – bis zu einer Maximaldosis von 1,2 mg innerhalb von 15 Minuten. Auch eine prophylaktische Einnahme (z. B. nach körperlicher oder psychischer Belastung) ist möglich. Die häufigste Nebenwirkung ist der Nitro-Kopfschmerz, die schwerste Ne-

benwirkung die Hypotonie, die bei Einnahme in stehender Position zur Synkope führen kann. Eine Reduktion von harten Endpunkten ist durch die Nitrattherapie nicht belegt.

Betablocker

Betablocker reduzieren als direkt kardial wirksame Sympatholytika die Herzfrequenz (negativ chronotrop), Schlagkraft (negativ inotrop), AV-Überleitung (negativ dromotrop) und myokardiale Erregbarkeit (negativ bathmotrop). Außerdem wird die Verbesserung der Perfusion von ischämischen Arealen durch Verlängerung der Diastole und Erhöhung des vaskulären Widerstands in nicht-ischämischen Arealen erreicht. Bei Patienten nach Myokardinfarkt verringern Betablocker das Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse um 30 % [3].

Es werden Betablocker empfohlen, die vor allem auf den β_1 -Rezeptor wirken, wie Metoprolol, Bisoprolol, Atenolol oder Nebivolol.

Kalzium-Antagonisten

Kalzium-Antagonisten wirken hauptsächlich über Vasodilatation und Reduktion des peripheren Widerstands durch Inhibierung des spannungsabhängigen Kalziumeinstroms in glatten Gefäß-muskelzellen und Herzmuskelzellen. Es handelt sich um eine heterogene Gruppe

Tabelle 1: Anti-ischämische Therapie bei stabiler KHK. Nachdruck aus [2] mit Genehmigung der Oxford University Press.

Angina/ischæmia relief	Class of recommendation	Level of evidence
Short-acting nitrates are recommended.	I	B
First-line treatment is indicated with β -blockers and/or calcium channel blockers to control heart rate and symptoms.	I	A
For second-line treatment it is recommended to add long-acting nitrates or ivabradine or nicorandil or ranolazine, according to heart rate, blood pressure and tolerance.	IIa	B
For second-line treatment, trimetazidine may be considered.	IIb	B
According to comorbidities/tolerance it is indicated to use second-line therapies as first-line treatment in selected patients.	I	C
In asymptomatic patients with large areas of ischaemia (> 10 %) β -blockers should be considered.	IIa	C
In patients with vasospastic angina, calcium channel blockers and nitrates should be considered and β -blockers avoided.	IIa	B

von Wirkstoffen, die in Dihydropyridinderivate und Nicht-Dihydropyridinderivate eingeteilt werden können.

Nicht-Dihydropyridinderivate (häufigste Vertreter: Verapamil und Diltiazem) führen durch eine direkte myokardiale Wirkung zur Herzfrequenzreduktion. Im Vergleich zu Betablockern ist die anti-anginöse Wirksamkeit ähnlich [4] oder besser [5], jedoch besteht das Risiko eines AV-Blocks, einer Bradykardie und Herzinsuffizienz. Dieses Risiko steigt bei gleichzeitiger Gabe eines Betablockers noch zusehends an, sodass eine solche Kombination nicht empfohlen wird.

Dihydropyridinderivate (z. B. Amlodipin, langwirksames Nifedipin) haben keine Auswirkung auf die Herzfrequenz und zeigen vor allem in Kombination mit Betablockern eine gute Wirkung. Es konnte bei Patienten mit KHK eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden [6]. Beinödeme sind eine häufige Nebenwirkung.

Ivabradin

Ivabradin ist ein selektiver If-Kanalblocker mit rein herzfrequenzsenkender Wirkung im Sinusknoten. Ohne Blutdruck- oder Inotropieveränderungen wird eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs erreicht. Das Medikament wird für Patienten mit Herzinsuffizienz empfohlen. Die SIGNIFY-Studie konnte keinen über die antianginöse Wirkung hinausgehenden Benefit für Patienten mit KHK ohne Herzinsuffizienz zeigen [7].

Nicorandil

Nicorandil ist ein cGMP-Stimulator und kann zur anti-anginösen Therapie als Add-on bei bestehender Betablocker- und Kalziumantagonisten-Therapie verwendet werden. In der prospektiven Impact-Of-Nicorandil-in-Angina- (IONA-) Studie konnte bei Patienten mit stabiler Angina pectoris eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen gezeigt werden, jedoch keine Verringerung der Symptomatik [8]. In einer im März 2015 publizierten Stellungnahme der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu Nicorandil wird die postulierte Reduktion von harten Endpunkten aufgrund von statistischen Überlegungen (geringe Fallzahl) und wegen der Heterogenität der im primären Endpunkt zusammengefassten Ereignisse in Zweifel gezogen [9].

Ranolazin

Ranolazin ist als selektiver Natriumkanalinhibitor ein Medikament mit anti-ischämischen und metabolischen Eigenschaften. Das Medikament kann ohne Blutdruck- oder Herzfrequenzveränderungen Angina pectoris-Anfälle verringern und die Toleranz gegenüber physischer Belastung erhöhen. Nitrattypische Nebenwirkungen wie Kopfschmerz oder eine Gefährdung bei gleichzeitiger Einnahme von PDE-Inhibitoren gegen erektile Dysfunktion treten nicht auf. In die rezent hochrangig publizierte RIVER-PCI-Studie wurden 2604 Patienten mit fortbestehender Angina nach inkompletter Revaskularisation mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) eingeschlossen und mittels Ranolazin oder Placebo behandelt. Die Symptomatik konnte nach 6 Monaten in den Sub-Gruppen der Patienten mit Diabetes mellitus oder mit häufiger Angina (tägliche bzw. wöchentliche Attacken) signifikant verbessert werden. Nach 12 Monaten war der Unterschied allerdings nicht mehr signifikant. Harte Endpunkte wurden nicht reduziert [10]. In der MERLIN-TIMI-36-Studie zeigte Ranolazin bei Patienten mit kürzlich stattgehabtem Non-STE-ACS (NSTEMI oder instabile Angina pectoris) keinen Benefit in Bezug auf die Reduktion harter kardiovaskulärer Endpunkte [11]. Bei Diabetikern, die bereits mindestens ein anti-anginöses Medikament einnahmen, zeigte sich jedoch eine deutliche Reduktion von Angina-Episoden, vor allem bei Patienten mit höherem HbA1c [12]. Deshalb kann die Einleitung einer Ranolazin-Therapie vor allem bei Diabetikern mit erhöhtem HbA1c und bestehender Einnahme von konventionellen Anti-Anginosa sowie bei Patienten mit häufigeren Angina pectoris-Symptomen empfohlen werden.

Ranolazin hat das Potential, die QTc-Zeit zu verlängern. Die Substanz sollte deshalb bei Patienten mit angeborener oder iatrogen erworbener QT-Verlängerung mit Vorsicht angewendet werden.

■ Zusammenfassung

Die Reduktion von Symptomen und die Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen sind die beiden zentralen Standbeine in der optimalen medikamentösen Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. Aus diesen Gründen

sind Betablocker nach Myokardinfarkt sowie Kalziumantagonisten die antianginöse Therapie der ersten Wahl. In der Zweitlinientherapie sind möglichst wenige Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen oder Hypotonie günstig für die Adhärenz der Patienten zur verordneten Therapie. Die Wahl des Medikaments sollte immer an Beschwerden, eventuelle Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen sowie das individuelle Risiko-profil des Patienten angepasst werden.

Literatur:

1. Adlbrecht C, Delle-Karth G. Leitliniengerechte Therapie der Angina pectoris. die Punkte. Kardiologie 01/2016. MedMedia Verlag, Wien, 2016.
2. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
3. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988; 260: 2088–93.
4. Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, Björkander I, Eriksson SV, et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSS). Eur Heart J 1996; 17: 76–81.
5. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290: 2805–16.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 2217–25.
7. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 1091–9.
8. Group IS. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; 359: 1269–75.
9. EMA. Nicorandil. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/1korel_and_Dancor_30/WC500188989.pdf (Zuletzt gesehen 18.4.2016)
10. Alexander KP, Weisz G, Prather K, James S, Mark DB, et al. Effects of ranolazine on angina and quality of life after percutaneous coronary intervention with incomplete revascularization: results from the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization (RIVER-PCI) Trial. Circulation 2016; 133: 39–47.
11. Morrow DA, Scirica BM, Chaitman BR, McGuire DK, Murphy SA, et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. Circulation 2009; 119: 2032–9.
12. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2013; 61: 2038–45.

Korrespondenzadresse:

Dr. David Zweiker
Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker
Universitätsklinik für Innere Medizin,
LKH Universitätsklinikum Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: robert.zweiker@medunigraz.at

Aktuelles: Entlassungsmanagement bei Patienten mit Herzinsuffizienz: Der optimale nächste Schritt

M. Wieser

Aus der Karl-Landsteiner-Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, Krems

■ Zusammenfassung

Hospitalisierungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind häufig, sie stehen in Zusammenhang mit erhöhter Morbidität und Mortalität und verursachen hohe Kosten. Mit Hilfe von wenigen Parametern sollen mögliche Schritte aufgezeigt werden, wie die medikamentöse Therapie noch vor Spitalsentlassung optimiert werden kann, um Rehospitalisierungen möglichst zu vermeiden.

■ Einleitung

Viele Patienten mit Herzinsuffizienz haben im Verlauf ihrer Erkrankung akute Episoden, welche oftmals zur stationären (Wieder-) Aufnahme führen. Herzinsuffizienz stellt in den Industrienationen mittlerweile die häufigste Ursache einer stationären Aufnahme bei Patienten > 65 Jahre dar [1]. Die Kosten für die Therapie der Herzinsuffizienz sind enorm, wobei der Großteil durch (Re-) Hospitalisierungen verursacht wird [2].

In den vergangenen 2 Jahrzehnten konnten erhebliche Erfolge in der Therapie der HFREF (Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) verzeichnet werden, wodurch die Mortalität der Erkrankung zunehmend gesenkt werden konnte [3]. Dennoch ist sie weiterhin hoch, so beträgt die Akutmortalität knapp 4 % im Rahmen des stationären Aufenthaltes, ca. 10 % innerhalb der ersten 30 Tage nach Ereignis, die 1-Jahres-Mortalität beträgt ca. 20 % [4–6].

■ Optimiertes Entlassungsmanagement

Die im Folgenden vorgestellten Empfehlungen zielen nun insbesondere darauf ab, den Patientenoutcome in der „vulnerablen Phase“ [7], also den ersten 30 Tagen nach dem kardialen Ereignis, zu verbessern. Anhand weniger Parameter sollen Möglichkeiten aufgezeigt werden, wie man bei hospitalisierten

Tabelle 1: Zu beachtende Parameter vor Setzen des nächsten Schrittes.
© M. Wieser

Status präsens	Allgemeinzustand, NYHA-Stadium, Dekompensationszeichen
Messparameter	Blutdruck, Puls, Gewichtsverlauf
EKG	Rhythmus, Herzfrequenz
Laborparameter	BB, NT-pBNP, Crea, BUN, Na, K, Cl

Patienten mit HFREF guidelinekonform [8] den nächsten möglichen therapeutischen Schritt setzen kann. Zum Zeitpunkt dieser Maßnahmen soll der Patient bereits wieder rekompensiert bzw. so stabil sein, dass die Entlassung aus dem stationären Aufenthalt erstmals angedacht wird.

Es ist ebenfalls Ziel, dass diese Entscheidungen möglichst klar, einfach und rasch zu treffen sind. Eine solche Aufstellung ist niemals vollständig, es werden bewusst nur typische bzw. häufige Konstellationen dargestellt. Natürlich kann es sein, dass in speziellen Patientenfällen andere als die angeführten Entscheidungsmöglichkeiten geeignet bzw. günstiger sind. Weiters wird vorausgesetzt, dass den Patienten nach diesen Modifikationen nach Entlassung entsprechende kardiologische Kontrollen im niedergelassenen Bereich empfohlen werden.

In Tabelle 1 sind die zu beachtenden Parameter dargestellt. Aufgrund der aus diesen Parametern typischen Konstellationen wird immer auf den nächsten möglichen Schritt (von ev. noch mehreren notwendigen) hingewiesen.

Situation 1

Status präsens, Messparameter, EKG, Laborparameter sind stabil, die Herzinsuffizienzmedikation ist optimiert.

Belassen der Medikation bzw. kann bei wiederholt symptomatischen Patienten anstelle des ACE-Hemmers/ATII-Blockers ein Wechsel auf Sacubitril/Valsartan überlegt werden [9].

Situation 2

Status präsens, Messparameter, EKG, Laborparameter sind stabil, die HI-Medikation ist noch NICHT optimiert.

Hier soll der nächste guidelinekonforme Aufdosierungsschritt erfolgen [8].

Situation 3

Status präsens, Messparameter, EKG sind unauffällig bzw. in der Norm, die HI-Medikation ist noch NICHT optimiert, Abweichungen der Nierenrenentionsparameter bzw. Elektrolyte.

a) Es liegen chronisch erhöhte Nierenrenentionsparameter vor, die aktuellen Werte entsprechen dem chronischen Niveau vor der kardialen Dekompensation, die Elektrolyte sind im Normbereich: Hier kann die ACE-Hemmer- bzw. ATII-Dosis vorsichtig erhöht werden.

b) Es liegen passager erhöhte Nierenrenentionsparameter vor, die Elektrolyte sind im Normbereich: Hier kann die Betablockerdosis gesteigert werden.

c) Hyperkaliämie: Reduktion bzw. Pausieren des ACE-Hemmers/ATII-Blockers bzw. Pausieren des Mineralrezeptorantagonisten. Es kann die Betablockerdosis gesteigert werden.

d) Hypokaliämie: Nach Möglichkeit Reduktion der diuretischen Therapie, eventuell Pausieren/Beenden von HCT. Ein Steigern des ACE-Hemmers/ATII-Blockers bzw. Beginn/Steigern des Mineralrezeptorantagonisten oder auch Steigern der Betablockerdosis ist möglich.

Situation 4

Status präsens, Laborparameter sind unauffällig bzw. in der Norm, die Herzinsuffizienzmedikation ist NICHT im Zielbereich, Abweichungen von einzelnen Messparameter und/oder des EKGs.

a) Zielgewicht (= „chronisches“ Gewicht vor der kardialen Dekompensation) ist noch nicht erreicht: Hier erfolgt primär ein Anpassen der oralen diuretischen Therapie.

b) Der Blutdruck ist erhöht: In diesem Fall soll der nächste guidelinekonforme Aufdosierungsschritt erfolgen.

c) Der Blutdruck ist erniedrigt, Patient symptomatisch: derzeit keine Aufdosierung.

d) Die Herzfrequenz ist erhöht ($> 75/\text{min}$), der Blutdruck ist erhöht, keine/kaum vorhandene Herzinsuffizienzmedikation: Beginn/Steigern von ACE-Hemmer/ATII-Blocker und Betablocker ist möglich.

e) Die Herzfrequenz ist erhöht ($> 75/\text{min}$), der Blutdruck ist erhöht: Gleichzeitige Steigerung des Betablockers und Beginn Ivabradin [10, 11].

f) Die Herzfrequenz ist erhöht ($> 75/\text{min}$, SR), der Blutdruck ist niedrig normal bzw. erniedrigt: Beginn/Steigerung Ivabradin ist möglich [12].

g) Die Herzfrequenz ist erhöht ($> 75/\text{min}$, SR), der Blutdruck ist normal, noch keine/kaum vorhandene Herzinsuffizienzmedikation: Gleichzeitiger Beginn/Steigerung ACE-Hemmer/ATII-Blocker, Beginn Ivabradin.

h) Die Herzfrequenz ist erniedrigt ($< 45/\text{min}$), der Blutdruck erhöht oder normal: ACE-Hemmer/ATII-Blocker soll gesteigert, Betablocker/Ivabradin reduziert werden.

Schlussfolgerungen

Die oben angeführten Situationen sind häufig bei hospitalisierten Patienten mit HFREF vorzufinden. Ein entschlossenes Handeln vor Entlassung der Patienten kann mithelfen, Rehospitalisierungen zu vermeiden bzw. die Morbidität und Mortalität zu senken.

Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor ist als Referent für die Firma Servier Austria GmbH tätig.

Literatur:

- Rodriguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiology of heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 163–70.
- Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertel G, Dietz R. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 269–75.
- Stevenson LW, Pande R. Witness to progress. *Circulation* 2011; 4: 390–2.

4. Maggioni AP, Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, Fonarow GC, et al. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure. The ASTRONAUT Randomized Trial. *JAMA* 2013; 309: 1125–35.

5. Abrahamsson P, Swedberg K, Borer JS, Michael Böhm M, Kober L, et al. Risk following hospitalization in stable chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 885–91.

6. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 26026.

7. Marti CN, Gregg C, Fonarow GC, Gheorghiade M, Butler J. Timing and duration of interventions in clinical trials for patients with hospitalized heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 1095–101.

8. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.

9. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.

10. Habal MV, Liu PP, Austin PC, Ross HJ, Newton GE, et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 12–20.

11. Böhm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 11–22.

12. Darabantiu D, Lala R, Pop-Moldovan A, Pilat L, Patrascanu D, et al. Early ivabradine initiation in patients hospitalized for decompensated chronic heart failure. *Eur J Heart Fail Abs (Suppl)* 2015; 17: 339.

Korrespondenzadresse:

Assoc. Prof. Dr. Manfred Wieser, MSc.
Karl Landsteiner Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften
A-3500 Krems
Dr. Karl-Dorrek-Straße 30
E-Mail: manfred.wieser@kl.ac.at

Richtige Antworten von Seite 135:

- Mit einer Inzidenz von 5–8/1000 Lebendgeborenen zählen angeborene Herzfehler (AHF) zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen.
- Kritisch bedeutet die Notwendigkeit der Aufrechterhaltung der fetalen Zirkulation unmittelbar nach der Geburt und sofort eingeleitete medizinische Versorgung im Team.
- Hypoplastisches Linksherzsyndrom; – Ebsteins Anomalie; – Kardiomyopathie; – Kritische Pulmonalstenose; – Trikuspidalatresie; – Kritische Aortenstenose; – AV-Kanal; – Double Inlet-Ventrikel; – Kongenital korrigierte Transposition; – Kardiale Tumoren; – Arrhythmien

Apixaban (Eliquis®): Moderne und gut verträgliche Anti-koagulation beim älteren Patienten mit Vorhofflimmern

Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern profitieren auch im höheren Alter von Eliquis®: Einer Subanalyse von ARISTOTLE zufolge war die Reduktion des Schlaganfall- wie auch des Blutungsrisikos gegenüber dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin auch bei Patienten ab 75 Jahren konsistent mit dem Gesamtergebnis der Studie.

Die Prävalenz des nicht-valvulären Vorhofflimmerns (VHF) steigt mit dem Alter. Während nur 0,7 % der 55–59-Jährigen von VHF betroffen sind, liegt die Prävalenz bei Personen ab einem Alter von 85 Jahren bei 17,8 % (Rotterdam-Studie) [1].

Patienten höheren Alters mit VHF sind nicht nur eine wachsende Gruppe, sie stellen auch eine besondere Herausforderung im Hinblick auf die Schlaganfallprophylaxe dar. Sowohl das Risiko für Schlaganfälle als auch das Risiko für schwere Blutungen nimmt mit dem Alter zu [4], was sich auch in den entsprechenden Scores (CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED) widerspiegelt, die jeweils Punkte für höheres Alter vergeben. Das erhöhte Blutungsrisiko ist einer der Gründe für die Zurückhaltung beim Einsatz oraler Antikoagulanzen bei älteren Patienten mit VHF [2, 4].

Weniger Schlaganfälle und weniger Blutungen

Mit dem direkt wirksamen oralen Antikoagulans Apixaban (Eliquis®) besteht die Möglichkeit, Patienten mit nicht-valvulärem VHF effektiver vor Schlaganfall und systemischen Embolien zu schützen als mit Warfarin; dies bei einem signifikant geringeren Risiko für schwere Blutungen (einschließlich intrakranieller Blutungen) sowie einer signifikant verringerten Mortalität (ARISTOTLE-Studie) [3]. Eine Subanalyse der ARISTOTLE-Daten [4] zeigt, dass auch ältere Patienten von Apixaban gegenüber Warfarin profitieren. Vor dem Hintergrund eines

generell höheren Risikos für Schlaganfall und Blutungen im fortgeschrittenen Alter war der absolute Benefit älterer Patienten sogar größer als bei jüngeren Patienten.

Insgesamt waren in die ARISTOTLE-Studie 18.201 Patienten mit nicht-valvulärem VHF und erhöhtem Schlaganfallrisiko eingeschlossen. Sie wurden mit Warfarin oder Apixaban 5 mg 2× tägl. (bzw. Apixaban 2,5 mg 2× tägl., wenn sie mindestens zwei der Kriterien Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg, Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dl aufwiesen) behandelt¹.

30 % der Patienten waren < 65 Jahre alt, 39 % im Alter zwischen 65 und < 75 Jahren und 31 % waren ≥ 75 Jahre alt. Erwartungsgemäß wurden bei älteren Patienten insgesamt (in beiden Studienarmen) eine höhere Inzidenz von Schlaganfällen, von schweren Blutungen, sowie eine höhere Gesamtmortalität verzeichnet als bei jüngeren Patienten ($p < 0,001$ für alle).

Vorteil von Apixaban gegenüber Warfarin bei älteren Patienten konsistent sichtbar

Die Autoren verglichen die Ergebnisse in den beiden Studienarmen in unterschiedlichen Altersgruppen und konnten zeigen, dass der Nutzen von Apixaban auch bei Patienten ≥ 75 Jahren konsistent mit dem positiven Gesamtergebnis der Studie war (p für Interaktion² nicht signifikant). Sowohl die Inzidenzen von Schlaganfällen/systemischen Embolien als auch von schweren Blutungen waren unter Apixaban geringer als unter Warfarin. Apixaban zeigte konsistente Ergebnisse auch in der Gruppe der Patienten ≥ 80 Jahre, die 13 % der Gesamtpopulation ausmachte.

49 % der Patienten ≥ 75 Jahre in der vorliegenden Analyse hatten einen CHADS₂-Score von 3 oder mehr, der

¹ Gemäß Eliquis®-Fachinformation sollen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15–29 ml/min ebenfalls die reduzierte Dosierung von 2,5 mg 2× tägl. erhalten.

² Für das Alter als kontinuierliche Variable. Das p für Interaktion für das Alter als kategoriale Variable war grenzwertig signifikant: $p = 0,042$

Anteil der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion war mit 89 % relativ hoch. Die Nierenfunktion hatte übrigens keinen Einfluss auf das Ergebnis; eine häufige Überprüfung der Nierenfunktion ist jedoch gerade bei älteren Patienten ganz grundsätzlich angezeigt.

Schlaganfallprävention bei Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern: Apixaban ist Warfarin auch bei älteren Patienten überlegen [4]

- Bei Patienten mit Vorhofflimmern steigt das Risiko für Schlaganfall sowie für Blutungen mit zunehmendem Alter.
- Apixaban verringerte das Risiko für Schlaganfall sowie für schwere Blutungen (inkl. intrakranieller Blutungen) im Vergleich zu Warfarin auch bei älteren Patienten.
- Die Daten weisen darauf hin, dass ältere Patienten in noch höherem Maße von Apixaban im Vergleich zu Warfarin profitieren können als jüngere Patienten.

Fachkurzinformation siehe Seite 173.

Literatur:

1. Heeringa J et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
2. Waldo AL et al. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1729–36.
3. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
4. 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.

Weitere Informationen:

Bristol-Myers Squibb GesmbH
A-1200 Wien
Handelskai 92
Rivergate, Gate 1, 5.OG

Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien
Floridsdorfer Hauptstraße 1

Ramipril/Amlodipin Genericon: Green Box ab sofort

1. Kombination aus Ramipril + Amlodipin von Genericon!

Ramipril/Amlodipin Genericon – die Kombination aus den bewährten Wirkstoffen Ramipril + Amlodipin – ist seit 1. Juni 2015 erstmals für Sie aus der Green Box verschreibbar. Ramipril/Amlodipin Genericon überzeugt durch einen unglaublich günstigen Preis und praktische Produktvorteile: So stellt Ihnen Genericon das 1. Kombinationspräparat Österreichs aus Ramipril + Amlodipin zur Verfügung – in 5 Dosierungen!

Ramipril/Amlodipin Genericon fördert die Compliance der Patienten mit der einfachen 1× täglichen Einnahme (1 × 1).

Nützliche Produkteigenschaften von Ramipril/Amlodipin Genericon, wie

- der einfache Produktname (Wirkstoffe + Genericon),
- die klare farbliche Differenzierung der Kartonagen,
- der Produktname auf allen 6 Seiten der Packung und
- alle Dosierungen zu 30 Stück, unterstützen die einfache Verordnung und die optimale Handhabung.

Der unglaublich günstige Preis von Ramipril/Amlodipin Genericon bedeutet für Sie eine effiziente Entlastung Ihres Verordnungsbudgets und Ihre Patienten zahlen langfristig deutlich weniger Rezeptgebühren.

Die 1. Kombination aus Ramipril + Amlodipin: mit Genericon!



Weitere Informationen:

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Dr. Thomas Michl
Produktmanager
Tel.: 0316/90 03-0 • Fax: 0316/90 03-102
E-Mail: michl@genericon.at
www.genericon.at

Fachkurzinformation zu diesem Beitrag und zum Inserat auf Seite 139

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

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

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

2016_05_RamiprilAmlodipin_J_K01

30 Jahre
Genericon

NEU: Praluent® (Alirocumab)

Hypercholesterinämie: Antikörper als neue Therapieoption

Praluent® (Alirocumab) ist eine innovative Therapieoption, mit der eine bislang unerreichte zusätzliche LDL-Cholesterin- (LDL-C-) Senkung erzielt werden kann. Der PCSK9-Inhibitor ermöglicht kardiovaskulären Hochrisikopatienten mit nicht-kontrollierbarem LDL-Cholesterin, ihre Zielwerte zu erreichen.

Hohes LDL-Cholesterin gilt nachweislich als maßgeblicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse, die nach wie vor auch in Österreich führende Todesursache sind [1, 2]. Trotz cholesterinsenkender Therapie hat in Österreich ein Großteil der Hochrisikopatienten ein unzureichend kontrolliertes LDL-Cholesterin [3].

Hochaffiner PCSK9-Inhibitor

Praluent® ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper, der in zwei Dosierungen (75 mg und 150 mg) erhältlich ist.

Das Wirkprinzip des Antikörpers kurz zusammengefasst: PCSK9 (Proprotein-convertase-Subtilisin-Kexin Typ 9) fördert den Abbau von LDL-Rezeptoren in der Leber. Praluent® bindet mit hoher Affinität und Spezifität an PCSK9. Die PCSK9-Hemmung führt zu einer verstärkten Expression von LDL-Rezeptoren auf der Leberoberfläche, wodurch LDL-Cholesterin verstärkt gebunden und aus dem Blut eliminiert werden kann [4].

Kombinations- oder Monotherapie

Praluent® ist indiziert, begleitend zu einer Diät, zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Starke und anhaltende LDL-C-Senkung

Das klinische Studienprogramm von Praluent® umfasst weltweit > 23.500 Patienten in > 2000 Studienzentren. Darin wurden vor allem Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko untersucht, die unter Standardtherapie (Statine ± z. B. Ezetimib) ihre LDL-C-Werte nicht erreichten.

Mit Praluent® konnte, verglichen mit lipidsenkender Standardtherapie, eine starke zusätzliche Senkung des LDL-C erreicht werden:

- eine Senkung des LDL-C > 60 % zusätzlich zu maximal tolerierten Statin ± anderen lipidsenkenden Therapien im Vergleich zum Ausgangswert [5]
- bis zu 80 % der Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko erreichten bereits mit der geringeren Dosis von 75 mg ihren LDL-C Zielwert [6]. Bei Patienten, die eine stärkere LDL-C-Senkung benötigten, wurde die Dosis auf 150 mg erhöht.

Darüber hinaus zeigte Praluent® in klinischen Studien ein gutes Sicherheitsprofil vergleichbar mit Placebo [7].

Post-hoc-Analyse: Weniger kardiovaskuläre Ereignisse unter Praluent®

Die ODYSSEY LONG TERM-Post-hoc-Analyse lässt erwarten, dass Praluent® das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (tödliche koronare Herzerkrankung, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von instabiler Angina pectoris; 48 % RRR; 1,7 % vs. 3,3 %, nominaler p-Wert = 0,02) reduzieren kann.

Diese Ergebnisse sollen die derzeit laufende ODYSSEY OUTCOMES-Studie bestätigen.

Zwei Wirksamkeitslevel

Praluent® ist der einzige PCSK9-Inhibitor, der in 2 Dosierungen (75 mg und 150 mg; Packungsgrößen zu 1 oder 2 Stück) zur Verfügung steht, um Hochrisikopatienten individuell therapieren zu können. Praluent® ist in Form eines vorgefüllten Einzeldosis-Pens verfügbar. Die Handhabung des Pens ist einfach, sodass sich die Patienten Praluent® alle 2 Wochen selbst verabreichen können.

Literatur:

1. Martin MJ et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2: 933.
2. Statistik Österreich. Gesundheitsstatistik: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheitsindex.html. Zuletzt gesehen: 19.1.2016.
3. Drexel H, et al. Persistent dyslipidemia in Austrian patients treated with statins for primary and secondary prevention of atherosclerotic events – Results of the DYSLipidemia International Study (DYSIS). *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 611–7.
4. Lambert G, et al. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53: 2515–24.
5. Robinson JG, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–99.
6. Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 1186–94.
7. Praluent® Fachinformation, Stand der Information: September 2015.

Fachkurzinformation siehe Seite 172.

Weitere Informationen:

sanofi-aventis GmbH, Österreich
SATURN Tower
A-1220 Wien, Leonard-Bernstein-Str. 10
Tel.: 01/80 185-0 • Fax: 01/80 185-8000
E-Mail: service.at@sanofi.com
www.lipidmanagement.at

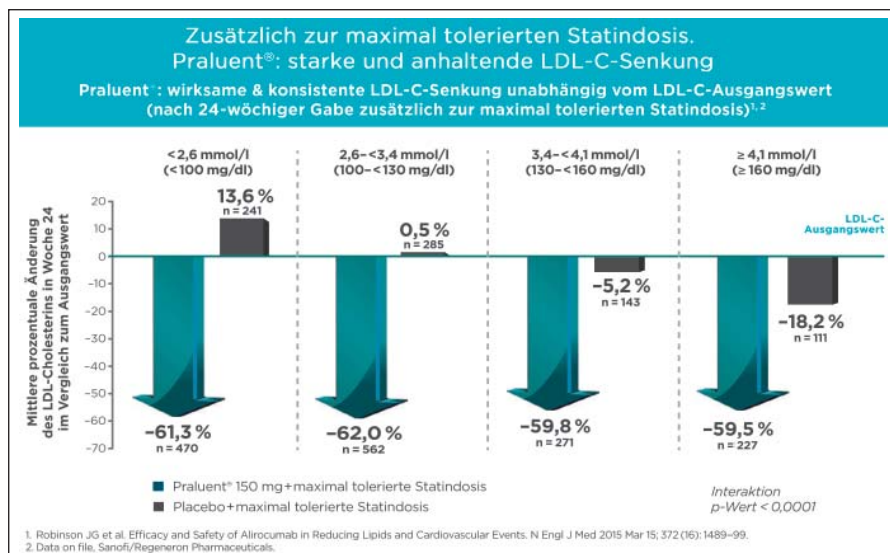


Abbildung 1: © sanofi-aventis GmbH, Österreich

Vastarel®: Mehr Energie fürs Herz

Trimetazidin (Vastarel®) ist ein anti-ischämischer Wirkstoff, der erfolgreich zur Behandlung der Koronaren Herzkrankheit/ Stablen Angina pectoris eingesetzt wird.

Durch die Hemmung der myokardialen Fettsäureoxidation und Stimulation der Glukoseoxidation trägt Trimetazidin maßgeblich zur Verbesserung des mitochondrialen Stoffwechsels und damit zu vermehrter Energiegewinnung am ischämischen Myokard bei. Im Gegensatz zu den meisten konventionellen Wirkstoffen übt Trimetazidin als metabolischer Wirkstoff keinen Einfluss auf Kontraktilität, Blutdruck oder Herzfrequenz aus.

Aus diesem Grund und nicht zuletzt auch wegen der fehlenden Wechselwirkungen eignet sich Trimetazidin hervorragend als Kombinationspartner zur konventionellen pharmakologischen Therapie der KHK.

Vastarel® – bestätigte klinische Wirksamkeit

Die Kombination mit Betablockern ist besonders vorteilhaft, da Trimetazidin die Energiezufuhr erhöht und Betablocker den Energiebedarf der Myokardzellen senken.

Dies resultiert in einer Reduktion der Anzahl der wöchentlichen Angina-Attacken um 77 %.

Bei Angina-Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder linksventrikulärer Dysfunktion konnten ähnlich gute klinische Ergebnisse gezeigt werden.

Die Anwendung von 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.

Zusammenfassend zeigt Trimetazidin signifikante Verbesserungen der folgenden ischämischen Parameter auf, was in zahlreichen klinischen Studien und Meta-Analysen bestätigt wurde:

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

Die Bedeutung von Trimetazidin (Vastarel®) für Patienten mit stabiler Angina pectoris wird durch die neuesten Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) bestätigt.

Weiterführende Literatur:

- Chen J, et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: a 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174: 634–9.
- Dezi CA, et al. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Ther* 2016; 23: e871–e879.
- Fachinformation Vastarel® Österreich, Stand: 08.2015.
- Lopatin YM, Dronova EP. Beneficial effects of long-term trimetazidine modified release therapy in patients having undergone coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 2010; 31 (Suppl): 58.
- Montalescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
- Nesukay E, et al. Treatment of stable angina in Ukraine: CLASSICA study. *Ukr J Cardiol* 2014; 2: 43–7.

Fachkurzinformation siehe Seite 172.

Weitere Informationen:

Sanova Pharma GmbH

Gerhard Leopold

A-1110 Wien, Haidestraße 4

E-Mail: gerhard.leopold@sanova.at

VAS_2016_002

VASTAREL® 35mg

1-0-1¹

Für Ihre Angina pectoris Patienten!



mehr Energie für das Herz²



weniger Angina Attacken³



verbesserte Belastungsfähigkeit⁴

- ✓ Langjährige Erfahrung: 3,5 Millionen Patienten werden aktuell mit Vastarel therapiert
- ✓ Hämodynamisch neutral¹
- ✓ Gute Kombinierbarkeit – keine Wechselwirkungen bekannt¹



Grüne Box
kassenfrei



DOSIERUNG
1-0-1¹

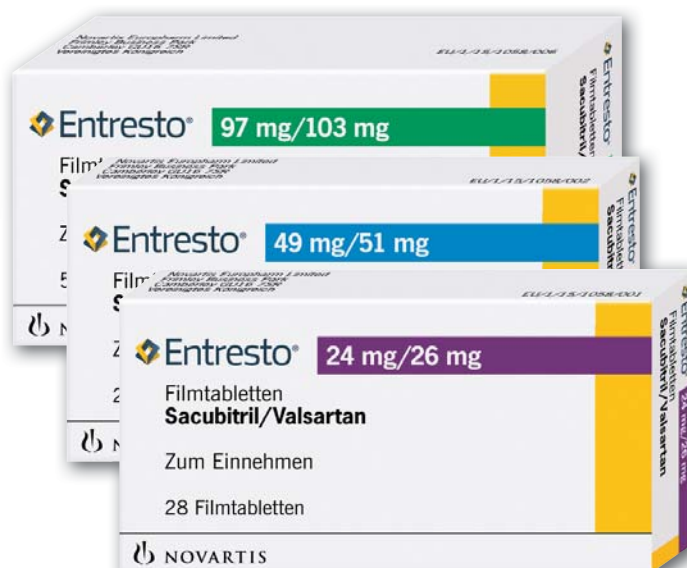
Neue Analysen der PARADIGM-HF-Studie zeigen, dass Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz durchwegs von Entresto® profitierten

- Eine erste Analyse ergab, dass als klinisch stabil betrachtete Patienten genauso von Entresto® profitierten, wie die am wenigsten stabilen Patienten [1].
- Bei knapp über der Hälfte der als klinisch stabil betrachteten Patienten war das erste Ereignis der kardiovaskuläre Tod [1].
- Eine zweite Analyse zeigte, dass es bei Patienten, die Entresto® einnahmen, gegenüber Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, unabhängig von der Hintergrundtherapie zu einer Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz kam [1, 2].

Novartis gab am 2. April 2016 neue Analysedaten zu PARADIGM-HF bekannt, die zeigen, dass Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) durchwegs von Entresto® (Sacubitril/Valsartan) profitierten, selbst wenn die Patienten als klinisch stabil betrachtet wurden und unabhängig von der Hintergrundtherapie [1, 2].

Die Analyse der PARADIGM-HF-Patienten ergab Folgendes:

- Selbst bei als klinisch stabil betrachteten Patienten mit keinen oder länger zurückliegenden Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz bestand weiterhin ein Risiko für ein schwerwiegendes klinisches Ereignis.
- In der Analyse wurden über ein Drittel der Patienten als klinisch stabil identifiziert, wovon 20 % ein als primärer Endpunkt definiertes Ereignis erlitten hatten (kardiovaskulärer Tod oder erste Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) [1]. Bei 51 % dieser Patienten trat der kardiovaskuläre Tod als erstes Ereignis ein.
- Die Analyse ergab zudem, dass als klinisch stabil betrachtete Patienten genauso von Entresto® profitierten, wie die am wenigsten stabilen Patienten (Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsbeginn) [1].



- In beiden Gruppen wurde bei Patienten, die Entresto® einnahmen, im Vergleich zu Patienten, die mit Enalapril behandelt wurden, eine Reduktion des Risikos für kardiovaskulären Tod oder Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz um mindestens 20 % erreicht [1].

„Diese neue Analyse zeigt, dass Herzinsuffizienz-Patienten niemals wirklich stabil sind, da bei der Mehrzahl der Patienten das erste klinische Ereignis der Tod war. Wir können es uns nicht leisten, erst eine Verschlechterung des Zustands der Patienten abzuwarten, um dann mit Entresto® ihre Chancen auf eine längere Lebensdauer zu verbessern“, sagte Vas Narasimhan, Global Head Drug Development und Chief Medical Officer. „Diese Daten zeigen auch, dass die Behandlung mit Entresto® bei Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) zu einer Reduktion der Inzidenz von kardiovaskulärem Tod oder Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz um mindestens 20 % führte, auch bei jenen, die als klinisch stabil betrachtet wurden, und unabhängig von der Hintergrundtherapie“.

Eine andere Analyse von PARADIGM-HF ergab:

- Die HFrEF-Patienten profitierten durchwegs von Entresto® und das Medikament reduzierte das Risiko für kardiovaskulären Tod oder erste Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Enalapril unabhängig von der Hintergrundtherapie um rund 20 % [2].

– Dieser Nutzen von Entresto® wurde bei Patienten beobachtet, die höhere oder geringere Dosen von Beta-Blockern einnahmen, und bei Patienten, die mit oder ohne einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) oder eine kardiale Resynchronisationstherapie mit Defibrillator (CRT-D) – zwei bei Herzinsuffi-

zienz häufig eingesetzten Behandlungsansätzen – sowie Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten (MRAs) behandelt wurden [2].

Die Analysen basieren auf PARADIGM-HF, der größten jemals durchgeführten klinischen Studie zu Herzinsuffizienz, in der Entresto® mit der bisherigen Standardtherapie verglichen wurde [3]. Die Ergebnisse wurden beim 65. Wissenschaftlichen Jahreskongress des American College of Cardiology in Chicago vorgestellt.

Literatur:

1. Solomon S. Efficacy of sacubitril/valsartan relative to a prior decompensation in patients with heart failure and reduced ejection fraction: The PARADIGM-HF Trial [manuscript]. American College of Cardiology's 65th Annual Scientific Session & Expo; 2–4. April, 2016; Chicago, IL, USA. Zitiert nach: <https://www.novartis.com/news/media-releases/new-analyses-show-novartis-entrestotm-reduced-cardiovascular-death-or> (zuletzt aufgerufen am 26.4.2016)
2. McMurray JJV. Consistent benefit of sacubitril/valsartan over enalapril, irrespective of background therapy in Paradigm-hf [abstract]. American College of Cardiology's 65th Annual Scientific Session & Expo; 2–4. April, 2016; Chicago, IL, USA. Zitiert nach: <https://www.novartis.com/news/media-releases/new-analyses-show-novartis-entrestotm-reduced-cardiovascular-death-or> (zuletzt aufgerufen am 26.4.2016)
3. McMurray JJV, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med 2014; 371: 993–1004.

Weitere Informationen:

Dr. Maher Najar
Group Brand Manager
Novartis Pharma GmbH
A-1020 Wien, Stella-Klein-Löw-Weg 17
E-Mail: Maher.najar@novartis.com
www.novartispharma.at

IQ-SPECT: Bildgebung mit Intelligenz

Die Myokardperfusionsszintigraphie (MPS) an SPECT-Geräten (Single Photon Emission Computed Tomography) ist ein ausführlich validiertes, funktionelles bildgebendes Verfahren und wird eingesetzt wenn es darum geht, stress-induzierte Perfusionsdefekte im Herzmuskel darzustellen. Diese Untersuchung ist seit Jahren neben der Stress-Echokardiographie in der klinischen Praxis etabliert. Sie wird zum Ausschluss, Nachweis und zur Ermittlung des Ausmaßes einer wirksamen koronaren Herzkrankheit eingesetzt und nach einer Injektion eines radioaktiven Tracers in der Regel in pharmakologischer Belastung und in Ruhe durchgeführt. Die Hybridtechnologie SPECT/CT, eine Kombination aus SPECT-Kamera und Mehrzeilen-Computertomograph bringt bildtechnische und somit diagnostische Vorteile. Einerseits trägt die damit mögliche CT-basierte Schwächungskorrektur zu einer diagnos-

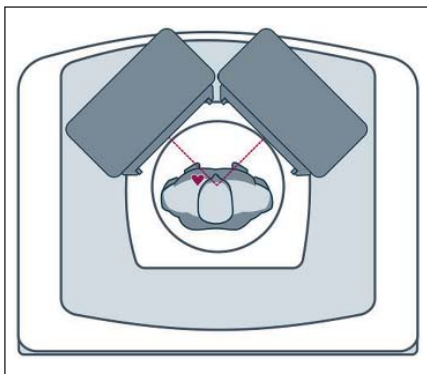


Abbildung 1: Konventionelle Anordnung der Kollimatoren auf ein mechanisches Gerätezentrum. © Siemens

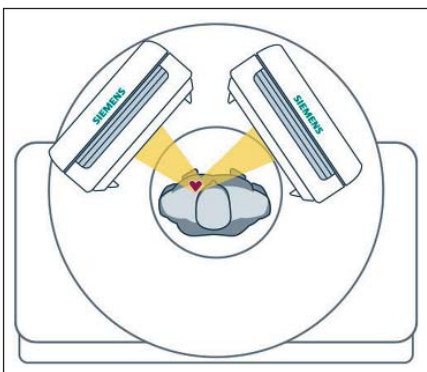


Abbildung 2: IQ-SPECT: Kardiozentrierte Anordnung der SMARTZOOM Kollimatoren mit dem Herz im „sweet spot“. © Siemens

tisch relevanten Bildqualitätsverbesserung bei, da die naturgemäß stärkere Strahlenschwächung aus detektorfernen oder durch andere Organe überlagerten Herzmuskelabschnitten dadurch individuell korrigiert werden kann. Andererseits kann in derselben Sitzung zusätzlich ein Kalzium-Scoring durchgeführt werden, das Informationen über das Ausmaß der arteriosklerotischen Veränderungen an den Koronararterien bietet. Eine typische MPS an konventionellen SPECT- oder SPECT/CT-Systemen dauert etwa 16 Minuten. Das begrenzt die Zahl möglicher Untersuchungen pro Tag. Außerdem erhöhen lange Akquisitionszeiten das Risiko für Patientenbewegungen während der Aufnahme, die die Bildqualität beeinträchtigen.

Ultraschnelle Kardio-Bildgebung

IQ-SPECT von Siemens Healthcare ist eine intelligente Lösung zur Verkürzung der Aufnahmezeit und/oder Reduktion der Strahlendosis bei SPECT-Untersuchungen der Myokardperfusion. Mit IQ-SPECT erhalten Sie in 4 Minuten mehr Information über das Herz als mit einer konventionellen SPECT-Untersuchung in 16 Minuten. Hardware und Software spielen dabei intelligent zusammen. IQ-SPECT nutzt 3 Schlüsseltechnologien – fokussierte Einblendung, herzzentrierte Bewegung der Kamera und ein weiterentwickeltes 3-dimensionales Rekonstruktionsverfahren –, um die Aufnahmezeit bei SPECT-Untersuchungen der Myokardperfusion um den Faktor 4 auf 4 Minuten zu verkürzen. Und das ohne Beeinträchtigung der Bildqualität [1, 2].

Die innovativen SMARTZOOM Kollimatoren haben eine speziell für Herzuntersuchungen entwickelte Geometrie. Im Zentrum der multifokalen Kollimatoren sind die Detektorkanäle fokussierend angeordnet, während deren Abstände zum Rand hin gleichmäßig verlaufend parallel werden. Durch diese Anordnung wird das Herz vergrößert dargestellt, gleichzeitig wird die Aufnahme der umliegenden Körperstrukturen artefaktfrei gehalten. Die Fokussierung auf das Zielorgan führt zu einer 4x höheren Sensitivität und zu einer viel höheren Zählrate pro Zeiteinheit.

Für die Optimierung dieser Technologie auf die Herzuntersuchung richten sich beide hochflexiblen Kollimatorköpfe mit optimalem Abstand auf das naturgemäß exzentrisch im Körper liegende Herz mittig aus. Der Patient fühlt sich dadurch weniger eingengt und komfortabler. Die Softwarelösung *cardio-centric orbit* ist für eine kardiozentrische Akquisition der Radionuklidanreicherung verantwortlich. Während der halbkreisförmigen Bewegung des Aufnahmesystems um den Patienten bleibt das Herz entlang von insgesamt 208° Winkelgraden exakt im sensitiven Zentrum, dem sogenannten „sweet spot“.

Die weiterentwickelte, 3D-iterative Rekonstruktion sorgt für eine präzise Darstellung des Verteilungsmusters und der Aktivitätskonzentration des Radiopharmakons im Herzmuskel. Neben der CT-

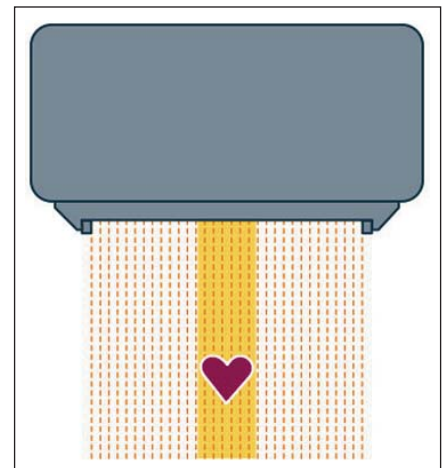


Abbildung 3: Konventioneller Parallellochkollimator. © Siemens

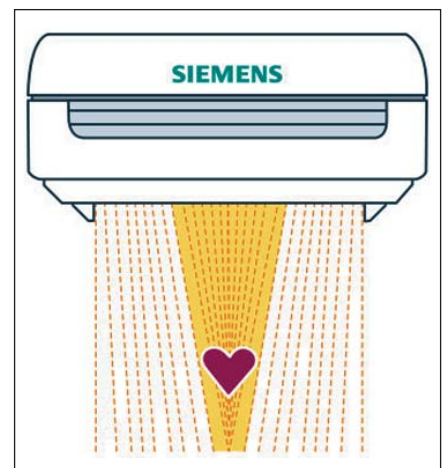


Abbildung 4: IQ-SPECT: SMARTZOOM Kollimator. © Siemens

basierten Schwächungskorrektur, der Streustrahlenkorrektur und dem rechnerischen Ausgleich der Bildverzerrung durch die Kollimatorbewegung, berücksichtigt der iterative Rechenalgorithmus zusätzlich die Einflüsse der Kollimatortorgeometrie und korrigiert entlang der Projektionslinien der Detektoren. Durch das Zusammenspiel dieser Maßnahmen wird ein höherer Korrektoreffekt erzielt, der sich in einer deutlich verbesserten Bildqualität zeigt.

Intelligenz für mehr Individualität und Effizienz

Mit IQ•SPECT haben Sie die Möglichkeit, Ihre Myokardperfusionsszintigraphien zu individualisieren. Je nach Pa-

tient und Fragestellung kann entweder die Untersuchungszeit verkürzt, oder bei längeren Messzeiten die Menge des benötigten Radiopharmakons verringert werden. Für beispielsweise jüngere Patienten kann somit die Strahlenbelastung deutlich reduziert werden. IQ•SPECT hilft Ihnen, den Tageszeitplan der Untersuchungen zu optimieren, mehr Patienten zu versorgen und/oder Tracervolumen zu sparen und so die Effizienz Ihrer Abteilung und Ihres Teams zu steigern. IQ•SPECT ist eine Option oder ein Upgrade für Bildsysteme der Symbia S- und Symbia-T-Reihe von Siemens. SMARTZOOM Kollimatoren sind voll kompatibel mit bereits vorhandenen integrierten Kollimatorwechsel-

systemen und der automatischen Qualitätskontrolle.

Literatur:

1. Caobelli F, et al. Evaluation of patients with coronary artery disease. IQ-SPECT protocol in myocardial perfusion imaging: Preliminary results. *Nuklearmedizin* 2013; 52: 178–85.
2. Pirich C, et al. Diagnostic accuracy and functional parameters of myocardial perfusion scintigraphy using accelerated cardiac acquisition with IQ SPECT technique in comparison to conventional imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2014 [Epub ahead of print].

Weitere Informationen:

Siemens Healthcare Diagnostics GmbH
Wolfgang Gruber
E-Mail: wolfgang.c.gruber@siemens.com
www.siemens.com/mi

i-cor: Schutz und Sicherheit für Patienten im kardiogenen Schock und während komplexer Interventionen

Die Xenios AG, Heilbronn, bietet mit der i-cor zum ersten Mal ein extrakorporales Verfahren speziell für die interventionelle Kardiologie an. Mit Synchronized Cardiac Assist koppelt i-cor erstmals die mechanische Kreislaufunterstützung mit dem Herzschlag. Dies eröffnet neue Therapiemöglichkeiten für Patienten im kardiogenen Schock und während Hochrisikointerventionen im Herzkatheterlabor.

Die Technik basiert auf einer miniaturisierten pulsatilen Pumpe zur physiologischen Herzunterstützung. Diese verbindet Myokardprotektion und Organperfusion,

indem sie das geschwächte Herz synchron pulsierend unterstützt. Die EGK-getriggerte Pulsation der i-cor verbessert aktiv die Koronardurchblutung bei geringerer Erhöhung der Nachlast im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren.

Pulsatile Perfusion ist essentiell für die physiologische Endothelfunktion, die eine adäquate Gewebsperfusion an den Endorganen sichert. Durch den Erhalt der Organfunktion sollen das Multiorganversagen reduziert und das klinische Outcome verbessert werden. Die in der i-cor integrierte Oxygenierung und CO₂-Entfernung ermöglicht Herz- und Lungenunterstützung. Damit bietet die i-cor im Herzkatheterlabor während interventionellen Eingriffen Schutz und Sicherheit und bei der Behandlung des kardiogenen Schocks auf der Intensiv-

station physiologische Kreislaufunterstützung.

Weitere Informationen:

A Xenios company

i-COR
synchronized cardiac assist

Xenios AG
Hilda Bielz
Communication Manager
Im Zukunftspark 1
D-74076 Heilbronn
Tel.: +49/7131-2706-422
Fax: +49/7131-2706-299
E-Mail: hilda-maria.bielz@xenios-ag.com

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** Wirkstoff: 10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat; **Filmüberzug:** Macrogol 3350, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 26,51 mg/24,13 mg/21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Besondere Patientengruppen:** Patienten, die kardiovertiert werden sollen: Bei Patienten, bei denen eine Kardioversion erforderlich sein kann, kann die Behandlung mit Xarelto 15 mg/20 mg begonnen oder fortgesetzt werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; akute, klinisch relevante Blutungen; Läsionen oder klinische Situationen mit einem signifikanten Risiko einer schweren Blutung; die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, außer in der speziellen Situation der Umstellung der 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; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind; Schwangerschaft u. Stillzeit. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Eine klinische Überwachung in Übereinstimmung mit der antikoagulatorischen Praxis wird während der gesamten Behandlungsdauer empfohlen. Die Gabe von Xarelto sollte bei Auftreten einer schweren Blutung unterbrochen werden. Mit zunehmendem Alter kann sich das Blutungsrisiko erhöhen. **Nicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min); bei Patienten, die zugleich eine systemische Behandlung mit Wirkstoffen, die gleichzeitig stark CYP3A4 und P-gp inhibieren, z.B. Azol-Antimykotika oder HIV-Protease Inhibitoren, erhalten; bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; bei Patienten, die gleichzeitig starke CYP3A4 Induktoren erhalten, es sei denn der Patient wird engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht; 15 mg/20 mg zusätzlich: bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, da keine Daten vorliegen. **Nicht empfohlen aufgrund des Fehlens von Daten:** bei Patienten unter 18 Jahren; bei Patienten, die zugleich mit Dronedaron behandelt werden; 15 mg/20 mg: bei Patienten mit künstlichen Herzklappen; bei Patienten mit einer LE, die hämodynamisch instabil sind oder eine Thrombolyse oder pulmonale Embolektomie benötigen. **Mit Vorsicht empfohlen:** bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min) oder mit einer Nierenfunktionsstörung, wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden, die zu erhöhten Rivaroxaban Plasmaspiegeln führen; bei Patienten, die gleichzeitig auf die Gerinnung wirkende Arzneimittel erhalten; bei Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen; bei der Anwendung von neuraxialer Anästhesie oder Spinal-/Epiduralanästhesie; 10 mg zusätzlich: mit Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko; 15 mg/20 mg: es gelten spezielle Dosisempfehlungen für Patienten mit einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung und im Fall von Patienten mit einer TVT/LE nur dann, deren abgeschätztes Blutungsrisiko das Risiko für eine rezidivierende TVT/LE überwiegt. Bei Patienten mit dem Risiko einer ulzerativen gastrointestinalen Erkrankung kann eine prophylaktische Behandlung erwogen werden. Obwohl die Behandlung mit Rivaroxaban keine Routineüberwachung der Exposition erfordert, können die mit einem kalibrierten quantitativen Anti-Faktor Xa-Test bestimmten Rivaroxaban-Spiegel in Ausnahmesituationen hilfreich sein. Xarelto enthält Lactose. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Schwindel, Kopfschmerzen, Augeneinblutungen, Hypotonie, Hämatome, Epistaxis, Hämoptysie, Zahnfleischbluten, gastrointestinale Blutung, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Pruritus, Hautrötung, Ekchymose, kutane und subkutane Blutung, Schmerzen in den Extremitäten, Blutung im Urogenitaltrakt (einschließlich Hämaturie und Menorrhagie), Einschränkung der Nierenfunktion, Fieber, periphere Ödeme, verminderte Leistungsfähigkeit, Transaminasenanstieg, Blutung nach einem Eingriff (einschl. postoperativer Anämie und Wundblutung), Bluterguss, Wundsekretion. Gelegentlich: Thrombozythämie, allergische Reaktion, allergische Dermatitis, zerebrale und intrakranielle Blutungen, Synkope, Tachykardie, trockener Mund, Leberfunktionsstörung, Urtikaria, Hämarthros, sich unwohl fühlen, kutane und subkutane Blutung, Anstieg von Bilirubin, alkalischer Phosphatase, LDH, Lipase, Amylase und der GGT. Selten: Gelbsucht, Blutung in einen Muskel, lokale Ödeme, Anstieg von konjugiertem Bilirubin, vaskuläres Pseudoaneurysma. Nicht bekannt: Kompartmentsyndrom oder (akutes) Nierenversagen als Folge einer Blutung. **Erfahrungen seit der Marktzulassung (Häufigkeit nicht abschätzbar):** Angioödem und allergisches Ödem, Cholestase und Hepatitis (einschließlich hepatozelluläre Schädigung), Thrombozytopenie. **Inhaber der Zulassung:** Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, 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:** 10 mg: Mai 2015; 15 mg/20 mg: Juli 2015. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung: Österreich, Bayer Austria Ges.m.b.H., Tel: +43-(0)1-711 460.



Aus Angst vor Kompetenzverlust oder aus Liebe zu Ihrer Berufung? So oder so, medizinisches Fachwissen ist die beste Therapie. Deshalb führen wir aktuell eine der größten Ärztebefragungen durch, die je in Österreich gemacht wurde. Ihre Antworten helfen uns dabei, ihr Informationsbedürfnis noch besser befriedigen zu können.

ARGE MedQualiMed



Praluent® 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Praluent® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen.

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

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie: – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Die Wirkung von Praluent auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bisher noch nicht belegt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Frankreich. **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich. **Abgabe:** Rezept- und Apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** noch nicht zugewiesen. **Stand der Information:** September 2015. **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.**

Ranexa 375 mg Retardtabletten, Ranexa 500 mg Retardtabletten, Ranexa 750 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sonstige Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten: Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), mikrokristalline Zellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid. **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 375 mg-Tablette:** Macrogol, Polysorbat 80, Blau Nr. 2/Indigotin-Aluminium-Farblack (E132). **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 500 mg-Tablette:** Macrogol, Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. **Zusätzliche sonstige Bestandteile für die 750 mg-Tablette:** Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brilliantblau FCF-Aluminium-Farblack (E133) und Gelb Nr. 5/Tartrazin-Aluminium-Farblack (E102). **Anwendungsgebiete:** Ranexa ist als Ergänzungstherapie bei Erwachsenen zur symptomatischen Behandlung für die Patienten mit stabiler Angina pectoris indiziert, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Calciumantagonisten) nicht tolerieren. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; – Schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min); – Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörungen; – Begleitende Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Posaconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon); – Begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z.B. Chinidin) oder Klasse III (z.B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB18. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.** **Stand der Information:** 11/2015

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **BEZEICHNUNG: Vastarel® 35 mg – Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidindihydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE:** **Tabletten-Kern:** Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose, Povidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Tabletten-Überzug:** Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg sollte nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht. **Ältere Patienten und Patienten mit Nierenfunktionsstörungen:** Bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). **WARNHINWEISE*:** Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina-Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spitalweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina-Anfalls muss die Koronararterienkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN*:** **SCHWANGERSCHAFT*:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT*:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT*:** **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN*:** **Häufig:** Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. **Selten:** Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. **Nicht bekannt:** Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-Legs-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG*:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die antiischämische Wirkung wird ohne Beeinflussung der Hämodynamik erzielt. **PACKUNGSGRÖßEN*:** Packungen zu 30 und 60 Filmtabletten. **WIRKSTOFFGRUPPE*:** **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Herztherapie, Andere Herzmittel; **ATC-Code:** C01EB15. **NAME ODER FIRMA UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS*:** SERVIER AUSTRIA GmbH, Mariahilferstraße 20, A-1070 Wien, Tel.: 01 524 39 99 – 0, Fax: 01 524 39 99 – 9, E-Mail: office@at.netgrs.com **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT*:** Rezept- und apothekenpflichtig.

* Weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Schwangerschaft und Stillzeit, Fertilität, Nebenwirkungen, Überdosierung sowie Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Stand August 2015**

Procoralan 5 mg Filmtabletten / Procoralan 7,5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Procoralan 5 mg: Filmtablette, auf beiden Seiten eingekerbt, enthält 5 mg Ivabradin (entsprechend 5,390 mg Ivabradin als Hydrochlorid); Procoralan 7,5 mg: Filmtablette, enthält 7,5 mg Ivabradin (entsprechend 8,085 mg Ivabradin als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 63,91 mg Lactose-Monohydrat. Hilfsstoffe*: Kern: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470 B), Maisstärke. Maltodextrin, hochdisperses Siliciumdioxid (E 551). Tablettenfilm: Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 6000, Glycerol (E 422), Magnesiumstearat (E 470 B), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172). Anwendungsgebiete: Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris: Ivabradin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris bei Erwachsenen mit koronärer Herzkrankheit bei normalem Sinusrhythmus und einer Herzfrequenz von ≥ 70 Schlägen pro Minute (bpm). Ivabradin ist indiziert: bei Erwachsenen mit einer Unverträglichkeit für Betablocker, oder bei denen Betablocker kontraindiziert sind, oder in Kombination mit Betablockern bei Patienten, die mit einer optimalen Betablockerdosis unzureichend eingestellt sind. Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Ivabradin ist indiziert bei chronischer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV mit systolischer Dysfunktion, bei Patienten im Sinusrhythmus mit einer Herzfrequenz ≥ 75 Schläge pro Minute (bpm), in Kombination mit Standardtherapie einschließlich Betablockern oder wenn Betablocker kontraindiziert sind oder eine Unverträglichkeit vorliegt. Dosierung und Art der Anwendung*: Symptomatische Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris: Die Anfangsdosis von Ivabradin von 5 mg bid sollte bei Patienten < 75 Jahre nicht überschritten werden (2,5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Nach drei bis vier Wochen Behandlung, wenn der Patient noch immer symptomatisch ist, wenn die Anfangsdosis gut vertragen wird und wenn die Herzfrequenz in Ruhe > 60 bpm bleibt, kann die Dosis erhöht werden. Die Erhaltungsdosis von 7,5 mg zweimal täglich soll nicht überschritten werden. Zeigt sich innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn keine Verbesserung der Angina pectoris-Symptome, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz: Die Anfangsdosis von Ivabradin beträgt 5 mg bid bei Patienten < 75 Jahre (2,5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Falls die Ruheherzfrequenz nach 2-wöchiger Therapie dauerhaft > 60 bpm bleibt, kann die Dosis auf 7,5 mg bid erhöht werden (5 mg bid bei Patienten ≥ 75 Jahre). Falls die Herzfrequenz nach 2-wöchiger Therapie dauerhaft < 50 bpm in Ruhe sinkt oder der Patient bradykarde Symptome zeigt muss die Dosis auf 2,5 mg bid reduziert werden. Für beide Indikationen: wenn die Herzfrequenz trotz Dosisreduktion dauerhaft unter 50 bpm bleibt oder die Symptome einer Bradykardie weiterhin anhalten muss die Behandlung unterbrochen werden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten der sonstigen Bestandteile; Herzfrequenz im Ruhezustand unter 70 Schlägen pro Minute vor der Behandlung; kardiogener Schock; akuter Myokardinfarkt; schwere Hypotonie (< 90/50 mmHg); schwere Leberinsuffizienz; Sick-Sinus-Syndrom; SA Block; instabile oder akute Herzinsuffizienz; Herzschrittmacher-Abhängigkeit (Herzfrequenz wird ausschließlich durch den Schrittmacher erzeugt); instabile Angina pectoris; AV-Block 3. Grades; Anwendung von starken Cytochrom P450 3A4-Hemmern wie Antimykotika vom Azoltyp (Ketoconazol, Itraconazol), Makrolidantibiotika (Clarithromycin, Erythromycin per os, Josamycin, Telithromycin), HIV Proteaseinhibitoren (Nelfinavir, Ritonavir) und Nefazodon (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2); Kombination mit Verapamil oder Diltiazem (moderate CYP3A4-Inhibitoren mit herzfrequenzsenkenden Eigenschaften (siehe Abschnitt 4.5)), Schwangerschaft, Stillzeit und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine angemessenen Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Warnhinweise*: Besondere Warnhinweise: Ivabradin ist nur zur symptomatischen Behandlung der chronischen stabilen Angina pectoris indiziert, da Ivabradin keinen Nutzen im Hinblick auf eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen aufweist. Es sollten wiederholte Messungen der Herzfrequenz, EKG oder eine ambulante 24-Stunden-Überwachung sowohl vor der Behandlung mit Ivabradin also auch bei einer Dosisitration in Betracht gezogen werden. Herzrhythmusstörungen: Ivabradin wird nicht empfohlen bei Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen Herzrhythmusstörungen, die die Funktion des Sinusknotens störend beeinflussen. Es wird empfohlen, die mit Ivabradin behandelten Patienten regelmäßig hinsichtlich des Auftretens von Vorhofflimmern klinisch zu überprüfen. Bei Patienten, die mit Ivabradin behandelt werden ist das Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln erhöht. Falls während der Behandlung Vorhofflimmern auftritt, sollte das Nutzen/Risiko-Verhältnis einer fortgesetzten Behandlung mit Ivabradin sorgfältig überdacht werden. Es wird auch empfohlen, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und intraventrikulärer Erregungsleitungsstörung engmaschig zu überwachen; AV-Block zweiten Grades: nicht empfohlen; niedriger Herzfrequenz: darf nicht eingesetzt werden bei Patienten, die vor der Behandlung eine Herzfrequenz von unter 70 Schlägen pro Minute in Ruhe haben. Falls die Herzfrequenz während der Behandlung dauerhaft unter 50 Herzschläge pro Minute in Ruhe sinkt oder der Patient unter bradykarden Symptomen leidet muss die Dosis schrittweise reduziert werden. Die Behandlung muss abgebrochen werden, falls weiterhin die Herzfrequenz unter 50 Schlägen pro Minute beträgt oder die bradykarden Symptome anhalten; Kombination mit herzfrequenzsenkenden Calcium-Antagonisten (wie Verapamil, Diltiazem): kontraindiziert; chronische Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse IV: mit Vorsicht anwenden; Schlaganfall: Die Anwendung von Ivabradin unmittelbar nach einem Schlaganfall wird nicht empfohlen; visuelle Funktion: bei Patienten mit Retinitis pigmentosa ist Vorsicht angebracht. Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Patienten mit Hypotonie: sollte mit Vorsicht angewendet werden; Vorhofflimmern – Herzrhythmusstörungen: eine nicht dringende elektrische Kardioversion sollte erst 24 Std. nach der letzten Ivabradin Gabe in Betracht gezogen werden; Patienten mit angeborenem QT-Syndrom oder in Behandlung mit QT-verlängernden Arzneimitteln: die Anwendung sollte vermieden werden; hypertensive Patienten, die eine Änderung der Blutdruckbehandlung benötigen: der Blutdruck sollte in angemessenen Abständen kontrolliert werden; sonstige Bestandteile: die Filmtabletten enthalten Lactose. Wechselwirkungen*: Kontraindiziert: starke CYP3A4-Inhibitoren; Verapamil und Diltiazem. Abgeraten: QT-verlängernde Arzneimittel, mäßig starke CYP3A4-Hemmer, Grapefruitsaft. Besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich: Kaliumspiegel-senkende Diuretika (Thiazid- und Schleifen-duretika), andere mäßig starke CYP3A4-Hemmer, CYP3A4-Induktoren. Fertilität*, Schwangerschaft und Stillzeit*: kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6.). Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen*: Das mögliche Auftreten lichtbedingter Symptome sollte berücksichtigt werden. Nebenwirkungen*: Sehr häufig: lichtbedingte visuelle Symptome (Phosphene). Häufig: Kopfschmerz, verschwommenes Sehen, Schwindel, Bradykardie, AV-Block ersten Grades (Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG), ventrikuläre Extrasystolen, unkontrollierter Blutdruck, Vorhofflimmern. Gelegentlich: Eosinophilie, Hyperurikämie, Synkope, Diplopie, Sehstörungen, Vertigo, Palpitationen, supraventrikuläre Extrasystolen, Hypotonie, Dyspnoe, Übelkeit, Verstopfung, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Angioödem, Ausschlag, Muskelkrämpfe, Asthenie, Erschöpfung, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Verlängerung des QT-Intervalls im EKG. Selten: Erythem, Pruritus, Urtikaria, Unwohlsein. Sehr selten: AV-Block 2. Grades, AV-Block 3. Grades, Sick-Sinus-Syndrom. Überdosierung*: (siehe Abschnitt 4.9). Eigenschaften*: Ivabradin ist ein rein herzfrequenzsenkender Wirkstoff, der eine selektive und spezifische Hemmung des If-Stromes bewirkt, welcher als Schrittmacher im Herzen die spontane diastolische Depolarisation im Sinusknoten kontrolliert und die Herzfrequenz reguliert. Ivabradin senkt dosisabhängig die Herzfrequenz. Packungsgrößen*: Packungen mit 28 und 56 Filmtabletten Procoralan 5 mg, Packungen mit 28 und 56 Filmtabletten Procoralan 7,5 mg. Wirkstoffgruppe*: Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Herzmittel, ATC-Code: C01EB17. Name und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex France. www.servier.com. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.

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

Stand: Jänner 2015

Fachkurzinformation zur Titelflappe und zum Beitrag auf Seite 164

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 (E1518); Eliquis 2,5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172); Eliquis 5 mg Filmtabletten: Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiet:** **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen. **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 $\geq$ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. (Bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation) **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine, niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer bei der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn unfractioniertes Heparin in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex, UB8 1DH, Vereinigtes Königreich. **Kontakt in Österreich:** Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 - 0. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** NR, apothekenpflichtig. **Stand:** 01/2016. **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.**

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!

- **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 Hinweisfeilen kennzeichnen.

4. Korrekturfahren

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

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 10 komplette Belegexemplare.

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

Homepage:
www.kup.at/kardiologie

**MARK YOUR
CALENDAR**



ACUTE CARDIOVASCULAR CARE2016

5TH ANNUAL CONGRESS OF THE ACUTE CARDIOVASCULAR CARE ASSOCIATION

**MANAGING RISK IN ACUTE
CARDIOVASCULAR CARE**

**15-17 OCTOBER 2016
LISBON, PORTUGAL**

Register online

Early fee deadline

22 July

Late fee deadline

16 September

www.escardio.org/acute

#acute16



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA
A Registered Branch of the ESC



**EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®**

Procoralan®

Der erste selektive und spezifische I_1 -Hemmer¹

In der Praxis ...

bei chronisch stabiler Angina pectoris:*

- ✓ **chronisch stabile Angina pectoris**
- ✓ **Sinusrhythmus HF ≥ 70 Schläge/Minute**
- ✓ **Betablocker**
 - Kombination in maximal verträglicher Dosis, wenn nicht ausreichend wirksam oder
 - kontraindiziert oder unverträglich
- ✓ **Kalziumkanalblocker**
 - Kombination wenn nicht ausreichend wirksam oder
 - kontraindiziert oder unverträglich

bei chronischer Herzinsuffizienz:*

- ✓ **Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II-IV**
- ✓ **Sinusrhythmus HF ≥ 75 Schläge/Minute**
- ✓ **systolische Dysfunktion**
- ✓ **Betablocker**
 - Kombination in maximal verträglicher Dosis oder
 - kontraindiziert oder unverträglich

Dosierung Angina pectoris:

HF ≥ 70 bpm

Startdosis 5mg 1-0-1**

Nach 3–4 Wochen wenn HF > 60 bpm, 7,5 mg 1-0-1



Dosierung HI:

HF ≥ 75 bpm

Startdosis 5mg 1-0-1**

Nach 2 Wochen wenn HF > 60 bpm, 7,5 mg 1-0-1

¹ Fachinformation

* EKO Jänner 2016

** Ältere Patienten: Startdosis 2,5 mg, siehe Fachinformation



24th Annual Meeting of the ALPE ADRIA ASSOCIATION OF CARDIOLOGY (AAAC)

Vienna, April 21st–23rd, 2016

■ Moderated Posters I – April 21st, 2016, 12.30–13.15, Moderation: D. Aradi (HU)

I/1 Cardiac Arrest in a 10-year Primary Percutaneous Coronary Intervention Registry: Incidence, Features and Outcome

R. Belfiore, S. Scapol, L. Gombač, S. Santangelo, S. Rakar, A. Perkan, G. Vitrella,
A. Salvi, G. Barbati, G. Sinagra
Department of Cardiology, University General Hospital, Trieste, Italy

Purpose Three-quarters of deaths consequent to acute coronary syndrome occur in pre-hospital phase, probably caused by cardiac arrest (CA). There are limited data about survival of patients (pts) with STEMI and out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) treated with primary PCI (PPCI), because of their exclusion from interventional trials and registries due to their extremely poor survival. Further, ESC STEMI Guidelines just in 2012 recommended the treatment with PPCI of those patients.

Methods We retrospectively analyzed the data of 1289 consecutive pts with STEMI admitted for PPCI in our tertiary center from December 1, 2003–December 31, 2012. Pts were divided in two groups: STEMI and STEMI-OHCA. Afterwards, we grouped STEMI-OHCA patients as following: STEMI-OHCA comatose or not and STEMI-OHCA with CA before (strictly out-of-hospital, OH) or after (intra-hospital, IH) Emergency Medical System (EMS) call.

Results In our population there were 82 (6.4%) pts with STEMI-OHCA, 54 comatose (65.8%) and 52 (63.4%) with CA strictly OH. CA was due to shockable rhythm in 95% of pts. In comparison to STEMI group pts from STEMI-OHCA were younger (62 vs 66 yr, $p = 0.014$), haemodynamically more frequently instable (higher TIMI index, Killip class, percentage of shock; all $p < 0.05$), with more frequent LAD lesions (66 vs 47%, $p = 0.002$) and LM (4 vs 0.7%, $p = 0.02$). Again the in-hospital, 30-day and overall mortality of pts from STEMI-OHCA group was higher (20 vs 6%, 20.7 vs 6.6%, 31.7 vs 10.5%; $p < 0.001$), but peculiarly more events were observed among those comatose (30 vs 0%, 32 vs 0%, 37 vs 28%; $p < 0.001$) and with OH (28.8 vs 3.3%, $p = 0.05$; 28.8 vs 6.7%, $p = 0.017$; 38.5 vs 20%, $p = 0.08$). The presence of shock was associated with very bad outcome (HR 3.775, $p < 0.001$), either in STEMI and STEMI-OHCA pts.

Conclusions Pts with STEMI-OHCA treated with PPCI have higher short, mid e long-term mortality than pts with STEMI without CA. However, pts with STEMI-OHCA non-comatose and with CA after EMS call have short and mid-term similar to pts with other STEMI.

I/2 Long-term Outcome Data of the Bioabsorbable Everolimus-eluting Coronary stent system (ABSORB) – Preliminary Results from a Single Centre Registry

M. Rohla, T. W. Weiss, K. Huber, A. Geppert
3rd Medical Department, Cardiology and Intensive Care Medicine, Wilhelminen-
hospital, Vienna, Austria

Background It was shown that the bioabsorbable everolimus-eluting ABSORB stent (Abbott Vascular, USA) has a similar safety profile in terms of target lesion revascularisation, stent thrombosis and restenosis compared to third generation drug eluting stents, but there are also controversial data in the literature. We assessed long-term outcomes

using optical coherence tomography in patients who received an ABSORB stent in order to compare our own experience with this device with international data.

Methods and Results Between January 2013 and December 2015, 49 patients received an ABSORB stent, of whom 43% initially presented with stable or unstable angina (no troponin elevations) and 57% with an acute coronary syndrome (ACS).

Mean age of our patients was 53 ± 10 years, 94% were male and 63% had one-vessel disease. In total, 1.7 ± 0.9 ABSORB stents were implanted per intervention and patient. Thirty-eight patients (78%) did not experience recurrent symptoms and/or a cardiovascular events until December 2015, of whom 14% ($n = 7$) had an angiographic follow-up at two years without any significant restenosis. Three patients (6%) experienced a coronary event not related to the ABSORB-stented lesion. In 8 (16%) patients target lesion failure was diagnosed, which was a composite of ischemia-driven target lesion revascularization (ID-TLR), Non-ID-TLR, including also the angiographic detection of in-stent restenosis (ISR) of $> 50\%$.

ID-TLR occurred in 4 (8%), of which 3 events were definite stent thromboses and 1 was a high grad ISR accompanied with troponin elevation. Non-ID-TLR occurred in 4 (8%) patients, of which 2 events were due to high-degree ISR, while, one was a de-novo, lipid rich thin-cap atheroma, and one an ISR of $> 50\%$ not suitable for revascularization. Events occurred primarily in patients implanted in the first year of experience (2013, time to event 11.8 ± 7.1 months), while only 1 of 8 events occurred in a patients implanted later.

Conclusion In contrast to previously published findings, target lesion failure was frequent (16%) in patients undergoing implantation of ABSORB stents in our hands with main problems in the first year of experience with this stent at a time when the optimal implantation technique was not known or not made accessible for the user. After improvement of clinical routine by stepwise optimization of the implantation technique the ABSORB bioresorbable scaffold behaved comparable to second generation drug-eluting stents when used in the correct indication.

I/3 Role of D-dimer in Diagnostics of Acute Aortic Dissection

V. Jankovičová
Department of Cardiology, Middle Slovakian Institute for Cardiovascular Diseases
(SÚSCCH, a.s.), Banská Bystrica, Slovakia

Background Acute aortic dissection is rapidly fatal medical emergency, for which early diagnosis and treatment are critical. Chest pain, as most common symptom, classes it with large differential diagnosis group of chest pain, but it is life saving to differ them from each other because of big impact of specific therapy on prognosis and mortality. A 60-year old woman misdiagnosed with aortic dissection by computed tomography without electrocardiogram (ECG) gating scan underwent needless surgery of aorta, the authors retrospectively evaluated difficulties in diagnostics of patients with acute aortic dissection.

Methods There are 75 patients diagnosed with acute aortic dissection (male subjects comprised 56 of the series), who were admitted at Department of Cardiac Surgery in our institute from January 2012 until February 2016. Diagnosis was confirmed by computed tomography (CT) aortography and/or echocardiography. The authors com-

pared some biomarkers as D-dimer, troponins, C-reactive protein and N-terminal pro B-natriuretic peptide (NT-proBNP) which are frequently used in differential diagnosis of chest pain. Other point of author's interest was to determine what clinical signs and imaging methods resulted to diagnosis of acute dissection.

Results D-dimer was sampled in 32 patients and was positive in all of them (100%). Troponin was sampled in 30 patients, 21 (70%) of them were negative, NT-proBNP was sampled in 8 patients, 1 patient (12,5%) was negative, C-reactive protein was sampled in 28 patients and 17 (60,7%) were negative. Elevated white blood cells count had 23 (74,2%) from 31 patients. Aortic dissection was firstly considered as pulmonary embolism in 9 patients (28,1%), same rate as correctly diagnosed aortic dissection at first sight. Aortic dissection was thought to be acute coronary syndrome in 8 patients (25%). Imaging method, that most often led to diagnosis of aortic dissection was CT aortography in 13 patients (40,6%), as an accidental finding in CT pulmonary angiography in 11 patients (34,4%) and remaining 8 patients (25%) were diagnosed by echocardiography. Clinical sign that helped mostly to choose next diagnostic step and made correct diagnosis of aortic dissection was appearance of symptoms in 14 patients (43,7%), elevation of D-dimer in 5 patients (15%), pericardial effusion in 6 patients (18,8%) and new diastolic murmur in 3 patients (9,4%).

Conclusion D-dimer in combination with imaging techniques plays an important role in diagnostics of chest pain. When suspicion is early said, history carefully asked, D-dimer helps in early diagnosis and thus affects prognosis.

I/4 Impact of Day and Time of Admission on Short- and Long-term Mortality in the Vienna-STEMI-Registry

M. Tscharré¹, B. Jäger¹, S. Farhan¹, G. Christ², W. Schreiber³, F. Weidinger⁴, T. Stefanelli⁵, G. Delle-Karlt⁶, A. Kaff⁷, G. Maure⁸, K. Huber¹, for the Vienna STEMI Registry Group.

¹3rd Medical Department, Cardiology and Intensive Care Medicine, Wilhelminen-hospital; ²5th Medical Department, Cardiology, Sozialmedizinisches Zentrum Süd; ³Department of Emergency Medicine, Medical University, Vienna; ⁴2nd Medical Department, Cardiology, Krankenhaus Rudolfstiftung; ⁵1st Medical Department, Cardiology, Sozialmedizinisches Zentrum Ost; ⁶4th Medical Department, Cardiology, Krankenhaus Hietzing; ⁷Ambulance Services Vienna; ⁸Department of Cardiology, Medical University Vienna, Austria

Introduction Several studies have shown contradictory findings regarding mortality and time or day of admission to tertiary hospitals. The aim of this study was to assess the impact of time or day of admission on short- and long-term mortality in the Vienna STEMI network (2003–2009).

Methods The study population consisted of 2452 patients. Patients were stratified for weekend-admission (Saturday and Sunday) or weekday-admission (Monday–Friday) and for admission-time during official (Monday–Friday, 07:00–14:00) or after official (weekdays 14:01–06:59 and weekends) working times of catheter laboratories. Outcome analysis was performed using univariate and multivariate Cox-regression analysis. As endpoint all-cause mortality was investigated after 30 days and 3 years of follow-up.

Results Mean age was 61.25 ± 13.6 years, 70.9% were male, 48.0% presented with anterior wall infarction.

With respect to 30-day mortality, weekend-admission was correlated with a significantly better outcome compared to weekday-admission in multivariate Cox-regression analysis adjusting for established risk factors and confounders (HR 0.583 [95%-CI: 0.419–0.802] $p = 0.001$). On Mondays, the trend for mortality was highest but did not reach statistical significance in multivariate analysis compared with the other weekdays ($p = 0.636$). As the most reliable explanation, computed with the Chi-quadrat test patients admitted on Mondays had a prolonged ischemic time (e. g. had the lowest rate of patients admitted within 120 minutes [12.0% vs 21.6% $p < 0.001$] and the highest rate of patient admitted later than 12 hours after onset of pain [9.9% vs 6.3%; $p < 0.001$]), thus resulting in fewer immediate percutaneous coronary interventions (70.4% vs 80.0%, $p < 0.001$) as pa-

tients admitted on other days of the week. Admission-time (HR 0.965 [95%-CI: 0.660–1.410] $p = 0.854$) had no impact on 30-day mortality.

With respect to 3-year mortality, we did not detect significant differences for admission-time (HR 1.081 [95%-CI: 0.836–1.398] $p = 0.553$) or admission-day (HR 0.928 [95%-CI: 0.742–1.161] $p = 0.513$) in univariate or multivariate Cox-regression analysis.

Discussion Admission-time had no significant effect on short and long-term mortality in the Vienna STEMI network. Interestingly, multivariate regression analysis revealed that short-term mortality was higher on weekdays compared with weekends, while this difference was no more seen for long-term mortality.

I/5 Epicardial Adipose Tissue and its Predictive Effect on Cardiovascular Outcome in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

M. Tscharré, C. Hauser, M. Rohla, M. K. Freyhofner, J. Wojta, K. Huber, T. W. Weiss
^{3rd Medical Department, Cardiology and Intensive Care Medicine, Wilhelminen-hospital, Vienna, Austria}

Aims We sought to investigate the association between epicardial adipose tissue (EAT) thickness and cardiovascular outcomes in a cohort of high-risk acute coronary syndrome (ACS) patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods and Results Of 1198 patients undergoing PCI, 438 had a transthoracic echocardiography performed during index hospitalisation. EAT thickness was measured in the parasternal long-axis view, perpendicularly on the free wall of the right ventricle at end-systole in 3 consecutive cardiac cycles and was then averaged. As primary outcome measure, a composite of major adverse cardiovascular events (MACE), including cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction (MI) and non-fatal stroke, was investigated after 3 years of follow-up.

Patients were included between 2004–2012, 293 (66.9%) were male. Median EAT thickness was 2.65 mm (IQR 2.00–3.00). EAT was correlated with body-mass-index ($R = 0.404$; $p < 0.001$) weight ($R = 0.314$; $p < 0.001$), baseline creatinine ($R = 0.118$; $p = 0.014$) and baseline glucose ($R = 0.129$; $p = 0.007$). After a follow-up of 3 years, MACE occurred in 64 patients (14.6%) corresponding to 36 (8.2%) with cardiovascular death, 21 (4.8%) with MI and 7 (1.6%) with stroke. Regarding the primary endpoint, EAT thickness revealed a significant predictive effect upon univariate Cox-regression (HR = 1.479 [95%-CI: 1.192–1.953]; $p = 0.006$) and multivariate Cox-regression analysis (HR = 1.408 [95%-CI: 1.015–1.953]; $p = 0.04$) after adjusting for established cardiovascular confounders.

Conclusions In a high-risk cohort of ACS patients undergoing PCI, EAT was associated with established markers of cardiovascular death. Moreover, EAT was an independent predictor for 3-year cardiovascular outcome, also after adjustment for established cardiovascular risk factors.

I/6 Toward Cross-Border Networks for STEMI in Europe: A Pilot Experience between Italy and Slovenia

S. Rakar¹, S. Scapol¹, R. Belfiore¹, M. Milo¹, I. Tavčar¹, T. Canderlic¹, F. Berni¹, A. Perkan¹, A. Salvi¹, A. Centonze¹, G. Sinagra¹, N. Černič², Šuligoj², M. Rubelli-Furman³, L. Kolander Bjziak³, D. Marusič⁴

¹University Hospital, Trieste, Italy; ²Izola General Hospital, Izola, Slovenia; ³Koper EMS, Slovenia

Aim The main goal of treatment in STEMI patients is to restore reperfusion of the heart tissue as soon as possible and primary percutaneous coronary intervention (pPCI) is the most effective method to do it. Since relative mortality after one year increases by approximately 1% for every 3 minute delay in receiving treatment, optimal organization of systems to minimize time delays, and the availability of pPCI, is key to improving outcomes. However, access to pPCI can be difficult in national periphery regions where the nearest cath lab may be located across the border.

Purpose We tested a cross-border access to pPCI model from Slovenia to Italy.

Methods and Analysis Our center, in the Nord-East of Italy, is the nearest cath lab for people living in Slovenian and Croatian coastal region, but many economical and political barriers still exist to reach it. In summer 2013, after the approval of a bilateral agreement, the up-grading of cross-border EKG teletransmission and writing of a transfer protocol, we started a pilot project for referring in Italy tourists or people temporary staying in that region, who affected a heart attack.

Results From 2013–2014 19 pts have been referred to our center: 16 male (84%), 63 average years old (62.9 ± 10.6 , range 49–84), mainly tourists (79%), Italians (52%; 21% from Germany, 27% from Austria, Hungary, Switzerland, Belgium and the Czech Republic), 58% coming from Croatia and 42% from Slovenia, and affected (70%) an acute coronary syndrome (60% STEMI). The call-to-balloon time (first medical contact-balloon) was 100' from Slovenia and 200' from Croatia, in relation to the distances (ranged from Slovenia between 21–57 km and from Croatia between 45–102 km). The in-hospital mortality was 0%, despite 1 case of out-of-hospital cardiac arrest.

Conclusion Italy and Slovenia have the same level of national access to pPCI, but with different range of equality in peripherals regions, where can work a cross-border solution. The results of our pilot experience are very encouraging to start a structured STEMI network, supported by firm belief, will and perseverance of all healthcare providers. Political and economical solutions will come as a consequence, because barriers difficult to overcome does not exist in front of certain benefit of our cross-border population.

I/7 Survival from Out-of-hospital Cardiac Arrest in a Community: Measure to Improve

S. Scapoli¹, R. Belfiore¹, L. Priolo¹, S. Rakar¹, L. Massa¹, V. Antonaglia², D. Caggegi², C. Pegan², E. Bernobich², W. Zalukar², V. Campanile⁴, G. Berlot⁴, C. Gandolfi⁴, A. Centonze⁵, F. Peresini⁶, R. Bussan⁶, G. Barbat⁶, G. Sinagra¹

¹Department of Cardiology; ²Emergency Medical System; ³Emergency Room;

⁴Institute of Anesthesiology; ⁵Department of Planning & Control; ⁶Department of Forensic Medicine; University General Hospital, Trieste, Italy

Purpose The knowledge of the incidence and the survival rate of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) in a community is crucial to test and to enhance the response of healthcare system.

Methods We retrospectively analyzed the data of patients (pts) who experienced OHCA during two-year period (October 1st, 2011–September 30th, 2013) in our small Province (212 km², 207,800 inhabitants; one General Hospital and one Emergency Medical System-EMS). Data were collected from EMS, Hospital (Emergency Room, Cardiology Department, Catheterization Laboratory, Intensive Care Unit, Pathology Department) and Forensic Medicine records.

Results A total of 485 pts (1.16/1000 inh/y) with OHCA were assessed by teams of our EMS, and in 244 (50.3%; 0.58/1000 inh/y) resuscitation was attempted. 198 (40.8%; 0.48/1000 inh/y; 70.9 y, 59 % male) of OHCA were of presumed cardiac etiology, 29.5% due to shockable rhythm, 63% occurred at home, 72% witnessed, but only 18% treated by bystander. A sustained return of spontaneous circulation (ROSC) was reported in 63 pts (31.8%) and 55 (28%) were admitted alive to our hospital. 35 pts (63.6%) were treated with mild hypothermia (MIH) and percutaneous coronary intervention (PCI) was performed in 17 pts (30.9%; 50% of 35 coronary angiographies). A total of 23 pts (11.6%) were discharged from the hospital alive, 9.5% with cerebral performance categories of 1 or 2, 5 (2.5%) treated with ICD, while 5 pts stay still in hospital because of neurological complications. At 1 year 26 pts (13.1%) were alive. One-year survival was better in pts underwent to CA ($p = 0.003$) and CA plus MIH ($p = 0.005$).

Conclusions Survival rates of OHCA are still low in pre-hospital, hospital and post-hospital settings of our Province. Efforts should be focused on higher bystander CPR and more extensive post-resuscitation care.

I/8 Copeptin Levels in Patients with Chest Pain with Type-1 and Type-2 Myocardial Infarction

M. Kassem¹, T. Andric¹, M. Rohla¹, J. Arfvidsson¹, F. Ahlin¹, P. Eisenburger², K. Huber¹

¹3rd Medical Department, Cardiology and Intensive Care Medicine; ²Emergency Department, Wilhelminenhospital, Vienna, Austria

Background Copeptin, a C-terminal end of vasopressin, is used in emergency medicine as a stress biomarker for the early ruling out of acute coronary syndrome (ACS) (two marker strategy, ESC NSTEMI guidelines 2015). Whether Copeptin determination allows differentiation between type-1 and type-2 myocardial infarction (MI) or not, has not yet been investigated.

Objectives This study evaluated whether there is a difference between Copeptin concentrations of type-1 and type-2 MI.

Methods We examined 99 consecutive patients, presenting with chest pain at the emergency department of Wilhelminenhospital in Vienna. The subjects underwent a Troponin I and a Copeptin test at presentation and underwent further diagnostic measures to differentiate between type-1 and type-2 MIs. Furthermore, patients with a negative Troponin I at two consecutive blood samples (0.3 hour strategy) were included into the group of no-MI.

Results Median (25th; 75th percentile) Copeptin levels were 35.4 pmol/l (10.0; 132.6) in patients with type-1 MI, 23.3 pmol/l (8.7; 48.9) in patients with type-2 MI and 5.3 pmol/l (2.9; 11.7) in no-MI patients. There was a highly significant difference in Copeptin concentrations between both MI-types and no-MI subjects ($p < 0.001$), while the difference between type-1 and type-2 MI was not significant ($p = 0.68$). Using a cut-off of 10 pmol/l, 76.5% of patients with type-1 MI, 69.2% of patients with type-2 MI, but also 31.9% of patients with no-MI showed elevated Copeptin level at presentation.

Conclusion Copeptin as a stress biomarker has an equal increase in patients with type-1 and type-2 MI, which does not allow a differentiation between MI-types. Unspecific elevation in almost 1/3 of no-MI patients deserves further investigation.

I/9 Circulating Copeptin and High-sensitive Troponin I in Patients with Chest Pain After a Recent Syncope

K. G. Vargas¹, M. Tajsic², M. Kassem¹, R. Jári¹, K. Huber¹

¹3rd Department of Medicine, Cardiology and Intensive Care Medicine, Wilhelminenhospital, Vienna, Austria; ²Division of Emergency Medicine, Department of Cardiology, Charité University Medicine, Berlin, Germany

Background Copeptin, a surrogate biomarker for arginine vasopressin, is useful in combination with troponin in the early rule-out of chest pain patients with suspected acute myocardial infarction (AMI). It may also be helpful in the diagnosis and prognosis of other clinical situations such as diabetes insipidus, pneumonia, stroke, septic shock and heart failure. Recently, pilot studies have assessed the utility of copeptin as circulating biomarker with respect to syncope albeit with contrasting results. To date, no evidence is available on the baseline characteristics and copeptin values of chest pain patients presenting with syncope in the emergency setting.

Methods We measured copeptin (ThermoScientific BRAHMS, Hennigsdorf, Germany) and high-sensitivity cardiac troponin I (hs-cTnI, Siemens Healthcare, Newark, USA) in 500 consecutive emergency department patients who presented with chest pain between February and June 2011. Retrospectively, we selected only patients with a concomitant syncopal episode. Copeptin cut-off values above 10 pmol/L were considered positive. Variables were measured as frequencies, means, medians and standard deviations.

Results Twelve patients (males = 6) presenting with chest pain and concomitant syncope were found. Their mean age was 74.1 ± 20.4 years; with time since symptom onset ≤ 6 h in 11 of 12 patients. All patients exhibited elevated copeptin levels (median 54.3 pmol/L, IQR 32.0–129.3 pmol/L) and no statistical significant difference ($p = 0.337$) was found in copeptin values between males and females. Only 3/12 patients with a history of recent syncope had elevated

Table 1. K. G. Vargas et al. Baseline characteristics and biomarker values of included patients.

Patient number	Age (years)	Sex	Symptom onset (hr)	Copeptin (pmol/L)	hs-cTn I level	Other findings
1	91	F	6	75.74	Normal	HTN, left carotid artery stenosis, dehydration
2	75	M	3	28.40	Elevated	HTN, DVT/PE, GERD, duodenitis
3	96	F	6	19.53	Normal	HTN, hypertriglyceridemia, dehydration
4	92	F	1.25	42.70	Normal	HTN, tricuspid valve insufficiency, mitral valve insufficiency, chronic renal failure
5	42	M	6	80.32	Normal	Ethanol consumption
6	71	M	6	53.88	Normal	DM2, COPD, aortic stenosis, congestive heart failure, hyperlipidemia, smoking
7	74	F	3.5	189.60	Elevated	RBBB, PCI (< 24 hr before re-admission), chronic renal insufficiency, smoking
8	59	M	8–12	145.60	Elevated	HTN, AMI
9	94	M	6	246.90	Normal	HTN, hypothyroidism, hyperlipidemia
10	32	F	6	16.55	Normal	None
11	78	F	6	54.73	Normal	HTN, carotid artery stenosis, COPD, chronic venous insufficiency, dehydration
12	79	M	3	45.89	Normal	HTN, congestive heart failure

HTN = hypertension; DVT = deep venous thrombosis; PE = pulmonary embolism; GERD = gastroesophageal reflux disease; DM2 = diabetes mellitus type 2; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; RBBB = right bundle branch block; PCI = percutaneous coronary intervention; AMI = acute myocardial infarction

hs-cTnI values on admission or several hours thereafter (0/3 hours detection strategy) and presented with the following additional diagnoses: deep venous thrombosis/pulmonary embolism in one case and acute coronary syndromes in two cases. In 6/9 patients with normal troponin values, syncope was most likely due to worsening of their co-morbidities including valvular insufficiency, congestive heart failure, venous insufficiency and dehydration thus most likely leading to transient cerebral hypoperfusion (Tab. 1). The remaining three patients in this group may have experienced a vasovagal syncope as no major co-morbidities were found. From the classical risk factors, hypertension was present in 67% of patients, hyperlipidemia in 25%, while diabetes mellitus type 2 and past smoking habit were documented in one and two patients only.

Conclusion Elevated circulating copeptin levels in combination with normal troponin levels are mainly seen in patients experiencing non-coronary chest pain and syncope. Further larger-sampled studies are warranted in order to determine associations between underlying causes for syncope and reveal potential confounding factors.

■ Moderated Posters II – April 22nd, 2016, 12.30–13.15, Moderation: L. Geller (HU)

II/1 Cerebral Microembolization during Convergent Procedure for Treatment of Atrial Fibrillation

M. Jan¹, K. Popović², M. Cvijić³, B. Antolić³, T. Kalinšek¹, B. Geršak¹

¹Cardiovascular Surgery Department; ²Clinical Institute for Radiology; ³Cardiology Department, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

Purpose The rate of cerebral microembolization (CM) during the convergent procedure (CP) for treatment of atrial fibrillation (AF) is unknown. Our aim was to assess the incidence of CM.

Methods A prospective study included 22 consecutive patients (age 58.9 ± 6 yrs, 68.2% [15/22] male) that underwent CP for treatment of paroxysmal AF. CP included epicardial left atrial radiofrequency ablation (RFA) combined with endocardial catheter RFA for pulmonary vein isolation. Patients received intravenous heparin to reach the ACT of at least 300 seconds before the transseptal punctures. Cerebral magnetic resonance scans (diffusion weighted and FLAIR) were performed the day before and the day after the procedure. Presence of new cerebral ischemic lesions was assessed.

Results One patient (4.5%, 1/22) had two new ischaemic cerebral lesions (diameter 1–2 mm) and was without any clinically detectable neurological deficit. There were no new ischaemic lesions in other patients.

Conclusion Incidence of periprocedural CM in patients with paroxysmal AF undergoing CP is low.

II/2 Fluorless Transseptal Puncture in Pediatric Patients

M. Jan¹, D. Žižek², U. Mazič³, D. Kuhelj⁴, B. Antolić²

¹Cardiovascular Surgery Department; ²Cardiology Department; ³Pediatric Clinic;

⁴Clinical Institute for Radiology, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

Purpose Transseptal puncture (TP) during catheter ablation of left-sided tachycardias in children and adolescents carries a potentially harmful effect of radiation exposure when performed with the use of fluoroscopy. Our aim was to observe feasibility and safety of transseptal puncture without the use of fluoroscopy in pediatric population.

Methods Seventeen consecutive TPs in 16 children and adolescents (13 boys and 3 girls, age 12 ± 3 yrs) were performed for ablation of left-sided accessory pathway (15/16, 94%) and left-sided focal atrial tachycardia (1/16, 6%). All TPs were performed without the use of fluoroscopy and guided only by intracardiac echocardiography (ICE).

Results TP success rate was 100% and there were no procedure related complications.

Conclusion In pediatric patients fluorless TP guided only by ICE is feasible and safe.

II/3 Screening for Sodium Channel Gene Mutations in Patients with ION Channel Diseases by Next-Generation-Sequencing

L. Hategan¹, Z. Hegedüs², I. Nagy³, J. Borbás¹, B. Csányi¹, A. Tringer¹, T. Forster¹, R. Sepp¹

¹2nd Department of Internal Medicine and Cardiology Center, University of Szeged;

²Institute of Biophysics, Bioinformatics Group; ³Biochemistry Institute, Biological Research Center, Szeged, Hungary

Genetic alterations in genes encoding cardiac sodium channels are important causes of human ion channel diseases. Mutations in the major cardiac sodium channel gene *SCN5A* lead to long QT syndrome type 3 (LQT3) and Brugada syndrome type 1 (BrS1), while mutations in genes *SCN4B*, *SCN1B* and *SCN3B* cause LQT10, BrS5 and BrS7, respectively.

We aimed to screen for genetic variants in sodium channel genes using next generation sequencing in a cohort of ion channel patients.

We examined 44 patients with a suspected or proven diagnosis of ion channel disease (mainly long QT syndrome; 14 males, 30 females, avg. age: 28 ± 13 years). Genotyping was performed by next-generation sequencing and validated by capillary sequencing. Six sodium channel genes (*SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B*, *SCN4B*, *SCN5A* and *SCN7A*) were targeted.

Genetic screening identified altogether 178 sodium channel gene variants. Out of these, there were 7 non common (minor allele fre-

quency < 1%), possibly disease causing variants that led to amino acid change: 2 *SCNB1* variants (Val138Ile and Arg214Gln), 3 *SCN5A* variants (Ala997Thr, Phe2004Leu and Glu1784Lys) and 2 *SCN7A* variants (Ala994Asp and Val187Ile). *SCNB1* variants and the Val187Ile *SCN7A* variant occurred as one of the multiple variants identified in three patients, while all the *SCN5A* variants and the Ala994Asp *SCN7A* variant were present as the only genetic variant in the other four patients. The Ala997Thr and the Glu1784Lys *SCN5A* variants were identified in patients with a LQT3 phenotype, while the Phe2004Leu *SCN5A* variant was found in a patient with drug induced QT prolongation. The Ala994Asp *SCN7A* variant was identified in a patient with QT prolongation and progressive AV block.

Our results suggest that sodium channel gene mutations are not an infrequent cause of QT prolongation. The cases we describe here are the first LQT3 cases with proven *SCN5A* gene mutations reported in Hungary. *SCN7A* may represent a novel disease gene for long QT syndrome.

II/4 Genotype-Phenotype Correlations in Long-QT-Syndrome-Patients Genotyped by Next-Generation-Sequencing

J. Borbás¹, Z. Hegedűs², I. Nagy³, L. Hategan¹, B. Csányi¹, T. Forster¹, R. Sepp¹

¹2nd Department of Internal Medicine and Cardiology Centre University of Szeged;

²Institute of Biophysics, Bioinformatics Group; ³Institute of Biochemistry, Biological Research Centre, Szeged, Hungary

Long-QT-syndrome (LQTS) is a genetically determined arrhythmogenic disease affecting ion channels of the heart. Several studies suggested that LQTS patients carrying multiple genetic variants may exhibit a more malignant phenotype. The aim of our study was to examine genotype-phenotype correlations in LQTS patients genotyped for 69 ion channel genes.

Thirty-one LQTS patients (9 male, 22 female, avg. age: 28 ± 13 yrs) were included. Genotyping was done by next-generation sequencing, sequencing 69 ion channel genes in total. Identified rare variants were defined as causative mutations or variants of unknown significance (VUS). Variants were considered causative mutations if literature data proved causation, or predictive models indicated a damaging effect.

A total of 64 variants (17 causative mutation and 47 VUS) were detected in the 31 patient (2.06 variants/patient). The average QTc (QT-cavg) showed a trend to increase in mutation carriers (499 ± 46 vs 489 ± 69 ms, $p = 0.641$), and tended to rise in correlation with the number of variants. The trend for increased QTcavg were also represented in carriers with > 1 variants (499 ± 66 vs 484 ± 38 ms; $p = 0.497$), in carriers with > 2 variants (529 ± 85 vs 481 ± 39 ms; $p = 0.159$) or if the patient carried a causative mutation and multiple VUS (518 ± 67 vs 479 ± 22 ms; $p = 0.226$). The average age at the time of first symptoms were lower in causative mutation carriers (18 ± 17 vs 31 ± 13 year; $p = 0.024$); if they carried > 1 variant (24 ± 15 vs 35 ± 15 year; $p = 0.06$), or a mutation and multiple VUS (11 ± 9 vs 23 ± 16 year; $p = 0.128$). Identical, trend-like differences were observed with regard to maximal QTc and the average age at the time of diagnosis.

Our findings suggest that the presence of multiple variants or variants with a dominant effect (i.e. causative mutation) may lead to more severe form of the disease in LQTS patients. The trend-like differences, showing no significant changes, might be explained by the relatively low number of cases.

II/5 Zero-Fluoroscopy Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation

M. Jan¹, B. Antolich²

¹Cardiovascular Surgery Department; ²Cardiology Department, University Medical Centre Ljubljana, Slovenia

Introduction Catheter ablation (CA) of atrial fibrillation (AF) carries a potentially harmful effect of radiation exposure when performed with the use of the fluoroscopy. Our aim was to assess the feasibility and the safety of zero-fluoroscopy CA for treatment of AF.

Methods Twenty-four patients (17 male and 7 female, age 60 ± 11 yrs) with AF (18 with paroxysmal AF and 6 with persistent AF) underwent CA with a procedural endpoint of antral pulmonary vein isolation (PVI). All procedures were performed with the use of the three-dimensional (3D) mapping system (NavX™ and Carto™) and without any use of the fluoroscopy. Intracardiac echocardiography (ICE) was used in all cases. Cartosound™ mapping system was used in some cases.

Results The procedural endpoint of PVI was achieved in all patients (24/24, 100%). The average procedural duration was 187 ± 52 minutes. There were no procedure related complications.

Conclusion Zero-fluoroscopy CA for treatment of AF is feasible and safe.

II/6 Out-of-Hospital Cardiac Arrest: It's the Time of a Multidisciplinary Task

R. Belfiore¹, S. Scapol¹, S. Rakar¹, L. Massa¹, V. Antonaglia², E. Bernobich³,

W. Zalukar³, V. Campanile⁴, G. Berlot⁴, A. Perkan¹, G. Vitrella¹, A. Salvi¹, G. Sinagra¹

¹Department of Cardiology; ²Emergency Medical System; ³Emergency Room;

⁴Institute of Anesthesiology, University General Hospital, Trieste, Italy

Purpose Survivors of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) has very poor intrahospital outcome, mainly due to cardiological and neurological complications. Coronary artery disease is the main cause of the OHCA. Early coronary angiography (CA) and percutaneous coronary intervention (PCI), independently of the ECG at presentation, and mild induced hypothermia (MIH) improve the prognosis.

Methods In October 2011 we drafted a multidisciplinary OHCA protocol among local Emergency Medical System (EMS), Emergency Room, Cardiology Department and Intensive Care Unit. We retrospectively analyzed the data about the consecutive comatose survivors after an OHCA occurred from October 2011 to October 2013, early treated with MIH and underwent to CA and PCI.

Results During the study period 55 pts comatose survivors after OHCA were admitted in our tertiary hospital (male 59%, age 68.3 yrs, shocable rhythm 50%, witnessed 83%). Their ECG after return of spontaneous circulation (ROSC) was 36% STEMI, 58% no-STEMI and 6% not available. 35 (64%) pts were treated with MIH. 34 (62%) pts underwent to early CA (63% through direct access in cath lab) and 17 to PCI (31%), mainly (78%) through radial approach. 41% of PCI had LAD as target vessel and 71% was completed with stenting. 14 CA (41%) were performed in no-STEMI ECG, with 7 (50%) consequent PCI. 11 CA (32%) were performed in no-shockable rhythm, with 4 consequent PCI (36%). A total of 23 pts (42%) were discharged from the hospital alive, 19 (34.5%) with cerebral performance category ≤ 2.5 (9%) treated with ICD, while 5 pts (9%) stay still in hospital because of neurological impairment. At 1 year 26 pts (47.2%) are overall alive. One-year survival was better in pts underwent to CA ($p = 0.003$) and CA plus MIH ($p = 0.005$), but not in those treated with lonely MIH ($p = 0.214$).

Conclusions Early CA and PCI in combination with MIH are feasible in comatose pts resuscitated after OHCA, despite their rhythm and ECG presentation, and improve 1-year survival. It is time to develop a multidisciplinary network for OHCA along with the STEMI network.

II/7 Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Is LUCAS a Basic Advanced CPR Tool?

S. Scapol¹, A. K. Hinojosa¹, R. Belfiore¹, L. Priolo¹, S. Rakar¹, V. Antonaglia²,

D. Caggegi², C. Pegan², E. Roman-Pognuz³, A. Peratone³, G. Berlot⁴, R. Bussan⁴, G. Sinagra¹

¹Department of Cardiology; ²Emergency Medical System; ³Institute of Anesthesiology; ⁴Institute of Pathology, University General Hospital, Trieste, Italy

Background Out of hospital cardiac arrest (OHCA) is a major cause of death in the Western world. The most of patients (pts) with OHCA died before arriving to the hospital. The quality of external chest compression (ECC) can improve the survival. A prompt action, re-

ducing the pauses and improving the quality of CPR with mechanical device could be the key, even if 3 recent RCT missed this goal. Based on these results, the last ILCOR 2015 Guidelines recommend the use of mechanical device only in special circumstances.

Methods and Analysis We report our experience using LUCAS among 591 cases of OHCA of presumed cardiac origin in our province, from January 2011 to December 2014. It is a retrospective and observational study about the safety of this device and its impact on survival.

Results Among 591 OHCA of presumed cardiac etiology, 142 (24%) pts have been treated with LUCAS by EMS because of refractory cardiac arrest. These pts were mainly male (72 vs 55%; $p = 0.000$), younger (67 vs 75 yr, $p = 0.007$), with OHCA in public place (39.3 vs 26%, $p = 0.019$) and ventricular fibrillation (VF) as initial rhythm (32% vs 23.4%, $p = 0.049$). They had a more frequent ROSC (36.6 vs 22.9%, $p = 0.001$) but no difference in hospital (10 vs 11%, $p = 0.723$) and 1-year survival (5.8 vs 6.6%, $p = 0.717$), despite a more aggressive postresuscitation care (emergent coronary angiography 22 vs 10.7%, $p = 0.001$; target temperature management 19 vs 7%, $p < 0.0001$). But if we pay specific attention to the 45 pts (31.7%) with shockable initial rhythm, they had a better pre-hospital (44.4 vs 27.1%, $p = 0.040$), hospital (24.4 vs 3.1%, $p = 0.000$) and 1-year (11.9 vs 3.1%, $p = 0.042$) outcome. The incidence of complication was 3.9%, all non fatal.

Conclusions Contrary the most recent RCT we used LUCAS not as basic but as advanced life support device in refractory OHCA, with good results on safety and survival, especially in case of shockable rhythms. Now we are waiting for new evidences about selection of patients that have to be treated.

II/8 Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Does the Chain-of-Survival Work in Trieste?

S. Scapol¹, M. Clarij¹, R. Belfiore¹, L. Priolo¹, S. Rakar¹, L. Massa¹, V. Antonagli², D. Caggegi², M. Zamboni², C. Pegan², C. Gandolfi², A. Centonze³, E. Roman-Pognuz³, A. Peratoner³, G. Berlot⁴, G. Sinagra¹

¹Department of Cardiology; ²Emergency Medical System; ³Institute of Anesthesiology; ⁴Department of Planning & Control, University General Hospital, Trieste, Italy

Background Out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) is a very high mortality event (about 90% at discharge). Nevertheless there is a wide regional variability of the outcome and the bystander cardiopulmonary resuscitation (B-CPR) can be the key, because an immediate basic treatment can triple the survival of the victims.

Methods and Analysis We retrospectively analysed the cases of OHCA from presumed cardiac origin in the Province of Trieste from January 2011 to June 2015, evaluating the rate of B-CPR and its impact on survival.

Results Among 638 cases of OHCA from presumed cardiac origin, the data about B-CPR was available in 70% patients (446, pts). This population was mainly male (61.7%), 71 (± 7) year-old, with onset by non-shockable rhythm (72%), cardiac arrest occurring in private place (68%) and witnessed (64.5%), but little treated (B-CPR 17.9%), despite of an intensification of the population-training programme in the same period (2820 people, 63% on BLSD and 37% on hands-only CPR). The 80 pts (17.9%) treated with B-CPR compared to those not treated (366 pts, 82.1%) had higher rate of shockable rhythm (36.4% vs 24.3%, $p = 0.093$), occurrence in public place (51.6% vs 28.9%, $p = 0.000$), witnesses (82.7% vs 60.5%, $p < 0.001$) and post resuscitation care (coronary angiography 25% vs 14.8%, $p = 0.026$; percutaneous coronary intervention 15% vs 6%, $p = 0.017$; target temperature 17.5% vs 9.6%, $p = 0.041$). Furthermore they had a better outcome: pre-hospital survival 42.5% vs 29% ($p = 0.018$), in-hospital survival 21.5% vs 10.4% ($p = 0.007$), neurological outcome (CPC ≤ 2 20% vs 6.9%, $p < 0.0001$), 30-days survival 22.5% vs 11.2% ($p = 0.007$) and 1-year survival 17.9% vs 7.5% ($p = 0.004$). B-CPR was a positive predictive factor for outcome in pre-hospital (OR = 1.813 [95%-CI: 1.102–2.982]), hospital (OR = 2.360, [95%-CI: 1.253–4.444]), 30-days (OR = 2.301 [95%-CI: 1.242–4.266]) and 1-year (OR = 2.706 [95%-CI: 1.346–5.442]) settings and for neurological outcome (OR = 3.405 [95%-CI: 1.697–6.829]).

Conclusions Our experience confirms the crucial role of chain-of-survival in the outcome of OHCA. Nevertheless it does not work very

well in our Province, despite a high rate of witness and a long history of population-training. The focus on schools, self-instruction-CPR, hands-only CPR and dispatch-CPR programs will be essential.

II/9 Bundle Branch Block Increases In-Hospital Mortality in Acute Coronary Syndrome Patients: Results of the Croatian ISACS Registry

D. Fabijanovic, I. Planinc, N. Jakus, G. Bagadur, F. Lončarić, M. Brestovac, H. Jurin, J. Samardžić, B. Skoric, M. Cikes, D. Milicic
School of Medicine, University Hospital Centre Zagreb, Croatia

Purpose The aim was to study early outcomes of patients with bundle branch block (BBB) from the national ACS registry (part of International Registry of Acute Coronary Syndromes in Transitional Countries [ISACS-TC]).

Methods We analysed data from ISACS-TC that included patients from single center in the period from January 2013 to January 2015. Study population included 1197 consecutive ACS patients (pts) (563 STEMI, and 630 NSTEMI+UA (4 pts missing, 825 male, mean age 66 ± 11 yrs). Overall, median hospital length of stay was 5 days (3–8). Patients were divided in 2 groups based on the presence of BBB. The univariate and multiple binary logistic regression model with in-hospital death as primary outcome for groups of pts, adjusted for age, gender, diabetes mellitus and LVEF was used for statistical analysis.

Results The rate of primary outcome was significantly higher in the BBB group (47 pts, odds ratio [OR] = 3.613, 95%-CI: 1.430–9.127, $p = 0.013$). Older age (OR = 1.092, 95%-CI: 1.059–1.125, $p < 0.001$), female gender (OR = 2.515, 95%-CI: 1.391–4.547, $p = 0.002$), diabetes mellitus (OR = 3.524, 95%-CI: 1.907–6.513, $p < 0.001$) and LV EF (OR = 0.892, 95 %-CI: 0.856–0.929, $p = 0.008$) were also significant independent factors for primary outcome in univariate regression analysis. After adjusting for significant covariates, lower LVEF ($p < 0.001$) and female gender ($p = 0.03$) remained significant independent primary outcome predictors. In multiple binary regression model without LVEF, which is often unavailable at initial presentation, BBB (OR = 3.079, 95%-CI: 1.123–8.443, $p < 0.001$), together with age ($p < 0.001$) and DM ($p = 0.009$) was independent in-hospital death predictor.

Conclusion The presence of a BBB was independently associated with a higher in-hospital mortality.

■ Moderated Posters III – April 23rd, 2016, 11.30–12.30, Moderation: P. Haller (AT)

III/1 Management of Patients with Chronic Systolic Heart Failure at Heart Failure Outpatient Clinic Improves Survival after CRT and/or ICD Implantation

P. Bogyi, Z. Majoros, D. Vagany, B. Muk, M. Dekany, B. Polgar, Z. Bari, G. Z. Duray, R. G. Kiss, N. Nyolczas
Department of Cardiology, Medical Centre, Hungarian Defence Forces, Budapest, Hungary

Background Despite novel medical and device treatment of patients with chronic systolic heart failure (HFrEF), mortality still remains high.

Aim The aim of the study was to investigate the effect of management at heart failure outpatient clinic on mortality among HFrEF patients after device (CRT and/or ICD) implantation.

Patients and Methods We followed 195 HFrEF patients (150 male, mean age: 65.3 ± 10.6 yrs, NYHA: 2.4 ± 0.8 , EF: $27.1 \pm 6.8\%$, ischaemic etiology: 57.4%) who received ICD (33.3%) CRT-P (14.9%) or CRT-D (51.8%) according to current guidelines, between 2010 and 2014. Every patient received optimal medical therapy and was followed at our electrophysiology clinic. The possibility of management at our heart failure outpatient clinic was offered for every patient, 116 of them accepted it. We compared the mortality of patients

who participated in heart failure management and who did not, using Kaplan Meier method and log-rank test. The impact of heart failure management was evaluated with Cox regression.

Results During follow-up period (mean: 41.7 ± 19.8 months) 72 patients died. Survival of patients who managed at heart failure outpatient clinic proved to be better significantly than who did not. (HR: 0.493; CI: 0.310–0.784, $p = 0.003$). The survival benefit remained statistically significant (HR: 0.409; CI: 0.238–0.703, $p = 0.001$), after adjustment with relevant baseline parameters (age, diabetes, ischaemic/non-ischaemic etiology, type of implanted device, LVEF, LVEDD, difference in ACEi and BB use and dosage).

Conclusion Heart failure patients with CRT-P, CRT-D or ICD have survival benefit from management at heart failure outpatient clinic besides controlling their devices by electrophysiologists.

III/2 Screening for Fabry Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy with Multiorgan Involvement

B. Csányi¹, V. Nagy¹, L. Hategan¹, J. Borbás¹, A. Tringer¹, B. Herczeg², T. Forster¹, R. Sepp¹

¹2nd Department of Internal Medicine and Cardiology Center, University of Szeged; ²Hetényi Géza Hospital, Department of Cardiology, Szolnok, Hungary

Background Fabry-disease is an X-linked inherited lysosomal storage disorder caused by mutations in the *GLA* gene, which leads to deficiency in the enzyme of α -galactosidase A. Due to impaired function of the enzyme glycosphingolipid deposition occurs in the target organs, leading to organ-specific or systemic Fabry disease. The cardiac involvement as left ventricular hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, or conduction disorders are present in 60% of patients with Fabry disease. Our aim was to perform screening for Fabry disease, including genetic analysis of the *GLA* gene, in cases of suspected Fabry disease with cardiac and potential multi-organ involvement.

Patients and Methods A total of 21 patients (14 women, 7 men; mean age 50 ± 15 yrs), with suspected Fabry disease, underwent screening. Hypertrophic cardiomyopathy/left ventricular hypertrophy was present in 18 cases, while restrictive and dilated cardiomyopathy, one case each, was also included. In one case the diagnosis of cornea verticillata indicated the screening. Non-cardiac signs included neurological, renal, ocular or dermatology symptoms. During the screening protocol genetic analysis of the coding regions of the *GLA* gene was performed.

Results We identified 4 *GLA* mutations in 4 patients (19%) out of 21 patients we screened (4 women, average age 49 ± 15). Fabry disease with extended organ manifestation (hypertrophic cardiomyopathy, renal failure) was observed in case of mutation p.Ile239Met. In case of mutation p.Tyr397Stop the disorder manifested in the form of hypertrophic cardiomyopathy and neurologic symptoms. The mutation c.548-57_-56dupTA led to phenotype of atypical, rapidly progressive restrictive cardiomyopathy. The mutation p.Glu358Lys caused ocular symptoms without substantial cardiac alterations.

Conclusion Our data show that Fabry-disease is not negligibly rare in the background of hypertrophic cardiomyopathy, especially if other symptoms, indicating multi-organ involvement, are present.

III/3 Identification of a Mitochondrial Gene Mutation in a Systemic Disease Manifesting Primarily as Hypertrophic Cardiomyopathy

A. Tringer¹, Z. Grosz², B. Csányi¹, L. Hategan¹, J. Borbás¹, V. Nagy¹, T. Forster¹, M. J. Molnár², R. Sepp¹

¹2nd Department of Internal Medicine and Cardiology Center, University of Szeged; ²Semmelweis University Hospital, Institute of Genomic Medicine and Rare Disorders, Szeged, Hungary

Mitochondrial diseases belong to a heterogeneous group of multisystemic diseases as rare systemic disorders caused by gene mutations in the mitochondrial genome (mtDNA). The disease primarily affects the central nervous system and skeletal muscle, but numerous other forms are known, in which disease-specific symptoms may be pre-

sent. The disease typically shows maternal inheritance. In our study genetic analysis was performed in a patient presenting with the cardiac phenotype of hypertrophic cardiomyopathy.

A 32-years-old female patient, with short stature (140 cm), came to medical attention at the age of 27 when she presented with exertional dyspnea and chest discomfort. Hearing disorder was known for years, which was attributed to bilateral cochlear lesion. ECG showed short PQ interval and signs of left ventricular hypertrophy. Echocardiographic and MRI examinations confirmed non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy, enlarged left atrium, severe concentric left (LV_{max}: 15 mm) and right ventricular hypertrophy (RV_{max}: 8 mm). During the course of the disease type I diabetes mellitus developed, and then visual disturbances appeared, due to a confirmed retinal dystrophy. Her laboratory findings showed elevated LDH, CK, troponin T, and proBNP values. Neurological status was negative. Her brother was known to have stroke, epilepsy, septal hypertrophy, hyperhomocysteinaemia, and he died at age of 17 due to recurrent strokes. Her mother has been known for having hearing disorder and diabetes.

Genetic screening for sarcomere gene mutations and Fabry disease causing mutations for the *GLA* gene was negative. Analysis of the mitochondrial genome confirmed a typical mutation of MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes) syndrome.

Our case draws attention to a possible mitochondrial disease and the need for genetic testing in cases of hypertrophic cardiomyopathy with systemic involvement.

III/4 Post-ROSC ECG: Really an Accurate Predictor of Coronary Artery Disease in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients?

R. Belfiore¹, S. Scapol¹, L. Priolo¹, S. Rakar¹, V. Antonaglia², D. Caggegi², C. Pegani², A. Perkan¹, G. Vitrella¹, S. Salvi¹, G. Sinagra¹

¹Department of Cardiology; ²Emergency Medical System, University General Hospital, Trieste, Italy

Purpose Investigate if ECG after restoration of spontaneous circulation (ROSC), is a reliable predictor of significant coronary artery disease (CAD) in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) survivors in our community.

Methods We retrospectively analyzed 684 consecutive cases of OHCA of presumed cardiac origin occurred in our city, from January 2010 to December 2014. Survivors were referred to coronary angiography (CA) according to post-ROSC ECG. Patients (pts) with ST elevation (STEMI) immediately underwent CA. On the other hand, Non-STEMI pts were previously subjected to a fast rule out of extra coronary etiology. Comatose survivors were referred to therapeutic hypothermia (HT) or normothermia (NT) protocol.

Results Among 177 (26%) pts with ROSC, 146 pts (83%) were admitted alive to hospital. Post-ROSC ECG was available in 121 pts (83%): STEMI was found in 50 pts (41%), Non-STEMI in 71 pts (59%). Comparing Non-STEMI pts to their STEMI counterparts, Non-STEMI pts were more likely to be female (71 vs 29%; $p = 0.03$), with PEA or asystole as initial rhythm (74 vs 26%; $p = 0.01$) and with longer ROSC times (25 ± 18 vs 20 ± 16 min). CA was performed in 94% (47) of STEMI pts (1 dead, 2 too old) and 51% (36) of Non-STEMI pts (excluded prolonged OHCA, extra coronary causes, old age and comorbidities). Comparing STEMI and Non-STEMI pts, CA revealed: normal anatomy or not critical CAD in 13 vs 11 pts (28 vs 30%), critical CAD in 17 vs 11 pts (36 vs 30%) and coronary occlusion in 17 vs 14 pts (36 vs 39%). Non-STEMI pts less frequently underwent either PCI (28 vs 72%; $p = 0.008$) or the combined approach "PCI + NT/HT" (30 vs 70%; $p = 0.001$), affecting long-term mortality. We observed a better long-term survival for pts treated with PCI alone (Non-STEMI $p = 0.029$; STEMI $p = 0.005$) or with the combined approach (Non-STEMI $p = 0.049$; STEMI $p = 0.024$), regardless of post-ROSC ECG.

Conclusion In our population, post-ROSC ECG revealed as a poor diagnostic tool to predict significant CAD. All pts who survived OHCA of suspected cardiac origin, should be referred to a centre with the availability of CA, regardless of post-ROSC.

III/5 Comparison of Clinical Judgement and SYNTAX Score II Treatment Recommendation on Myocardial Revascularization in a Country with High Gross Domestic Product and an Institution with Cardiac Surgery On-site as well as in a Country with Low Gross Domestic Product and an Institution without Cardiac Surgery On-site

B. M. Stanetic¹, K. Huber², M. C. Ostojic¹, T. Kovacevic-Preradovic¹, M. Rohla², P. W. Serruys³

¹University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina; ²3rd Medical Department, Cardiology and Intensive Care Medicine, Wilhelminenhospital, Vienna, Austria; ³International Centre of Circulatory Health, Imperial College London, London, United Kingdom

Introduction Every cardiologist being interventional and/or clinical has dilemmas if coronary artery bypass grafting (CABG) or percutaneous coronary intervention (PCI) was the right decision, especially in case of complications. Very often asked by the patients: "Doctor, what would you do if you were in my feet?", cardiologists today are struggling to find out the best myocardial revascularization modality for their patients. We aimed to investigate whether indications for PCI or CABG based on the most educated intuitive judgment of PCI-operators with and without cardiac surgery on-site in routine clinical practice in the era before the SYNTAX Score II (SSII) approximate to the treatment recommendation of the recently published SSII.

Methods From the Wilhelminenhospital, Vienna, Austria (WS), and University Clinical Centre, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina (UCC), consecutive, hemodynamically stable patients with angiographically ($\geq 50\%$ diameter stenosis) proven 3-vessel coronary artery disease (CAD) and/or significant unprotected left main CAD, who were treated with PCI or referred to other institutions for CABG between January 1, 2008, and December 31, 2010 were retrospectively recruited. All-cause mortality was ascertained from Mortality Registries or by telephone contacts. The SSII was calculated for each patient using an electronic calculator available only to the investigators of the SYNTAX II Trial.

Results After the post-hoc classification according to the SSII in WS, 85 patients had treatment recommendations in favour of CABG, of which 34/85 (40.0%) patients had actually CABG, with the remainder (51/85, 60.0%) who were treated with PCI. Three patients were classified for PCI, 2/3 patients (66.7%) underwent PCI and 1/3 patients (33.3%) underwent CABG. The remaining 302 patients were allocated by the SSII in a group favouring equally CABG and PCI of which 137/302 (45.4%) underwent CABG and 165/302 (54.6%) underwent PCI.

Based on the post-hoc classification according to the SSII in UCC, CABG would have been the treatment of choice in 257/651 (39.5%) patients, PCI in 7/651 (1.1%) patients and CABG or PCI in 387/651 (59.4%) patients. Out of 257 patients in whom the treatment recommendations by the SSII was CABG, 113/257 (44.0%) patients had actually CABG, while the remaining 144/257 (56.0%) underwent PCI. Seven patients had SSII recommendations exclusively favouring PCI, 3/7 patients (42.9%) were treated with PCI and 4/7 patients (57.1%) were referred for CABG. Out of 387 patients with the SSII recommendations favouring equally CABG and PCI, 125/387 (32.3%) underwent CABG and 262/387 (67.7%) underwent PCI.

Overall mortality in the CABG and PCI group in WS at 4-year follow-up was 11.6% and 9.7%, respectively (log rank $p = 0.18$). A trend to have higher observed mortality was shown in the patient group in whom the post-hoc classification according to the SSII favoured CABG although treated with PCI compared with CABG/PCI and PCI recommended group treated with PCI (13.7% vs 8.5% vs 0.0%, respectively, log rank $p = 0.11$).

In UCC, 4-year mortality was 9.4% (CABG: 10.3% vs PCI: 8.8%, log rank $p = 0.29$). The post-hoc classification according to the SSII showed that 144/257 patients with treatment recommendations in favour of CABG who were treated with PCI had significantly higher mortality at 4 years when compared with patients with treatment recommendation for PCI or equally favouring CABG and PCI (12.5% vs 0.0% vs 6.9%, respectively, log rank $p = 0.04$).

Conclusion The present study demonstrated that intuitive (most educated) decision-making for choosing optimal myocardial revascularisation method for individual patient, irrespective of presence of cardiac surgery on-site, differed from the SSII recommendation for CABG only. Discordance between the SSII recommended revascularisation strategy and the clinical decision was met with a higher 4-year mortality.

All authors declare that the study complies with the Declaration of Helsinki. The relevant ethic committee approved the research protocol.

III/6 Midregional Pro-A-Type Natriuretic Peptide for the Early Rule Out of Non-ST Elevation Myocardial Infarction in Patients with Cardiac Chief Complaints in the Emergency Department

M. Tajsic^{1,2}, A. Slagman², J. Searle², J. O. Vollert², R. J  rai¹, J. Koch¹, J. Wojta⁴, K. Huber¹, M. M  cke⁵

¹3rd Medical Department, Cardiology and Intensive Care Medicine, Wilhelminenhospital, Vienna, Austria; ²Division of Emergency Medicine (Campus Virchow and Mitte), Department of Cardiology, Charité University Medicine, Berlin, Germany; ³Brahms Thermofisher, Berlin, Germany; ⁴Ludwig Boltzmann Cluster for Cardiovascular Research and Department of Internal Medicine II, Cardiology, Medical University of Vienna, Austria

Purpose MR-pro-ANP is produced in atrial, and in the states of extensive left ventricular overload, in left ventricular myocardium. Accordingly, plasma levels of ANP are elevated in patients with acute myocardial infarction and are strong predictors of mortality independent of troponin levels. We have investigated the effect of combined measurement of MR-pro-ANP and cardiac Troponin I levels for early identification of pats. with NSTEMI.

Methods This was a prospective bicentre study of consecutive pats. admitted to ED with chest pain suggestive of ACS. We included a total of 829 pats. All pats. had baseline MR-pro-ANP and hs-cTnI and sensitive c-TnI measurements. Cut-off for MR-pro-ANP was set at 97.5th percentile (85.2 pmol/L). Troponin I was measured with different assays at the respective study centers: high-sensitive troponin I (hs-cTnI) assay (Abbott Laboratories) was used at the Charité Berlin site. The 99th percentile of this assay is 26.2 ng/l. A sensitive troponin I assay (Siemens Dimension) with the 99th percentile of a normal reference population at 56 ng/L was used at the Wilhelminen Hospital of the city of Vienna.

Results In total, 88/829 (10.6%) pats. had an angiography-proven diagnosis of NSTEMI. Levels of MR-pro-ANP at admission were significantly higher among pats. with proven NSTEMI then in pats. with non-AMI diagnosis (227 pmol/L [IQR = 226] vs. 108.6 pmol/L [IQR = 152.7]; $p < 0.001$). Negative MR-pro-ANP and hs-cTnI at admission ruled out NSTEMI in 301/829 (36.3%) pats. with NPV of 99.6% (98.0–100; 95%-CI). There were 12 NSTEMI pats. with negative baseline cTnI (false negative) and 11/12 (91.7%) of these pats. were recognized with positive MR-proANP (> 85.2 pmol/L). By employing the 'dual biomarker' concept, MR-pro-ANP increased the NPV of cTnI for NSTEMI from 98.1% (96.7–99.0; 95%-CI) to 99.6% (98.0–100). This favourable effect was also confirmed in time-related subgroups. In 'early presenters' group (onset of symptoms < 6 h; 29.0 % of the overall study population) NPV increased from 97.5 (93.8–99.3) for cTnI alone to 100% (93.4–100) and in 'late presenters' (outside 6h) NPV for NSTEMI increased from 98.2 (95.1–99.8) to 99.5% (94.1–99.9).

Conclusions High sensitivity of MR-pro-ANP in pats. with ACS symptoms was reflected in its high value of NPV for NSTEMI when combined together with cTnI ($> 99\%$), regardless of the time since onset of symptoms. Utilization of 'dual biomarker strategy' with MR-proANP could result in an early, rapid and reliable rule-out of NSTEMI. It had the potential to rule out NSTEMI in ca. 36.3% of pats. without serial blood draws.

III/7 Better Compliance with the ESC Heart Failure Guideline in Patients Followed-up in a Specialist-led Outpatient Clinic – Results from the EORP One Centre Cohort

B. Muk, P. Bóggyi, Z. Majoros, T. Borsányi, D. Vágány, Z. Bári, M. Dékány, N. Nyolczas, R. G. Kiss

Department of Cardiology, Medical Centre, Hungarian Defence Forces, Budapest, Hungary

Background In the large randomized trials which proved the favourable effect of neurohormonal antagonists (NHA) on the outcome of chronic systolic heart failure (HFrEF), the proportion of patients receiving the target doses (TD) of these drugs reached about 60–70%. Contrary to that, in observational studies, and even in the recently published ESC Heart Failure Long-term (EORP) Registry the proportion of pts receiving TD of these drugs was significantly lower.

Aim To assess the proportion of pts receiving the ESC guideline recommended treatment in patient cohort (PC) suffering from HFrEF followed at our heart failure outpatient clinic (HFOC) participating in the EORP Registry.

Patients and Methods We analysed the data of 154 consecutive ambulatory pts with HFrEF followed at our HFOC (LVEF: $34.6 \pm 10.3\%$; NYHA: 1.7 ± 0.8 ; blood pressure: $119.3 \pm 19.2/68.3 \pm 11.1$ mmHg; ischemic: 57.1%; diabetes: 31.8%; male: 79.8%; age: 66.7 ± 13.3 yrs; eGFR: 52.1 ± 22.5 ml/min/1.73m²) at the time of inclusion to EORP Registry and 1 year later. The majority of pts was managed at our HFOC for more than 1 year before inclusion.

Results Treatment at baseline were: ACEi/ARB in 95.4% (at TD: 55.1% of pts of PC), BB in 97.4% (at TD – 62.3% of pts) and MRA in 77.2%. CRT-P/CRT-D was implanted in 32.4% and ICD in 17.5%. At 1-year follow up (FU) the proportion of pts receiving TD of an ACEi/ARB and a BB increased slightly (59.8% and 65.8%, i.e.). In total, 57.1% of pts were suitable for ICD, and 78.4% of them had already undergone the implantation, while 40.2% fulfilled the criteria for CRT-P/CRT-D and 90.3% had already have the device. 1-year survival of our PC was 90.3%.

Conclusions Although the worldwide rate of pts receiving the cornerstone NHA regime of HFrEF has increased within the last years, the proportion of pts receiving the TD of these drugs is still moderately low. FU of these pts at a HFOC, and the effort and motivation to optimize the treatment by specialists can make it possible to reach the doses of NHA that is similar to that were used in the large landmark HFrEF trials.

III/8 Changes in Left Ventricular Ejection Fraction after Primary Prevention ICD Implantation and its Correlation with Appropriate ICD Shocks

Z. Majoros¹, B. Muk¹, P. Bóggyi¹, D. Vágány¹, M. Dékány¹, T. Borsányi¹, G. Duray¹, B. Szabó², M. Szabó², N. Nyolczas¹, R. G. Kiss¹

¹Department of Cardiology, Medical Centre, Hungarian Defence Forces, Budapest, Hungary; ²Department of Cardiology, Örebro University Sweden

Background Left ventricular ejection fraction (LVEF) lower than 35% is a key criterion in determining eligibility for implantable cardioverter defibrillator (ICD) for primary prevention (PP) in patients (pts) with chronic systolic heart failure (HFrEF). Although HFrEF pts may experience an improvement in LVEF after PP ICD implantation (particularly after CRT-D implantation), it is unknown whether LVEF improvement affects subsequent risk for sudden cardiac death (SCD).

Aim The aim of our study was to assess the changes in LVEF after ICD implantation and the implication of this parameter on ICD shocks.

Methods We analysed the data of 99 HFrEF pts referred for PP ICD implantation between 2010 and 2014 (mean age: 63.4 ± 9.9 years, male: 75.8%, ischemic: 56.6%, NYHA: 2.4 ± 0.8 , LVEF: $26.0 \pm 5.8\%$), who received their devices according to current guidelines (CRT-D: 80 pts, ICD: 19 pts). Each pt got optimal medical therapy at least 3 months before device implantation. The change in LVEF was assessed 6 months after device implantation. The occurrences of ICD shock was observed during the follow-up (mean: 31.5 ± 12.7 months) of the pts.

Results Six months after ICD implantation LVEF improved at least 5% in 73 pts (73.7%). 35.4% (35 pts) had an LVEF improvement to above 35%. During follow-up 31 pts died and we observed appropriate ICD shocks in 12 pts and inappropriate ICD shocks in 6 pts. Among pts with LVEF improved above 35% there was no appropriate ICD shocks at all, in contrast with the 12 pts with appropriate ICD shocks observed in the group of pts with LVEF < 35% six months after device implantation ($p = 0.0072$).

Conclusion Remarkable number of pts has an improvement in LVEF after PP ICD implantation. It seems that the improvement in LVEF reduces the risk of appropriate ICD shocks. To avoid unnecessary implantations we should identify HFrEF pts with baseline LVEF < 35% who benefit most from ICD therapy by determining additional markers predicting the risk of SCD more specifically than LVEF alone.

III/9 An Unusual Treatment Strategy and an Infrequent Comorbidity in Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

D. Vagany, B. Muk, L. Rokusz, T. Borsanyi, Z. Varga, J. Pinter, Z. Majoros, P. Bogyi, M. Dekany, R. G. Kiss, N. Nyolczas

Department of Cardiology, Medical Centre, Hungarian Defence Forces, Budapest, Hungary

Background Chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) is a complex clinical syndrome with significant morbidity and mortality. Patients with therapy-refractory severe heart failure often require prolonged hospitalization. Considerable attention is needed to handle all comorbidities in heart failure patients, which is especially important in patients with prolonged hospitalisation due to the reason of iatrogenic diseases.

Case Report We report the case of a 71 year old cachectic man who was admitted to our department with refractory HFrEF (LVEF: 15%), in NYHA III–IV functional class. He had a history of COPD and a previous continuous hospitalization for 5 months because of advanced HFrEF. At the time of admission he had received neither ACEi nor beta blocker because of intolerance. But in the effect of the direct vasodilator regime (dihydralazine and nitrate) the patient later was able to tolerate an ACEi and a BB. We could even titrate successfully the doses of these drugs and it was possible to reach the optimal medical treatment of HFrEF.

During the hospitalization we have taken some blood cultures by the reason of persistent elevated inflammatory markers (CRP: 54.4 mg/L, WE: 100 mm/h, WBC: 9.5 G/L), which were positive for MRSA. The CT angiography (CTA) conducted as part of our investigation because of the significant weight loss, the persistent atypical chest pain and MRSA bacteraemia documented a pseudo-aneurysm (PA) of the descending thoracic aorta. After a negative result of a TOE a PET-CT scan was done for the detection of MRSA bacteraemia source as part of complex investigation, it visualized the PA as the only positive region. Based on the results of the afterwards performed control CTAs, PA size progression was confirmed. Because of the MRSA infected PA of descending thoracic aorta an aorta stent graft implantation was proposed after six-week antibiotic therapy (vancomycin iv.) by the interdisciplinary consultation (vascular surgeon, infectologist and cardiologists). After the successful operation and a further six-week targeted treatment with antibiotics (vancomycin and gentamycin iv.) the patient was discharged clinically stable with optimal medical treatment of HFrEF and with triple oral antibiotic combination (rifampicin, doxycycline, sumetrolim). 3 month postimplant follow-up tests verified normal conditions, and the control CTA showed the device in normal position without sign of inflammation. 1 year after the procedure the patient is still in stable condition both cardiology and infectious point of view (LVEF: 35%, NYHA I–II, CRP: 5.5 mg/L, WBC: 5.9 G/L, WE: 20 mm/h).

Conclusions The care of HFrEF patients is a complex problem and requires special attention. We frequently encounter comorbidities, which have great impact on hospitalisations and mortality. Sometimes literary rare diseases occur among these comorbidities, like the MRSA aortitis, which can be a life-threatening disorder. The rapid and accurate diagnosis of the disease can be a challenge for the clinicians. The close collaboration between different medical professions is essential for the proper treatment.