

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Review und Leitlinien für die Diagnostik und den interventionellen Verschluss des persistierenden Foramen ovale (PFO)

H. Schuchlenz, C. Pachler, R. Binder, J. Mair, G. G. Toth, H. Gabriel

Das Tako-Tsubo-Syndrom – die stress-induzierte Kardiomyopathie

V. Weihs, E. Piackova, C. Eichenberg, J. Fiegl, K. Huber

Aktuelles Management der stabilen KHK

G. Klug, B. Metzler

1 DFP-Punkt



RUBRIKEN

Case Report

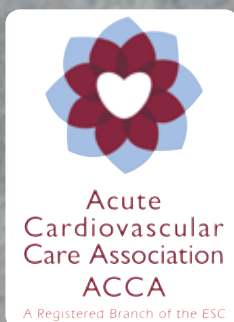
Heart Team Case Reports

Echokardiographie aktuell

Kongressbericht

Aktuelles

Pharma-News



Member of the



ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



www.kup.at/kardiologie

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Einfach
entspannt –
eine gute
Kombination.



GENERICON



2019_08_Kombinationspräparate_I_JK_01

LisAm[®]
Lisinopril und Amlodipin

CandAm[®]
Candesartan und Amlodipin

Ramipril/Amlodipin Genericon
Ramipril und Amlodipin

- 171 Brief des Herausgebers**
K. Huber
- 173 Editorial: Antidiabetische Medikation von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung: Update 2019**
L. Koller, A. Niessner
- 175 Editorial: Verschluss des persistierenden Foramen ovale: Wer A sagt, sollte auch B sagen!**
B. Meier
- 178 Review und Leitlinien für die Diagnostik und den interventionellen Verschluss des persistierenden Foramen ovale (PFO)**
H. Schuchlenz, C. Pachler, R. Binder, J. Mair, G. G. Toth, H. Gabriel
- 193 Das Tako-Tsubo-Syndrom – die stressinduzierte Kardiomyopathie**
V. Weihs, E. Piackova, C. Eichenberg, J. Fiegl, K. Huber
- 198 Aktuelles Management der stabilen KHK**
G. Klug, B. Metzler



1 DFP-Punkt

Rubriken

Case Report

- 203 Paradox Embolism through Patent Foramen ovale with Acute Peripheral Arterial Occlusion and Severe Pulmonary Embolism**
J. Gesenberg, J.-E. Gülker, F. Westhof, C. Blockhaus, A. Buße

Heart Team Case Reports

- 206 Bildgebung bei Mitralinsuffizienz: Es ist nicht immer so wie es scheint**
L. Pözl, F. Nägele, A. Adukauskaitė, S. Müller, F. Hintringer, N. Bonaros, G. Pözl, D. Höfer, L. Müller

Echokardiographie aktuell

- 209 Überraschender Befund nach einer betriebsärztlichen Untersuchung**
B. Battyányi

A14461 Softlink

Kongressbericht

- 212 Mit Device-Therapien multidisziplinär gegen Herzinsuffizienz**
S. Fisch

Aktuelles

- 214 Die Rolle des Myozyten bei Angina pectoris**
H. Leitner

216 Pharma-News

171 Impressum

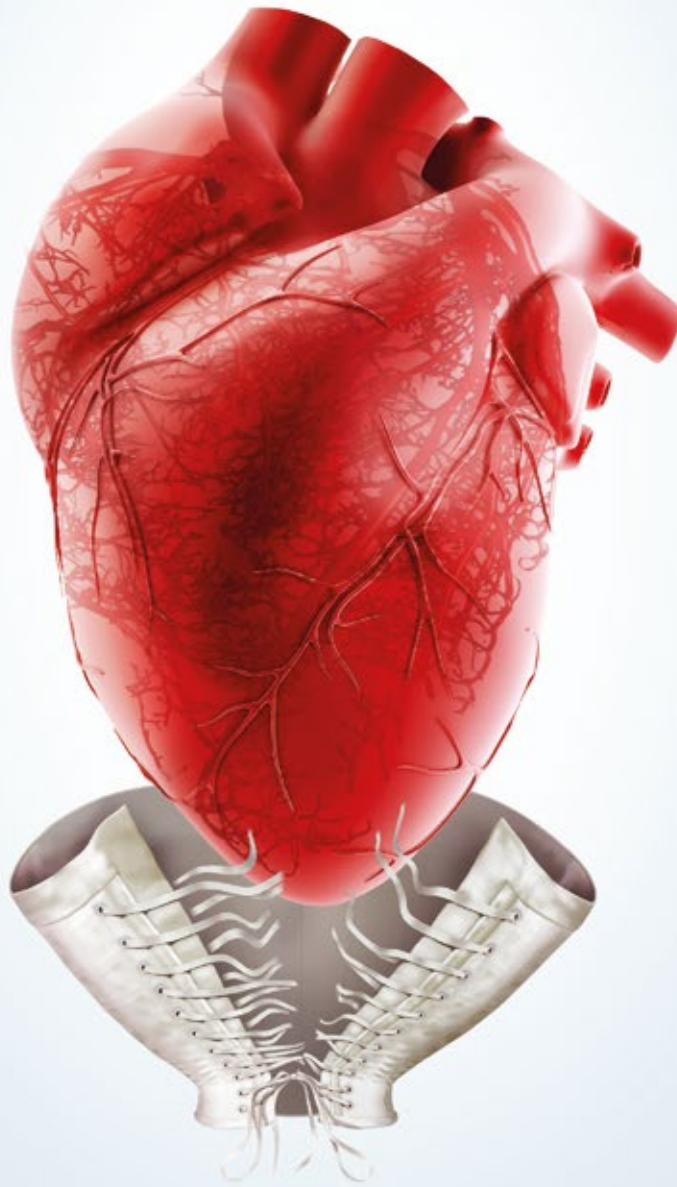
Titelbild: „Delayed Recovery“ bei einem Patienten mit apikalem Tako-Tsubo-Syndrom. Aus V. Weihs et al., Das Tako-Tsubo-Syndrom – die stressinduzierte Kardiomyopathie. Abb. 6, S. 196

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

Tiefenentspannung fürs Herz. Ranexa[®].

Für verbesserte Mikrozirkulation und
Symptomkontrolle bei Angina pectoris ¹

FREQUENZ NEUTRAL.² BLUTDRUCK NEUTRAL.²



A. MENARINI PHARMA

¹ Jacobshagen et al., Dtsch Med Wochenschr 2013; 138:842-7

² Fachinformation Ranexa[®]



Fachkurzinformation siehe Seite 219

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

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

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

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2019:

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

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

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

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2019:

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

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

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

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

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die vorliegende Ausgabe des JOURNALES birgt einige sehr wichtige Informationen in sich: allen voran die Publikation „Review und Leitlinien für die Diagnostik und den interventionellen Verschluss des persistierenden Foramen ovale (PFO)“ (Schuchlenz et al.), für die wir auch ein Editorial des renommierten interventionellen Kardiologen Prof. B. Meier aus Bern angefordert haben.

Ein weiteres Editorial befasst sich mit einem Update zur antidiabetischen Medikation von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung (Koller und Niessner).

Eine erste Gemeinschaftspublikation des Wilhelminenspitals mit der Sigmund-Freud-Privat-Universität (SFU) befasst sich mit der stress-induzierten Kardiomyopathie (Weihs et al.) und darf als Vorläufer eines Themenheftes zur Psychokardiologie gesehen werden, welches 2020 entstehen soll.

Ein Manuskript zum aktuellen Management der stabilen KHK (Klug und Metzler) ergänzt diese sehr informative Ausgabe des Journales ebenso wie mehrere Fallberichte und die gerne gelesenen Rubriken.

Ich hoffe wir waren in Lage, Ihnen mit der vorliegenden Sommerausgabe des Journales interessante Themen nahe zu bringen.

Mit besten Wünschen verbleibt
mit freundlichen Grüßen,
Ihr

Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber
3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie
und Erstversorgung
Wilhelminenspital der Stadt Wien
A-1160 Wien, Montleartstraße 37
Tel. 01/49150-2301, Fax DW -2309
E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: www.kup.at/kardiologie

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

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

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 6× im Jahr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TRETEN SIE DEM CV TOD ENTGEGEN – MEHR DENN JE!

38[%]
**RRR FÜR
CV TOD^{2,3}**

Jardiance[®]
(Empagliflozin)

Synjardy[®]
(Empagliflozin/
Metformin)

Fachkurzinformation siehe Seite 176

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

RRR: relative Risikoreduktion, OAD: Orales Antidiabetikum

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

Prävention kardiovaskulärer Mortalität

AT/JAR/0319/PC-AT-100580

**JARDIANCE[®]/
SYNJARDY[®]**

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

Antidiabetische Medikation von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung: Update 2019

L. Koller, A. Niessner



Assoc.-Prof. PD
Dr. Alexander Niessner
© feel image/Matern



Dr. Lorenz Koller
© privat

■ Einleitung

Mehrere SGLT2-Inhibitoren und GLP1-Rezeptor-Agonisten (RA) haben in großen randomisierten Studien einen kardiovaskulären Benefit gezeigt und sollen daher entsprechend europäischer und amerikanischer Richtlinien insbesondere bei Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung und Diabetes bevorzugt als Zweit-Linien-Therapie eingesetzt werden, wenn mit Metformin keine ausreichende glykämische Kontrolle erzielt wird. Nach einer Publikation zu diesem Thema im *Journal für Kardiologie* im Jahr 2018 erfolgt hier ein Update, basierend auf den hierzu zwischenzeitlich erschienenen Studien. Einerseits erfolgt eine kritische Auseinandersetzung, ob es Evidenz für einen Klasseneffekt bei SGLT2-Inhibitoren und GLP1-RA gibt. Andererseits werden die relevanten Faktoren bei der Entscheidung für eine der beiden Klassen in der klinischen Praxis zusammengefasst.

■ SGLT2-Inhibitoren

Primärer Endpunkt und (kardiovaskuläre) Mortalität sprechen für eine präferentielle Verwendung von Empagliflozin. Gegen Canagliflozin spricht ein relevanter Anstieg der Amputationsrate in der Zulassungsstudie. Bei einem Vergleichspräparat mit zumindest gleichem kardiovaskulären Benefit bleibt Canagliflozin daher zweite Wahl. Die Reduktion von Herzinsuffizienzhospitalisierung scheint

ein Klasseneffekt zu sein und spricht daher insbesondere auch für die Verwendung von Dapagliflozin, obwohl dieses den primären kardiovaskulären Endpunkt und die Mortalität in einer Kohorte mit einem relevanten Anteil von Patienten in kardiovaskulärer Primärprävention nicht signifikant reduziert hat. Als weiterer Klasseneffekt zeigte sich eine konsistente Reduktion renaler Endpunkte und somit ein nephroprotektiver Effekt dieser Substanzklasse.

■ GLP1-Rezeptor-Agonisten

Bei den GLP1-RA-Inhibitoren haben Liraglutid, Semaglutid sowie Dulaglutid eine Reduktion des primären kardiovaskulären Endpunktes gezeigt. Auch das sich nicht am Markt befindliche Albiglutid zeigte eine signifikante Reduktion des primären kardiovaskulären Endpunktes. Während Exenatid lediglich eine grenzwertige Reduktion des primären Endpunktes erreichen konnte, zeigte das kürzer wirksame Lixisenatid keine Reduktion. Das oral verabreichte Semaglutid erreicht in einer kleineren Kohorte zwar keine signifikante Reduktion, die relative Risikoreduktion war allerdings vergleichbar. Ein Klasseneffekt hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse scheint hier für die länger wirksamen GLP1-RA wahrscheinlich, bei den sekundären Endpunkten zeigt sich jedoch ein heterogenes Bild. So wurde die Gesamtmortalität lediglich mit Liraglutid, Exenatid und oralem Semaglutid

Tabelle 1: Relative Risikoreduktion verschiedener Endpunkte mit SGLT2-Inhibitoren und GLP1-Rezeptor-Agonisten

	Studie	Substanz	3-MACE	Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	Kardiovaskuläre Mortalität	Gesamt-mortalität
SGLT2-Inhibitoren	EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin	-14 %	-35 %	-38 %	-32 %
	CANVAS-Programm	Canagliflozin	-14 %	-33 %	n. s.	n. s.
	DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin	n. s.	-27 %	n. s.	n. s.
GLP1-Rezeptor-Agonisten	LEADER	Liraglutid	-13 %	n. s.	-22 %	-15 %
	SUSTAIN-6	Semaglutid	-26 %	n. s.	n. s.	n. s.
	EXSCel	Exenatid	n. s.	n. s.	n. s.	-14 %
	ELIXA	Lixisenatid	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
	Harmony Outcomes	Albiglutid	-22 %	nicht berichtet	n. s.	n. s.
	REWIND	Dulaglutid	-12 %	n. s.	n. s.	n. s.
	PIONEER 6	Orales Semaglutid	n. s.	n. s.	-51 %	-49 %

signifikant reduziert, Dulaglutid zeigte eine grenzwertige Reduktion der Mortalität. Bei fehlenden Head-to-head-Vergleichen ist bei Substanzen mit einer signifikanten Reduktion des primären Endpunktes und/oder der Mortalität für die klinische Praxis keine eindeutige Präferenz abzuleiten.

■ Auswahl in der klinischen Praxis

Nach Metformin sollen primär SGLT2-Inhibitoren und GLP1-RA bei Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung und Typ-2-Diabetes verwendet werden.

Für die Wahl eines SGLT2-Inhibitors spricht ein erhöhtes Risiko für eine HI-Hospitalisierung z. B. bei erhöhtem BNP. Positiv ist auch die blutdrucksenkende Wirkung zu erwähnen, sowie der oben genannte nephroprotektive Effekt. Die einfache orale Anwendung des Medikaments ist ein weiterer Pluspunkt. Zu achten ist auf die seltene, jedoch schwerwiegende Nebenwirkung einer diabetischen Ketoazidose (z. B. nach Operationen oder bei Insulinmangel), genitalen Infekten sowie Exsikkose, insbesondere bei älteren Patienten. Auszuschließen ist das Vorliegen eines LADAs (latent autoimmuner Diabetes im Erwachsenenalter). Hürden in der klinischen Praxis sind die eingeschränkte Verschreibbarkeit mit einem $HbA_{1c} < 7\%$ und einer $eGFR < 60$ ml/min. Sowohl SGLT-2-Inhibitoren als auch GLP1-RA führen zu einer Gewichtsreduktion, wobei diese bei letzteren konsistenter zu sein scheint.

Für die Wahl eines GLP1-RA spricht die ausgeprägte Reduktion des HbA_{1c} . Vorsicht geboten ist bei Vorerkrankungen der Gallenwege. Eine typische

Nebenwirkung sind gastrointestinale Beschwerden. Hürden in der klinischen Praxis sind z. B. für Liraglutid die Notwendigkeit eines $BMI > 30$ sowie eines $HbA_{1c} > 8\%$. Liraglutid ist nur bis zu einer $eGFR$ von 30 ml/min verschreibbar. Eine gleichzeitige Verschreibung von einem GLP1-RA mit einem DPP4-Inhibitor scheint nicht sinnvoll.

Für eine weitere Optimierung der Pharmakotherapie der Hochrisikogruppe von Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und Diabetes sind SGLT2-Inhibitoren sowie GLP1-RA neben der Verwendung von Plättchenaggregationshemmern, Cholesterinsenkern und Blutdruckmitteln essentiell. Auch eine Kombination beider Substanzklassen bei unzureichender glykämischer Kontrolle ist bei Hochrisikopatienten durchaus empfehlenswert. Für eine breitere Anwendbarkeit sind in Zukunft eine liberalere Verschreibungsmöglichkeit sowie die Anwendung von SGLT2-Inhibitoren bis zu einer $eGFR$ von 30 ml/min wichtig.

Literatur: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

Assoc.-Prof. PD Dr. Alexander Niessner, MSc, FESC
Klinische Abteilung für Kardiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin II
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: alexander.niessner@meduniwien.ac.at



Prof. Dr.
Bernhard Meier

Verschluss des persistierenden Foramen ovale: Wer A sagt, sollte auch B sagen!

B. Meier

Das persistierende Foramen ovale (PFO) spaltet die Ärzteschaft wie wenige andere Themen. Ist es eine Krankheit, an der jeder 4. Mensch leidet, oder entbehrt es jeder medizinischen Bedeutung?

Die Wahrheit liegt wie so oft dazwischen. Das PFO ist eine Bedrohung für viele Menschen, für einige gar eine letale [1, 2]. Andererseits hat es viele Facetten und braucht aufgrund der bisherigen Erkenntnisse nicht systematisch gesucht zu werden. Dazu fehlt ohnehin die geeignete Methode, die für Reihenuntersuchungen in Schulklassen und Einkaufszentren taugt, auch wenn es Ansätze gibt [3].

Die gründliche Übersichtsarbeit in dieser Ausgabe bietet eine nahezu lückenlose Bestandsaufnahme der gesicherten Erkenntnisse rund um das PFO [4]. Sie lässt kaum Fragen offen und regt zum Weiterdenken an. Es gibt gefährliche PFO bei etwa 5 % der Bevölkerung, z. B. weit klaffende PFO, PFO mit Spinnaker-Septum (Vorhofseptumaneurysma), welches das PFO mit jedem Herzschlag kurz aufreißt, oder mit ausgeprägter Eustachischer Klappe, die nahezu jedes Gerinnsel zum PFO leitet. Dem beträchtlichen Risiko eines solchen „GAU-PFO“, ein zerebrales Ischämieereignis nach initialem Ereignis zu verursachen, kann nur durch den PFO-Verschluss wirksam begegnet werden. Lebenslange volle Blutverdünnung ist wegen der Umstände und der akzelerierend-akkumulierenden Blutungen nicht wirklich eine Alternative. Das wurde nun hinlänglich und unwiderruflich bewiesen. Ist Rezidivprävention genug? Tönt „*Sie haben ein großes PFO. Wir warten nun, bis Sie einen Hirnschlag gehabt haben, dann machen wir es zu*“ nicht zynisch? Sollte man nicht bei Menschen, bei denen aus welchem Grund auch immer ein gefährliches PFO bekannt ist, bereits das erste Ereignis verhindern? Die Primärprävention, die „mechanische Impfung“ gleichsam, muss ein Thema werden [5].

Man hat die Gefährlichkeit des PFO bis anhin fast ausschließlich bei Patienten mit zerebralen Embolien untersucht, die sonst gesund und entsprechend in der Regel noch relativ jung waren. Macht dies Sinn? Das PFO richtet dann Schaden an, wenn irgendwo eine venöse Thrombose als Emboliequelle vorhanden ist, was bei Alten und Kranken weitaus häufiger ist als bei jungen und gesunden Menschen. Die absolute Gefahr des PFO nimmt kontinuierlich

zu, nur das relative Risiko wird kleiner, weil mehr kompetitive Ursachen dazu kommen und in den Vordergrund rücken. Darf man das PFO ignorieren, nur weil eine andere potentielle Embolieursache besteht? Nein, aber genau das tut man: Findet man Vorhofflimmern, eine Karotisstenose und ein PFO, nimmt man die ersten beiden Emboliegefahrenquellen ernst, spricht aber das PFO regelhaft frei. Das ist bizarr und darf nicht sein. Vorhofflimmern indiziert zwar dauerhafte Blutverdünnung und diese deckt das PFO-Risiko mit ab, aber eben nicht vollständig. Wirksamkeit und vor allem Therapietreue der chronischen Blutverdünnung sind notorisch imperfekt. Man kann auch in 1 Eingriff 2 Schirme absetzen (Vorhofohr und PFO) und damit 2 Fliegen mit 1 Streich schlagen [6].

Ein PFO-Verschluss dauert in geübten Händen 15 Minuten und gelingt immer. Der Patient kann bereits einige Stunden danach wieder seinem normalen Leben inklusive Sport nachgehen. Nennenswerte Komplikationen akut oder auf Lebzeiten sind in weit < 1 % zu erwarten, falls überhaupt. Die Kosten bleiben < 10.000 € und dennoch verdienen viele mit. Erübrigt sich dadurch die chronische Blutverdünnung, ist alleine dies eine gute Indikation.

Wichtiger: Paradoxe Embolien sind nicht mehr möglich und dies betrifft nicht nur das Gehirn. Die Koronararterien sind ähnlich anfällig auf Kleinembolien wie die Gehirnarterien und empfangen im Vergleich zum Gehirn etwa ein Drittel der Blutmenge. Pro 3 Hirninfarkte wegen paradoxer Embolie ist im Prinzip 1 Herzinfarkt einzurechnen. Diese Herzinfarkte ereignen sich tatsächlich, werden aber kaum je dem PFO angelastet, sondern als Plaqueruptur oder Spontandissektion, allenfalls auch als „völlig unerklärlich“, abgetan. Hirnschläge, die gestützt durch randomisierte Daten dem PFO angekreidet werden, stellen also nur die Spitze des Eisbergs dar [7]. Das PFO verursacht logischerweise Hirnschläge bei Patienten mit anderen möglichen Gründen und wird dafür regelhaft und unentschuldig nicht behaftet. Dasselbe gilt für koronare, viszerale, renale und andere periphere Embolien. Dann sind PFO-abhängige Migränesymptome [8], Anstrengungsdyspnoe, Schlafapnoe und Tauch- oder Höhenzwischenfälle durch PFO-Verschluss verminderbar, gar verhinderbar, womit der PFO-Verschluss neben dem präventiven auch ein therapeutisches Potenzial beweist.

Einen Beruf oder ein Steckenpferd mit häufigen Valsalvamomenten sollte man mit offenem PFO vermeiden. Eine größere Operation darf man mit offenem PFO gemäß gesicherten Daten gar nicht erst antreten [9]. Das PFO wird mit dem Alter seltener, im Wunschenken Spontanverschlüsse, in Realität eher selektive Mortalität [10]. Das Sterberisiko wird z. B. durch ein PFO bereits bei der ersten Venenthrombose verdreifacht [11]. Und diese kommt fast so sicher wie der nächste Winter.

Die gelungene Übersichtsarbeit gibt uns das ideale Rüstzeug, wir wollen und sollen aber nicht nur an der Oberfläche kratzen!

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Bernhard Meier
Universitätsklinik für Kardiologie
Departement Herz und Gefäße
Inselspital
CH-3010 Bern, Freiburgstraße 10
E-Mail: bernhard.meier@insel.ch

Literatur:

1. Meier B. Permeables Foramen ovale (PFO) als Todesursache. Med Klin Intensivmed Notfmed 2019 Mar 11. doi: 10.1007/s00063-019-0561-z. [Epub ahead of print].
2. Wahl A, Jüni P, Mono ML, et al. Long-term propensity score-matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism. Circulation 2012; 125: 803–12.
3. Billinger M, Schwerzmann M, Rutishauser W, et al. Patent foramen ovale screening by ear oximetry in divers. Am J Cardiol 2013; 111: 286–90.
4. Schuchlenz H, Pachler C, Binder R, et al. Review und Leitlinien für die Diagnostik und den interventionellen Verschluss des persistierenden Foramen ovale (PFO). J Kardiologie 2019; 7–8: 178–92.
5. Nietlispach F, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale: an underutilized prevention? Eur Heart J 2016; 37: 2023–8.
6. Koermendy D, Nietlispach F, Shakir S, et al. Amplatzer left atrial appendage occlusion through a patent foramen ovale. Catheter Cardiovasc Interv 2014; 84: 1190–6.
7. Meier B, Nietlispach F. The evil of the patent foramen ovale: we are seeing but the tip of the iceberg. Eur Heart J 2018; 39: 1650–2.
8. Meier B. Offenes Foramen ovale: Gute Gründe es zu verschliessen. Dtsch Med Wochenschr 2018; 43: 354–6.
9. Friedrich S, Ng PY, Platzbecker K, et al. Patent foramen ovale and long-term risk of ischaemic stroke after surgery. Eur Heart J 2019; 40: 914–24.
10. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin Proc 1984; 59: 17–20.
11. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. Circulation 1998; 97: 1946–51.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 172

Jardiance 10 mg Filmtabletten. Jardiance 25 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jardiance 10 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 10 mg Empagliflozin. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 154,3 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. **Jardiance 25 mg Filmtabletten:** Jede Tablette enthält 25 mg Empagliflozin. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede Tablette enthält Lactose-Monohydrat entsprechend 107,4 mg Lactose. Jede Tablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d.h. sie ist nahezu „natriumfrei“. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BK03 **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (400), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) **Anwendungsgebiete:** Jardiance wird zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht ausreichend behandeltem Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung angewendet – als Monotherapie, wenn Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes. Zu Studienergebnissen im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** Februar 2019

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. **Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten:** Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten:** Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. **Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten:** Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten: Tablettenkern: Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) **Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten Tablettenkern:** Maisstärke, Copovidon (K-Wert nominal 28), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172) **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD20 **Anwendungsgebiete:** Synjardy ist zur Behandlung von Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung angezeigt: – bei Patienten, die unter ihrer maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend eingestellt sind – in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend eingestellt sind – bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Empagliflozin und Metformin in Form getrennter Tabletten behandelt werden. Studienergebnisse im Hinblick auf Kombinationen, die Wirkung auf Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen, siehe Fachinformation. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. – Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose). – Diabetisches Präkoma. – Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min). – Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion, wie Dehydratation, schwere Infektion, Schock. – Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz frischer Myokardinfarkt, Schock. – Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus. **INHABER DER ZULASSUNG:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Zusätzliche medizinische Informationen erhalten Sie telefonisch unter 01/80105-7870 bzw. per e-Mail unter MEDmedicalinformation.AT@boehringer-ingelheim.com. **Stand der Fachkurzinformation:** März 2017

Haben Sie Patienten, die an ...

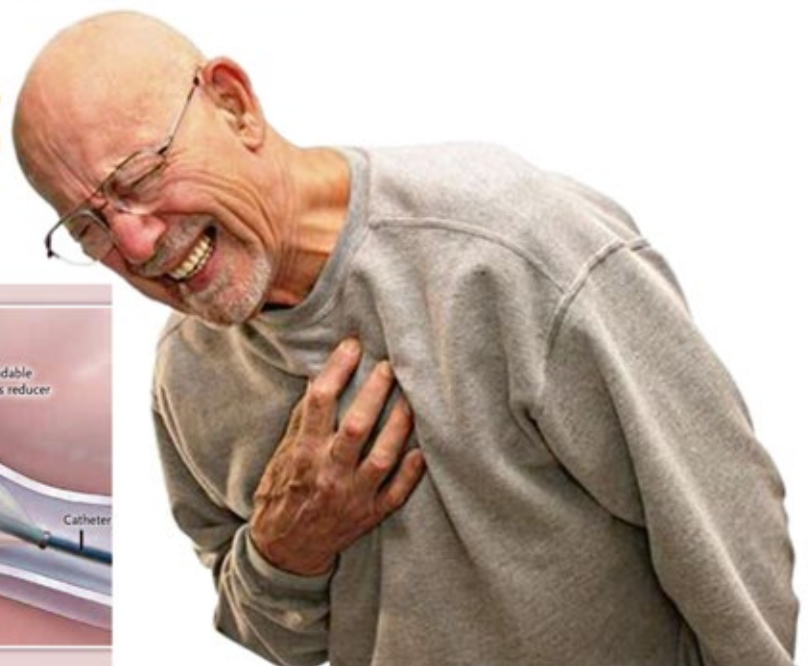
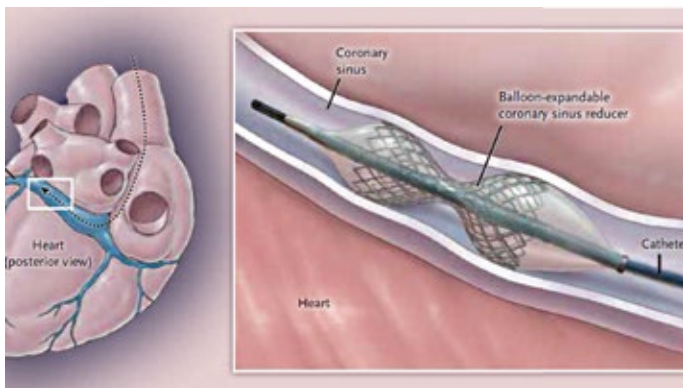
chronischer Angina Pectoris

... leiden?

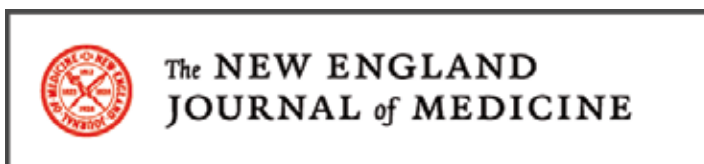
Patienten mit obstruktiver Koronararterienerkrankung, myokardialer Ischämie, die nicht mehr revaskulisierbar sind, haben trotz optimaler medikamentöser Therapie oft folgende Beschwerden:

- signifikante Leistungsminderung
- limitierende Lebensqualität
- viele Medikamente
- gehäufte Krankenhausaufenthalte
- die Prävalenz von chronischer Angina Pectoris ist steigend

“20.000 - 40.000 Menschen pro einer Million Einwohner leiden unter Angina Pectoris“
ESC Guidelines 2006



2015 Verheye et. al. New England Efficacy of a Device to Narrow the Coronary Sinus in Refractory Angina



Efficacy of a Device to Narrow the Coronary Sinus in Refractory Angina

35 % der Patienten hatten eine Verbesserung um mind. **2 CCS Klassen** ($p=0,02$) und 71 % der Patienten hatten eine Verbesserung um mind. **1 CCS Klasse** ($p=0,003$) im Vergleich zur Kontrollgruppe

Bei Rückfragen über durchführende Zentren in Ihrer Nähe, wenden Sie sich bitte an Frau Julia Gatterbauer unter +436601840332 od. julia.gatterbauer@neucomed.com

Review und Leitlinien für die Diagnostik und den interventionellen Verschluss des persistierenden Foramen ovale (PFO)

H. Schuchlenz¹, C. Pachler¹, R. Binder², J. Mair³, G. G. Toth⁴, H. Gabriel⁵

Kurzfassung: Das persistierende Foramen ovale (PFO) ist eine Kommunikation zwischen dem rechten und linken Vorhof. Der interatriale Shunt wird typischerweise mittels transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie diagnostiziert. Bei etwa einem Drittel der Patienten, bei denen ein akuter ischämischer Schlaganfall diagnostiziert wurde, wird keine eindeutige Ursache festgestellt. Man spricht von einem sogenannten kryptogenen Schlaganfall (CS). Diese Patienten haben mit größerer Wahrscheinlichkeit ein PFO als Patienten in der Allgemeinbevölkerung. Es wird vermutet, dass eine paradoxe Embolie durch das PFO eine Hauptursache für den CS ist, insbesondere bei jüngeren Patienten ohne kardio-zerebrovaskuläre Risikofaktoren für Schlaganfall. Es gab eine lang anhaltende kontroverse Diskussion darüber, ob ein PFO interventionell verschlossen werden sollte oder nicht, um wiederkehrende Schlaganfälle bei mit CS diagnostizierten Patienten zu verhindern.

Nun gibt es eine klare Evidenz aus vier randomisierten Studien, dass der perkutane PFO-Verschluss

der Thrombozytenaggregationshemmung zur Vorbeugung von wiederkehrenden Schlaganfällen bei Patienten mit PFO und CS signifikant überlegen ist. Die Identifizierung und Quantifizierung von anatomischen und funktionellen PFO-Merkmalen durch die transösophageale Echokardiographie ist von besonderer Bedeutung, da der perkutane PFO-Verschluss als Sekundärprävention insbesondere für Personen mit einem PFO mit hohem Risiko indiziert ist.

Schlüsselwörter: persistierendes Foramen ovale, PFO, kryptogener Schlaganfall, CS, Sekundärprävention, perkutaner PFO-Verschluss.

Abstract: Review and guidelines for diagnosis and interventional closure of PFO. A patent foramen ovale (PFO) is a communication between the right and left atrium, typically diagnosed by transthoracic and transesophageal contrast echocardiography. In about a third of patients who are diagnosed with an acute ischaemic stroke, investigation finds no apparent cause. The so-called cryptogenic stroke (CS) patients

are more likely to have a PFO than patients in the general population. A paradoxical embolism through a PFO is hypothesized to be a leading cause of CS, especially in younger patients without cardio-cerebrovascular risk factors for stroke. It has been a long-running controversy as to whether a PFO should be closed or not to prevent recurrent strokes in patients diagnosed with CS.

Now there is evidence from four randomised studies that percutaneous PFO closure is superior to antiplatelet therapy for the prevention of recurrent strokes in patients with a PFO and a CS. The identification and quantification of anatomical and functional PFO characteristics by transesophageal echocardiography is of particular importance as percutaneous PFO closure is considered as the initial therapy especially for those with a CS and a high risk PFO. **J Kardiolog 2019; 26 (7–8): 178–92.**

Key words: patent foramen ovale, PFO, cryptogenic stroke, CS, secondary prevention, percutaneous PFO closure.

Abkürzungsverzeichnis

Embolic Stroke of Unknown Source = ESUS

Intrakardiale Echokardiographie = ICE

Orale Antikoagulation = oAK

Persistierendes (offenes) Foramen ovale = PFO

Thrombozytenfunktionshemmer = TFH

Transkranialer Doppler mit Kontrast = cTCD

Transösophageale Echokardiographie = TEE

Transösophageale Echokardiographie mit Kontrastmittel = cTEE

Transthorakale Echokardiographie = TTE

Transthorakale Echokardiographie mit Kontrastmittel = cTTE

Valvula Eustachii = EV

Vorhofseptumdefekt = ASD

Vorhofseptumaneurysma = ASA

■ 1. Präambel

Der Zusammenhang zwischen embolischem Insult unklarer Ursache und dem persistierenden Foramen ovale (PFO) sowie der Nutzen/die Effektivität des PFO-Verschlusses bzw. der optimalen Sekundärprävention war lange von widersprüchlicher Evidenz und/oder unterschiedlichen Meinungen gekennzeichnet. Nun ist der interventionelle PFO-Verschluss als Sekundärprävention nach paradox embolischem Insult mit einer **Empfehlung I** (Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist) und dem zugehörigen **Evidenzgrad A** (Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien und Meta-Analysen) gekennzeichnet. Diese Leitlinie ist eine Stellungnahme der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergibt und Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung erleichtern soll. Die Leitlinie ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation.

Schwerpunkt dieser kardiologischen Leitlinie ist die echokardiographische PFO-Diagnostik/Risikostratifizierung, welche die Basis für die interdisziplinäre Diskussion des weiteren Prozederes der Patienten darstellt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Beschreibung des interventionellen PFO-Verschlusses sowie des periinterventionellen Managements.

Eingelangt am 2. April 2019; angenommen am 3. April 2019; Pre-Publishing Online: 13. Juni 2019

Aus: ¹Department für Kardiologie und Intensivmedizin, LKH Graz II; ²Abteilung für Innere Medizin II, Kardiologie und Intensivmedizin am Klinikum Wels-Grieskirchen; ³Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Innsbruck; ⁴Klinische Abteilung für Kardiologie, Klinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ⁵Klinische Abteilung für Kardiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: PD Dr. Herwig Schuchlenz, Department für Kardiologie und Intensivmedizin, LKH Graz II, Göstinger Straße 22, 8020 Graz; E-Mail: herwig.schuchlenz@kages.at

■ 2. Einleitung

Das PFO ist eine anatomische Verbindung zwischen dem rechten und linken Vorhof. Diese interatriale Verbindung erlaubt während des fetalen Kreislaufes dem durch die Plazenta oxygenierten Blut den Übertritt vom rechten Vorhof in den linken Vorhof und weiter in den großen Systemkreislauf. Nach der Geburt verwachsen das Septum primum und secundum zumeist. In ungefähr 25 % der gesamten Normalbevölkerung bleibt diese klappenähnliche Verbindung allerdings bestehen [1]. Damit besteht die potentielle Möglichkeit der gekreuzten (paradoxen) Embolie von venösen Thromben in den arteriellen Kreislauf bei Druckanstiegen im rechten Vorhof. Das PFO wird mit einer Reihe pathologischer Ereignisse in Zusammenhang gebracht. Vor allem wird seit geraumer Zeit die Kausalität eines PFO bei embolischem Schlaganfall unklarer Ursache (Embolic Stroke of Unknown Source = ESUS, früher kryptogener Schlaganfall), welcher ca. 40 % aller ischämischen Insulte ausmacht, intensiv studiert und zum Teil kontroversiell diskutiert [2, 3].

Trotz umfangreicher Exploration muss etwa $\frac{1}{3}$ aller akuten ischämischen Schlaganfälle als kryptogen bzw. ESUS klassifiziert werden [3]. In der Terminologie wird als „kryptogener“ Insult eine im CT /MRT abbildbare Ischämie bezeichnet (lakunäre Infarkte nicht inkludiert), deren Ursachen nicht durch eine Makroangiopathie (Gefäßeinengung > 50 %) der extra- oder intrakraniellen Hirnarterien oder durch eine kardiogene Ursache (Vorhofflimmern [VHFA], Kardiomyopathien, Vitien etc.) erklärt werden kann. Zahlreiche retrospektive Studien haben in der Vergangenheit schon den kausalen Zusammenhang mit einem ESUS beschrieben und den interventionellen PFO-Verschluss als beste Sekundärprävention vorgeschlagen [4]. Letztendlich haben 4 rezent publizierte randomisierte Studien im Langzeit-Follow-up definitiv bewiesen, dass bei Patienten < 60 Jahren (die DEFENSE-Studie hatte kein Alterslimit) mit ESUS der interventionelle PFO-Verschluss im Vergleich zur medikamentösen Sekundärprävention signifikant weniger Insultrezidive aufweist [5–8].

Die Daten von 6 randomisierten Studien (s. Tab. 5), die bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall den interventionellen PFO-Verschluss mit der medikamentösen Sekundärprävention verglichen haben, liefern uns die Basis für eine evidenzbasierte Therapie. Insgesamt wurden 3560 Patienten inkludiert und > 13.850 Patientenjahre dokumentiert [9]. Obwohl sich die rezenten Studien untereinander im Design nicht zu 100 % decken (Patientenselektion, Deviceselektion, Bildgebung, Endpunkte etc.), zeigt sich im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie mit Plättchenhemmern eine konsistente Reduktion an Schlaganfallrezidiven bei Patienten mit interventionellem PFO-Verschluss. In Meta-Analysen reduzierte der PFO-Verschluss die Schlaganfallrezidivrate signifikant (HR, 0,30; 95 %-CI: 0,13–0,68; $p = 0,004$) [9]. Noch ausgeprägter war die Schlaganfallreduktion, wenn nur Amplatzer- und Helex/Cardioform-Devices analysiert wurden (HR, 0,20; 95 %-CI: 0,08–0,54; $p = 0,001$) [9].

Damit wurde der interventionelle PFO-Verschluss nach stattgehabtem ESUS zu einer Empfehlung Grad I, mit dem Evidenzgrad A aufgewertet.

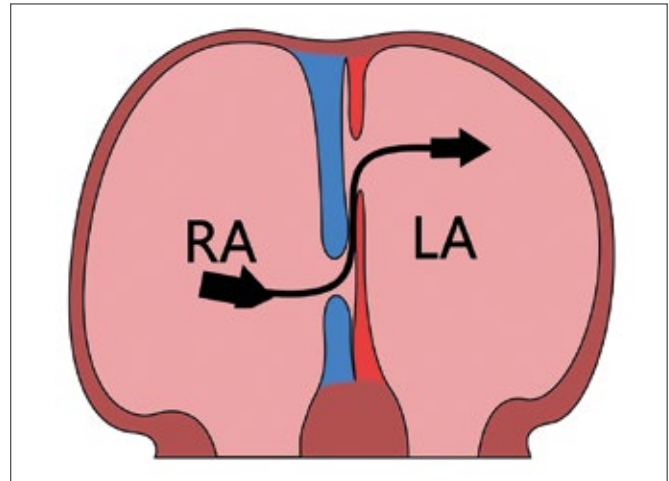


Abbildung 1: Entwicklung des Vorhofseptums, Septum primum linksatrial: rot, Septum secundum rechtsatrial: blau (siehe Text). © H. Schuchlenz

■ 3. PFO Embryologie Epidemiologie

3.1. Entwicklung des Vorhofseptums

Während der embryonalen Zeit wird der primär gemeinsame Vorhof durch die Bildung zweier sich unvollständig überlappender Septen unterteilt. Zuerst entsteht links atrial aus zartem Gewebe das Septum primum, wobei ein zentraler Defekt (Ostium secundum) bestehen bleibt. Danach entwickelt sich rechtsatrial das dickere Septum secundum. Es wächst zwar über das Ostium secundum, trennt aber die Vorhöfe unvollständig. Durch diese türartige Öffnung, das sogenannte Foramen ovale tritt das durch die Plazenta oxygenierte Blut via Vena cava inferior (VCI) in das linke Atrium über (Abb. 1). Der *in utero* lebensnotwendige atriale Shunt wird durch die Eustachische Klappe (EV) und die Strömungsrichtung der Vena cava inferior verstärkt. Postnatal verwachsen das (dünne) Septum primum und das (dickere) Septum secundum zumeist. Es bleibt die Fossa ovalis, eine Eindellung im interatrialen Septum.

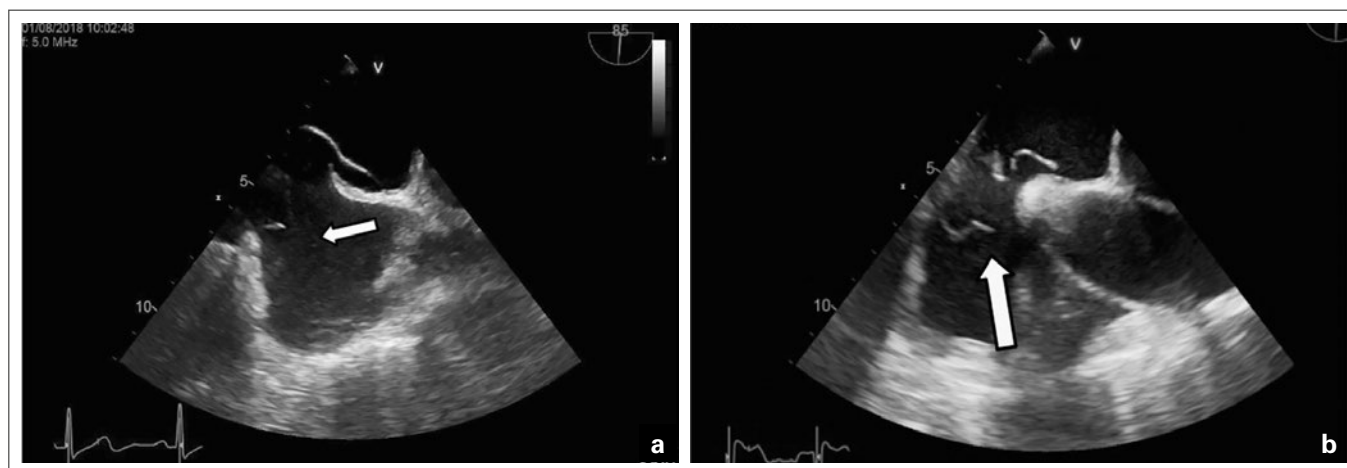
Der „Boden“ der Fossa ovalis wird vom ursprünglichen Septum primum, die wulstartige Begrenzung im antero-kranialen und posterioren Bereich (Limbus Fossa ovalis), vom Septum secundum gebildet. Bei unvollständiger Verschmelzung (im Bereich des Limbus der Fossa ovalis) bleibt eine schlitzartige Verbindung (= persistierendes Foramen ovale, PFO) bestehen. Die Prävalenz eines PFO beträgt nach Autopsiestudien zwischen 17 und 35 % [1]. Die PFO-Größe ist aufgrund der 3-dimensionalen Struktur, der dynamischen Veränderungen während des Herzzyklus und der intrathorakalen Druckschwankungen schwer zu bestimmen. Der Anteil an großen ventilartigen Verbindungen (6–10 mm) beträgt 6 % [1].

3.2. Vorhofseptumaneurysma (ASA)

Häufig ist das Vorhofseptum im Bereich der Fossa ovalis (v. a. das Septum primum) sehr mobil und unduliert atmungs- und herzfrequenzabhängig. Beträgt das Ausmaß der Exkursion mehr als 15 mm bzw. wölbt sich das Vorhofseptum über 10 mm von der Mittellinie nach rechts oder links, wird von einem Vorhofseptumaneurysma gesprochen [10–13] (Tab. 1; Abb. 2).

Tabelle 1: Vorhofseptumaneurysma (ASA)

PC-Trial	RESPECT-Studie	REDUCE-Studie	CLOSE-Studie	DEFENSE-Studie
15 %	10 %	Not defined	10 %	10 %

**Abbildung 2:** Vorhofseptumaneurysma: TEE-Studie, bikavaler Schnitt, PFO mit Vorhofseptumaneurysma (Pfeil)**Abbildung 3:** PFO mit kleiner (a) und großer Valvula Eustachii (b) (Pfeil).

3.3. Valvula Eustachii

Die Eustachische Klappe liegt anterior im Mündungsbereich der Vena cava inferior zum rechten Vorhof. Sie lenkt den Blutstrom der VCI in Richtung Fossa ovalis und ist ein häufig bestehendes Überbleibsel des fetalen Kreislaufes (Prävalenz 57 %). Häufig (ca. 70 %) ist sie außerdem mit einem PFO vergesellschaftet [14, 15] (Abb. 3).

4. Diagnose und Quantifizierung des PFO

In der Echokardiographie müssen diverse Parameter zur Risikoevaluierung/Therapie des PFO beurteilt und beschrieben werden können (Abb. 4, Tab. 2).

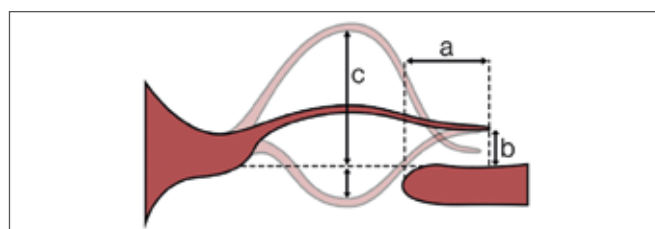
Tabelle 2: cTTE und cTEE-Beurteilung des interatrialen Septums mit PFO-Charakteristika

- PFO-Größe (2D), Tunnel, Shunt mit Farbdoppler (FD) und mit Kontrastmittel (KM) in Ruhe und unter Valsava
- PFO-Abstand zu Aortenwurzel, Venae cavae, Klappenapparat
- Größe und Beweglichkeit des interatrialen Septums inklusive zusätzlicher Defekte
- Vorhandensein und Größe einer Valvula Eustachii
- Dicke des Septum primum und secundum

Die korrekte Identifizierung und Quantifizierung des PFO ist die grundlegende Voraussetzung für eine optimale Therapieplanung (Sekundärprävention) bei Patienten mit einem stattgehabten, klinischen Ereignis (ESUS) oder sonstiger relevanter systemischer paradoxer Embolie. Kontrastmittelunterstützte Ultraschalltechniken wie die transthorakale (cTTE) und transösophageale Echokardiographie (cTEE) sowie der transkraniale Doppler (cTCD) stellen die diagnostischen Methoden der Wahl dar [15–18].

4.1. Kontrastmittel-unterstützte transthorakale Echokardiographie (cTTE)

Die cTTE ist die am häufigsten verwendete initiale kardiologische Untersuchung bei Schlaganfallpatienten. Nach einer

**Abbildung 4:** PFO mit Kanallänge (a), Größe = Distanz zwischen dünnem Septum primum und dickerem Septum secundum (b), sowie Vorhofseptumaneurysma (c). © H. Schuchlenz

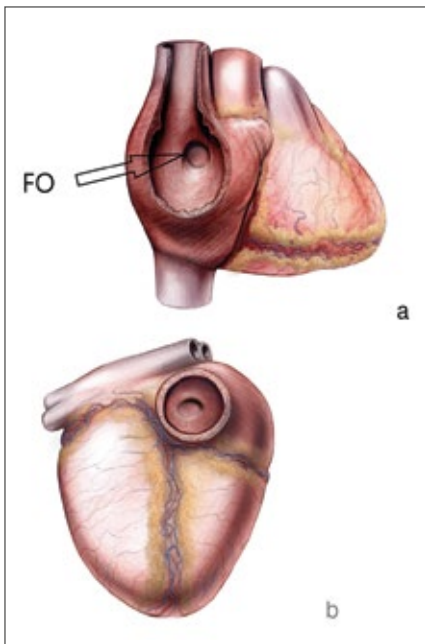


Abbildung 5: Fossa ovalis (FO) in der Frontalansicht (a) und von inferior (b). © H. Schuchlenz

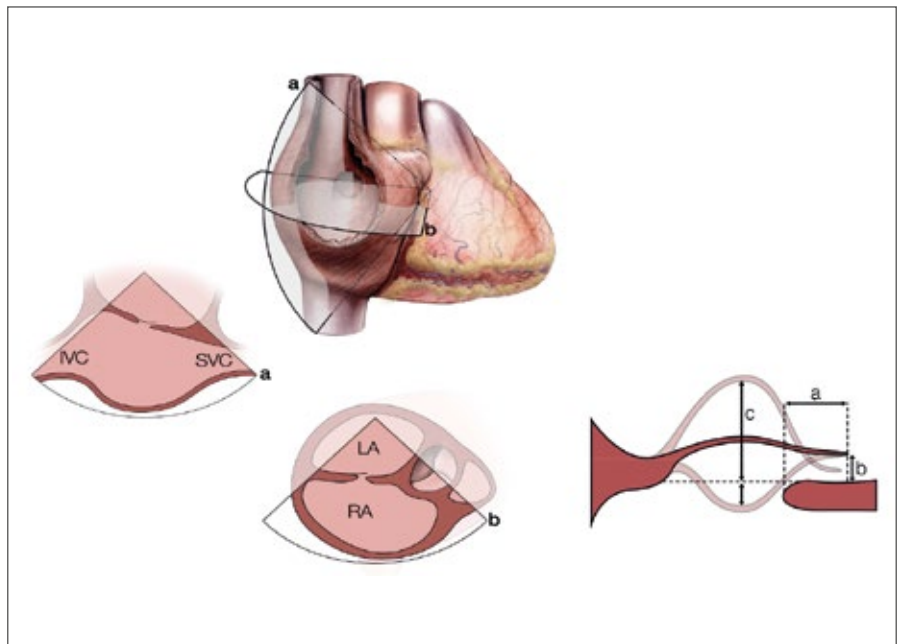


Abbildung 6: TEE-Schnittbilder: Bikavaler Schnitt (a), kurze Achse (b), PFO-Anatomie (c). © H. Schuchlenz

standardisierten Beurteilung der Dimension der Vorhöfe sowie der Herzkammern und deren Funktion ermöglicht die TTE die Diagnostik des Herzklappenapparates und eine grobe Beurteilung des Vorhofseptums. Diese Untersuchung erfolgt zur primären Suche nach einer kardialen Emboliequelle, da 20 % der ischämischen Insulte kardialer Natur sind [2, 3, 19, 20].

Die Kontrastmittel- (KM-) bzw. „Bubble“- Studie wird am besten im apikalen Vierkammerblick durchgeführt [21]. Ein PFO gilt als vorhanden, wenn mindestens ein Mikrobäschen in den linksseitigen Herzkammern innerhalb von 3 Herzzyklen nach der Füllung des rechten Vorhofes (RA) mit KM zu sehen ist. Die Injektion sollte auch unter einem Valsalva-Manöver durchgeführt werden, da dadurch die Empfindlichkeit dieser Methode signifikant erhöht wird. Praktisch werden z. B. 2 10-ml-Luerlockspritzen über einen Dreizehnhahn verbunden, 9 ml NaCl (oder Gelifusin) + 1 ml Luft (alternativ ev. + 1 ml Patientenblut) aufgeschäumt und während eines Valsalva-Manövers injiziert. Der Patient wird nach Injektion von 10 ml Kontrastmittel aufgefordert, in dem Moment das Valsalva-Manöver zu beenden, in dem die ersten Bläschen (Bubbles) im rechten Vorhof erscheinen, damit nimmt der intrathorakale Druck ab und der venöse Rückstrom zu. Die Sensitivität dieser Untersuchung ist sehr von der Compliance des Patienten abhängig, dieses Provokationsmanöver richtig durchzuführen [22].

Weiters ist die Sensitivität bei Kontrastapplikation über die Vena femoralis deutlich besser, da die Strömung hierbei über die Vena cava inferior direkt zur Fossa ovalis gerichtet ist (Abb. 5), während der Blutstrom der Vena cava superior eher zur Trikuspidalklappe gerichtet ist [15, 23]. Allerdings ist dieses Verfahren in der täglichen Routine aufgrund von praktischen und auch hygienischen Erwägungen nicht etabliert. Es ist umfassend beschrieben, dass diese Methode der Shunt-Detektion eine hohe Inter- und Intraobservervariabilität aufweist. Daher

sollte man mindestens 3 cTTE-Studien durchführen [24, 25]. Differentialdiagnostisch relevant ist, dass bei seltenen großen bzw. herznahen pulmonalen arteriovenösen Malformationen ebenfalls innerhalb von 3 Herzzyklen Bubbles im linken Vorhof erscheinen können [26, 27]. Komplementär ist immer eine transösophageale Echokardiographie mit Kontrastmittel (cTEE) notwendig, da sie der goldene Standard der PFO-Diagnostik/Quantifizierung ist [22, 25].

4.2. Kontrastmittel-unterstützte transösophageale Echokardiographie (cTEE) (Abb. 6)

Es gibt derzeit keine standardisierte Methode zur Quantifizierung eines PFO mittels cTEE. Weitgehend etabliert, mit allerdings z. T. abweichender Anzahl der notwendigen Luftbläschen (= Bubbles) für die einzelnen Schweregrade, hat sich die in Tabelle 3 dargestellte Graduierung, welche von der cTCD-Methode abgeleitet wurde [28].

Die cTEE (Referenzmethode zur PFO-Diagnostik) erlaubt die Visualisierung des interatrialen Septums und damit auch eine direkte Darstellung eines PFO/Shunts, sowie die Differenzierung zu einem Vorhofseptumdefekt (ASD) bzw. einem pulmonalen Shunt. Weiters erlaubt die TEE eine genaue Charakterisierung (Risikostatifizierung) des PFO. Die Farb-Doppler-Flow-Messung in der TEE stellt ebenso eine sehr genaue Methode dar, den Blutfluss durch ein PFO zu dokumentieren, vorausgesetzt, man adaptiert die Aliasinggeschwindigkeit an die niedrigen Flussgeschwindigkeiten, welche in den Vorhöfen vorherrschen [15, 25]. Trotzdem sollte eine KM-Studie aufgrund der höheren Sensitivität und der Einfachheit der Durchführung immer komplementär durchgeführt werden. Alternativ bzw. additiv zur „funktionellen“ Quantifizierung des PFO mittels Kontraststudie (siehe Tab. 3) erlaubt die TEE die exakte Beurteilung der anatomischen Größe des PFO (maximale Separation von Septum primum und Septum secundum sowie die Länge der Überlappung, welche dem PFO-Kanal entspricht) [23, 28] (Abb. 4, 6).

Tabelle 3: cTTE/TEE-PFO-Graduierung

Grad	Bläschen („Bubbles“)	PC-Trial	RESPECT-Studie	REDUCE-Studie	CLOSE-Studie	DEFENSE-Studie
Kein PFO	0	0	0	0	0	
Kleines PFO	1–10	1–5	1–5	1–5	/	
Mittelgroßes PFO	10–20	6–10	6–20	6–25	/	
Großes PFO	> 20	> 20	> 20	> 25	> 30	2D-Diameter > 2 mm

Tabelle 4: 2D-TEE-PFO-Graduierung Septum-primum-secundum-Separation

Grad	Diameter (mm)	PC-Trial	RESPECT-Studie	REDUCE-Studie	CLOSE-Studie	DEFENSE-Studie
Kein PFO	0	/	0	0	0	
Kleines PFO	< 2		/	/	/	
Mittelgroßes PFO	2–4		/	/	/	
Großes PFO	> 4		/	/	/	> 2

Diese Messung korreliert sehr gut mit der invasiven Ballonmessung. Außerdem zeigt die anatomische Messung eine geringere Inter-/Intraobservervariabilität [27]. Ein PFO > 2 mm stellt einen unabhängigen Risikofaktor für einen Rezidivinsult dar [29]. Die Wertigkeit der 2D-Messung des PFO wurde in einer prospektiven Untersuchung bestätigt [30], in der DEFENSE-Studie angewandt und der Bubble-Quantifizierung vorgezogen [8] (Tab. 4).

Bei einer standardisierten TEE-Untersuchung [25] beginnt die Evaluierung des interatrialen Septums optimalerweise in der transversalen Ebene mittösophageal. Man startet bei 0° im Vierkammerblick und adaptiert die TEE-Bildgebungsebene in 5°-Schritten bis ca. 20° zur vollständigen Evaluierung des Vorhofseptums. Parallel zur 2D-Bildgebung sollte der Farbdoppler mit einer niedrigen Farbdoppler-Skala 35–40 cm/sec (Nyquist-Limit) zum Einsatz kommen, um den Fluss durch das PFO oder mögliche zusätzliche Defekte im Vorhofseptum zu identifizieren. In der kurzen Achse zwischen 30° und 50° sollte, falls vorhanden, das PFO neben der Aorta sichtbar gemacht werden. Die Rotation der Abbildungsebene in 15°-Schritten sollte die Abbildungsebene mit dem Pfad oder Tunnel des PFO verbinden. Aus diesem Blickwinkel kann die Länge des PFO-Tunnels beurteilt werden. In dieser Einstellung kann auch die Dicke des Septum secundum beurteilt werden. Eine gute Darstellung des PFO gelingt auch häufig im bikavalen Schnitt in einer Abbildungsebene zwischen 90° und 120° (Abb. 6a und b).

Sedierter Patienten können Schwierigkeiten haben, ein adäquates Valsalva-Manöver durchzuführen (deshalb sollte immer

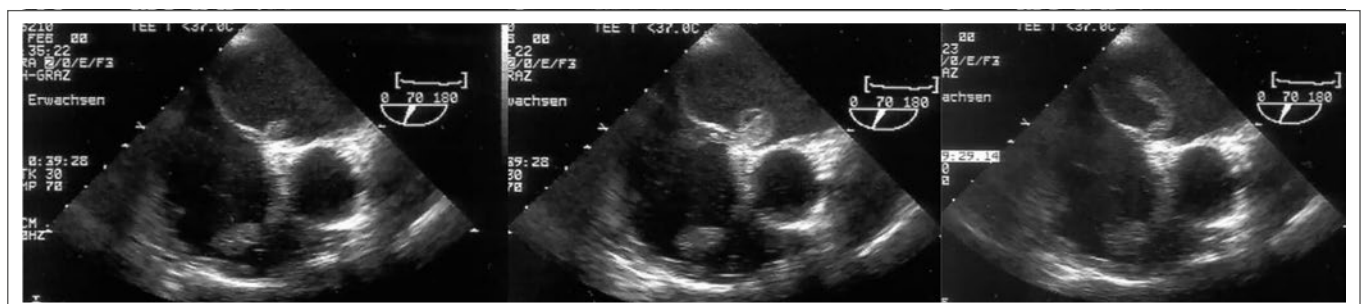
primär eine cTTE oder cTCD komplementär durchgeführt werden). Wichtige anatomische Details des Vorhofseptums, die ausgewertet werden müssen, weil sie die Indikation und unter anderem die Verschlussdevicewahl beeinflussen können, sind die exakte Lage eines PFO (z. B. vornehmlich im vorderen oder oberen Teil der Fossa ovalis), Dicke und Ausmaß des Septum secundum, Gesamtlänge des Vorhofseptums, Länge des PFO-Tunnels, Größe des PFO (Separationsdistanz von Septum primum und secundum), der Shunt im Farbdoppler und/ mittels Kontraststudie, Distanz des PFO von den Vena cavae, Vorhandensein von Vorhofseptumaneurysmen oder einer Valvula Eustachii [14]. Die Valvula Eustachii kann für eine falsche negative Kontraststudie verantwortlich sein [15]. Da das PFO aber eine komplexe dynamische, dreidimensionale Struktur darstellt, ist es nicht verwunderlich, dass der Einsatz der Echtzeit-3D- (RT3D-) TEE im Vergleich zur 2D-TEE (Schnittbild-technik) diese kardiale Struktur besser definiert [31].

Die neue 3D-Technologie erlaubt den direkten Blick auf das PFO und simultan auf das gesamte Vorhofseptum mit seinen Variationen und angrenzenden Strukturen.

Es muss jedoch angemerkt werden, dass die bisherigen Interventionsstudien mittels 2D-TEE durchgeführt wurden!

■ 5. PFO und paradoxe Embolie als potentiale Schlaganfallätiologie (Abb. 7)

Retrospektive Studien haben schon lange gezeigt, dass es eine signifikante Assoziation zwischen dem PFO und ESUS gibt

**Abbildung 7:** TEE-Studie mit Thrombus „in transit“

[4, 29, 30, 32–35]. Mehrere randomisierte Studien haben nun bewiesen, dass der Verschluss mehr embolische Rezidive verhindert als die medikamentöse Therapie mit Plättchenaggregationshemmern [5–8].

Von Julius Cohnheim wurde bereits 1877 auf der Grundlage von postmortalen Studien über diesen potenziellen Mechanismus einer paradoxen Embolie berichtet. Im Jahr 1988 wurde erstmals mittels cTTE in Fall-Kontrollstudien eine erhöhte Prävalenz von PFO bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall < 55 Jahren dokumentiert [32, 33].

Im Jahre 2007 bestätigte eine weitere Studie eine erhöhte Prävalenz von PFO bei kryptogenen Schlaganfallpatienten unabhängig vom Patientenalter [36].

Weiters wurden in etlichen retrospektiven und prospektiven Studien spezifische PFO-Merkmale beschrieben, welche mit einem erhöhten Schlaganfall-Risiko verbunden sind. So wurden u. a. die PFO-Größe, Rechts-Links-Shunt [37–39] bzw. der 2D-Diameter [29, 30] als unabhängige Risikofaktoren für ischämische Ereignisse, besonders für ein Schlaganfallrezidiv, dokumentiert.

Zusätzlich wurden die Rechts-Links-Shunt-Größe im Ruhezustand und nach einem Valsalva-Manöver sowie das Vorhandensein eines mobilen Septums (aber insbesondere ASA) mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko assoziiert [38–42].

Die ersten randomisierte kontrollierten Studien (RCTs) – CLOSURE I (STARFlex Occluder), RESPECT (Amplatzer-PFO-Occluder) und PC-Trial (Amplatzer-PFO-Occluder) [43–45] – konnten zwar einen Trend, aber keine signifikante Überlegenheit des PFO-Verschlusses gegenüber antithrombotischer Therapie (Antithrombozyten-Therapie oder Antikoagulantien) zur Vermeidung von Schlaganfallrezidiven beweisen. Kritisiert wurden diese ersten Studien unter anderem wegen ihrer Patientenselektion [43], der Devicewahl [43] sowie der kurzen Beobachtungsdauer [43, 44]. Meta-Analysen dieser ersten RCTs zeigten aber schon im Jahr 2013 eine signifikante Reduktion von Schlaganfallrezidiven, wenn der Amplatzer-Occluder als PFO-Verschluss-Device bei großen Shunts verwendet wurde [46, 47]. Die 4 kürzlich publizierten RCTs Langzeitanalyse der RESPECT-Studie [7], REDUCE [6], CLOSE [5] und DEFENSE-PFO [8] dokumentierten konsistent eine signifikant niedrigere Inzidenz von Schlaganfallrezidiven bei den in die PFO-Verschlussgruppe randomisierten Patienten im Vergleich zur medikamentösen Gruppe (Tab. 5).

Zusammenfassend gibt es jetzt für Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO eine ausreichende Evidenz, die zeigt, dass der interventionelle PFO-Verschluss der antithrombotischen Therapie hinsichtlich des Risikos eines Schlaganfallrezidives im Langzeit-Follow-up überlegen ist. Dementsprechend gibt es eine klare Empfehlung diverser europäischer Fachgesellschaften (Joint Task Force of European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions [EAPCI], European Stroke Organisation [ESO], European Heart Rhythm Association [EHRA], European Association for Cardiovascular Imaging [EACVI], Association for European Paediatric

Tabelle 5: Kennzahlen bisheriger randomisierter Interventionsstudien

Studie (Patienten) Publikationsjahr	Mittleres Alter (gerundet)	Risiko-PFO	ASA	Großes PFO oder ASA als Einschlusskriterium gefordert	Device	Komplette Verschlussrate	Kontrollgruppe OAK:TFH %	Mittleres FU (Jahre)	IS/J Device %	Insultrezidiv IS/J Med %	RR %	AR/J %	VHFA % D M
CLOSURE I (909) 2012 [43]	46 ± 9	17 %	37 %	N	STARFlex	86 %	34:66		1,5	1,79	15	0,27	5,7 0,7
PC-Trial (414) 2013 [45]	44 ± 10	19 %	24 %	N	Amplatzer-PFO-Occluder	96 %	30(21):79	4,1	0,12	0,84	86	0,72	2,9 1,0
RESPECT (980) 2017 [7]	46 ± 10	50 %	36 %	N	Amplatzer-PFO-Occluder	94 %	22:78	5,9	0,58	1,07	46	0,49	4,4 1,9
REDUCE (664) 2017 [6]	45 ± 9	81 %	20 %	N	Helex / ab 2012 => Cardioform Occluder	75 %	0:100	3,2	0,39	1,71	77	1,32	6,6 0,4
CLOSE (663) 2017 [5]	43 ± 10	93 %	33 %	J	Amplatz STARFlex, Helex	93 %	0:100	5,3	0	1,15	100	1,15	4,6 0,9
DEFENSE (120) 2018 [8]	54 ± 12	100 %	10 %	J	Amplatzer-PFO-Occluder	94 %	22:78	2,8	0	5,2	100	5,2	3,3 0,0

PFO: offenes Foramen ovale, ASA: Vorhofseptumaneurysma, OAK: orale Antikoagulation, TFH: Thrombozytenfunktionshemmer, FU: Follow-up, IS/J: Insultrezidiv pro Jahr, RR: relative Risikoreduktion, AR: absolute Risikoreduktion, VHFA: Vorhofflimmerarrhythmie, D: Devicegruppe, M: Medikationsgruppe

and Congenital Cardiology [AEPC], ESC Working Group on GUCH, ESC Working Group on Thrombosis, European Haematological Society [EHA], European Underwater and Baromedical Society [EUBS]), ein PFO nach einer paradoxen Embolie zu verschließen [48].

Die 5-Jahres-Insultrezidivrate betrug 6 % bei den medikamentös behandelten Patienten vs. 1,8 % im Kollektiv mit interventionell verschlossenem PFO. Bei einer relativ niedrigen Schlaganfallrezidivrate von 1,2 % pro Jahr im medikamentösen konservativen Patientenkollektiv lag die „Number needed to treat“ (NNT) bei 24, um einen Schlaganfall mittels perkutanem Verschluss in 5 Jahren zu verhindern. Wenn man nur Patienten mit größeren PFO selektionierte, lag die NNT bei 18, wenn zusätzlich ein ASA vorlag, verringerte sich die NNT auf 13 [9, 49].

Um einen Insult oder eine TIA mittels PFO-Verschluss zu verhindern, lag die NNT bei 10,5 [50].

■ 6. Beurteilung der Kausalität

Ist es möglich, die Kausalität eines PFO-assoziierten Schlaganfalles zu bestimmen?

6.1. Alter

Die meisten Daten gibt es für Patienten < 55 Jahren, typischerweise findet sich eine signifikante Assoziation bei jungen Patienten ohne Komorbidität [51], allerdings liegen auch Publikationen vor, die bei Patienten > 55 Jahren eine signifikante Assoziation von PFO und Insult dokumentieren [36, 52, 53]. In der DEFENSE-Studie gab es keine Alterslimitation für den Einschluss, der älteste Patient war 66 Jahre [8].

6.2. Tiefe Beinvenenthrombose/pulmonale Embolie (TVT/PAE)

Venenthrombosen sind bei Erwachsenen relativ häufig. Stumme Thrombusbildungen im tiefen und oberflächlichen Venensystem sollen in einem Normalkollektiv mit einer Rate von ca. 4 %, in 10 % während jedes Langstreckenfluges und in 30 % perioperativ vorkommen [54, 55]. Diese Venenthromben können zahlreiche migrierende Embolien erzeugen und im Falle eines Rechts-Links-Shunts eine gekreuzte, systemische Embolie und einen Schlaganfall verursachen [56]. Der mittlere PFO-Durchmesser beträgt 4,9 mm [1]. Dies ist mehr als ausreichend, um den Durchtritt von Emboli zu ermöglichen, die groß genug sind, um eine Arteria cerebri media (mittlerer Durchmesser ca. 3 mm) bzw. die großen Hirnkortexäste (DM ca. 1 mm) zu verschließen [57].

Die pathophysiologische Grundlage stellt eine (meist klinische stumme) Thrombose der Bein-/Beckenvenen mit Verschleppung eines Thrombembolus über das PFO (gekreuzte Embolie) in den Systemkreislauf dar. Eine gleichzeitige tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose (TVT) und eine Pulmonalarterienembolie (PAE) sind aber oft nicht dokumentierbar [58–63].

Ein (häufig) negativer Befund (TVT oder PAE) schließt allerdings eine Thrombose/Embolie nicht aus, da auch ca. 30 % der Venographien bei dokumentierter symptomatischer PAE negativ sind [64, 65].

Tabelle 6: Anatomische/funktionelle Risikofaktoren für eine paradoxe Embolie/Größe eines PFO

- 2D-Durchmesser > 2 mm in der TEE
- Rechts-Links-Shunt > 20 Bubbles
- PFO kombiniert mit ASA (> 10 mm Undulationen), mobiles Vorhofseptum
- Eustachische Klappe, erhöhter RA-Druck

Eine negative Venographie oder auch ein negativer D-Dimer-Test können vor allem kleine Thromboembolien nicht ausschließen [66, 67], da mit den herkömmlichen Methoden 2–3 mm große Thromboembolien nicht detektierbar sind, die jedoch ausreichen, um eine Arteria cerebri media zu verschließen und einen schweren Insult zu verursachen [57–55, 58–79]. Klinisch sind somit alle Umstände, die mit einem Thromboserisiko verbunden sind (Immobilisation, Infektion, Gips an den UE, Langstreckenflug, perioperativ, Dehydration), in die kausale Risikostratifizierung mit einzubeziehen.

Der **RoPE-Score** (Risk of Paradoxical Embolism-Score) wurde in Zeiten unklarer Evidenz als Hilfe für die Wahrscheinlichkeit eines PFO-assoziierten Insultes entwickelt [80]. Dieser Score wurde aber in keiner randomisierten Studie evaluiert bzw. validiert. Der Score versucht (sinnvollerweise), primär ältere Patienten mit kardio-zerebrovaskulären Risikofaktoren v. a. mit atherosklerotischen Ursachen auszuschließen. Allerdings inkludiert er nicht die nunmehr in randomisierten Studien anerkannten morphologischen und funktionellen PFO- und VH-Septumrisikoparameter [80].

6.3. Hochrisiko-PFO

Risikostratifizierung eines gefundenen PFO: Hochrisiko-PFO = PFO mit höherer Rezidivrate (Tab. 6).

Patienten mit einem assoziierten ASA oder einem großen PFO (> 2 mm) bzw. Shunt (vor allem > 20 Bubbles) profitieren deutlicher von einem PFO-Verschluss [5–9]. Die Subgruppenanalyse der RESPECT-Studie zeigte keinen Vorteil des PFO-Verschlusses im Vergleich zur medikamentösen Sekundärprävention, wenn nur ein geringer Shunt dokumentiert wurde [7]. In der Gore-Reduce-Studie kam es bei den 120 Patienten mit einem geringen Shunt nur in 3 Fällen zu einem Rezidiv [6].

ASA

Einige Studien haben ein ASA mit einem ESUS in Verbindung gebracht, tatsächlich ist es aber eher ein Surrogatmarker für ein großes PFO [13]. In Meta-Analysen wird das ASA als eigenständiger Risikofaktor für einen Insult kontroversiell diskutiert [46–50].

6.4. CT-/MRT-Bildgebung

Typischerweise werden kortikale Insulte als embolisch angesehen, während die subkortikal liegenden lakunären Insulte meist die Folge von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie bedingter mikroangiopathischer Veränderung sind [20, 80–85]. Allerdings wird in einer rezenten Meta-Analyse der Verdacht geäußert, dass auch nicht-kortikale Infarkte embolischer Natur sein können [86] (Tab. 5).

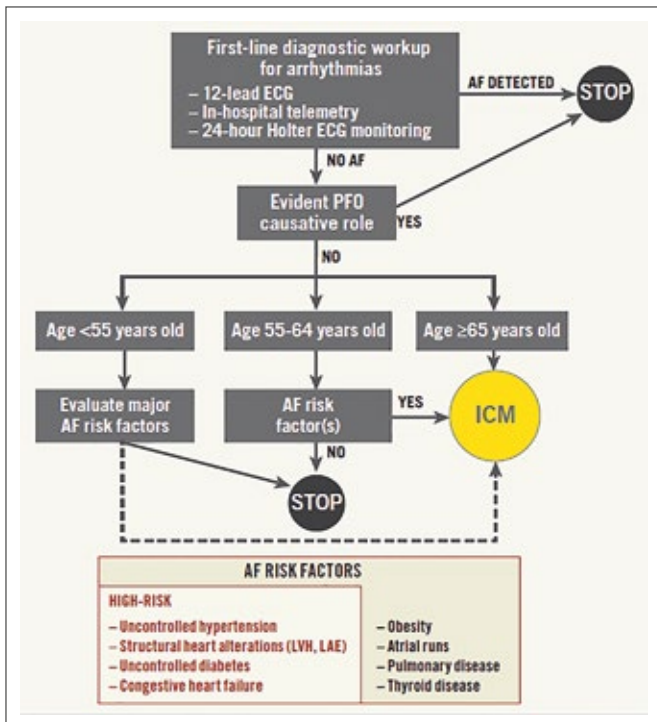


Abbildung 8: Empfohlener Abklärungsalgorithmus für VHFA. Nachdruck aus [48] mit Genehmigung der Oxford University Press.

■ 7. Screening auf Vorhofflimmern

Jeder Patient mit ESUS sollte routinemäßig ein 12-Kanal-EKG sowie ein 24-h-EKG erhalten. Bezüglich weiterer Risikostratifizierung verweisen wir auf die Algorithmen der Joint Task Force of European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Stroke Organisation (ESO), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI), Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), ESC Working Group on GUCH, ESC Working Group on Thrombosis, European Haematological Society (EHA), European Underwater and Baromedical Society (EUBS) [48] (Abb. 8).

■ 8. Mögliche Komplikationen eines PFO-Verschlusses (Tab. 7)

Die häufigste Device-assoziierte Komplikation ist eine VHFA (0,39–3,2 %) [5–7, 9, 43, 87–91]. Allerdings tritt diese, wenn überhaupt, vor allem periinterventionell auf und ist in der Regel selbstlimitierend. Wenn man in den Meta-Analysen die (nicht

Tabelle 7: Potentielle Komplikationen des interventionellen PFO-Verschlusses

VHFA 0,5–3 % (davon 76 % periinterventionell ohne Rezidiv)
Device-Thrombose (< 0,01 %)
Device-Embolisation (während der aktuellen randomisierten Studien 0 %, kann eher bei ASD-Verschlüssen vorkommen)
Endokarditis (< 0,01 %)
Restshunt 10–20 %
Perikardtamponade (< 0,01 %)
Hämatom/Pseudoaneurysma (Punktionsstelle)
Nickelallergie (< 0,001 %)
Luftembolisation (< 0,001)

mehr verfügbaren) Cardio Seal Occluder exkludiert, dann zeigt sich ein nur mehr nicht-signifikant erhöhtes periinterventionelles VHFA-Risiko für den Amplatzer-Occluder von 0,39 % vs. 0,26 % pro Jahr gegenüber der konservativen Gruppe (HR, 1,50; 95 %-CI: 0,77–2,93; $p = 0,24$) [9, 47–50]. Der Gore-Cardioform-Septal-Occluder zeigte im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Sekundärprävention ein signifikant höheres (meist passageres) VHFA-Risiko (6,6 vs. 0,4 %; $p > 0,001$) [6].

Die „Number needed to harm“ (NNH) für eine interventionsassoziierte VHFA liegt laut einer rezenten Meta-Analyse bei 25, wobei nach 45 Tagen kein postinterventionelles VHFA-Risiko mehr vorhanden war. Die NNH nimmt somit nach dem Verschluss in den ersten Wochen zu, während die NNT über die Jahre abnimmt [47–50]. Retrospektive Studien dokumentierten, dass nur 3,8 % der Device-assoziierten atrialen Rhythmusstörungen in einer permanenten VHFA enden [88]. Als relevanter klinischer Endpunkt wurde in den randomisierten Studien ein Schlaganfallrezidiv durch eine vermutlich Device-assoziierte VHFA bei 0,1 % der Verschlusspatienten dokumentiert [87–93].

In der CLOSE-Studie wurde bei 11 von 238 (4,6 %) Verschlusspatienten eine paroxysmales passageres VHFA detektiert, welches innerhalb des ersten Monats nach dem Eingriff auftrat und danach in 24h-EKG-Kontrollen nicht mehr nachweisbar war. Im Mittel wurde bei diesen Patienten nach 6 Monaten eine orale Antikoagulation beendet [5]. Für die optimale Therapie der periinterventionell auftretenden VHFA liegen keine Daten vor. Die Patienten sollten nach Meinung der Autoren primär kardiovertiert und für ca. 3 Monate einer oralen Antikoagulation unterzogen werden, das weitere Management sollte nach mehreren 24h-EKG-Kontrollen festgelegt werden. Alternativ könnte die Implantation eines Loop-Recorders zur exakten Dokumentation von VHFA-Episoden bzw. der Absenz derselben und damit eine Beendigung der Antikoagulation in Erwägung gezogen werden [48].

8.1. Nickelallergie

Eine Nickelallergie ist allgemein sehr verbreitet, sie tritt in ca. 15–20 % der Bevölkerung auf und ist eine über die Haut vermittelte Typ-IV-Allergie. Sie stellt somit kein Modell für Implantations-assoziierte Beschwerdesymptomaten dar, wie sie zum Beispiel bei der Implantation von Endoprothesen selten vorkommen können. Im Vergleich zur Oberfläche und Invasivität des Eingriffes stellen die PFO-Devices eine nahezu vernachlässigbare Größe dar. Sowohl der Amplatzer- als auch Gore-Septal-Occluder beinhalten Nickel, aufgrund der Struktur ist der Nickelgehalt und dessen Freisetzung beim Amplatzer-Occluder höher und dauert länger. Soweit aus der bisherigen Datenlage zu erheben ist, treten bei Patienten mit einer bekannten Nickelallergie und interventionellem PFO-Verschluss Hypersensitivitätsreaktionen, die eine chirurgische Explantation erfordern, extrem selten auf. Unspezifische thorakale Beschwerden werden bei diesen Patienten, wenn auch ganz selten, dennoch häufiger beschrieben. Eine Nickelallergie stellt keine absolute Kontraindikation für den PFO-Verschluss dar, in ausgewählten Fällen mag eine Austestung (<https://www.imd-berlin.de/spezielle-kompetenzen/allergie/typ-iv-allergien.html>) sowie die Wahl eines Gore-Occluders sinnvoll sein [94–100].

■ 9. Subgruppenanalysen

Obwohl man schon lange vermutet, dass der kryptogene Schlaganfall bei PFO eine Konsequenz einer kleinen venösen Thrombose mit paradoxer Embolie ist, und es eine klare Evidenz gibt, dass eine OAK den TFH in der Therapie und Prävention von venösen Thromboembolien überlegen ist, wurde bisher in den neurologischen Standards weiterhin ein TFH als Sekundärprävention bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und PFO empfohlen [101–103].

Argumentiert wurde diese Empfehlung mit den Ergebnissen der PICCS- (PFO in Cryptogenic Stroke-) Studie, einer Substudie der WARSS (Warfarin versus Aspirin Stroke Study) [104]. In dieser Studie wurde keine Assoziation zwischen PFO, ASA und kryptogenem Schlaganfall gefunden, weiteres gab es keinen signifikanten Unterschied in der Schlaganfallrezidivrate bei Patienten unter OAK oder TFH. Diese Studie zeigte aber zahlreiche Limitationen: Die Patientenzahl war gering (98 Patienten wurden in einen TFH- und OAK-Arm randomisiert, Ziel-INR war zwischen 1,4 und 2,8 (30 % waren nicht im Ziel-INR), mittleres Alter 59 ± 12 Jahre, Patienten zeigten eine hohe Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren (somit wurden auch arteriosklerotische und lakunäre Insulte inkludiert), das Vorhandensein eines PFO wurde retrospektiv von einem Untersucher anhand von Videoaufnahmen (monoplane TEE) analysiert. Bei allen bisher randomisierten Interventionsstudien, die den PFO-Verschluss mit alleiniger Medikation (TFH und/oder oralen Antikoagulation) verglichen, kristallisierte sich vor allem beim Vergleich mit TFH ein signifikant deutlicher Unterschied heraus (HR, 0,19; 95%-CI: 0,06–0,56; $p = 0,003$) [5, 7, 9, 48–50].

In der RESPECT-Studie zeigte sich in einer Sub-Analyse kein Vorteil für den interventionellen PFO-Verschluss, wenn die Kontrollgruppe unter OAK stand [7].

Ebenso zeigte sich in der CLOSE-Studie nur ein signifikanter Benefit, wenn die Kontrollgruppe mit TFH therapiert wurde, nicht aber im Vergleich zur OAK (HR, 1, 32; 95%-CI: 0,43–4,03) [5].

In der REDUCE-Studie (die nur TFH in der Kontrollgruppe zuließ) zeigte sich im Vergleich zu den anderen Studien mit OAK in der Kontrollgruppe ein deutlich größerer Benefit für den PFO-Verschluss [6].

In einer Meta-Analyse, welche die Data der NAVIGATE-ESUS-Studie mit denen der PICSS- und CLOSE-Studie kombinierte, zeigte sich für Patienten mit ESUS und PFO ein signifikanter Vorteil für eine orale Antikoagulation im Vergleich zu TFH, Odds ratio 0,48 (95%-CI: 0,24–0,96; $p = 0,04$) [105].

In weiteren Meta-Analysen zeigte sich ebenso, dass bei Patienten mit kryptogenem Schlaganfall der interventionelle PFO-Verschluss der OAK ebenbürtig

und die OAK der TFH überlegen ist [107] (Abb. 9). Der Vorteil des Verschlusses reduzierte sich, wenn die Anzahl der oral antikoagulierten Patienten in der Kontrollgruppe anstieg. Das Risiko einer schweren Blutung war allerdings in der OAK-Gruppe höher als in der Verschlussgruppe [106, 107].

Ebenso zeigt die im europäischen PFO-Positionspapier präsentierte Meta-Analyse die Überlegenheit der OAK über die TFH [48]. Da die Rezidive am häufigsten früh nach dem Indexereignis auftreten, sollten Patienten bis zum Verschluss oral antikoaguliert, bzw. einer Therapie mit niedermolekularen Heparinen unterzogen werden [107].

■ 10. Management der Patienten mit PFO-assoziierten Insulten

Es wird empfohlen, dass sich ein Brain-Heart-Team (Neurologen und Kardiologen) und Patienten an einer gemeinsamen Entscheidungsfindung beteiligen und dabei Nutzen und Risiken der Therapieoptionen diskutieren [48].

10.1. Eingriff und Implantationstechnik

Geschichte

Der erste minimal-invasiv perkutane Verschluss eines PFO wurde 1987 publiziert [108]. Lock et al. hatten den „Rashkind PDA Occluder“ verwendet, welcher primär für den interventionellen Verschluss eines persistierenden Ductus arteriosus (Botalli) entwickelt wurde. Das Ursprungsmodell des CardioSEAL – und später des STARFlex-Verschlusssystems – war das 1989 erschienene Clamshell, welches bereits mit 2 Schirmchen (linksatrial und rechtsatrial) ausgestattet war [109]. Allerdings fielen dieses Modell und der CardioSEAL durch eine erhöhte Komplikationsrate (Thrombosierung des Implantats, Fraktur des Verbindungsstegs) auf, weshalb die Weiterentwicklung zum STARFlex erfolgte [110, 111] (Abb. 10). Dieser wurde 1999 auf den Markt gebracht. Seit der publizierten CLOSURE-I-Studie [43] wurde auch dieses System (erhöhte Thrombogenität und VHFA-Rate) vom Markt genommen [112–115].

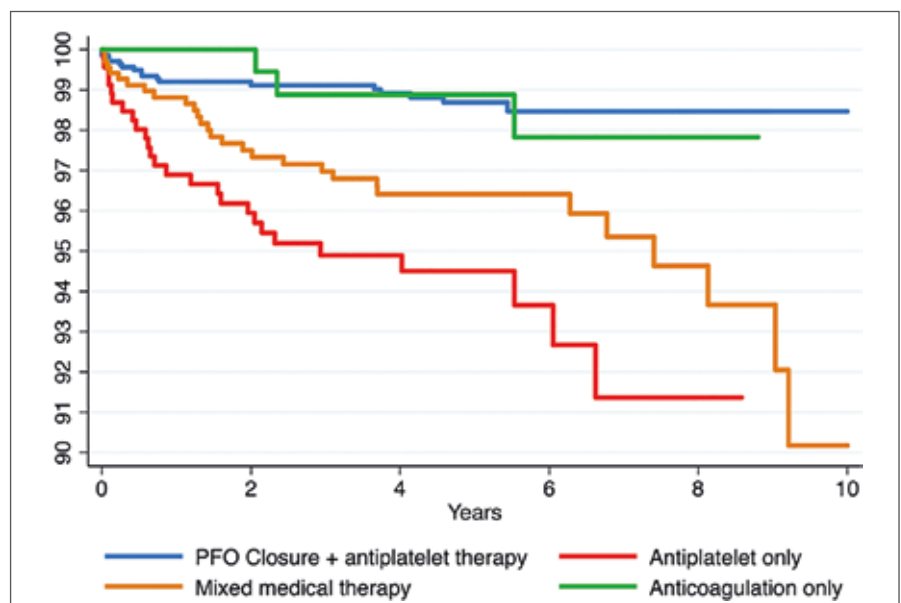


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Rezidive unter verschiedenen Sekundärpräventionen, Meta-Analyse. Nachdruck aus [107] mit Genehmigung der BMJ Publishing Group Ltd.

Der Helex-Occluder erhielt im Juli 1999 nach 4-jähriger Entwicklung die Zulassung für die Verwendung am Menschen [116–118].

Der Amplatzer-Occluder wurde für das PFO modifiziert und das erste Mal von B. Meier am 10. September 1997 im Beisein von Kurt Amplatz implantiert [119]. Im randomisierten Vergleich von 3 verschiedenen Devices (CardioSEAL-STARflex-Occluder [C]; Amplatzer-PFO-Occluder [A] und Gore-Helex-Occluder [H]) zeigten sich bei C mehr Devicethrombosen als bei A und H (C: 5,0 %; A: 0 %; H: 0,5 %), sowie mehr VHFA (C: 12,3 %; A: 3,6 %; H: 2,3 %). Damit wurden die Erkenntnisse einer 2004 publizierten retrospektiven Studie bestätigt [120–122].

Technik

Hier wird auf die beiden derzeit am häufigsten verwendeten Devices eingegangen, welche auch in den randomisierten Studien verwendet wurden (Amplatzer-PFO-Occluder und Gore-Helex- bzw. Cardioform-Occluder).

Das Vorgehen ist bei beiden Devices grundsätzlich ähnlich, weicht aber je nach Hersteller etwas ab. Während beim Gore-Cardioform-System das gesamte Verschlussystem mit montiertem Schirm zusammen geliefert wird, werden beim Amplatzer-PFO-Occluder das notwendige Schleusensystem (8–9 Fr), der Steuerdraht (man muss das gewählte Schirmchen selbst an dem Steuerdraht montieren), die Ladeschleuse und das Y-Verbindungsstück gesondert vom Occluder geliefert.

Periinterventionell ist eine Antibiotikaphylaxe mit z. B. Cefuroxim 1,5 g i. v. indiziert. Nach Legen der Schleuse in die Femoralvene werden 70–100 IE/kg/KG unfractioniertes Heparin verabreicht. Die aktivierte Blutgerinnungszeit (ACT) sollte bei ca. 200–250 Sekunden liegen. In der Routine hat sich bei Normalgewichtigen eine Bolusgabe von 5000 IE UFH etabliert, ACT-Messungen und zusätzliche Heparinboli sind nur bei prolongierter Intervention angezeigt. Meist ist der Eingriff spätestens nach einer halben Stunde beendet. Ein 6F-Multi-Purpose-Katheter wird unter Durchleuchtung mittels eines 0,035 J-Führungsdrahts über die IVC in den rechten Vorhof platziert, und über das PFO in den linken Vorhof bis in die obere linke Lungenvene vorgeschoben. Dies gelingt in der Regel problemlos, da der Verlauf der Vena cava inferior (bzw. ihr Blutstrom) direkt in die Region der Fossa ovalis führt. Das interatriale Septum liegt wie ein Schrägdach über der IVC-Einmündung (Abb. 2b). Nur bei anatomischen Besonderheiten (z. B. ASA) kann zur Sondierung des PFO ein hydrophiler Führungsdraht notwendig sein.

Nach erfolgreicher Lagekontrolle (Oxymetrie, Angiographie) erfolgte der Austausch des Multi-Purpose-Katheters gegen einen 0,035 Zoll starken Führungsdraht. Über diesen Führungsdraht wird dann die Amplatzer-Schleuse mit Dilatator oder das Cardioform-System (nachdem hier das Schirmchen luftfrei im Wasserbad in die Schleuse zurückgezogen wurde) geführt. Beim Amplatzer-System wird dann das entsprechende Device auf den Führungsdraht geschraubt und im Wasserbad unter Vermeidung von Luftbläschen in das Ladesystem gezogen und danach in eine zumindest 8- oder 9-French-Schleuse geschoben, nachdem der Dilatator entfernt wurde. Die Schleu-



Abbildung 10: STARflex CardioSEAL®-Occluder (NMT Medical, Boston, MA, USA; Firma wurde 2011 aufgelassen.)

sen Spitze soll maximal am Eingang der linken oberen Lungenvene zu liegen kommen. Der PFO-Occluder wird dann bis zur Schleusenspitze vorgeschoben.

Die korrekte Lage des Systems wird unter Durchleuchtung und gegebenenfalls simultan unter laufender 2D- oder 3D-TEE-Untersuchung oder intrakardialer Echokardiographie (ICE) kontrolliert. Durch langsames Vorschieben des Steuerdrahts wird die linksatriale Scheibe des Systems aus der Schleuse geschoben und dann das gesamte System zurückgezogen, bis sich die linksatriale Scheibe an das Septum anlagert. Danach erfolgt die Freigabe der rechten Scheibe durch weiteren Rückzug der Schleuse.

Zur weiteren Lagekontrolle dienen die kontinuierlich laufende TEE-Untersuchung sowie die Durchleuchtung. Es gibt erfahrene Zentren, die auf eine TEE bzw. ICE verzichten [122]. Bis zu diesem Punkt können alle vorangegangenen Schritte rückgängig gemacht und ggf. eine Neupositionierung des Systems vorgenommen werden. Anschließend erfolgt beim Amplatzer-System durch Lösen der Schraubverbindung zwischen Steuerdraht und rechter Scheibe die komplette Freigabe des Verschlussystems. Beim Cardioform-System erfolgt nun das Lösen der Arretierung. Danach besteht theoretisch noch die Möglichkeit, bei Bedarf das System mit dem Rückholfaden zu bergen. Nach Entfernung der Schleuse wird ein leichter Druckverband für die Dauer von ca. 3–6 Stunden angelegt.

Verschlussdevices

Amplatzer-PFO-Occluder

Der Amplatzer-PFO-Occluder (Abb. 11) (verfügbar in den Größen 18, 25, 30, 35) besteht aus 2 selbstexpandierenden Scheiben (mit Polyester aufgefülltes Nitinolgeflecht), die über einen flexiblen Steg von 3 mm Durchmesser und 8 mm Länge miteinander verbunden sind. Den 25-mm- und 35-mm-Occluder gibt es mit einer kleineren linksatrialen Scheibe (18



Abbildung 11: Amplatzer® PFO-Occluder. Amplatzer is a trademark of Abbott or its related companies. Reproduced with permission of Abbott, ©2019. All rights reserved.

und 25 mm). Beim 18-mm- und 30-mm-Occluder sind beide Scheiben immer gleich groß, den 25-mm- und den 35-mm-Occluder gibt es auch fakultativ mit identer rechts- und linksatrialer Scheibengröße (diese werden als Amplatzer „Cribiform“ bezeichnet). Bei vollständiger Entfaltung nimmt der Verschluss die Konfiguration einer Doppelscheibe an, die den Blutaustausch zwischen rechtem und linkem Atrium verhindert. Der Abstand vom PFO zur Aortenwurzel sollte mittels TEE im Bereich 0°–45°, der Abstand von der PFO zur Öffnung der oberen Hohlvene (SVC) im bikavalen Schnitt (Bereich 80°–125°, um die Verkürzung der SVC zu minimieren) kontrolliert werden (Abb. 6). Das PFO liegt aber typischerweise an der antero-superioren Begrenzung des interatrialen Septums und damit im Bereich der Aortenwurzel. Laut Produktbeschreibung der Firma sollte der Abstand zur Aortenwurzel mindestens 9 mm betragen, um ein 18-mm-Device zu implantieren. Laut einer Autopsiestudie der Mayo Klinik würden nur 34 % aller PFO-Patienten diese Kriterien erfüllen [123]. Die Devicegröße für den PFO-Verschluss kann man selektionieren, indem man die taillierte Ballontaille („Stop-Flow“-Technik, Durchleuchtung, TEE) verdoppelt, die durch einen steifen Führungsdraht gespreizte Distanz zwischen Septum primum und Septum secundum (TEE, ICE) oder am häufigsten nach TEE-Messungen wählt.

In der RESPECT-Studie erhielten 80 % der intervenierten Patienten einen 25er-Amplatzer-Occluder. Eine Erosion nach einem Amplatzer-PFO-Verschluss ist ein extrem seltenes Ereignis. In der RESPECT-Studie kam es zu keiner einzigen nachgewiesenen Erosion [7].

Bei nicht-klinischen Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass Amplatzer-Implantate MR-kompatibel sind. Patienten mit Amplatzer-Implantaten können sich laut Hersteller unmittelbar nach dem Eingriff unter den folgenden Umständen sicher einem MRT-Scan unterziehen: statisches Magnetfeld mit einer



Abbildung 12: Gore®-Cardioform-Occluder (GSO). Nachdruck mit Genehmigung der W. L. Gore & Associates GmbH.

Feldstärke von maximal 3 Tesla, Raumgradient-Feldstärke von maximal 720 G/cm.

Gore-Cardioform-Occluder (GSO)

Der Gore-Cardioform-Septumverschluss (Abb. 12) (eine Weiterentwicklung des Helex-Occluders) besteht aus dem implantierbaren Verschlusssystem und einem Einführsystem. Das Schirmchen besteht aus einem platingefüllten Drahtgerüst aus Nickel-Titan (Nitinol), das mit expandiertem Polytetrafluorethylen (ePTFE) bespannt ist. Die Oberfläche des ePTFE ist hydrophil behandelt. Bei vollständiger Entfaltung nimmt der Verschluss die Konfiguration einer Doppelscheibe an, die den Blutaustausch zwischen rechtem und linkem Atrium verhindert. Das Einführsystem besteht aus einem Einführungskatheter mit einer Arbeitslänge von 75 cm und einem Außendurchmesser von 10 Fr, der mit einem Griff verbunden ist. Der Griff unterstützt das Laden, Entfalten und Arretieren des Devices. Bei Bedarf erlaubt der Griff außerdem eine Neupositionierung und die Rückholung des Verschlusses mithilfe des Rückholfadens.

Der Verschluss ist in Durchmessern von 15, 20, 25 und 30 mm erhältlich. Der Verschluss wird unter Anwendung konventioneller Kathetereinführtechniken und gegebenenfalls mithilfe eines Führungsdrahts mit einem Durchmesser von 0,035 oder 0,025 durchgeführt. Bei Verwendung eines Führungsdrahtes ist zumindest eine 11-F-Einführschleuse notwendig.

Der Hersteller, der nicht zwischen ASD und PFO differenziert (ein spezielles ASD-Device ist in Entwicklung/Erprobung) empfiehlt in der Gebrauchsanweisung, den „Septumdefekt“ unter Durchleuchtung oder Ultraschall mittels „Stop-Flow“-Ballontechnik auszumessen (ein mit Kontrastmittel gefüllter, elastischer Ballon wird in den Defekt eingeführt und vorsichtig mit Kontrastmittelmischung [1:3 oder 1:4] gefüllt, bis kein Blutfluss mehr durch den Defekt stattfindet [Kontrolle in der TEE FD]).

Der Durchmesser des Ballons kann dann entweder mittels TEE oder mittels kalibrierter Durchleuchtung gemessen werden. Die geeignete Verschlussgröße sollte unter Berücksichtigung der folgenden Empfehlungen für den Defekt gewählt werden: Das Größenverhältnis Verschluss zu Defekt sollte mindestens 1,75:1 betragen. Der maximale Ballondurchmesser des Defekts (Taille des Ballons unter „Stop-Flow“-Technik) darf 17 mm nicht überschreiten. Um sicherzustellen, dass in den Atrien genügend Platz für die Scheiben vorhanden ist, sollte der ausgewählte Verschlussdurchmesser maximal 90 % der gemessenen Septumlänge betragen.

Es gibt für dieses Device bisher noch keine dokumentierte Erosion (wobei es für dieses Device nicht so lange dokumentierte Langzeitbeobachtungen gibt und im Vergleich zum Amplatzer weniger implantiert wurden). Die Ränder des Septumgewebes rund um den Defekt müssen ausreichend groß und zusammenhängend sein, um einen Vorfall der Scheiben durch den Defekt und eine embolische Verschleppung des Verschlusses zu verhindern.

In nicht-klinischen Prüfungen hat sich der Gore-Cardioform-Septumverschluss als bedingt MRT-kompatibel erwiesen. Es kann unmittelbar nach der Platzierung ohne Bedenken eine MRT unter den folgenden Bedingungen durchgeführt werden: statisches Magnetfeld 3 bzw. 1,5 Tesla, Raumgradient-Feldstärke: maximal 720 Gauss/cm.

10.2. Eingriff in Sedoanalgesie mit TEE, TTE oder ICE?

Während der interventionelle ASD-Verschluss meist mittels TEE kontrolliert wird und damit in der Regel eine Allgemeinanästhesie durchgeführt wird, gibt es beim interventionellen PFO-Verschluss kein einheitliches Vorgehen, wiewohl der TEE-Einsatz von den Deviceherstellern empfohlen wird. Der Eingriff kann natürlich auch mittels ICE ohne notwendige Narkose durchgeführt werden. Viele Zentren führen den Eingriff erfolgreich auch nur unter Durchleuchtung ohne ICE oder TEE durch [123].

Es gibt keinen Konsens betreffend den Empfehlungen für das anästhesiologische Management von Patienten während interventioneller PFO-Verschlüsse. Die anästhesiologische Vorgehensweise variiert stark zwischen den einzelnen Zentren [124, 125]. Mehrere Überlegungen sind bei der Auswahl des geeigneten Verfahrens zu berücksichtigen:

- 1.) Patientenkomfort-bezogene Überlegungen: Angst, Stress und Schmerzvermeidung, Toleranz gegenüber der eventuellen transösophagealen Echokardiographie (vermeiden von Husten und Würgen).
- 2.) Operator- und interventionsbezogene Überlegungen: ausreichend ruhige Bedingungen während der Intervention, Rückenlage, notwendige Bildgebung (Fluoroskopie und Echokardiographie entweder transthorakal, transösophageal oder selten intrakardial).
- 3.) Patientensicherheit-bezogene Überlegungen: Atemwegsprobleme, Aspirationsrisiko, Detektion und Management von Komplikationen: u. a. Arrhythmien, Blutung an der Einstichstelle, Herzbeuteltamponade, Luftembolien, Insult, Device-Migration.

- 4.) Mitarbeiter-bezogene Überlegungen: vor allem Nähe und Expositionsdauer gegenüber Röntgenstrahlung.
- 5.) Ökonomische Überlegungen: Material- und Medikamentenkosten, Umlagerungszeiten.

Die Bandbreite der beschriebenen Verfahren reicht von leichtem Dämmer Schlaf („conscious sedation“) mit lediglich anästhesiologischem Back-up bei Komplikationen über tiefe Analgosedierung bis zu Allgemeinanästhesie mit Intubation.

Die jetzige Datenlage rechtfertigt es nicht, eines dieser Verfahren gegenüber den anderen zu empfehlen. Fällt die Entscheidung zugunsten einer Analgosedierung, kann diese mittlerweile durch publizierte Studien untermauert werden. Für das praktische anästhesiologische Vorgehen relevant sind vor allem das Atemwegsmanagement bei liegender TEE-Sonde und die dabei für den Eingriff notwendige Rückenlage. Lipiec et al. haben in ihrer Studie an 122 Patienten gezeigt, dass ein perkutaner PFO- bzw. ASD-Verschluss mit 2D/3D-TEE-Bildgebung in Analgosedierung (Fentanyl-/Midazolam-Bolusgabe), aber ohne Allgemeinanästhesie möglich und sehr erfolgreich ist [124]. Desai et al. haben bei 43 Patienten die erfolgreiche Analgosedierung bei interventionellen ASD-Verschlüssen und TEE-Guidance mit Dexmedetomidin beschrieben [126]. Wichtig ist in diesem Fall dennoch, die personellen und ausstattungs-mäßigen Voraussetzungen für eine Konversion zur Allgemein-anästhesie und Intubation bereitzuhalten und den Patienten hierüber ausreichend aufzuklären.

Die Vorteile der Allgemeinanästhesie sind unter anderem: gesicherter Atemweg, in der Regel wenig Notwendigkeit einer Manipulation am Atemweg während der Intervention und damit größerer Abstand des Personals zum Strahlengang bei Durchleuchtung. Die Vorteile der Analgosedierung sind unter anderem: raschere Erholung des Patienten, frühere Erkennung von v. a. neurologischen Komplikationen (Insult, TIA), Vermeidung von Husten und Pressen im Rahmen der Extubation, welches zu einer frühen Device-Migration führen könnte, weniger postinterventionelle anästhesiologische Komplikationen, kürzere Eingriffsdauer, schnellere Umlagerungszeiten und geringere Kosten.

Voraussetzungen für jedes Verfahren sind eine strukturierte präinterventionelle Abklärung und Risikostratifizierung des Patienten mittels Anamnese, klinischer und daraus eventuell abgeleiteter notwendiger technischer Untersuchung [127] sowie eine ausführliche Aufklärung des Patienten. Eine entsprechende Nüchternheit der Patienten und ein adäquates Monitoring (EKG, Pulsoxymetrie, in der Regel nicht-invasive Blutdruckmessung, Kapnographie [auch orientierend in der Ausatemluft bei Analgosedierung]) müssen gewährleistet sein. Zumindest ein sicherer venöser Zugang, der unabhängig von der Intervention ist (nicht Interventionsschleuse), ist nötig. Die räumlichen Voraussetzungen sowie ausgebildetes Personal sind notwendig, um die Patienten postinterventionell bis zum ausreichenden Abklingen der sedierenden Medikamente zu überwachen, sowie allgemeine postanästhesiologische und spezielle interventionsabhängige Komplikationen (Nachblutungen an der Einstichstelle, Herzrhythmusstörungen etc.) zu erkennen.

10.3. Follow-up

Für 6 Monate ist eine Endokarditisprophylaxe indiziert. Nach 3–6 Monaten sollte eine TTE- (bei Bedarf TEE-) Kontrolle durchgeführt werden.

Die Patienten sollten standardmäßig am Tag der Entlassung eine TTE und eine 12-Kanal-EKG erhalten, dann je nach Komorbidität jährlich bzw. alle 2–3 Jahre eine klinische Kontrolle inkl. 12-Kanal-EKG und TTE. Nach 12 Monaten wird in ca. 10 % der intervenierten Patienten ein Restshunt entdeckt [128, 129]. Seltener wird ein Restshunt beim Amplatzer-Occluder gefunden, häufiger bei den Gore-Helex/Cardioform-Occludern. In der Regel haben diese Restshunts keine klinische Konsequenz, da sie in bisherigen Studien nicht mit der Rezidivrate korrelierten [129].

In der RESPECT-Studie wurde postinterventionell eine duale Plättchenhemmung mit ASS (80–325 mg) und Clopidogrel 75 mg für 1 Monat gefolgt von einer Monotherapie mit 100 mg Acetylsalicylsäure für mindestens 5 Monate empfohlen. In der CLOSE-Studie erhielten die Patienten postinterventionell für 3 Monate eine duale Therapie und danach eine Monotherapie entweder mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel. In der REDUCE-Studie wurde im Studienprotokoll nur Clopidogrel für 3 Tage vorgeschrieben, danach wurde die weitere Therapie (Monotherapie oder duale-TFH-Therapie) und Dauer derselben den jeweiligen Zentren überlassen.

Die duale Plättchenhemmung wurde 2002 empirisch begonnen, da unter Monotherapie mit Acetylsalicylsäure und dem CardioSEAL-Occluder vermehrt Thromben auf dem Verschlussdevice dokumentiert wurden [130]. In vielen Zentren wurden mit den neuen Devices unter Acetylsalicylsäure-Monotherapie keine thromboembolischen Komplikationen beobachtet.

Überdies wird die Sinnhaftigkeit der dualen Plättchenhemmung mit den aktuellen PFO-Verschlussdevices zunehmend in Frage gestellt [131, 132]. Wir empfehlen (aufgrund der Datenlage) eine duale TFH-Therapie (Clopidogrel 75 mg und Acetylsalicylsäure 100 mg) für mindestens 1 Monat, danach für mindestens weitere 5 Monate Acetylsalicylsäure 100 mg Monotherapie, bei älteren Patienten mit dokumentierter Arteriosklerose im Konsens mit der Neurologie lebenslang.

Transseptale Punktionen zum linksatrialen Zugang sind bei Bedarf (linksatriale elektrophysiologische Untersuchung/Ablation) auch nach Implantation eines PFO-Verschlussdevices möglich [133–136].

Empfehlungen für körperliche Aktivitäten nach PFO-Verschluss: aufgrund der relativ dicken Schleuse kein Sport für 1 Woche, danach keine Einschränkungen.

11. Fazit

Die Ergebnisse rezenter prospektiv randomisierter Studien haben den interventionellen PFO-Verschluss von einem diskutierten Verfahren zu einer effektiven evidenzbasierten Therapie für die Sekundärprävention von paradoxen embolischen Insulten gemacht.

Interessenkonflikt

H. Schuchlenz: Proctor für Abbott, Vortragshonorare bzw. Kongressunterstützung von Abbott, Gore, Bayer, Pfizer
C. Pachler: Vortragshonorare/Kongressunterstützung von Abbott, Gore und Bayer
R. Binder: Educational grants/Vortragshonorare von Abbott, Pfizer, Daiichi-Sankyo, BMS und Bayer
J. Mair: Es besteht kein Interessenkonflikt
G. G. Toth: Vortrags-/Consultanthonorare von Abbott
H. Gabriel: Consultant für Abbott und Gore

Literatur:

- Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 17–20.
- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382–90.
- Hart RG, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429–38.
- Khairy P, O'Donnell PC, Landberg MJ. Transcatheter closure versus medical therapy of patent foramen ovale and presumed paradoxical thromboemboli. A systematic review. *Ann Intern Med* 2003; 139: 753–60.
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1011–21.
- Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1033–42.
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1022–32.
- Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: The DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2335–42.
- Saver JL, Mattie HP, Thaler D. PFO closure versus medical therapy for cryptogenic ischemic stroke. A topical review. *Stroke* 2018; 49: 1541–8.
- Pearson AC, Nagelhout D, Castello R, et al. Atrial septal aneurysm and stroke: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1223–9.
- Mugge A, Daniel WG, Angermann C, et al. Atrial septal aneurysm in adult patients: a multicenter study using transthoracic and transesophageal echocardiography. *Circulation* 1995; 19: 2785–92.
- Olivares-Reyes A, Chan A, Lazar EJ, et al. Atrial septal aneurysm: a new classification in two hundred five adults. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 644–56.
- Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W. Patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and recurrent stroke. *N Engl J Med* 2002; 346: 1331–2.
- Schuchlenz HW, Saurer G, Weihs W, Rehak P. Persisting eustachian valve in adults: relation to patent foramen ovale and cerebrovascular events. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 231–3.
- Schuchlenz HW, Weihs W, Hackl E, Rehak P. A large Eustachian valve is a confounder of contrast but not of color Doppler transesophageal echocardiography in detecting a right-to-left shunt across a patent foramen ovale. *Int J Cardiol* 2006; 109: 375–80.
- Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, et al. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies. *Echocardiography* 2014; 31: 1036–48.
- Mojadidi MK, Bogush N, Caceres JD, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiogram for the detection of patent foramen ovale: a metaanalysis. *Echocardiography* 2014; 31: 752–8.
- Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate metaanalysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 236–50.
- Albers GW, Amarencu P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl 3): 483S–512S.
- Adams HP Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
- Seiler C. How should we assess patent foramen ovale? *Heart* 2004; 90: 1245–7.
- Tobe J, Bogiatzi C, Munoz C, et al. Transcranial doppler is complementary to echocardiography for detection and risk stratification of patent foramen ovale. *Can J Cardiol* 2016; 32: e9–16.
- Schuchlenz HW, Weihs W, Beitzke A, et al. Transesophageal echocardiography for quantifying size of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebrovascular events. *Stroke* 2002; 33: 293–6.
- Attaran RR, Ata I, Kudithipudi V, et al. Protocol for optimal detection and exclusion of a patent foramen ovale using transthoracic echocardiography with agitated saline microbubbles. *Echocardiography* 2006; 23: 616–22.
- Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al. American Society of Echocardiography; Society for Cardiac Angiography and Interventions. Guidelines for the echocardiographic assessment of atrial septal defect and patent foramen ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 910–58.
- Freeman JA, Woods TD. Use of saline contrast echo timing to distinguish intracardiac and extracardiac shunts: failure of the 3- to 5-beat rule. *Echocardiography* 2008; 25: 1127–30.
- Schuchlenz HW. Contrast ultrasound techniques in the detection and quantification of patent foramen ovale: myth versus reality. *Stroke* 2004; 35: 2755.
- Lao AY, Sharma VK, Tsigoulis G, et al. Detection of right-to-left shunts: Comparison between the International Consensus and Spencer Logarithmic Scale Criteria. *J Neuroimaging* 2008; 18: 402–6.

29. Schuchlenz HW, Weihs W, Horner S, et al. The association between the diameter of a patent foramen ovale and the risk of embolic cerebrovascular events. *Am J Med* 2000; 109: 456–62.
30. Lee JY, Song JK, Song JM, et al. Association between anatomic features of atrial septal abnormalities obtained by omni-plane transesophageal echocardiography and stroke recurrence in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Am J Cardiol* 2010; 106: 129–34.
31. Tanaka J, Izumo M, Fukuoaka Y, et al. Comparison of two-dimensional versus real-time three-dimensional transesophageal echocardiography for evaluation of patent foramen ovale morphology. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1052–6.
32. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148–52.
33. Webster MWI, Chancellor AM, Smith HJ, et al. Patent foramen ovale in young stroke patients. *Lancet* 1988; 2: 11–12.
34. Ranoux D, Cohen A, Cabanes L, et al. Patent foramen ovale: is stroke due to paradoxical embolism? *Stroke* 1993; 24: 31–4.
35. Fisher DC, Fisher EA, Budd JH, et al. The incidence of patent foramen ovale in 1000 consecutive patients: a contrast transesophageal echocardiography study. *Chest* 1995; 107: 1504–9.
36. Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007; 357: 2262–8.
37. Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, et al. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne Study. *Lausanne Stroke with Paradoxical Embolism Study Group. Neurology* 1996; 46: 1301–5.
38. Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A bi-plane transesophageal echocardiographic study. *Stroke* 1994; 25: 582–6.
39. Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Cardaioli P, et al. Permanent right-to-left shunt is the key factor in managing patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2257–61.
40. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000; 55: 1172–9.
41. Force M, Massabau P, Larrue V. Prevalence of atrial septal abnormalities in older patients with cryptogenic ischemic stroke or transient ischemic attack. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 779–83.
42. Ueno Y, Shimada Y, Tanaka R, et al. Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm may contribute to white matter lesions in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 15–22.
43. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012; 366: 991–9.
44. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 1092–100.
45. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 1083–91.
46. Khan AR, Bin Abdulhak AA, et al. Device closure of patent foramen ovale versus medical therapy in cryptogenic stroke: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 1316–23.
47. Rengifo-Moreno P, Palacios IF, Junpaparp P, et al. Patent foramen ovale transcatheter closure vs. medical therapy on recurrent vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2013; 34: 3342–52.
48. Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism. *Eur Heart J* 2018; [Epub ahead of print].
49. Ntaios G, Papavasileiou V, Sagris D, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack: updated systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018; 49: 412–8.
50. Smer A, Salih M, Mahfood Haddad T, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on patent foramen ovale closure versus medical therapy for secondary prevention of cryptogenic stroke. *Am J Cardiol* 2018; 121: 1393–9.
51. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: Incidental or pathogenic? *Stroke* 2009; 40: 2349–55.
52. Scacciatella P, Meynet I, Presbitero P, et al. Recurrent cerebral ischemia after patent foramen ovale percutaneous closure in older patients: A two-center registry study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87: 508–14.
53. Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM, Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2018; 17: 609–17.
54. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485–9.
55. Grimnes G, Isaksen T, Tichelaar YIGV, et al. Acute infection as a trigger for incident venous thrombo-embolism: Results from a population-based case-crossover study. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2: 85–92.
56. Nicholls SC, O'Brian JK, Sutton MG. Venous thromboembolism: detection by duplex scanning. *J Vasc Surg* 1996; 23: 511–6.
57. Muller HR, Brunholz C, Radu EW, et al. Sex and side differences of cerebral arterial caliber. *Neuroradiology* 1991; 33: 212–6.
58. Fowkes FJ, Price JF, Fowkes FG. Incidence of diagnosed deep vein thrombosis in the general population: systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 1–5.
59. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 464–74.
60. Stöhlberger C, Slany J, Schuster I, et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism. *Ann Intern Med* 1993; 119: 461–5.
61. Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the paradoxical emboli from large veins in ischemic stroke (PELVIS) study. *Stroke* 2004; 35: 46–50.
62. Ozcan Ozdemir A, Tamayo A, Munoz C, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: Clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci* 2008; 275: 121–7.
63. Clergeau MR, Hamon M, Morello R, et al. Silent cerebral infarcts in patients with pulmonary embolism and a patent foramen ovale. A prospective diffusion-weighted MRI study. *Stroke* 2009; 40: 3758–62.
64. Stein PD, Matta F, Musani MH, et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med* 2010; 123: 426–31.
65. Tanislav C, Puille M, Papst W, et al. High frequency of silent pulmonary embolism in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Stroke* 2011; 42: 822–4.
66. Osgood M, Budman E, Carandang R, et al. Prevalence of pelvic vein pathology in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale undergoing MRV pelvis. *Cerebrovasc Dis* 2015; 39: 216–23.
67. Lapergue B, Decroix JP, Evrard S, et al. Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Eur Neurol* 2015; 74: 69–72.
68. Hirsch J. Diagnosis of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1990; 65: 45C–49C.
69. Hull RD, Hirsch J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891–9.
70. De Monyé W, Sanson BJ, Mac Gillavry MR, et al. ANTELOPE-Study Group. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 345–8.
71. De Monyé W, Sanson BJ, Büller HR, et al. ANTELOPE Study Group. The performance of two rapid quantitative D-dimer assays in 287 patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2002; 107: 283–6.
72. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 464–74.
73. Mohr JP. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1197–8.
74. Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, et al. MCA diameter during simulated orthostasis with MRI stroke. 2000; 31: 1672–8.
75. Jain KK. Some observations on the anatomy of the middle cerebral artery. *Canad J Surg* 1964; 7: 134–9.
76. Schreiter SW, Phillips JH. Thromboembolus traversing a patent foramen ovale: resolution with anticoagulation. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 659–62.
77. Thanigaraj S, Zajarias A, Valika A, et al. Caught in the act: serial, real time images of a thrombus traversing from the right to left atrium across a patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 179–81.
78. Lapergue B, Decroix JP, Evrard S, et al. Diagnostic yield of venous thrombosis and pulmonary embolism by combined CT venography and pulmonary angiography in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Eur Neurol* 2015; 74: 69–72.
79. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen, et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1773–9.
80. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013; 81: 619–25.
81. Steiner MM, Di Tullio MR, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 944–8.
82. Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale. *Stroke* 2013; 44: 3350–6.
83. Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, et al. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Stroke* 2013; 44: 675–80.
84. Huang YY, Shao B, Ni X Da, et al. Differential lesion patterns on T2-weighted magnetic resonance imaging and fluid-attenuated inversion recovery sequences in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 1690–5.
85. Boutet C, Rouffange-Leclair L, Garnier P, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in cryptogenic stroke patients under 60 years with patent foramen ovale. *Eur J Radiol* 2014; 83: 824–8.
86. Jauss M, Wessels T, Trittmacher S, et al. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source. *Stroke* 2006; 37: 2159–61.
87. Kent DM, Dahabreh IJ, Ruthazer R, et al. Device closure of patent foramen ovale after stroke: Pooled analysis of completed randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 907–17.
88. Staubach S, Steinberg DH, Zimmermann W, et al. New onset atrial fibrillation after patent foramen ovale closure. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 889–95.
89. Ando T, Holmes AA, Pahuja M, et al. Meta-analysis comparing patent foramen ovale closure versus medical therapy to prevent recurrent cryptogenic stroke. *Am J Cardiol* 2018; 121: 649–55.
90. Mojaddidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1035–43.
91. Elgendy AY, Elgendy IY, Mojaddidi MK, et al. New-onset atrial fibrillation following percutaneous patent foramen ovale closure: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *EuroIntervention* 2019; 14: 1788–90.
92. Zhang XL, Kang LN, Wang L, et al. Percutaneous closure versus medical therapy for stroke with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18: 45.
93. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478–86.
94. Ries MW, Kampmann C, Rupprecht HJ, et al. Nickel release after implantation of the Amplatzer occluder. *Am Heart J* 2003; 145: 737–41.
95. Wertman B, Azarbal B, Riedl M, et al. Adverse events associated with nickel allergy in patients undergoing percutaneous atrial septal defect or patent foramen ovale closure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1226–7.
96. Rigatelli G, Cardaioli P, Giordan, M et al. Nickel allergy in interatrial shunt device-based closure patients. *Congenit Heart Dis* 2007; 2: 416–20.
97. Reddy BT, Patel JB, Powell DL, et al. Interatrial shunt closure devices in patients with nickel allergy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74: 647–51.
98. Verma SK, Tobis JM. Explantation of patent foramen ovale closure devices: a multicenter survey. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 579–85.
99. Verma DR, Khan MF, Tandar A, et al. Nickel elution properties of contemporary interatrial shunt closure devices. *J Invasive Cardiol* 2015; 27: 99–104.
100. Spina R, Muller DW, Jansz P, et al. Nickel hypersensitivity reaction following Amplatzer atrial septal defect occluder device deployment successfully treated by explantation of the device. *Int J Cardiol* 2016; 223: 242–3.
101. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association. *Stroke* 2011; 42: 227–76.

102. Messe SR, Gronseth G, Kent DM, et al. Practice advisory: recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 87: 815–82.
103. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–236.
104. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625–31.
105. Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, et al. Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol* 2018; 17: 1053–60.
106. Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, et al. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 777–89.
107. Mir H, Siemieniuk RAC, Ge LC, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence. *BMJ Open* 2018; 8: e023761.
108. Lock JE, Cockerham JT, Keane JF, et al. Transcatheter umbrella closure of congenital heart defects. *Circulation* 1987; 75: 593–9.
109. King TD, Thompson SL, Steiner C, et al. Secundum atrial septal defect. Non-operative closure during cardiac catheterization. *JAMA* 1976; 235: 2506–9.
110. Mills NL, King TD, Thompson SL. Umbrella catheter for nonoperative closure of atrial septal defects. *Med Instrum* 1978; 12: 65–9.
111. Das GS, Voss G, Jarvis G, et al. Experimental atrial septal defect closure with a new, transcatheter, self-centering device. *Circulation* 1993; 88: 1754–64.
112. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 302–9.
113. Kreutzer J, Ryan CA, Wright JA, et al. Acute animal studies of the STARFlex system: a new self-centering cardioSEAL septal occluder. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 225–33.
114. Carminati M, Chessa M, Butera G, et al. Transcatheter closure of atrial septal defects with the STARFlex device: early results and follow-up. *J Interv Cardiol* 2001; 14: 319–24.
115. Tobis J. Long-term follow-up of the Starflex device for closure of secundum atrial septal defect. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 196.
116. Zahn EM, Wilson N, Cutright W, et al. Development and testing of the Helex septal occluder, a new expanded polytetrafluoroethylene atrial septal defect occlusion system. *Circulation* 2001; 104: 711–6.
117. Smith BG, Wilson N, Richens T, et al. Midterm follow-up of percutaneous closure of secundum atrial septal defect with Helex Septal Occluder. *J Interv Cardiol* 2008; 21: 363–8.
118. Investigators MP, Sot HSO. Results of the U.S. multicenter pivotal study of the HELEX septal occluder for percutaneous closure of secundum atrial septal defects. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2215–21.
119. Meier B. Closure of patent foramen ovale: technique, pitfalls, complications, and follow up. *Heart* 2005; 91: 444–8.
120. Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale. *Eur Heart J* 2013; 34: 3362–9.
121. Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 302–9.
122. Wahl A, McKenzie JA, Edwards WD, et al. Anatomy of the patent foramen ovale for the interventionalist. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73: 821–6.
123. Wahl A, Praz F, Stinimann J, et al. Safety and feasibility of percutaneous closure of patent foramen ovale without intra-procedural echocardiography in 825 patients. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 567–72.
124. Lipiec P, Miśkowiec D, Peruga JZ, et al. Conscious sedation for transcatheter implantation of atrial septal occluders with the 2D and 3D transesophageal echocardiography guidance – the feasibility and safety study Kardiol Pol 2018; 76: 406–12.
125. Calvert PA, Klein AA. Anaesthesia for percutaneous closure of atrial septal defect. *Conti Educ Anaesth Crit Care Pain* 2008; 8: 16–20.
126. Desai PM, Umbarkar SR, Sarkar MS, et al. Conscious sedation using dexmedetomidine for percutaneous transcatheter closure of atrial septal defects: A single center experience. *Ann Card Anaesth* 2016; 19: 463–7.
127. Österreichische Quelleitlinie zur präoperativen Patientenevaluierung. https://www.oegari.at/web_files/dateiarchiv/editor/quelleitlinie_praeoperative_patientinnenevaluierung_queltigkeit_aufrecht_3.pdf (zuletzt gesehen: 23.04.2019)
128. Anzola GP, Morandi E, Casilli F, et al. Does transcatheter closure of patent foramen ovale really “shut the door?” A prospective study with transcranial Doppler. *Stroke* 2004; 35: 2140–4.
129. Hammerstingl C, Bauriedel B, Stusser C, et al. Risk and fate of residual interatrial shunting after transcatheter closure of patent foramen ovale: a long term follow up study. *Eur J Med Res* 2011; 16: 13–9.
130. Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2019–25.
131. Polzin A, Dannenberg L, Sophia Popp V, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and aspirin after interventional patent foramen ovale/atrium septum defect closure. *Platelets* 2016; 27: 317–21.
132. Dannenberg L, Mourikis P, Naguib D, et al. Antiplatelet effects of aspirin and clopidogrel after left atrial appendage (LAA) occluder implantation. *Int J Cardiol* 2019; 275: 95–100.
133. Santangeli P, Di Biase L, Burkhardt JD, et al. Transseptal access and atrial fibrillation ablation guided by intracardiac echocardiography in patients with atrial septal closure devices. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1669–75.
134. Li X, Wissner E, Kamioka M, et al. Safety and feasibility of transseptal puncture for atrial fibrillation ablation in patients with atrial septal defect closure devices. *Heart Rhythm* 2014; 11: 330–5.
135. Bellman B, Muntean, BG, Kasner M, et al. Transseptale Punktion nach PFO-Verschluss. Geht das? *Herzschr Elektrophys* 2016; 27: 67.
136. Sang CH, Dong JZ, Long DY, et al. Transseptal puncture and catheter ablation of atrial fibrillation in patients with atrial septal occluder: initial experience of a single centre. *Europace* 2018; 20: 1468–74.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 197

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

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

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Wirkstoff: 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Rivaroxaban. Sonstige Bestandteile: Tablettentkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose 2910, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Filmüberzug: Macrogol 3350, Hypromellose 2910, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172). **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Jede 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg Filmtablette enthält 33,92 mg/26,51 mg/24,13 mg/ 21,76 mg Lactose (als Monohydrat). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, ATC-Code: B01AF01. **Anwendungsgebiete:** 2,5 mg: Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) allein oder zu ASS plus Clopidogrel oder Ticlopidin, ist bei erwachsenen Patienten indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten kardialen Biomarkern. Xarelto, zusätzlich eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS), ist indiziert zur Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse. 10 mg: Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. 15 mg/20 mg: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Akute, klinisch relevante Blutungen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der Antikoagulationstherapie oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten. Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko, einschließlich zirrhotischer Patienten mit Child Pugh B und C, verbunden sind. Schwangerschaft und Stillzeit. 2,5 mg: Gleichzeitige Behandlung nach ACS mit einer plättchenhemmenden Behandlung bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Gleichzeitige Behandlung von KHK/pAVK mit ASS bei Patienten mit früherem hämorrhagischen oder lakunären Schlaganfall oder einem Schlaganfall im vergangenen Monat.

Inhaber der Zulassung: Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland. **Verschreibungen/- Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig.

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

Stand der Information: 08/2018

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

Das Tako-Tsubo-Syndrom – die stressinduzierte Kardiomyopathie

V. Weihs¹, E. Piackova¹, C. Eichenberg², J. Fiegl², K. Huber^{1,2}

Kurzfassung: Das Tako-Tsubo-Syndrom (TTS) betrifft überwiegend Frauen und ist durch eine akut einsetzende, jedoch transiente linksventrikuläre Dysfunktion charakterisiert. Diese linksventrikuläre Dysfunktion weist ein charakteristisches Verteilungsgebiet auf. Ein obstruktives Geschehen im Bereich der Koronararterien lässt sich nicht nachweisen. Vor dem Auftreten der ACS-ähnlichen Symptome tritt im Gegensatz zur allgemeinen Meinung nur in bis zu 50 % der Fälle ein emotionales oder physisches Stressereignis auf. In den meisten Fällen erholt sich die linksventrikuläre Dysfunktion innerhalb weniger Wochen. Aber die linksven-

trikuläre Leistungseinschränkung ist in einigen Fällen nicht reversibel. Bisher sind die zugrundeliegenden Pathomechanismen des TTS nicht ausreichend geklärt.

Schlüsselwörter: Tako-Tsubo-Syndrom, apikale Ballonierung, Pathomechanismus

Abstract: Takotsubo Syndrome – stress-induced Cardiomyopathy. Takotsubo Syndrome (TTS) typically affects women with an acute onset of left ventricular dysfunction with typical patterns of regional wall motion abnormalities extending beyond a single coronary artery

distribution. Clinical symptoms mimic an acute myocardial infarction, although there is no evidence of obstructive coronary artery disease. Against the general opinion emotional or physical stress situation preceded the event in only up to 50% of cases. In the majority of patients the left ventricular dysfunction typically recovers within a few weeks, but can persist in few cases. To date the pathomechanisms leading to this syndrome remain insufficiently clarified. **J Kardiologie 2019; 26 (7–8): 193–7.**

Key words: Takotsubo syndrome, apical ballooning, pathomechanism

■ Einleitung

Fallbeispiel

Eine 69 Jahre alte Frau mit bekannter bipolarer Grunderkrankung wird von einem neuropsychiatrischen Zentrum an ein Herzkatheterlabor mit der Verdachtsdiagnose STEMI (Dyspnoe sowie neu aufgetretene EKG-Veränderungen) zugewiesen. Dem Auftreten der Symptome ging eine akute psychotische Episode voran. In der klinischen Untersuchung zeigt sich eine Tachykardie (115/min) bei normotonen Blutdruckwerten. Im durchgeführten EKG zeigt sich eine Sinustachykardie mit ST-Hebungen in den Ableitungen II, III, aVF, V3–V5 (Abb. 1).

Im Labor zeigt sich eine Auslenkung der Herzenzyme (Troponin I 7,250 ng/ml [ULN 0,160 ng/ml], CPK 491 U/l [ULN 140 U/l], CK-MB 46 U/l [ULN 24,9 U/l]). Mit der Verdachtsdiagnose eines STEMI wird eine akute Koronarangiographie durchgeführt. Hier zeigen sich normale Koronararterien ohne obstruktive Läsionen oder einen angiographischen Hinweis einer Plaqueruptur (Abb. 2).

In der daraufhin durchgeführten Laevokardiographie zeigt sich eine Akinesie in allen apikalen linksventrikulären Segmenten („apical ballooning“) mit stark eingeschränkter Linksventrikelfunktion (EF < 30 %) (Abb. 3).



Abbildung 1: EKG-Veränderung in der Akutphase des Tako-Tsubo-Syndroms mit ST-Hebungen in den Ableitungen I, III, aVF, V3–V5.

Im „speckle tracking“ bestätigt sich die visuelle Beurteilung einer reduzierten Linksventrikelfunktion mit regionaler apikaler Dysfunktion und zeigt einen reduzierten maximalen longitudinalen Strain in allen Segmenten des linken Ventrikels, ausgenommen im Bereich der basal inferoseptalen und basal anterolateralen Segmente. Weiters zeigt sich eine starke Reduktion des globalen longitudinalen Strains (–7,0 %).

In einer durchgeführten Kontrollechokardiographie 12 Wochen nach Initialevent zeigt sich eine komplette Erholung der linksventrikulären Dysfunktion mit normaler Linksventrikelfunktion und Erholung der regionalen Wandbewegungsstörungen.

Eingelangt und angenommen am 13. Februar 2019; Pre-Publishing Online: 4. April 2019

Aus der ¹3. Medizinischen Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital, und der ²Medizinischen Fakultät und Fakultät Psychotherapiewissenschaft der Sigmund-Freud-Privatuniversität, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Valerie Weihs, 3. Medizinische Abteilung, Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Wilhelminenspital Wien, Montleartstraße 37a, A-1160 Wien; E-Mail: valerie.weihs@medunivwien.ac.at

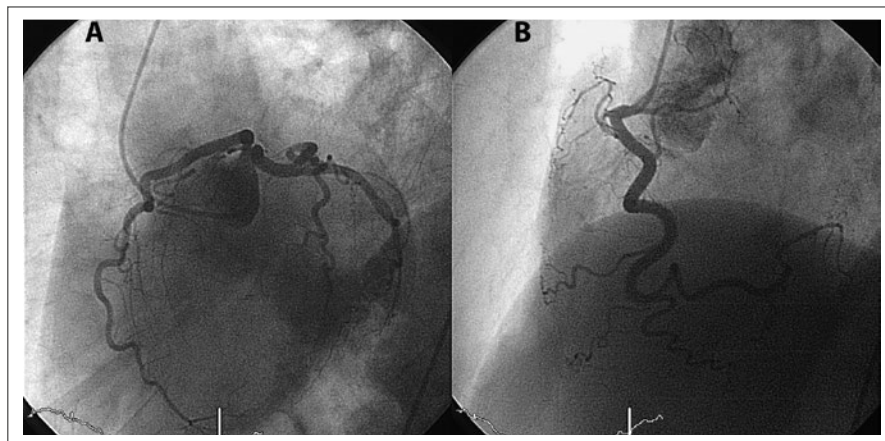


Abbildung 2: Akutkoronarangiographie in der Akutphase des Tako-Tsubo-Syndroms ohne Hinweis auf ein obstruktives Geschehen.



Abbildung 3: Laevokardiogramm endsystolisch mit typischem „apical ballooning“ des linken Ventrikels.

■ Charakteristik

Das Tako-Tsubo-Syndrom (TTS), auch „Apical ballooning“-Syndrom oder stressinduzierte Kardiomyopathie genannt, betrifft zumeist postmenopausale Frauen. Ähnlich den Symptomen eines akuten Koronarsyndroms sind die Charakteristika dieses Syndroms akut einsetzende Thoraxschmerzen und/oder Atemnot, Hebungen im Bereich der ST/T-Strecken im Elektrokardiogramm (EKG), sowie ein Anstieg der ischämiespezifischen Biomarker (kardiales Troponin I oder T, CK und CK-MB). Charakteristischerweise zeigen sich keine signifikanten obstruktiven Läsionen der epikardialen Koronararterien. Diagnostisch beweisend sind jedoch typische, regionale Wandbewegungsstörungen des linken Ventrikels, welche außerhalb eines Versorgungsgebietes einer Koronararterie liegen [1, 2].

Anhand dieser typischen regionalen Dysfunktion des linken Ventrikels lassen sich 4 verschiedene Typen des TTS differenzieren. Typischerweise bilden sich diese regionalen Wandbewegungsstörungen innerhalb weniger Tage bis Wochen vollständig zurück [1, 2]. Neue Erkenntnisse zeigen jedoch, dass in bis zu 15 % der Patienten mit TTS eine koronare Herzkrankheit nachzuweisen ist [3]. In bis zu 50 % der betroffenen Patienten lässt sich ein dem Einsetzen der Symptomatik vorangegangenes Stressereignis (emotionaler oder physischer Natur) nachweisen [1, 2, 4–14].

Grundsätzlich kann das TTS als mehrheitlich gutartig verlaufendes Krankheitsbild betrachtet werden, jedoch können Patienten in der Akutphase schwerwiegende, zumeist kardiovaskuläre Komplikationen wie Herzrhythmusstörungen, kardiale Dekompensation oder auch einen kardiogenen Schock erleiden. In bis zu 11 % der beschriebenen Fälle kann das TTS rezipierend auftreten [11]. Patienten mit TTS weisen im Vergleich zu Patienten mit STEMI eine signifikant höhere Langzeit-Mortalität (FU-Periode $3,8 \pm 2,5$ Jahre) auf (24,7 % vs. 15,1 %), wobei es keine Differenzen im Bereich der 28-Tages-Mortalität oder der 1-Jahres-Mortalität zwischen den beiden Gruppen gibt [15]. Männliches Geschlecht, ein hoher Wert bei Aufnahme im Bereich der Killip-Klassifikation oder ein begleitender Diabetes mellitus stellen unabhängige Prädiktoren für das Langzeit-Überleben von TTS-Patienten dar [15].

■ Mögliche Pathomechanismen

Die dem TTS zugrunde liegenden Pathomechanismen sind bis heute nicht geklärt, aber einige Hypothesen werden in der Literatur diskutiert.

Mechanische Theorien

Koronare mikrovaskuläre Ischämie

Auch wenn sich im Koronarangiogramm keine Stenosen oder Obstruktionen nachweisen lassen, wiesen einige Studien eine verminderte Mikrozirkulation oder eine Störung der mikrovaskulären Integrität der Koronargefäße nach [16–18]. Martin et al. beschreiben, dass bei Patienten mit TTS eine abnorme Vasoreaktivität und sympathische Reaktion auf mentalen Stress besteht. Dies führt zu einer beeinträchtigten endothelabhängigen Gefäßwunderweiterung, zu einer exzessiven Vasokonstriktion und einer überdurchschnittlichen Katecholaminausschüttung [19].

Verna et al. zeigen in einer rezenten Arbeit an 47 Patienten mit TTS eine abnorme koronare Vasokonstriktion bei 85 % der Patienten im Bereich der LAD sowie bei 83 % der Patienten im Bereich der LAD-Abgangsäste nach intravasaler Gabe von Acetylcholin. Bei 80 % der Patienten lässt sich auch eine abnorme mikrovaskuläre Funktion nachweisen. Interessanterweise zeigt sich bei 70 % der Patienten eine kombinierte epikardiale und mikrovaskuläre Dysfunktion in den von den regionalen Wandbewegungsstörungen betroffenen Segmenten. IVUS-Untersuchungen ergeben keine Hinweise auf Plaqueruptur, Dissektion oder thromboembolische Ereignisse, jedoch Hinweise auf okkulte Plaqueformationen in 67 % und auf ein „myocardial bridging“ in 48 %. Die Autoren schließen daraus, dass bei TTS-Patienten eine globale Dysfunktion der koronaren Vasomotorfunktion vorliegen könnte, welche zu einer abnormen vasokonstriktiven Reaktion bei Aktivierung des sympathischen Systems führt [20].

Vorübergehende epikardiale Multigefäßspasmen

Eine reversible regionale linksventrikuläre Dysfunktion könnte durch epikardiale Spasmen und ein daraus entstehendes „stunned myocardium“ ausgelöst werden [21]. In einer Studie von Wittstein et al. konnte bei bis zu 70 % der Patienten mit TTS ein epikardialer Spasmus ausgelöst werden [22], in anderen Studien ließen sich diese nicht provozieren [7, 23].

Katecholamintoxizität

Einige Ergebnisse weisen daraufhin, dass das TTS entweder direkt durch die Katecholamin-induzierte myokardiale Toxizität oder indirekt durch Katecholamin-induzierte Mikros spasmen ausgelöst wird. Bei Patienten mit TTS finden sich häufig, jedoch nicht immer, deutlich erhöhte Plasmalevel der Katecholamine [22]. Die histologischen Untersuchungen des Myokards von Patienten mit TTS weisen ähnliche Ergebnisse auf wie jene histologischen Ergebnisse von direkter Katecholamin-Toxizität bei Phäochromozytom-Patienten [24–26]. Es finden sich hier Kontraktionsbänder ohne Nekrose der Myozyten [22] – diese Veränderungen finden sich typischerweise auch bei Phäochromozytom-Patienten als Ausdruck des direkten Katecholamin-induzierten Schadens.

Metabolische Störungen

Einige Studien zeigen einen abnormen Glukose- und Fettsäuren-Metabolismus bei Patienten mit TTS. Hier zeigt sich eine signifikante und überproportionale Abschwächung des Glukose-Metabolismus in den betroffenen Segmenten [5]. Eine Studie konnte zeigen, dass sich der Fettsäure-Metabolismus in den betroffenen Segmenten als schwerer beeinträchtigt zeigte als die myokardiale Perfusion [16].

Psychosomatische Theorien

Trotz des Auftretens der Symptome nach einem vorangegangenen emotionalen Stressereignis gibt es bisher nur wenige Studien, die sich mit einer dem TTS möglicherweise zugrunde liegenden psychosomatischen Grunderkrankung beschäftigen.

Lacey et al. zeigten 2014 im Gegensatz zu vorherigen Studien [27, 28], dass es keinen Zusammenhang mit dem Auftreten des TTS und einer vorbekannten psychiatrischen Grunderkrankung zu geben scheint. Diese Studie zeigt jedoch auch anhand von semistrukturierten klinischen Interviews, dass bei Patienten, welche ein TTS erlitten, höhere Neurotizismuswerte nachzuweisen waren [29]. Patienten mit hohen Neurotizismuswerten reagieren häufig stärker auf emotional oder physisch belastende Ereignisse als emotional stabile Persönlichkeiten.

Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie von Smeijers et al. 2015, dass Patienten mit TTS höhere Katecholaminwerte aufwiesen, wenn sie einem mentalen Stressfaktor oder physischem Training ausgesetzt waren, jedoch im Gegensatz dazu eine abgestumpfte Erregungsbereitschaft gegenüber mentalem Stress. Weiters fanden sie keinen Hinweis auf eine Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass es keine emotionelle Hyperreaktivität auf emotionalen Stress bei TTS-Patienten gibt, sondern eine Katecholamin-Hyperreaktivität [30].

Eine rezente Studie konnte bei Patienten mit TTS ein spezifisches dysfunktionales Profil im Bereich der emotionalen Kompetenz feststellen [31]. Hier zeigten Patienten mit TTS niedrigere Werte im Bereich der emotionalen Intelligenz – vor allem im Bereich der Möglichkeit, Gefühle zu regulieren, wahrzunehmen und auszudrücken. Die Patienten zeigten zudem höhere Werte im Bereich metakognitiver (dysfunktionaler) Überzeugungen sowie Defizite im Bereich der Emotionsverarbeitung [31].

■ Das Tako-Tsubo-Syndrom in Österreich

Anhand einer retrospektiv durchgeführten Registerstudie [12] mit 11 teilnehmenden interventionellen Zentren konnten an 172 Patienten mit TTS 4 anatomische Typen definiert werden: einerseits der am häufigsten vorkommende apikale Typ (Abb. 4), andererseits das TTS in der mittventrikulären Region des linken Ventrikels (Abb. 5), sowie ein Typ mit ausgedehnten Wandbewegungsstörungen sowohl in der apikalen wie auch der mittventrikulären Region und ein sehr selten auftretender Typ eines basalen TTS.

Die EKG-Veränderungen in der Akutphase des TTS entsprachen zu etwa gleichen Teilen denen eines akuten ST-Hebungsinfarktes (STEMI) oder denen eines akuten Nicht-ST-Hebungsinfarktes (NSTEMI). Auslösende Stressereignisse konnten retrospektiv bei über der Hälfte der Patienten definiert werden, es zeigten sich hier zu etwa gleichen Teilen emotionale Stressereignisse sowie physische Stressfaktoren. Im Gegensatz zur internationalen Literatur fand sich bei einigen unserer Patienten interessanterweise eine verzögerte Erholung der linksventrikulären Funktion („delayed recovery“), sowie bei 25 % der Patienten kardiovaskuläre Komplikationen [12].

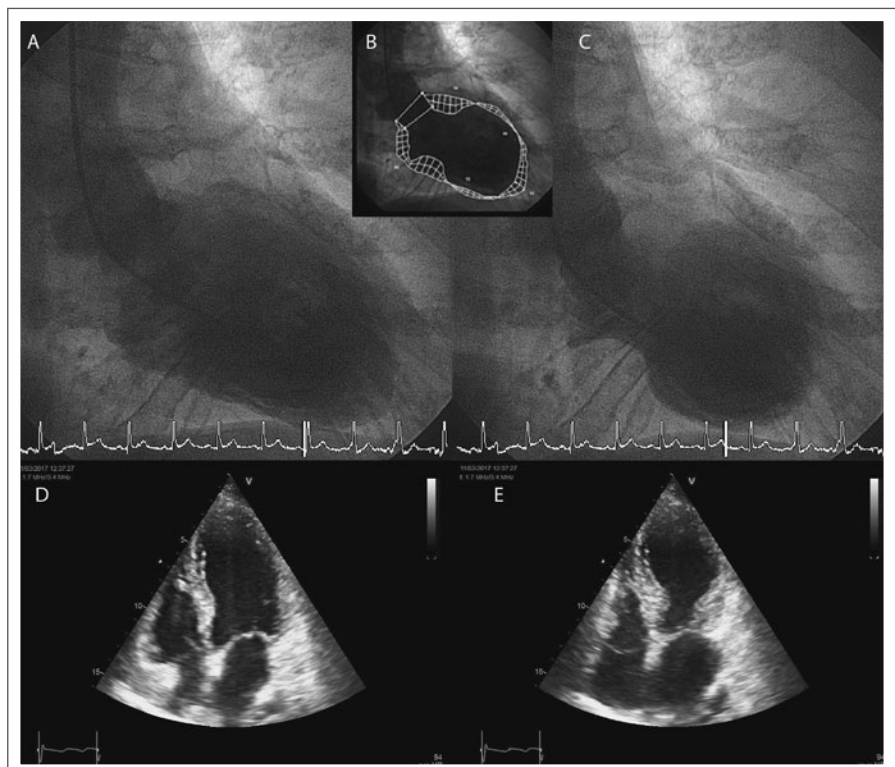


Abbildung 4: (A): Laevokardiogramm enddiastolisch; (B): Kontur; (C): Laevokardiogramm endsystolisch; (D): Echokardiogramm enddiastolisch; (E): Echokardiogramm endsystolisch

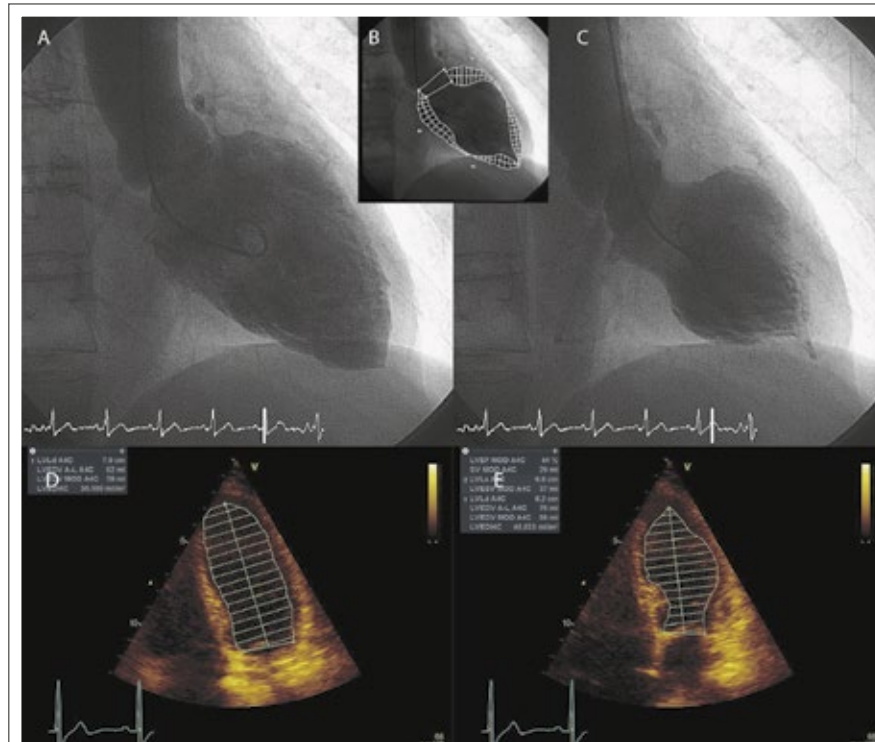


Abbildung 5: (A): Laevokardiogramm enddiastolisch; (B): Konturumzeichnung; (C): Laevokardiogramm endsystolisch; (D): Echokardiogramm enddiastolisch mit Konturumzeichnung; (E): Echokardiogramm endsystolisch mit Konturumzeichnung.

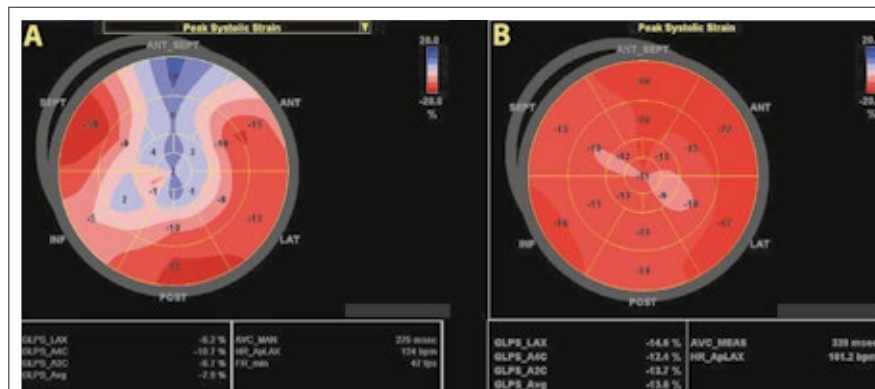


Abbildung 6: „Delayed Recovery“ bei einem Patienten mit apikalem Tako-Tsubo-Syndrom.

Prospektive Registerstudie an Patienten mit Tako-Tsubo-Syndrom in Österreich

Patienten mit TTS werden österreichweit seit 2013 in bisher 5 kardiologischen Zentren mit Akutkoronarangiographie- und Interventionsmöglichkeit nach der Diagnosestellung anhand der international anerkannten Mayo-Clinic-Kriterien [32] erfasst.

Hauptziele der prospektiven Registerstudie sind die Erfassung des auslösenden Stressereignisses sowie des psychosozialen

Status der Patienten anhand von evaluierten psychosomatischen Fragebögen und qualitativ geführten klinischen Interviews innerhalb eines Jahres. Ergebnisse sind Anfang 2020 zu erwarten.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Weihs V, Szucs D, Fellner B, et al. Stress-induced cardiomyopathy (Tako-Tsubo syndrome) in Austria. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2: 137–46.
2. Weihs V, Szucs D, Fellner B, et al. Electrocardiogram changes and wall motion abnormalities in the acute phase of Tako-Tsubo syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016; 5: 481–8.
3. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 929–38.
4. Song BG, Chun WJ, Park YH, et al. The clinical characteristics, laboratory parameters, electrocardiographic, and echocardiographic findings of reverse or inverted takotsubo cardiomyopathy: comparison with mid or apical variant. *Clin Cardiol* 2011; 34: 693–9.
5. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (takotsubo cardiomyopathy): frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007; 132: 809–16.
6. Akashi Y. Reversible ventricular dysfunction takotsubo (ampulla-shaped) cardiomyopathy. *Intern Med* 2005; 44: 175–6.
7. Akashi YJ, Nakazawa K, Sakakibara M, et al. The clinical features of takotsubo cardiomyopathy. *QJM* 2003; 96: 563–73.
8. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 11–8.
9. Park SM, Prasad A, Rihal C, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in patients with apical ballooning syndrome compared with patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction: a functional paradox. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 514–21.
10. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858–65.

11. Elesber AA, Prasad A, Lennon RJ, et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 448–52.
12. Hurst RT, Askew JW, Reuss CS, et al. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 579–83.
13. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 333–41.
14. Sharkey SW, Lesser JR, Zenovich AG, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111: 472–9.
15. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 650–6.
16. Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 743–8.
17. Ito K, Sugihara H, Kawasaki T, et al. Assessment of ampulla (Takotsubo)

- cardiomyopathy with coronary angiography, two-dimensional echocardiography and 99mTc-tetrofosmin myocardial single photon emission computed tomography. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 351–5.
18. Afonso L, Bachour K, Awad K, et al. Takotsubo cardiomyopathy: pathogenetic insights and myocardial perfusion kinetics using myocardial contrast echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9: 849–54.
19. Martin EA, Prasad A, Rihal CS, et al. Endothelial function and vascular response to mental stress are impaired in patients with apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1840–6.
20. Verna E, Provasoli S, Ghiringhelli S, et al. Abnormal coronary vasoreactivity in transient left ventricular apical ballooning (tako-tsubo) syndrome. *Int J Cardiol* 2018; 250: 4–10.
21. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008; 118: 2754–62.
22. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539–48.

23. Akashi YJ, Musha H, Kida K, et al. Reversible ventricular dysfunction takotsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1171–6.
24. Frustaci A, Loperfido F, Gentiloni N, et al. Catecholamine-induced cardiomyopathy in multiple endocrine neoplasia. A histologic, ultrastructural, and biochemical study. *Chest* 1991; 99: 382–5.
25. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, et al. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of „tako-tsubo“ cardiomyopathy. *Circ J* 2002; 66: 712–3.
26. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 308: H1476–98.
27. Summers MR, Lennon RJ, Prasad A. Pre-morbid psychiatric and cardiovascular diseases in apical ballooning syndrome (tako-tsubo/stress-induced cardiomyopathy): potential pre-disposing factors? *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 700–1.
28. Delmas C, Lairez O, Mulin E, et al. Anxiodepressive disorders and chronic psychological stress are associated with

- Tako-Tsubo cardiomyopathy – New Physiopathological Hypothesis. *Circ J* 2013; 77: 175–80.
29. Lacey C, Mulder R, Bridgman P, et al. Broken heart syndrome – is it a psychosomatic disorder? *J Psychosom Res* 2014; 77: 158–60.
30. Smeijers L, Szabo BM, van Dammen L, et al. Emotional, neurohormonal, and hemodynamic responses to mental stress in Tako-Tsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2015; 115: 1580–6.
31. Compare A, Brugnera A, Spada MM, et al. The Role of Emotional Competence in Takotsubo Cardiomyopathy. *Psychosom Med* 2018; 80: 377–84.
32. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807–16.



Xarelto®. Maßgeschneiderter Schutz für Ihre kardiovaskulären Patienten*



Schlaganfall-Prophylaxe
bei nv VHF²



Tiefe Venen-
Thrombose³



Lungenembolie³



ACS mit erhöhten
kardialen
Biomarkern^{4**}



Koronare
Herzkrankheit^{1**}



Symptomatische
periphere arterielle
Verschlusskrankheit^{1**}



Xarelto®
rivaroxaban

* nv VHF: Prophylaxe v. Schlaganfällen und system. Embolien bei erwachsenen Patienten m. nicht valvulärem Vorhofflimmern ACS: Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten n. einem akuten Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern zusätzlich zu ASS+/- Clopidogrel oder Ticlopidin KHK/pAVK: Zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse in Kombination mit Acetylsalicylsäure ** Indikationen derzeit nicht rückerstattungsfähig

1. Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten m. koronarer Herzkrankung (KHK) od. symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankung (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse, zusätzl. eingenommen zu Acetylsalicylsäure (ASS) 2. Prophylaxe v. Schlaganfällen und system. Embolien bei erwachsenen Patienten m. nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem od. mehreren Risikofaktoren wie kongestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 J., Diab.mell., vorherigem Schlaganfall od.transitorischer ischämischer Attacke i. d. Anamnese 3. Behandlung v. Tiefen Venen-Thrombosen (TVT) und Sekundär-Prophylaxe v. TVT und LE bei erwachsenen Patienten. Behandlung v. Lungenembolien (LE) und Sekundär-Prophylaxe v. TVT und LE bei erwachsenen Patienten. Nicht empfohlen bei Patienten m. einer LE, die hämodynamisch instabil sind od. eine Thrombolysed. od. pulmonale Embolektomie benötigen 4. ACS: Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten n. einem akuten Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern zusätzlich zu ASS+/- Clopidogrel oder Ticlopidin

Kurzfassung: Das Management der stabilen koronaren Herzerkrankung (KHK) ist eine häufige Fragestellung im Alltag eines Kardiologen. Wesentliches Symptom ist die stabile Angina pectoris. Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer KHK sollten ein Ruhe-EKG, ein kleines Labor und eine Echokardiographie durchgeführt werden. Aus der Symptomatik, dem Alter und dem Geschlecht lässt sich die individuelle Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK berechnen. Bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit sollte eine nicht-invasive Koronardiagnostik mittels Stress-Bildgebung oder Koronar-CT durchgeführt werden.

Ist die Diagnose gesichert, hat eine Risikostratifizierung zu erfolgen. Auf dieser basiert die Wahl der optimalen Therapieform. Alle Patienten sollten eine optimale medikamentöse Therapie (OMT) mit Acetylsalicylsäure, Statin

und einer antianginösen Therapie erhalten. Hochrisikopatienten und Patienten, die unter einer OMT symptomatisch bleiben, sollte eine Koronarangiographie angeboten werden.

Schlüsselwörter: Koronare Herzerkrankung, nicht-invasive Koronardiagnostik, Risikostratifizierung, optimale medikamentöse Therapie, Koronarangiographie

Abstract: Current management of CHD. The diagnosis and therapy of stable coronary heart disease (CHD) is a common question in the everyday life of a cardiologist. The main symptom is stable angina pectoris. If there is a clinical suspicion of CHD, a resting ECG, a small laboratory and echocardiography should be per-

formed. From symptomatology, age and sex the individual probability for the existence of a CHD can be calculated. At moderate pretest probability a non-invasive testing for CHD should be performed by stress imaging or coronary CT.

Once the diagnosis has been confirmed, risk stratification must be carried out. The choice of the optimal therapy is based upon the patients risk category. All patients should receive optimal medical therapy (OMT) with acetylsalicylic acid, a statin and an antianginal therapy. High-risk patients and patients who remain symptomatic under OMT should be offered coronary angiography. **J Kardiol 2019; 26 (7–8): 198–202.**

Key words: coronary artery disease, non invasive testing, risk stratification, optimal medical therapy, coronary angiography

Lehrziel:

Die stabile koronare Herzerkrankung (KHK) zählt aufgrund ihrer Häufigkeit, sowohl betreffend Inzidenz und Prävalenz als auch Morbidität und Mortalität, zu einer der großen Herausforderungen in der Medizin [1]. Dies gilt sowohl für den Arzt in der Betreuung des individuellen Patienten als auch für das nationale und internationale Gesundheitssystem der „ersten“ Welt. Entsprechend große Beachtung findet das Management dieser Patienten in den Guidelines der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), der amerikanischen Fachgesellschaften (AHA und ACC) sowie des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ziel dieses DFP-Artikels ist es, den Stand dieser Leitlinien zusammenzufassen und im Licht der aktuellen Studienlage zu diskutieren.

■ Definition der KHK

Die stabile koronare Herzerkrankung (KHK) wird definiert als reproduzierbar wiederkehrende Episoden eines myokardialen Sauerstoffangebots-/bedarfs-Mismatch [2]. Der Übergang von der stabilen zur instabilen KHK ist ein Kontinuum, welches aufgrund der Dynamik der Symptome, des EKGs und Troponinveränderungen interpretiert werden muss. So können Episoden einer stabilen KHK zu einem Freisetzen minimaler Troponinmengen führen oder ein Patient mit einer initial instabilen Präsentation durch medikamentöse oder interventionelle Maßnahmen zu einem „stabilen“ Patienten werden. Ursächlich für eine stabile KHK ist meist eine fixierte obstruktive, epikardiale Atherosklerose (> 50 % Lumeneinengung). Differential-

diagnostisch sollten jedoch auch eine mikrovaskuläre oder eine vasospastische Angina in Betracht gezogen werden [2].

■ Diagnose der KHK

Grundsätzlich sollte bei jedem Patienten bei einem Arztbesuch ein „KHK-Screening“ durchgeführt werden. Dies erfolgt primär durch die Anamneseerhebung. Asymptomatische Patienten < 40 Jahren ohne wesentliche Komorbiditäten haben ein 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis von < 1 %. Ihnen werden primärpräventive Maßnahmen empfohlen, jedoch kein weiteres apparatives Screening nach einer KHK.

Das anamnestische Verdachtsmoment mit der höchsten diagnostischen und prognostischen Wertigkeit für eine stabile KHK ergibt sich aus der klassischen stabilen Angina-pectoris-Symptomatik [3, 4]. Kriterien für eine typische Angina pectoris sind (a) retrosternales Unwohlsein von charakteristischer Qualität (Druck, Brennen, Enge, Unwohlsein) und Dauer (10–15 Minuten), welches (b) durch physische oder psychische Belastung ausgelöst wird und (c) in Ruhe oder auf Nitratgabe vergeht [5]. Von einer atypischen Angina spricht man, wenn nur 2 Kriterien vorliegen, von nicht-anginösem Thoraxschmerz, wenn nur eines oder keines der Kriterien vorliegt. Individuelle Besonderheiten, wie zum Beispiel Atemnot als Anginaäquivalent bei Diabetikern, oder typische atem-, bewegungs-, lage- oder drucksensible Schmerzen – die klar für andere Differentialdiagnosen sprechen – sollten berücksichtigt werden.

Für das weitere diagnostische Vorgehen ist die Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK notwendig. Diese kann aus Tabellen anhand des Alters, des Geschlechts und der Symptomatik bestimmt werden (Tab. 1). Rezente Daten lassen jedoch eine deutliche Überschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit durch die empfohlenen Tabellen vermuten [7–9]. Übereinstimmung besteht zwischen den

Eingelangt am 20. Mai 2019, angenommen nach Revision am 4. Juni 2019
Aus der Medizinischen Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Assoz. Prof. PD Dr. Gert Klug, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Kardiologie und Angiologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: gert.klug@tirol-kliniken.at

internationalen Fachgesellschaften [10–12] darin, dass Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit optimale Kandidaten für eine nicht-invasive Untersuchung zur Diagnosestellung einer KHK sind.

Hier geben die aktuellen ESC-Guidelines nach wie vor der funktionellen Bildgebung (Stress-Echo, MRT oder SPECT) den Vorzug vor rein anatomischen Verfahren, wie der Koronar-Computertomographie (Koronar-CT), oder dem Belastungs-EKG (Abb. 1) [10, 13]. In den NICE-Guidelines nimmt

die Koronar-CT einen höheren Stellenwert ein, und da dies durch Daten der PROMISE [8] und SCOT-HEART-Studie [7] untermauert wird, wird über eine Angleichung der ESC-Guidelines an die NICE-Guidelines gerade heftig diskutiert [14].

Ist die Diagnose einer obstruktiven KHK mit großer Sicherheit (> 85 %) gestellt, gilt es, eine sinnvolle Risikoabschätzung zu betreiben und die optimale prognose- und symptomrelevante Therapie für den Patienten auszuwählen.

Tabelle 1: Tabelle zur Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, basierend auf Alter, Geschlecht und klinischer Präsentation. Von der ESC empfohlene Berechnung aufgrund der Daten von Genders TS, et al [6]. Adaptiert nach [2].

Alter	Typische Angina		Atypische Angina		Nicht-anginös	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
30–39 J	59	28	29	10	18	5
40–49 J	69	37	38	14	25	8
50–59 J	77	47	49	20	34	12
60–69 J	84	58	59	28	44	17
70–79 J	89	68	69	37	54	24
> 80 J	93	76	78	47	65	32

Risikostratifizierung und invasives Management

Obwohl sich im Vergleich zum asymptomatischen Patienten die Ereigniswahrscheinlichkeit von Patienten mit einer diagnostizierten KHK auf ca. 2 % pro Jahr um das 10-Fache erhöht, haben Patienten mit einer stabilen KHK heute eine sehr gute Prognose, die bei optimaler Therapie vor allem durch nicht-kardiale Komorbiditäten beeinflusst wird [15]. Die Wichtigkeit der Risikostratifizierung wird unserer Einschätzung nach durch die Ergebnisse der COURAGE-Studie und folgender prognoseneutraler Studien untermauert. Oberflächlich betrachtet zeigte sich in diesen Studien die prognostische Gleichwertigkeit einer optimalen medikamentösen Therapie (OMT) und eines invasiven Managements mittels Koronarangiographie und anschließender mechanischer Revaskularisation (perkutane Koronarintervention, PCI) [16]. Eine sehr gute Datenlage zeigt jedoch, dass mittels nicht-invasiver Verfahren Hochrisikopatienten (Mortalitätsrisiko > 3 % pro Jahr) sehr gut identifiziert werden können [17]. Gerade diese Patienten profitieren von einem raschen Beginn einer OMT plus Zuweisung zur Koronarangiographie. Deshalb empfehlen die Guidelines der ESC nach Diagnose der KHK je nach Risikostratifizierung (< 1 %, 1–3 % und > 3 % Mortalität pro Jahr) ein unterschiedliches Procedere. Die Risikostratifizierung von Patienten mit einer KHK basiert auf den Befunden nicht-invasiver Untersuchungen [18] (Tab. 2). Dies deckt sich mit den Empfehlungen der ESC zur Indikation für eine Revaskularisierung mittels PCI aus prognostischen Gründen [10]. Bei Patienten mit einem jährlichen Mortalitätsrisiko < 3 % kann ein vorerst konservatives Management mit Einleitung einer OMT und einer 3-monatigen Teststrecke erfolgen. Sollte damit eine Symptomkontrolle nicht möglich sein, ist die Indikation für eine Zuweisung zur Koronarangiographie plus PCI gegeben [10]. Daten aus dem Langzeitverlauf der FAME-II-Studie deuten auf einen prognostischen Nutzen der PCI hin [19]. Außerdem konnte – bei einer nicht-präspezifizierten Subanalyse – auch in der aufsehenerregenden ORBITA-Studie eine absolute Risikoreduktion von 20 % für das Auftreten einer erneuten Angina und eine deutliche Verbesserung des Ischämieareals durch die PCI im Vergleich zu einem Sham-Eingriff (= Placeboeingriff) nachgewiesen werden [20].

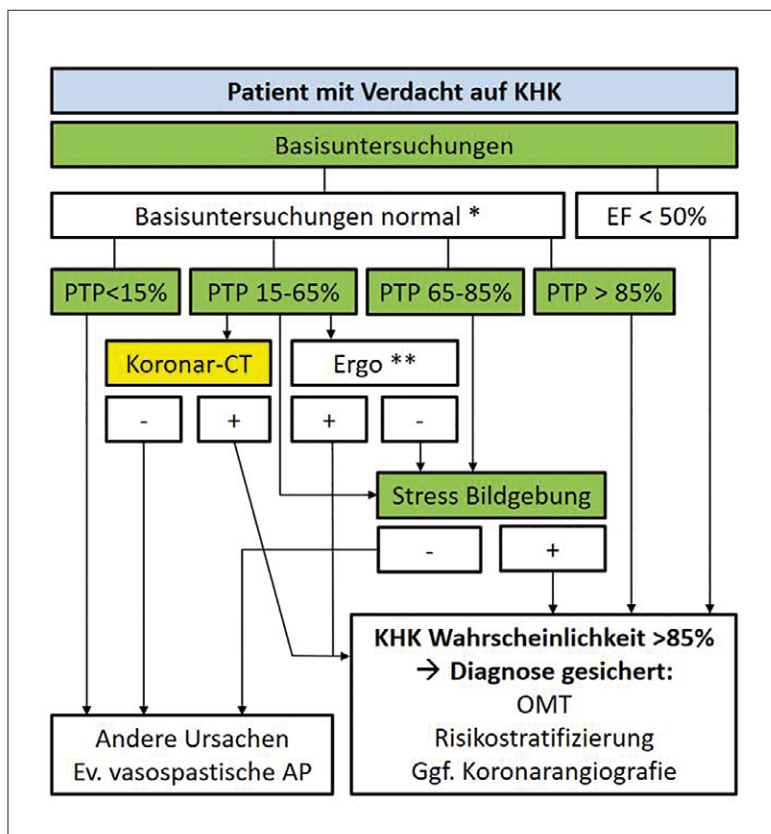


Abbildung 1: Flussdiagramm zur nicht-invasiven Diagnostik bei stabilen symptomatischen Patienten mit Verdacht auf eine KHK. Adaptiert nach [2, 10] stellen grüne Balken eine Klasse-I-Empfehlung dar und gelbe Balken eine Klasse-IIa- oder -IIb-Empfehlung. Nachdruck aus Klug G [13] mit Genehmigung von Universimed Cross Media Content GmbH.

EKG: Elektrokardiogramm. EF: Ejektionsfraktion, PTP: Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK, CT: Computertomographie, AP: Angina pectoris, KHK: Koronare Herzkrankheit, OMT: Optimale medikamentöse Therapie, +: positiver Befund, -: negativer Befund.

*: Keine Alternativdiagnose nach Ruhe-EKG, Echokardiographie und Labor.

**: Bei gut leistungsfähigem Patienten mit normalem Ruhe-EKG.

Tabelle 2: Risikostratifizierung mittels nicht-invasiver Tests und Anamnese. Die Farben markieren den Empfehlungsgrad laut ESC Richtlinien. Die Risikostratifizierung ersetzt nicht die Anwendung des diagnostischen Pfades laut Abbildung 1 und sollte auf diesen aufbauend zur Therapieauswahl angewandt werden. Adaptiert nach [18].

Jährliches Risiko	Echo	Stress-Test	Koronar-CT	Ergometrie	Angina
Hochrisiko ≥ 3 % Mortalität	LVEF < 35 %	Ischämie > 10 %	3x > 70 % oder LMA	ST ↓ ≥ 2 mm	CCS III-IV
Mittelrisiko ≥ 1 % aber < 3 %	LVEF 35–49 %	Ischämie 5–9,9 %	1x 70 % oder 2x > 50 %	ST ↓ ≥ 1 mm	CCS II
Niedrigrisiko < 1 %	LVEF > 50 %	Ischämie < 5 %	alle < 50 %	niederer DUKE-Score	CCS I

■ Optimale medikamentöse Therapie der stabilen KHK (OMT)

Die OMT sollte bei jedem Patienten unabhängig vom Prozedere eingeleitet werden. Daten aus dem Langzeitverlauf der SCOT-HEART-Studie legen die Vermutung nahe, dass ein rasches Einleiten dieser Therapie unmittelbar nach Erhalt des Ergebnisses der nicht-invasiven Testung die Prognose der Patienten signifikant verbessern kann [21]. Die Zusammensetzung der OMT besteht im Wesentlichen aus prognoseverbessernder und symptomatischer Therapie.

Die prognoseverbessernde Therapie besteht aus einem Statin mit einem Ziel-LDL < 100 mg/dl, einer niedrigen Dosis Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin 75–100 mg) sowie – bei bestehender arterieller Hypertonie – einem ACE-Hemmer. Das Ziel-LDL kann bei Patienten mit einem Zustand nach einem akuten Koronarsyndrom oder bei Hochrisikopatienten (Diabetes mellitus) mit < 70 mg/dl angesetzt werden [22]. Um dieses Ziel zu erreichen, kann die Kombination mit Ezetimib

notwendig werden, um klinische Endpunkte zu reduzieren [23]. Die Gabe eines PCSK-9-Inhibitors ist aufgrund der hohen Therapiekosten nur Hochrisikopatienten, welche unter maximaler Statin- und Ezetimibdosis ihr LDL-Ziel nicht erreichen oder bei Statinunverträglichkeit indiziert (Klasse IIb, C) [24]. Die Daten zur Verbesserung der Prognose für ACE-Hemmer bei Patienten mit stabiler Angina pectoris sind unterschiedlich zu bewerten [25, 26], weshalb diese vor allem Patienten mit einer zusätzlich bestehenden arteriellen Hypertonie, einer Herzinsuffizienz, einer chronischen Niereninsuffizienz oder einem Diabetes mellitus empfohlen werden sollten [27].

Die symptomatische Therapie der stabilen KHK besteht klassischerweise aus kurzwirksamen Nitraten, Betablockern und Kalziumantagonisten. Sollte darunter keine ausreichende Symptomkontrolle möglich sein, ist sehr häufig eine anti-anginöse Kombinationstherapie notwendig. Hierbei stehen zur Kombination Ranolazin, Trimetazidin und Ivabradin zur Verfügung. Die unterschiedlichen Wirkmechanismen und

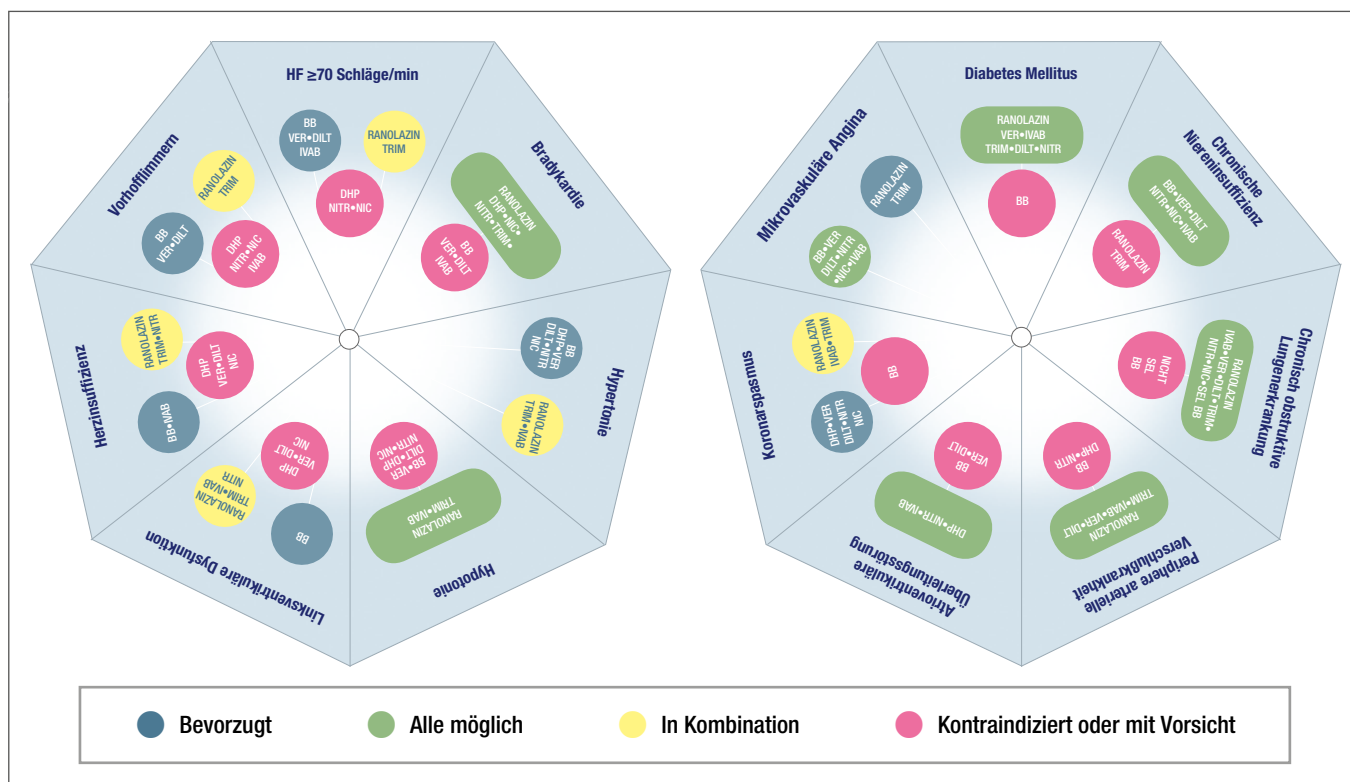


Abbildung 2: „Diamond Approach“ zur Auswahl der optimalen antianginösen Therapie in Bezug auf bestehende Komorbiditäten. Mod. nach [1] (Creative-Commons-Lizenz [CC BY 4.0]).

BB: Betablocker, DHP: Dihydropyridin-Kalziumkanalblocker, DILT: Diltiazem, IVAB: Ivabradin, NIC: Nicorandil, NITR: Nitrate, NICHT SEL BB: nicht-selektive Betablocker, SEL BB: Beta-1-selektive Blocker, TRIM: Trimetazidin, VER: Verapamil.

Nebenwirkungsprofile der einzelnen Substanzen lassen heute eine klare Unterscheidung in Erst- und Zweit-Linien-Therapie nicht mehr zu. Vielmehr empfiehlt sich eine individualisierte Strategie basierend auf den patientenbezogenen Komorbiditäten und Risikofaktoren [1, 28] (Abb. 2).

Betablocker und Kalziumantagonisten zeigen eine anderen Substanzen ähnliche antianginöse Wirksamkeit [29] und scheinen bei der stabilen KHK mit normaler Ventrikelfunktion keinen prognostischen Vorteil zu haben [30]. Diese Substanzen sind vor allem bei einer Herzfrequenz von > 60/min und einem systolischen Blutdruck von > 120 mmHg sinnvoll. Ranolazin bietet sich bei Patienten, die diese Voraussetzungen nicht erfüllen als alternative Erst-Linien-Therapie an. Es vereint gute antianginöse Wirksamkeit mit hämodynamischer Neutralität. Nicorandil, Trimetazidin und Ivabradin sollten in der Regel als Zweit- oder Dritt-Linien-Therapie in Betracht gezogen werden [28].

Literatur:

- Ferrari R, et al. Expert consensus document: A „diamond“ approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15: 120–32.
- Montalescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.
- Patel MR, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *NEJM* 2010; 362: 886–95.
- Valle JP, et al. Effect of the presence and type of angina on cardiovascular events in patients without known coronary artery disease referred for elective coronary angiography. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 232–4.
- Diamond GA, et al. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 574–5.
- Genders TS, et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011; 32: 1316–30.
- The SCOT-HEART Investigators. CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial. *Lancet* 2015; 385: 2383–91.
- Douglas PS, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *NEJM* 2015; 372: 1291–300.
- Reeh J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2019; 40: 1426–35.
- Neumann FJ, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.
- Wolk MJ, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 380–406.
- Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis. Clinical Guideline [CG95]. 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg95?unlid=28903932120171912336> (zuletzt gesehen: 05.06.2019)
- Klug G. Koronare Herzerkrankung. Moderne nicht invasive Diagnostik der KH. *JATROS Kardiologie & Gefäßmedizin* 2016; 2: 26.
- Hecht HS, et al. Should NICE guidelines be universally accepted for the evaluation of stable coronary disease? A debate. *Eur Heart J* 2019; [E-pub ahead of print].
- Bauters C, et al. Prognosis of patients with stable coronary artery disease (from the CORONOR study). *Am J Card* 2014; 113: 1142–5.
- Sedlis SP, et al. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *NEJM* 2015; 373: 1937–46.
- Hachamovitch R, et al. Impact of ischemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011; 32: 1012–24.
- Patel MR, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate use criteria for coronary revascularization in patients with stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *JACC* 2017; 69: 2212–41.
- Xaplanteris P, et al. Five-year outcomes with PCI guided by fractional flow reserve. *NEJM* 2018; 379: 250–9.
- Al-Lamee R, et al. Fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio as predictors of the placebo-controlled response to percutaneous coronary intervention in stable single-vessel coronary artery disease. *Circulation* 2018; 138: 1780–92.
- Newby DE, et al. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *NEJM* 2018; 379: 924–33.
- Piepoli MF, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
- Cannon CP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *NEJM* 2015; 372: 2387–97.
- Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
- Braunwald E, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *NEJM* 2004; 351: 2058–68.
- Yusuf S, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *NEJM* 2000; 342: 145–53.
- Henderson RA, et al. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012; 98: 500–7.
- Manolis AJ, et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol* 2016; 220: 445–53.
- Flores JEB, et al. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Datab Sys Rev* 2017; 2: CD011747.
- Sorbert E, et al. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J* 2019; 40: 1399–1407.

■ Zusammenfassung

Die Diagnose der stabilen KHK beruht wesentlich auf einer exakten Anamnese sowie der richtigen Auswahl nicht-invasiver Verfahren. Nach Diagnosestellung sollte eine Risikostratifizierung erfolgen und umgehend eine optimale medikamentöse Therapie begonnen werden. Nach Beginn der prognoseverbessernden Therapie mit Statinen und Acetylsalicylsäure sollte die Symptombefreiung das Ziel sein. Dazu sollte eine individualisierte antianginöse Therapie erarbeitet werden. Hochrisikopatienten sollten zeitnah invasiv abgeklärt werden, während bei Niedrigrisikopatienten eine konservative Teststrecke empfohlen wird und erst bei fortbestehenden Symptomen eine Koronarangiographie indiziert ist.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

3. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital Wien

Lecture Board:

Univ.-Prof. Dr. Christian Hengstenberg, Wien

Univ.-Prof. Dr. Andreas Zirlik, Graz

DFP online Literaturstudium

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



Ein Service der ÖÄK und der Österreichischen Akademie der Ärzte

Über uns Kontakt

Suche OK

meindfp.at

akademie der ärzte

Aktuelles E-Learning DFP-Konto

SERVICE: SUPPORT(AT)MEINDFP.AT

E-Learning > Fortbildungen > Detail

E-Learning

- > Fortbildungen
- > Statistik

DFP-Konto

- > Übersicht
- > Kontodetails
- > Punkte buchen
- > Diplome

Aktuelles Management der stabilen KHK

AUTOR
G. Klug,
B. Metzler

1) Zur symptomatischen Definition der typischen stabilen Angina pectoris zählt

- a) Abnehmen der Beschwerden in Ruhe oder auf Nitratgabe
- b) Abnehmen der Beschwerden mit Gewichtsabnahme
- c) retrosternales Unwohlsein von charakteristischer Qualität UND Dauer
- d) Zunehmen der Beschwerden bei psychischem ODER physischem Stress
- e) Erstmaliges Auftreten der Beschwerden in Ruhe.

2) Eine 60 Jahre alte weibliche Patientin klagt über seit 6 Monaten bestehendes thorakales Unwohlsein bei psychischer Belastung, welches nach Beruhigung nach etwa 10 Minuten wieder vergeht. Sie weist keine relevanten Komorbiditäten auf. Wie schätzen Sie Ihre Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK ein und welche weitere Abklärung würden Sie ihr empfehlen?

- a) Eine KHK ist sehr unwahrscheinlich (< 1 %), ich empfehle, Aufregung zu vermeiden.
- b) Eine KHK ist sehr unwahrscheinlich (< 1 %), ich empfehle zur Sicherheit eine Koronarangiographie.
- c) Es besteht eine mittlere Wahrscheinlichkeit für eine KHK (ca. 50 %) und ich empfehle keine weitere Abklärung.
- d) Es besteht eine mittlere Wahrscheinlichkeit für eine KHK (ca. 50 %) und ich empfehle einen nicht-invasiven Test.
- e) Die Diagnose einer KHK ist mit 85%iger Sicherheit gestellt und muss daher nicht weiter bestätigt werden.

3) Ein 70 Jahre alter männlicher Patient klagt über seit 6 Monaten bestehende Angina pectoris. In einer Myokardszintigraphie ergibt sich ein reversibles Ischämieareal von 5 %. Er weist keine relevanten Komorbiditäten auf und nimmt keine Prämedikation ein. Welches weitere Vorgehen empfehlen Sie?

- a) Beginn von Aspirin, Statin und einer antianginösen Therapie, dann Kontrolle in 3 Monaten.
- b) Beginn von Aspirin und Statin. Koronarangiographie innerhalb der nächsten 2–3 Wochen.
- c) Beginn von Aspirin, Statin und weiterführende Abklärung mittels Koronar-CT.
- d) Beginn einer einfachen antianginösen Therapie und Wiedervorstellung bei Bedarf.
- e) Keine weitere Abklärung.

Dr. Max Mustermann

Arztnummer: t68880-30

[Stammdaten ändern](#)

[Übersicht](#)

[Abmelden](#)

Schnelleinstieg

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

Den Test zur Erlangung von 1 DFP-Punkt finden Sie unter <https://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Paradox Embolism through Patent Foramen ovale with Acute Peripheral Arterial Occlusion and Severe Pulmonary Embolism

J. Gesenberg^{1,2}, J.-E. Gülker^{1,2}, F. Westhof³, C. Blockhaus^{1,2}, A. Buße^{1,2}

¹Heartcentre Niederrhein, Department of Cardiology, Helios Clinic, Krefeld; ²Institute for Heart and Circulation Research, University Cologne; ³Heartcentre Niederrhein, Department of Cardiac Surgery, Helios Clinic, Krefeld, Germany

■ Introduction

Pulmonary embolism (PE) is a common disease, especially after orthopedic or trauma surgery. It is associated with a considerable mortality rate. Early diagnostic and the use of therapeutically anticoagulation are essential. In cases of compromised circulation due to fulminant PE, thrombolytic medication or surgical and interventional thrombectomy are possible treatments that can reduce mortality and improve patients' outcome. Transthoracic echocardiography (TTE) is the diagnostic method of choice to discriminate right ventricular function as indicator for which treatment is needed [1–5].

In cases of cryptogenic embolism, further peripheral or cerebral diagnostics in form of transesophageal echocardiography (TEE) should be performed [6].

With this report we want to present a case of fulminant PE combined with a paradox embolism of the brachial artery sourced in a thrombotic embolus with echocardiographic verification of reaching through a patent foramen ovale (PFO) from the left atrium into the right ventricle.

■ Case Report

A 63-year old female patient introduced herself to our emergency room (ER) due to sensory miss sensation in her left arm. The recent medical history included a medial femoral neck fracture (Pouwels II) 2 weeks ago after a bicycle accident, that successfully underwent surgery in our trauma surgery department. During the stay in our ER the patient was in a stable cardiac and respiratory state at all time.

Clinically the left arm imposed with reduced skin color with poorly palpable pulses in the lower extremity. Capillary refilling was greatly prolonged. The white blood cell count was 8.1/nl, CRP was 47.4 mg/l, LDH was 398 U/l and CK was 66 U/l. All other laboratory data, including serum amylase and lipase, urine analysis, hepatic and renal function tests, and coagulation profile were within reference values while D-dimer was 9.01 mg/l-FEU with a reference < 0.5.

A Doppler sonography showed a thromboembolic subtotal occlusion of the left arteria brachialis, so the patient was introduced to our vascular surgery department for thrombectomy immediately. The needed procedure was performed successfully on the same day. Postoperative the patient continuously showed to be tachycard and with oxygen dependable dyspnea (NYHA IV). For further diagnostics we performed a computed

tomography (CT) of the patients' thorax to eliminate PE as the dyspnea cause.

The radiological diagnostics revealed a bipulmonal fulminant PE in the central arteries with yet no CT-morphological evidence of right ventricular stress. In a following CT phlebography we found a deep vein thrombus in the *Vena femoralis profunda* as likely source of the PE.

After diagnosing the severe embolism, we performed a TTE for detailed evaluation of right ventricular function that showed right ventricular enlargement combined with a low degree of dysfunction as well as a dilatated *Vena cava inferior*. Within the right ventricle we could see a mobile echogenic structure that seemed to be coming from the right atrium. Seeking for the structures origin the transthoracic ultrasound showed the thrombotic structure to be passing the atrial septum through a PFO, reaching into the left atrium and being in touch with the mitral valve (Fig. 1). In the TEE we could confirm the initial prognosis of a thrombotic structure that reached from the right ventricle into the left atrium (Fig. 2, 3).

Since the patient was still in a circulation compromising condition and dependable to oxygen supply, we performed an intra-



Figure 1. Trans-thoracic echocardiography 4-chamber view: free floating structure mainly seen in the right atrium reaching past the tricuspid valve into the right ventricle. Also, the structure seems to be passing the atrial sept into the left atrium.



Figure 2. Transesophageal echocardiography LA+RA: echogenic structure starting in the left atrium and reaching throughout the whole right atrium.

thoracic thrombectomy recovering the intracardial thrombus as well as the bipulmonal central artery embolisms under extracorporeal circulation.

After complication-free surgery the patients' recovery was timely and intubation was removed shortly after having the patient transferred to our intensive care unit. After a short surveillance time a cardiopulmonary stable patient was transferred to the departments general ward and discharged a few days later with therapeutically anticoagulation.

Discussion

PFO is a rare cardiac situation but is related to increased rates of cryptogenic strokes and peripheral embolism. Homma et al. reported that it occurs in more than 25% of the adult population [7, 8].

We assess the initial cause of introduction in our ER as a paradox embolism due to the huge intracardial thrombotic structure probably initially a deep vein thrombus, whose remains we were able to detect in phlebographic tomography, due to reduced mobility after trauma surgery that embolized paradox and got stuck in the PFO. Unfortunately, searching for reasons for a spontaneous total arterial embolization was planned for post-surgery of brachial thrombectomy. We assume that under surgery a right ventricular part of the intracardial thrombus embolized into the pulmonary arteries.

PE is a high-risk disease, missing the diagnose or its severity still causes a high mortality rate. Marshall et al. demonstrated that PE is estimated to cause 200 000 to 300 000 deaths in the United States annually [9]. Clinical indicator to discriminate between light and severe embolisms is the right ventricular function. Massive right ventricular congestion can often already be seen in radiological diagnostic procedures such as CT methods and



Figure 3. Transesophageal echocardiography: the thrombotic structure reaches far into the right ventricle.

thoracic x-ray, but echocardiography proved to be more sensitive in detecting sub-massive right ventricular dysfunction and is useful for further treatment decisions. Echocardiographic signs of severe PE often include right ventricular dilatation, abnormal septal movement and dilatated Vena cava with reduced breath dependent caliber variation [4, 5, 10–12].

In our case the patient showed severe bipulmonal embolism in the CT but radiological not a massive right ventricular congestion. With further echocardiographic diagnostic we could confirm a compromised circulation due to the fulminant increase in afterload. With diagnosing the thrombus *in situ*, we were not just able to clarify the further treatment path with choosing surgical thrombectomy to reduce the risk of another paradox embolism or even a stroke under medical thrombolysis [13], but also to find the source of the pulmonal artery occlusion as well as of the brachial arteries embolism.

Since patients with PFO exhibit a higher risk of paradoxical embolism, transesophageal diagnostics is an important tool in evaluating the reasons of arterial embolism of unknown source [14].

The report shows the importance of echocardiographic diagnostics after radiological confirmation of PE to measure the impact on right ventricular circulation, to choose necessary treatment options especially decide whether a thrombolytic therapy or a surgery option is the treatment of choice.

References:

- Goldhaber SZ. Echocardiography in the diagnosis and management of pulmonary embolism: A Limerick. *Chest* 2000; 118: 1518–9.
- Goldhaber SZ. Echocardiography in the management of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2002; 136: 691–700.
- Harris KM, Muir JC, Haney MF, Plehn JF. the role of echocardiography in the management of patients with massive pulmonary embolism. *Echocardiography* 1997; 14: 277–82.
- Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism:

right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134: 479–87.

5. Rodrigues AC, Cordovil A, Monaco C, Guimaraes L, Cury A, et al. Right ventricular assessment by Tissue-Doppler Echocardiography in acute pulmonary embolism. *Arq Bras Cardiol* 2013; 100: 524–30.

6. Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Di Tullio MR, et al. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale: Analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 125–31.

7. Versaci F, Vizzari G, Sergi D, Ando G, Trivisonno A, Romeo F. How often is patent foramen ovale an innocent bystander? *Clin Case Rep* 2017; 5: 1992–4.

8. Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; 112: 1063–72.

9. Marshall PS, Mathews KS, Siegel MD. Diagnosis and management of life-threatening pulmonary embolism. *J Intensive Care Med* 2011; 26: 275–94.

10. Gromadzinski L, Targonski R, Pruszczyk P. Assessment of right and left ventricular diastolic functions with Tissue Doppler Echocardiography in congestive heart failure patients with coexisting acute pulmonary embolism. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 371–6.

11. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469–73.

12. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ. Prognostic significance of right ventricular hypokinesia and perfusion lung scan defects in pulmonary embolism. *Am Heart J* 1994; 127: 1371–5.

13. Seo WW, Kim SE, Park MS, Lee JH, Park DG, et al. Systematic review of treatment for trapped thrombus in patent foramen ovale. *Korean Circ J* 2017; 47: 776–85.

14. Kulpeksa J, Jobson B, Byrd R Jr., Roy TM. Paradoxical Embolism and a Patent Foramen Ovale. *Tenn Med* 1998; 91: 143–5.

Correspondence to

Jan Gesenberg, MD

Heartcentre Niederrhein, Department of Cardiology Helios Clinic

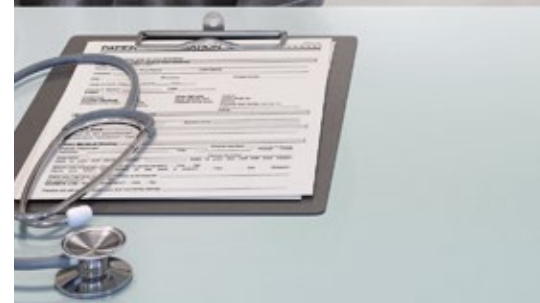
D-47805 Krefeld, Lutherplatz 40, Germany

e-mail: Jan.gesenberg@helios-gesundheit.de

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Inserat

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

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede 15 mg-Filmtablette enthält 15 mg Edoxaban (als Tosilat). Jede 30 mg-Filmtablette enthält 30 mg Edoxaban (als Tosilat). Jede 60 mg-Filmtablette enthält 60 mg Edoxaban (als Tosilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettkern: Mannitol (E 421), Vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b). **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs; **15 mg- und 30 mg-Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid x H₂O (E 172); **15 mg- und 30 mg-Filmtabletten:** Eisen(III)-oxid (E 172). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antithrombotische Mittel, ATC-Code: B01AF03. Anwendungsgebiete: Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ≥ 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in der Anamnese. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zu hämodynamisch instabilen LE-Patienten). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante akute Blutung; Lebererkrankungen, die mit Koagulopathie und klinisch relevantem Blutungsrisiko einhergehen. Läsionen oder klinische Situationen, wenn diese als signifikantes Risiko für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies können unter anderem akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn- oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich durchgeführte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien sein. Nicht eingestellte schwere Hypertonie. Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen, z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Dabigatranetexilat, Rivaroxaban, Apixaban etc.), außer in der speziellen Situation der Umstellung der oralen Antikoagulationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Die Informationen zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen sowie Nebenwirkungen, Gewöhnungseffekte und Überdosierung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstraße 48, 81379 München, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** Mai 2019. Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung. Österreich: Daiichi Sankyo Austria GmbH; Tel: +43-(0) 1 485 86 42 0



DEVELOPED WITH THE ELDERLY IN MIND

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



Meine Wahl für ältere nvVHF-Patienten



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

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

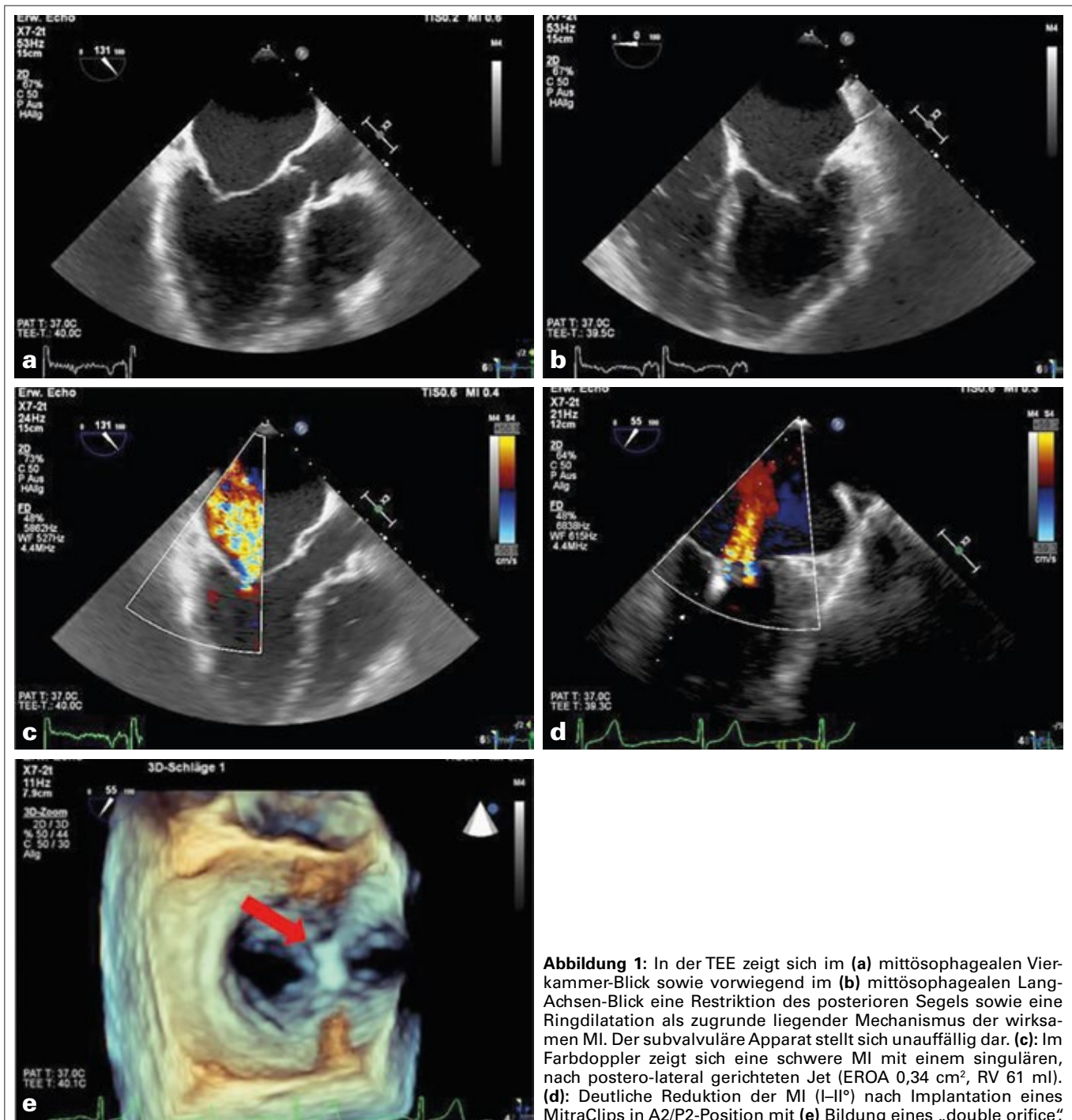
Bildgebung bei Mitralinsuffizienz: Es ist nicht immer so wie es scheint

L. Pölzl, F. Nägele, A. Adukauskaitė, S. Müller, F. Hintringer, N. Bonaros, G. Pölzl, D. Höfer, L. Müller

Aus der Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

Eine 75-jährige weibliche Patientin wird im September 2017 wegen wirksamer Mitralinsuffizienz und rezidivierender kardialer Dekompensationen zugewiesen. Die Patientin präsentiert sich im NYHA-Stadium IIb mit deutlicher Kongestion. Die transthorakale Echokardiographie bestätigte eine hochgradige Mitralinsuffizienz (IV°) bei weitgehend erhaltener systolischer

LV-Funktion und deutlicher Dilatation beider Vorhöfe, zusätzlich zeigen sich gering-mäßige Insuffizienzen an Aorten- und Trikuspidalklappe. Die invasive Untersuchung ergibt eine nicht wirksame Stenose der LAD sowie eine schwere, sekundäre pulmonale Hypertonie (PAP 78/22/44 mmHg, PCWm 25 mmHg, V-Welle 39 mmHg); Cardiac Index 2,0 l/min/m².



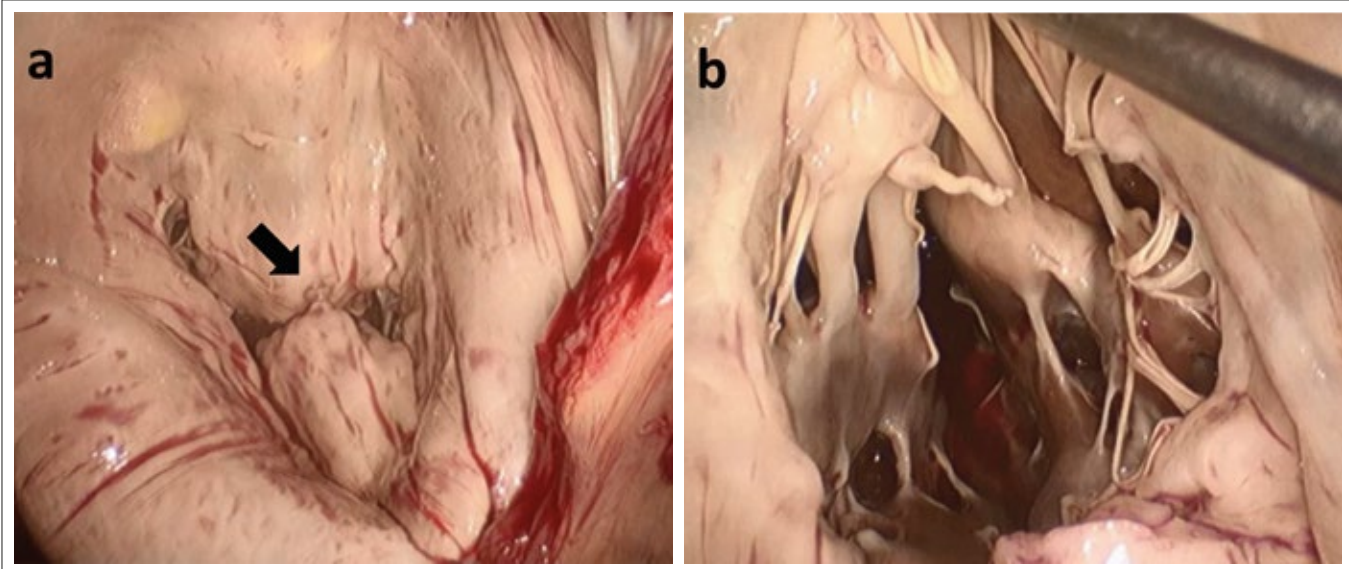


Abbildung 2: (a): Bei der vollendoskopischen Minithorakotomie lässt sich der MitraClip (Pfeil) in A2/P2-Segment-Position gut darstellen. (b): Intraoperativ zeigt sich eine zuvor via Bildgebung nicht ersichtliche, post-rheumatische veränderte Klappe mit ubiquitär verdickten und verkürzten Sehnenfäden (Aufnahme nach Resektion der Clip-tragenden Segelanteile an AML und PML).

In der transösophagealen Echokardiographie (TEE) finden sich keine relevanten Veränderungen an den Mitralklappen-segeln, ebenso stellt sich der subvalvuläre Apparat weitgehend unauffällig dar (Abb. 1). Als zugrunde liegender Mechanismus der wirksamen Mitralklappeninsuffizienz (EROA 0,34 cm², RV 61 ml) werden eine mäßige Restriktion des posterioren Segels sowie eine Ringdilatation mit einem singulären, nach postero-lateral gerichteten Regurgitationsjet identifiziert (Carpentier Typ IIIb) (Abb. 1)

Aufgrund der Gebrechlichkeit der Patientin, einer chronischen Niereninsuffizienz bei Z. n. akutem-auf-chronischem Nierenversagen wenige Monate zuvor, sowie einer therapiebedürftigen essentiellen Thrombozythämie wird im Heart Team die Indikation für einen Edge-to-edge-Repair mittels MitraClip gestellt.

Die MitraClip-Implantation erfolgt im Oktober 2017. Der erste Clip kann komplikationslos in A2/P2-Position implantiert werden. Damit ergibt sich eine Reduktion der wirksamen MI (IV°) auf gering-mittelgradig (II°). Mit einem zweiten Clip unmittelbar lateral des ersten Clips kann die MI zwar auf ein Minimum reduziert werden, der mittlere Gradient über der Klappe steigt jedoch von 4 mmHg auf 9 mmHg. Nachdem der inakzeptable Gradient selbst durch mehrere Neupositionierungsversuche nicht behoben werden kann, wird der 2. Clip zur Gänze entfernt.

Anlässlich der 3-Monatskontrolle berichtete die Patientin über eine deutliche Verbesserung der Leistungsfähigkeit (NYHA III auf II). Gleichlaufend dazu findet sich eine Reduktion des NT-proBNP von 6881 auf 3172 ng/l. Echokardiographisch zeigt sich eine nur geringgradige MI; der geschätzte, systolische PAP beträgt ca. 65 mmHg.

Bei der Einjahreskontrolle beklagt die Patientin eine erneute Abnahme der Leistungsfähigkeit mit Dyspnoe schon bei geringer Belastung seit drei Monaten (NYHA III). In der TEE findet sich ein wirksames Rezidiv der MI, weiterhin ohne auffällige

strukturelle Veränderungen an Klappe und subvalvulärem Apparat und unveränderter Position des Clips. Zudem wird erneut eine schwere pulmonale Hypertonie mit konsekutiver, wirksamer Trikuspidalinsuffizienz beobachtet. Der mittlere Gradient über der Mitralklappe beträgt 6 mmHg, die errechnete Mitralklappenöffnungsfläche 1,9 cm². Als zugrunde liegender Mechanismus für das Rezidiv wird eine progrediente Ringdilatation angenommen.

Aufgrund der Erfahrung bei der vorausgegangenen Clip-Implantation wird im Heart Team nun eine chirurgische Intervention mit Explantation des MitraClips und Rekonstruktion von Mitralklappen- und Trikuspidalklappe festgelegt.

Bei dem mittels Minithorakotomie vollendoskopisch durchgeführten Eingriff lässt sich der MitraClip in A2/P2-Segment gut darstellen (Abb. 2a) und kann zur Gänze entfernt werden, wobei lediglich ein minimaler Defekt an beiden Segeln verbleibt. Überraschend, weil in der vorausgehenden Bildgebung nicht ersichtlich, findet sich eine massive Sklerosierung und Verdickung des subvalvulären Apparats: Die Sehnenfäden sind mehr oder weniger ubiquitär verdickt und verkürzt, auch die gut einsehbaren freien Schließungsänder beider Klappen-segels sind teilweise eingerollt, sodass sich insgesamt das Bild einer post-rheumatisch veränderten Klappe mit einem auffällig verdickten subvalvulären Apparat und daraus resultierender Restriktion der Schlussbewegung des anterioren und des posterioren Segels (Carpentier Typ IIIa) ergibt (Abb. 2). In der histologischen Aufarbeitung von Gewebeproben aus dem subvalvulären Apparat konnte der Verdacht auf eine kardiale Amyloidose nicht bestätigt werden, allerdings fand sich eine beträchtliche Myokardfibrose passend zu einem abgelaufenen Entzündungsprozess.

Aufgrund der Gesamtsituation entschließt man sich zum biologischen Klappenersatz (33 mm Abbott Epic Bioprothese). Der dilatierte Trikuspidalklappenring wird mit einem 32-mm-Edwards Physio-Tricuspid-Ring rekonstruiert. Die zu jeder Zeit stabile Patientin kann problemlos von der Herz-Lun-

gen-Maschine entwöhnt werden. Noch am OP-Tag wird die Patientin extubiert und am 8. postoperativen Tag ins Heimatkrankenhaus transferiert.

Fazit

Dieser Fall zeigt, dass trotz eingehender Evaluierung von Mitralklappe und subvalvulärem Apparat in der TEE eine sichere morphologische Beurteilung der Klappe und des zugrundeliegenden Mechanismus der Mitralsuffizienz nicht immer zweifelsfrei möglich ist. Die Möglichkeit von zusätzlichen, krankheitsrelevanten degenerativen Klappenveränderungen

(Carpentier Typ IIIa) darf daher trotz vordergründig funktioneller Pathologie (Carpentier-Typ IIIb) nicht außer Acht gelassen werden. Inwieweit die Klappenpathologie schließlich das interventionelle oder chirurgische Vorgehen beeinflusst, muss im Einzelfall im Heart Team entschieden werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. Leo Pölzl

Universitätsklinik für Herzchirurgie

Medizinische Universität Innsbruck

A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

E-Mail: leo.poelzl@i-med.ac.at

Fachkurzinformation zur Titellappe

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

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

Fachkurzinformation zum Inset auf der 4. Umschlagseite

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

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

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Ein Fertigpen zur einmaligen Anwendung enthält 75 mg/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung. Alirocumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) gewonnen wird. • **Liste der sonstigen Bestandteile:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:– in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: – in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe die Fachinformation. **Gegenanzeige:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile **Inhaber der Zulassung:** sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, F – 75008 Paris, Frankreich **Örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers:** sanofi-aventis GmbH, 1220 Wien, Österreich **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe/ATC-Code:** Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, ATC-Code: C10AX14 **Stand der Information:** März 2019.

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

Überraschender Befund nach einer betriebsärztlichen Untersuchung



B. Battyányi

Aus der Kardiologie-Ambulanz des Regionalkrankenhauses Vásárosnamény, Ungarn

Vorgeschichte

Eine 33-jährige Patientin (165 cm, 60 kg Körpergewicht, BMI: 22) wurde in unser Echolabor transferiert. Zehn Tagen zuvor hatte sie eine internistische Routineuntersuchung. Bei der Auskultation fiel dem Arzt ein ungewöhnliches Herzgeräusch auf.

Familien-anamnestisch erwähnte die junge Patientin eine ischämische Herzkrankheit sowie eine chirurgische Revaskularisation nach stattgehabtem Myokardinfarkt bei der Mutter; über sie selbst hatte sie nichts Nennenswertes zu berichten. Es bestand weder eine angeborene noch eine erworbene Herzkrankheit.

2012 hatte sie eine unkomplizierte Schwangerschaft (per *vias naturales*) und ein gesundes Kind geboren.

Untersuchungen

Thoraxröntgen unauffällig, die Sonographie des Abdomens detektierte eine Zyste in der rechten Niere.

Aus den beigegeführten Laborergebnissen sind mäßig erhöhte CRP- (17,1 mg/L) und BSG-Werte (34 mm/h) sowie eine leichte Leukozytose (12 G/l), deutlich erhöhte Serum-Amylase (453 U/l [Norm: <100 U/l]) hervorzuheben. Das D-Dimer war mit 0,52 mg FEU/l etwas über der oberen Normgrenze (von 0,5 mg FEU/l).

Blutdruck: 100/80 mmHg, Puls: 94 / min. Körpertemperatur 36,7 °C, SO₂: 99 % gemessen am Zeigefinger. Lunge, Abdomen, Extremitäten unauffällig, links und rechts parasternal ein grobes 2–3/6 Holosystolikum sowie Protodias-tolikum und ein mesosystolischer Klick über der Herzbasis bei rhythmischen Herzaktionen.

12-Kanal-EKG: NSR, Indifferenztyp, AV-Überleitung 130 msec, QRS 80 msec., keine signifikante Repolarisationsstörung. P-Welle in II, aVF und V1 etwas „gespitzt“ (Abb. 1).

Die transthorakale Echokardiographie zeigte die Ursache des merkwürdigen Auskultationsbefundes: eine runde, mit einem „Stiel“ an der rechten Seite des

Vorhofseptums hängende Raumforderung von homogener Echostruktur und etlichen zarten, kurzen Ausläufern an deren Oberfläche. Das Objekt zeigte eine periodische Pendelbewegung vom Vorhof bis hin in die Kammer, ein mechanisches Hindernis des Blutstroms verursachend sowohl rechts (als inkomplettes Ventil) als auch links (via Deformationsstriktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (Abb. 2–7).

Unsere Messergebnisse zeigten eine normale linksventrikuläre Wanddicke (9 mm), eine gute links- und rechtsventrikuläre Funktion (Auswurffraktion 60 %, MAPSE 15 mm, normales Relaxationsmuster, TAPSE 27 mm) der mechanischen Deformation des LVOT, eine entsprechende Akzeleration des Blutflusses (LVOT: 1,6 m/sec, Aortal 1,3 m/sec) und eine leichtgradige Trikuspidalregurgitation. Regionale Wandbewegungsstörungen waren nicht vorhanden.

Das 24-Stunden-Langzeit-EKG zeigte sporadische supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen, aber keine maligne Arrhythmie.

Nach diesen Untersuchungen wurde die Patientin in das regionale Kardiologie-Herzchirurgie-Zentrum verlegt, wo sie 4 Tage danach (entsprechend der Vorbeugung potenzieller hämodynamischer Komplikationen) erfolgreich und komplikationslos operiert wurde.

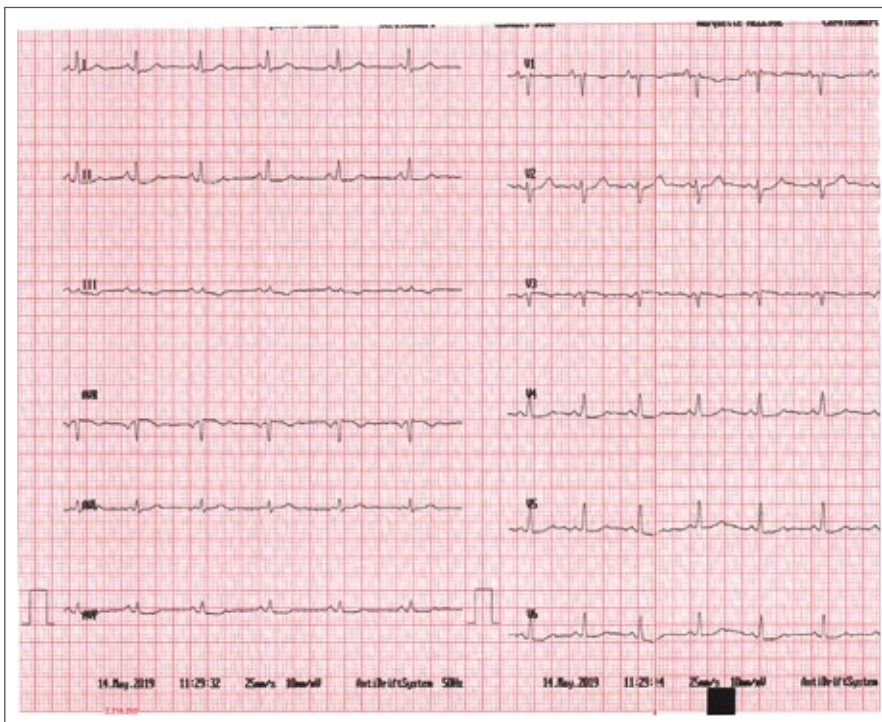


Abbildung 1: 12-Kanal-Ruhe-EKG (V3 aus technischen Gründen etwas verzerrt)



Abbildung 2: Modifizierte parasternale kurze Achse – Anlotung zeigt die in die rechte Herzkammer prolabierende Raumforderung.

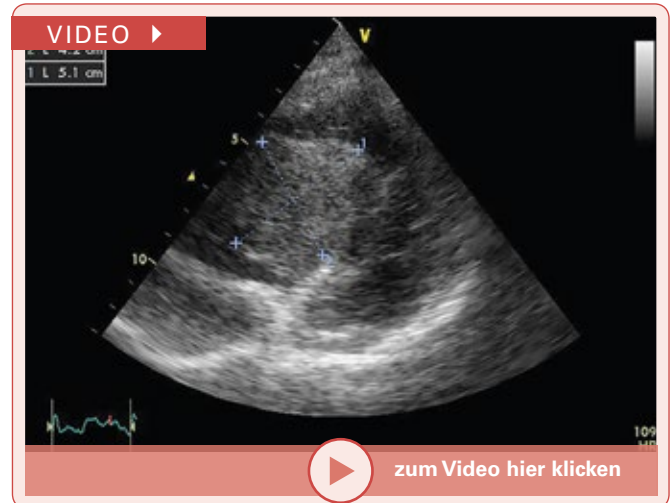


Abbildung 3: Parasternale kurze Achse, basisnahe Schnittposition

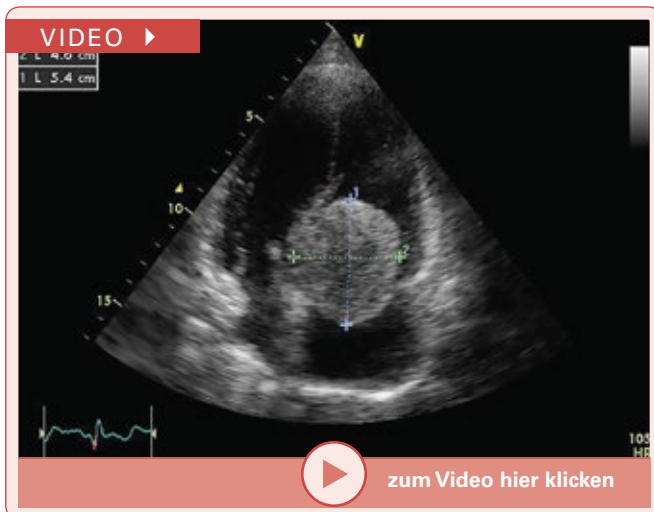


Abbildung 4: Apikaler Vierkammer-Blick mit dem fast kugelförmigen, homogen strukturierten Tumor, aufgenommen direkt vor der elektrischen Systole.

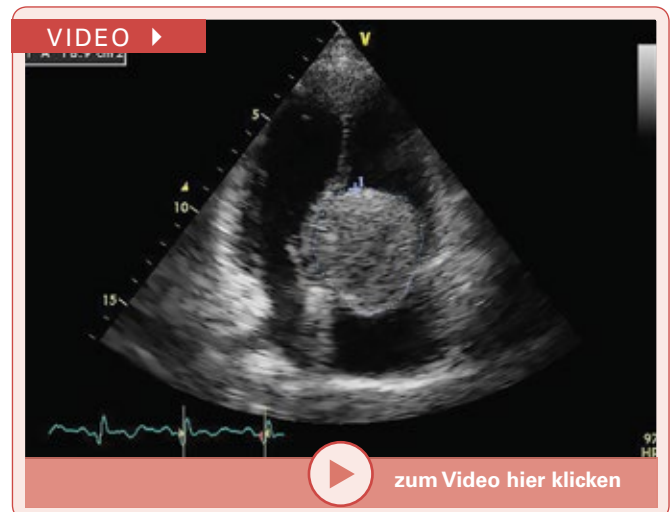


Abbildung 5: Schallkopfposition wie in Abb. 4. Auffallend ist die Kompression des linksventrikulären Ausflusstraktes.

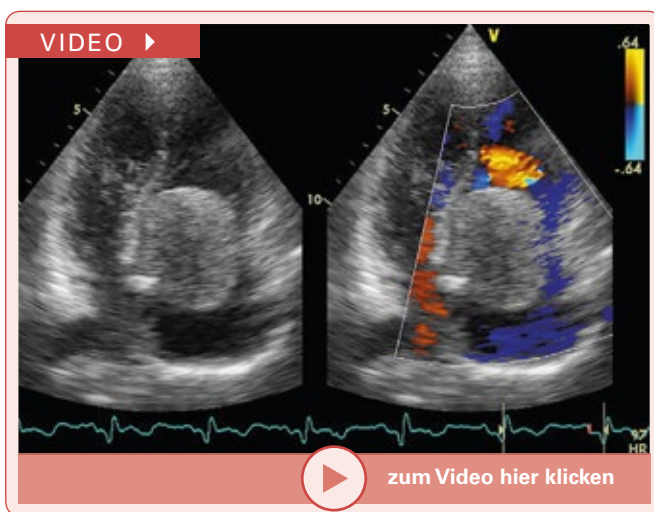


Abbildung 6: Partielle Abdichtung des Trikuspidalringes

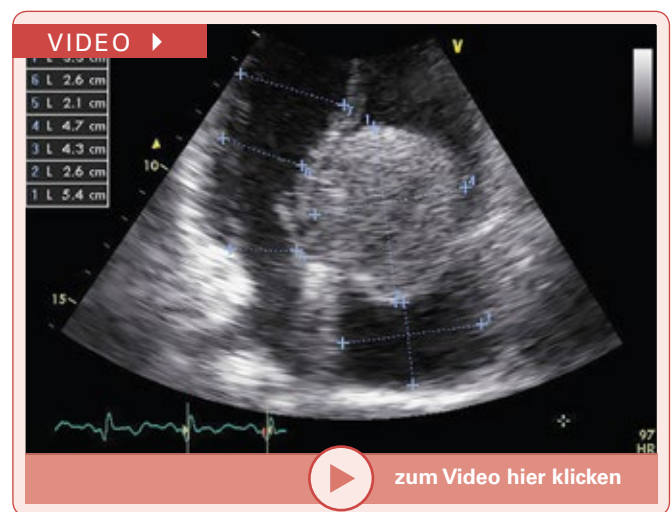


Abbildung 7: Die Dimensionen der Raumforderung und ihre Wirkung auf die umgebenden Strukturen.

Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A14461 oder mittels Eingabe von A14461 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

■ Zusammenfassung

Die Häufigkeit von Herztumorkrankheiten liegt bei etwa 0,02 %. Mehr als 70 % sind gutartig (überwiegend Myxome), in der malignen Gruppe dominieren Angio- und Rhabdomyosarkome (etwa 20–28 %). Herzmetastasen sind wesentlich häufiger als primäre kardiale Neubildungen.

Vorhofmyxome sind vor allem bei Erwachsenen aufzufinden, nicht selten als Zufallsbefund. Das Spektrum ihrer Symptome ist weit gestreut, von ganz unauffälligen Formen über Belastungsdyspnoe, Arrhythmien, unerklärlichen Fieberzuständen (bei infektiösen Formen), bis zu potenziell lebensgefährlichen kardiologischen (Infarkt, plötzlicher Herztod), pulmologischen und/oder neurologischen Funktionsstörungen (Embolisation) je nach Lokalisation, Größe oder Mobilität.

Das Vorhofmyxom ist wegen ausgeprägter Embolie-Gefahr eine dringende Indikation für eine chirurgische Behandlung.

Die Mehrheit der Geschwülste ist solitär: meistens im linken (75 %) oder wesentlich seltener (14–17 %) im rechten Vorhof, wie in unserem Fallbericht. Der Rest befindet sich in einer der beiden Kammern. Sporadische Kasuistiken berichten über Myxome von Herzklappen.

Zu erwähnen sind die beiden Raritäten: **a)** die extrem seltenen familiären Formen, z. B. bei Carney-Syndrom (Multiplex-Herzmyxom, Lentiginosis cutis, komplexe endokrine Funktionsstörungen), eine autosom dominante Mutation eines sog. Tumorsuppressor-Gens (cAMP dependent Proteinkinase – auf Chromosom 17 oder Genveränderungen auf Chromosom 2), sowie **b)** fetale Myxome.

Die Diagnostik beruht auf der echokardiographischen Untersuchung, selten kann die CT oder kardiale Magnetresonanztomographie hilfreich sein, insbesondere bei Verdacht auf kleinere Myxome. Um möglichen Komplikationen vorzubeugen, ist eine operative Entfernung die Therapie der Wahl.

Und da Berichte über Rezidivfälle auch nach 15–20 Jahren (!) in der einschlägigen Fachliteratur reichlich vorhanden sind, ist eine engmaschige Nachbetreuung der chirurgisch erfolgreich behandelten Patienten nötig.

Laut Fachliteratur embolisieren die rechtsseitigen Myxome in etwa 10 % der Fälle in den Pulmonalarterien-Bereichen, die linksseitige Formen dagegen bis zu 65 % systemisch mit zum Teil letalen Auswirkungen.

Laborstudien berichten bei vorhandenen Herzmyxomen über hämolytische Anämie sowie erhöhte BSG und CRP, die aber leider keine spezifischen Befunde sind.

Unser Fall war ein Zufallsbefund, die junge Patientin hatte keine Herz-Kreislauf-Symptome, auch beim regelmäßigen Langlauf-Training war sie fast beschwerdefrei.

Nach radikaler Entfernung des Tumors ist die Langzeitprognose exzellent, die Rezidivrate beträgt 1–3 %. Je nach Lokalisation der Raumforderung kommt es manchmal (peri- und/oder postoperativ) zu supraventrikulären Arrhythmien oder AV-Überleitungsstörungen.

Korrespondenzadresse:
OA Dr. med. Bertalan Battyányi
Leiter der Kardiologie-Ambulanz
Regionalkrankenhaus Vásárosnamény
H-4800 Vásárosnamény, Ady E. út 5
Ungarn
E-Mail: brdb@freemail.hu

Kardiologie im Zentrum

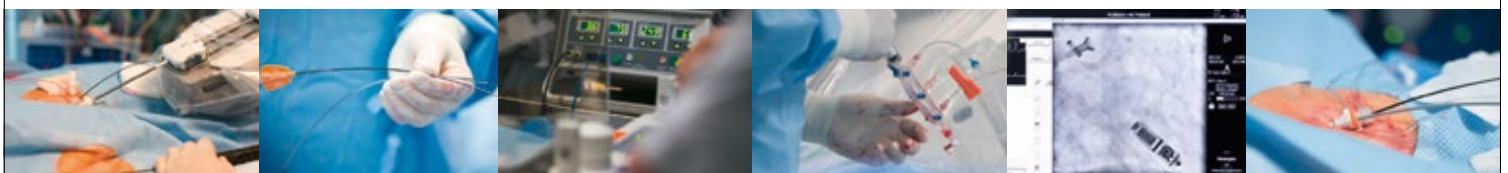
Fortbildung der Klinik für Kardiologie
und Internistische Intensivmedizin

FR 11.10.2019–
SA 12.10.2019

Fortbildungsveranstaltung
im Design Center Linz
Europaplatz 1, 4020 Linz

Um Anmeldung wird gebeten:
www.kardiologieimzentrum.at

 Kepler
Universitäts
Klinikum



Mit Device-Therapien multidisziplinär gegen Herzinsuffizienz

S. Fisch

„Herzinsuffizienz ist in ganz Europa ein massives und zunehmendes Problem mit schlechter Prognose“, leitete **PD Dr. Markus Stühlinger**, Universitätsklinik für Innere Medizin III an der Medizinischen Universität Innsbruck, ein Satellitensymposium im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft in Salzburg ein*. „Die Mortalität liegt innerhalb von 5 Jahren bei 50 %“, stellte der Kardiologe die dramatische Situation dar. „Patienten mit Herzinsuffizienz benötigen multidisziplinäre Therapie und Pflege“, so Stühlinger weiter.

■ Mit BAT die Imbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus ausgleichen

Dr. Thomas Sturmberger, Oberarzt an der Abteilung für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin am Ordensklinikum der Elisabethinen in Linz, stellte im Anschluss an das Eingangstatement mit der Barorezeptor-Aktivitätstherapie (BAT) die erste neuromodulierende Device-Therapie mit klinischer Verbesserung bei Herzinsuffizienz dar. „Die Therapie der Herzinsuffizienz ruht auf den 3 Säulen medikamentöse Behandlung, Devicetherapie und Herztransplantation.“

Lediglich 50 % der Patienten erhalten eine neurohumorale Therapie mit Ziel-dosis. Trotz optimaler medikamentöser Therapie verbleiben rund 35 % der Erkrankten in den NYHA-Stadien III und IV. Und bis zu 60 % der Patienten sind – aus unterschiedlicher Ursache – keine oder noch keine Kandidaten für LVAD oder Herztransplantation.

Ein relativ neues Target zur effizienten Therapie der Herzinsuffizienz stellt die Beeinflussung des vegetativen Nervensystems dar. Eine Sympathikus-Überaktivität hat Auswirkungen auf zahlreiche Organsysteme, nicht zuletzt auf das Herz [1]. Bei gleichzeitiger Verringerung der parasympathischen Aktivität kommt es zu einem pathologischen myokardialen Remodeling, zu peripherer Gefäßverengung sowie zu Salz- und Wasserretention [2, 3]. „Eine Messung der Sympathikusaktivität korreliert mit der Klinik der Herzinsuffizienz [4]“, stellte Sturmberger fest.

Dies macht sich die Barorezeptor-Aktivitätstherapie (BAT) zunutze, bei der über eine Sonde, die außen an der Adventitia in die Bifurkation der Karotis genäht wird, durch Stimulation die Aktivität des Sympathikus verringert und jene des Parasympathikus angeregt wird (Abb. 1–2). „Nach Einheilung der Sonde, nach etwa 3 Wochen, wird der Neurostimulator aktiviert und die

Impulsparameter auftitriert“, erläuterte Sturmberger.

■ BAT: Wirksam und sicher

In zwei Studien konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von BAT nachgewiesen werden. In den HOPE-4-HF-Trial [5] wurden 146 Patienten eingeschlossen (76 in der Verum- und 70 in der Kontrollgruppe). Die Patienten erhielten entweder eine „Guideline Directed Medical Therapy“ (GDMT) allein oder GDMT plus BAT. In der Verumgruppe verbesserte sich der Sechsminuten-Gehtest signifikant ($59,6 \pm 15$ min vs. $1,5 \pm 13,2$ min; $p = 0,004$). Der Quality-of-Life-Score verbesserte sich in der BAT-Gruppe um 17,4 Punkte (Kontrollgruppe Verschlechterung um 2,1 Punkte). BAT reduzierte zudem das NT-pro-BNP und war mit einer Verkürzung der Aufenthaltstage im Krankenhaus assoziiert.

Ein ähnliches Bild zeigte sich in der BEAT-HF-Studie, deren Sechsmonats-ergebnisse im Rahmen der Jahrestagung 2019 der Heart Rhythm Society im Mai 2019 in San Francisco präsentiert wurden. Die Studie untersuchte Sicherheit und Wirksamkeit von BAT an 271 Patienten. Die wichtigsten Patientencharakteristika waren:

- symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III),



Abbildung 1: Barostimulation

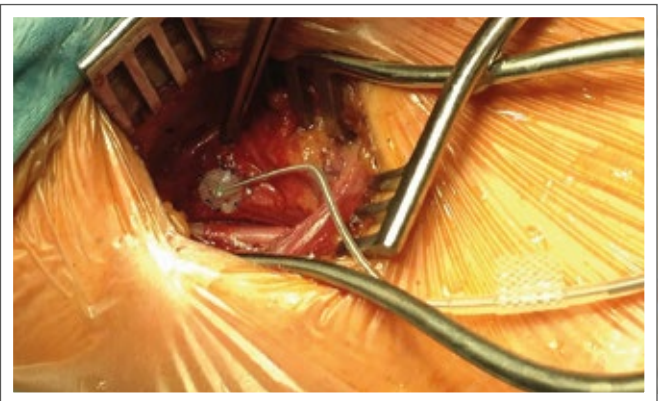


Abbildung 2: Sondennaht

*Quelle: Satellitensymposium Neucomed am 31. Mai 2019 im Rahmen der ÖKG-Tagung 2019, 29. Mai bis 1. Juni 2019, Kongresszentrum Salzburg.

- erniedrigte linksventrikuläre Auswurf fraktion ($\leq 35\%$),
- sowie entweder erhöhte NT-proBNP-Werte oder
- stationäre Aufnahme aufgrund der Herzinsuffizienz.

Die Patienten wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt GDMT, die zweite zusätzlich eine BAT. Die Endpunkte waren:

- Belastungskapazität (Sechsinuten-Gehtest),
- Lebensqualität (Minnesota-Living-With-Heart-Failure-Fragebogen),
- NT-proBNP-Spiegel,
- die Sicherheit wurde anhand der MANCE- (major adverse neurological and cardiovascular events-) free rate gemessen.

■ Mehr Belastungsfähigkeit und Lebensqualität

Im Ergebnis zeigte sich in der BAT-Gruppe (im Vergleich zur Kontrollgruppe) eine signifikante Verbesserung von Belastungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten ($p < 0,001$ für beide Endpunkte). NT-pro-BNP wurde in der BAT-Gruppe nicht signifikant gesenkt. Die Rate an Patienten ohne MANCE-Ereignisse betrug 94 % und lag damit über dem „performance goal“ von 85 %.

In einer „Intended-use-population“-Untersuchung (264 Patienten mit NT-proBNP-Werten < 1600 pg/ml; 102 neu rekrutierte sowie 162 Teilnehmer aus der ursprünglichen Studie) zeigte sich, dass die BAT-Therapie additiv zur GDMT zu einer signifikanten Reduktion des NT-proBNP-Spiegels führte.

Zusammenfassend stellte Dr. Sturmberger fest, dass die BAT eine sichere und wirksame Therapiemethode für ein gut selektiertes Patientengut darstelle.

Dr. Sturmbergers erste eigene Patienten haben alle positiv auf die Therapie angesprochen:

Patient 1: W.A., 69 Jahre: 6-Monats-Kontrolle 6 MWT vorher/nachher: 276 m/334 m (Delta: 58 m); NT-pro-BNP 933/627 pg/ml.

Patient 2: P.N., 68 Jahre: 3-Monats-Kontrolle 6 MWT vorher/nachher: 328 m/378 m (Delta: 50 m); NT-pro-BNP: 6674/1293 pg/ml.

Patient 3: A.B., 76 Jahre: 3-Monats-Kontrolle: 6 MWT vorher/nachher: 256 m nicht möglich wegen Beinschmerzen; NT-pro-BNP: 6648/5295 pg/ml.

■ Teufelskreis funktionelle Mitralklappeninsuffizienz

„Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz ist Teil eines Teufelskreises“, leitete Univ.-Prof. Dr. Horst Sievert, Kardiovaskuläres Zentrum Frankfurt, seinen Vortrag ein und erläuterte, warum das Mitral Contour System Carillon®, das die Mitralklappeninsuffizienz wirksam behandeln kann, eine Therapiemöglichkeit darstellt. „Denn die medikamentöse Therapie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz ist häufig nicht ausreichend“, hielt Sievert fest. „Vielmehr sollten wir uns überlegen, ob wir nicht so früh wie möglich mittels minimal-invasiver Therapien reagieren.“ Sievert stellte 2 Möglichkeiten der minimal-invasiven Therapie vor:

- Mitra-Clip und
- Mitral Contour System Carillon.

■ Carillon: Leicht implantierbar

Carillon wird transjugulär implantiert und verringert den Durchmesser der Mitralklappe. „Der Vorteil der Behandlung ist zum einen die leichte Durchführbarkeit“, sagte Sievert. Das Device ist derzeit die einzige rechtsseitige Transcatheter-Mitral-Valve-Implantations- (TMVr-) Therapie, die ausschließlich über den Koronarsinus erfolgt. „Zum anderen besteht auch nach dem Einsetzen von Carillon die Möglichkeit, weitere Devices zu implantieren, falls dies notwendig sein sollte.“

Im REDUCE-FMR-Trial wurde das Mitral Contour System Carillon untersucht. 120 Patienten wurden randomisiert, 90 von ihnen wurde Carillon implantiert [6]. „REDUCE FMR ist die einzige verblindete „Sham-kontrollierte“ Studie zur katheterinterventionellen oder operativen Therapie von Klappenerkrankungen“, resümierte Sievert. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der qualitativen Echoparameter. „Diese Studie war die erste, die diesen Endpunkt gewählt hat“, hielt Sievert fest. Die sekundären Endpunkte waren Sicherheit und Wirksamkeit.

■ Signifikante Reduktion des Regurgitationsvolumens

Nach einem Jahr konnte in der Gruppe, der Carillon implantiert worden war, eine Reduktion des Regurgitationsvolumens von 22 % gemessen werden. In der Kontrollgruppe nahm die Volumenbelastung dagegen um 8 % zu. Gesamt gesehen lag der Unterschied bei 10,4 ml. Damit war der primäre Endpunkt signifikant.

In der Carillon-Gruppe kam es zudem zu einer signifikanten Verringerung herzinsuffizienzbedingter Krankenhauseinweisungen (11 % vs. 21,2 %). Es handelt sich um ein sehr sicheres Verfahren – so sind in der Behandlungsgruppe nicht mehr Komplikationen aufgetreten als in der Kontrollgruppe.

■ Früheres Eingreifen bei Mitralklappeninsuffizienz sinnvoll

Zusammenfassend bemerkte Sievert, dass die Katheteranuloplastik mit Carillon ein sehr sicheres und leicht anwendbares Verfahren darstellt, das zudem die Möglichkeit der Implantation anderer Devices bestehen lässt. „Das System reduziert signifikant den Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz und führt zu einem positiven Reverse-Remodeling.“ Sievert regte weiters an, dass eine frühzeitige Therapie der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz sinnvoll sein könnte.

Literatur:

1. Parati G, et al. The human sympathetic nervous system: ist relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J 2012; 9: 1058–66.
2. Abraham WT, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of Heart Failure with a reduced ejection fraction. JACC Heart Fail 2015; 6: 487–96.
3. Zile MR, et al. Baroreflex activation therapy for the treatment of heart failure with a reduced ejection fraction: safety and efficacy in patients with and without cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail 2015; 17: 1066–74.
4. Ferguson D, et al. Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 1125–34.
5. Sievert H. 2018. REDUCE-FMR. A Sham controlled randomized trial of transcatheter indirect mitral annuloplasty in Heart Failure patients with functional mitral regurgitation. Präsentiert im Rahmen des TCT-Kongresses 2018, 21.–29. September 2018, San Diego, CA, USA

Korrespondenzadresse:

Sabine Fisch

E-Mail: redaktionsbuero@sabinefisch.at

Die Rolle des Myozyten bei Angina pectoris

H. Leitner

Das kardiovaskuläre Erkrankungs-Kontinuum (CVDC, cardiovascular disease continuum) ist eine Abfolge kardiovaskulärer Ereignisse, beginnend mit einem Cluster von Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypertonie, Adipositas oder Rauchen. Ohne frühzeitige Intervention führt das CVDC unvermeidlich zu Atherosklerose, koronarer Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, linksventrikulärer Hypertrophie und Dysfunktion bis hin zu Herzinsuffizienz und Tod [1]. Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris, die infolge eines Ungleichgewichts zwischen Sauerstoffversorgung und Sauerstoffbedarf im Myokard entsteht. Angina pectoris und ischämische Herzerkrankung sind jedoch komplexe Syndrome mit multiplen Ursachen, die weit über eine obstruktive KHK hinausgehen [2]. So haben nur 38 % der Patienten mit einer Angina ohne bekannte KHK auch tatsächlich eine obstruktive KHK, definiert als $\geq 50\%$ ige Stenosierung der linken Koronararterie oder $\geq 70\%$ der großen epikardialen Gefäße [3]. Bei den verbleibenden 68 % liegt eine mikrovaskuläre Angina vor. Patienten mit Angina pectoris haben eine ungünstige Prognose: Das Risiko für ein schweres kardiales Ereignis (MACE, major adverse cardiac event) steigt um das Dreifache, die Mortalität ist erhöht und die Lebensqualität beeinträchtigt [4, 5].

■ Energiestoffwechsel im Myozyten

In den ESC-Guidelines zum Management der stabilen KHK stellen daher auch die Behandlung der Angina pectoris sowie die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse die Eckpfeiler dar [6]. Der Fokus sollte dabei sowohl auf den großen als auch den kleinen Koronargefäßen sowie den Herzmuskelzellen liegen. Es werden Betablocker oder Kalziumkanal-Blocker als First-line-Medikamente, ergänzt durch andere Therapeutika wie

Ivabradin, langwirksame Nitrate, Nicorandil, Ranolazin oder Trimetazidin (TMZ), empfohlen.

TMZ wirkt im Wesentlichen, indem es den kardialen Stoffwechsel optimiert. Es hemmt die Beta-Oxidation von Fettsäuren, wodurch die Glukose-Oxidation verstärkt wird. Die Energiegewinnung durch Glukose-Oxidation verbraucht in den ischämischen Zellen weniger Sauerstoff als die Beta-Oxidation von Fettsäuren. Eine Verstärkung der Glukose-Oxidation optimiert daher die Energieprozesse in den Zellen und sichert den Energiestoffwechsel während einer Ischämie. Die nötigen ATP-Spiegel in den kardialen Myozyten werden aufrecht erhalten, dies reduziert die intrazelluläre Azidose und die Herzmuskelzellen werden vor einem Kalzium-Overload bewahrt [7].

■ Unterschiedliche Patientenkollektive

Die antiischämische Wirkung von TMZ konnte in randomisierten klinischen Studien gut belegt werden. So wurde etwa gezeigt, dass TMZ die Häufigkeit von Angina-Attacken und den Nitrat-Verbrauch auch bei mikrovaskulärer Angina signifikant senkt [8]. Dass TMZ unabhängig von der Basistherapie und der Dauer der bestehenden Angina effektiv ist, zeigt die CHOICE-2-Studie, in der TMZ zusätzlich zu einer antiangi-nösen Basistherapie verabreicht wurde, in einem Real-World-Setting. Dabei konnte die Zahl der Angina-Attacken bei Patienten mit rezent diagnostizierter Angina (< 1 Jahr) von 3,75 auf 0,67 Anfälle pro Woche gesenkt werden [9]. Bei Patienten, die bereits seit mehr als 9 Jahren an Angina litten, wurde die wöchentliche Frequenz der Angina-Attacken von 5,63 auf 1,32 reduziert.

In einer Reihe von Studien wurde darüber hinaus nachgewiesen, dass TMZ auch bei speziellen Patientenkollektiven wirksam ist. So konnte bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch zusätzliche Gabe von TMZ zur Standardtherapie die linksventrikuläre Funktion

verbessert werden. Dieser Effekt ist mit der TMZ-induzierten Erhöhung der Phosphokreatin- und Adenosin-Triphosphat- (PCr/ATP-) Ratio, die auf die Erhaltung der myokardialen Hochenergie-Phosphat-Spiegel hinweist, assoziiert [10]. Bei Patienten mit diabetischer Kardiomyopathie bewirkte TMZ eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion und der physischen Leistungsfähigkeit [11]. Darüber hinaus waren der Nüchternblutzucker und der HbA1c nach 3 Monaten TMZ-Behandlung signifikant reduziert. Bei Patienten mit stabiler KHK und Eingefäßerkrankung führte die Verabreichung vor einer geplanten PCI zu einer Senkung der post-prozeduralen kardialen Troponin-C-Ausschüttung und einer signifikanten Reduktion an PCI-induzierten Myokardinfarkten [12].

Fazit aus diesen Studien ist, dass TMZ die Energieeffizienz in den Myozyten verbessert und aufgrund des gesenkten Sauerstoffbedarfs die Angina-Attacken reduziert bzw. deren Auftreten verzögert. TMZ verbessert die Symptomatik in unterschiedlichen Patientenkollektiven, führt zu verbesserter Leistungsfähigkeit und gesteigerter Lebensqualität [9, 10]

Fachkurzinformation nebenstehend.

Literatur:

1. Chrysant SG. A new paradigm in the treatment of the cardiovascular disease continuum: focus on prevention. Hippokratia 2011; 15: 7–11.
2. Ferrari R, et al. Expert consensus document: A „diamond“ approach to personalized treatment of angina. Nat Rev Cardiol 2018; 15: 120–32.
3. Patel MR, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med 2010; 362: 886–95.
4. Pepine CJ, et al. Rethinking stable ischemic heart disease: is this the beginning of a new era? J Am Coll Cardiol 2012; 60: 957–9.
5. Huang FY, et al. The Prognosis of Patients With Non-obstructive Coronary Artery Disease Versus Normal Arteries Determined by Invasive Coronary Angiography or Computed Tomography Coronary Angiography: A Systematic Review. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e3117.
6. Montalescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
7. Fachinformation Vastarel 35 mg Filmtabletten; Stand: Oktober 2017
8. Nalbantgil S, et al. The Effect of Trimetazidine in the Treatment of Microvascular Angina. Int J Angiol 1999; 8: 40–3.

Quelle: Getting to the heart of angina – Cardiac cells matter! Webinar am 14. 05. 2019. Mit freundlicher Unterstützung von Sanova Pharma GesmbH

9. Glezer M, et al. The Effectiveness of Trimetazidine Treatment in Patients with Stable Angina Pectoris of Various Durations: Results from the CHOICE-2 Study. *Adv Ther* 2018; 35: 1103–3.
10. Fragasso G, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 942–8.
11. Belardinelli R, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51: 611–5.
12. Bonello L, et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007; 93: 703–7.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner

E-Mail: hl@teamword.at

VAS_2019_004

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Text und Insetat

Vastarel 35 mg – Filmtabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Eine Filmtablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 35 mg Trimetazidindihydrochlorid. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **HILFSSTOFFE:** **Tabletten-Kern:** Calciumhydrogenphosphatdihydrat, Hypromellose 4000, Povidon, wasserfreies, kolloidales Siliziumdioxid, Magnesiumstearat, **Tabletten-Überzug:** Titandioxid (E 171), Glycerol, Hypromellose, Macrogol 6000, rotes Eisenoxid (E 172), Magnesiumstearat. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Trimetazidin wird angewendet bei Erwachsenen als Zusatztherapie zur symptomatischen Behandlung von stabiler Angina pectoris, die durch eine antianginöse First-Line-Therapie nicht ausreichend eingestellt sind oder diese nicht vertragen. **DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG*:** Die Dosis ist eine Tablette zu 35 mg Trimetazidin zweimal täglich zu den Mahlzeiten. Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten bewertet werden; Trimetazidin muss abgesetzt werden, wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht. Ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance [30–60] ml/min) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) beträgt die empfohlene Dosis eine 35-mg-Tablette morgens zum Frühstück. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Morbus Parkinson, Parkinson-Symptome, Tremor, Restless-Legs-Syndrom und andere verwandte Bewegungsstörungen, schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). **WARNHINWEISE*:** Dieses Arzneimittel ist nicht indiziert zur medizinischen Behandlung von Angina Anfällen und nicht zur Erstbehandlung von instabiler Angina oder Myokardinfarkten; es sollte weder vor einer Spitalseinschweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN*:** **SCHWANGERSCHAFT*:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT*:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT*:** **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN* Häufig:** Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. **Selten:** Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. **Nicht bekannt:** Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-leg-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Vertigo, Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angioödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG*:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die 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 Oktober 2017**

VASTAREL® 35mg
1-0-1'**Für Ihre Angina pectoris Patienten****Mehr Energie fürs Herz!****Leistungssteigerung die andere gerne hätten...²**

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

**ESC GUIDELINES**EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
empfiehlt Vastarel®

2013

Management of stable coronary artery disease⁴

2016

Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure⁵

1 Fachinformation Vastarel, Stand 10.2017.

2 Sellier et al. 2003, *Am J Cardiovasc. Drugs* 2003, 3 (5): 361–369.3 Fragasso et al. 2006, *Eur Heart J*, 2006; 27:942–948.4 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003.5 2016 Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 May 20. doi: 10.1002/ehf.592.

KUKI: KUNST hilft Kindern mit Herzleiden & Diabetes

Kunst hilft! Gemäß dem Logo und Motto „Sei ein bunter Vogel – heb mit uns ab“ möchte die Österreichische Gesellschaft für Kunst und Medizin (ÖGKM – www.oegkm.net) Kindern helfen, leichter ihren „Flug“ in ein erfülltes Leben anzutreten.



Die Kunsttherapie als eine psychodynamische Therapieform kann mit ihrem ganzheitlichen Ansatz die psychomotorischen, kognitiven, sprachlichen und psychosozialen Bereiche ansprechen und dabei Herzenswünsche und Herzenthemata sichtbar und begreifbar machen. Sie verfolgt das Ziel, Ressourcen zu aktivieren und den Betroffenen die Möglichkeit zu geben, psychische Inhalte symbolisch darzustellen, Gefühle auszudrücken und zu integrieren. Dies dient der Bewältigung von überfordernden Situationen, wie sie etwa durch den Verlust eines Teiles der Gesundheit und der Trauer darüber entstehen können, zur Stressbewältigung bzw. Burn-Out-Prophylaxe.

Dabei stehen meist bildnerische Tätigkeiten im Mittelpunkt, wie Fotografieren, Malen, Zeichnen und Töpfern.

Die ersten Projekte **heARTs** (Kinder und Jugendliche nach einer Herzoperation) und **diARTbetes** (Kinder und Jugendliche mit insulinpflichtigem Typ-1-Diabetes) haben bereits begonnen. Eine erfahrene Kunsttherapeutin wird über 25 Wochen einen kostenlosen, offenen Kurs abhalten, während dessen die Kinder mittels künstlerischen Gestaltens spielerisch lernen werden, sich für schwierige Alltagssituationen zu wappnen.

Die KUKI-Initiative konnte dank einiger Sponsoren initiiert werden. Allerdings ist eine Weiterführung und eventuelle Ausweitung nur durch Beteiligung weiterer Sponsoren und Privatspender möglich.

Die ÖGKM-Mitglieder stellen für diesen Zweck auch eigene Kunstwerke zur Verfügung. Die Einnahmen aus deren Verkauf fließen ebenfalls in das KUKI-Projekt.

Weitere Informationen:
www.oegkm.net/kuki

Unterstützende Spenden erbeten an:
IBAN AT20 2011 1827 4316 6202

Hypertonie gut im Griff

Für viele Hypertonie-Patienten reicht eine Monotherapie oftmals nicht aus, um das Blutdruckziel zu erreichen. Aus diesem Grund empfehlen die **aktuellen ESC-Guidelines zur Behandlung der Hypertonie Fixkombinationen mit 2 Wirkstoffen** in einer Tablette [1].

Diese bewirken eine stärkere Blutdrucksenkung durch einen additiven antihypertensiven Effekt [1]. Zusätzlich vereinfachen Fixkombinationen das Therapieschema und führen so zu einer besseren Compliance [1].

Genericon bietet Ihnen dafür:

3 moderne Fixkombinationen mit jeweils 2 bewährten Wirkstoffen, die 1-fach aus der Green Box zu verordnen sind.



- **CandAm®** (Candesartan + Amlodipin)
- **LisAm®** (Lisinopril + Amlodipin)
- **Ramipril/Amlodipin Genericon** (Ramipril + Amlodipin)

Entscheiden Sie sich deshalb für die Kombinationspräparate von Genericon, denn das bedeutet für Sie mehr Patienten im Blutdruckziel!

Fachkurzinformation siehe Seite 219



Literatur:

1. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021–3104.

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
Mag. Kirstin Leitgeb
Produktmanagerin
Tel.: 0316/9003
E-Mail: genericon@genericon.at
www.genericon.at

* Durch eine stärkere Blutdrucksenkung und bessere Compliance laut ESC-Guidelines zur Hypertoniebehandlung 2018.

Anwendungsgebiete: CandAm®, LisAm® und Ramipril/Amlodipin Genericon sind indiziert als Substitutionstherapie bei adäquater Einstellung mit den Einzelsubstanzen in gleicher Dosierung. Für weitere Informationen siehe Austria Codex Fachinformationen.

OLMESARTAN weiterhin auf dem Privatmarkt verfügbar!

Sie können die effektive Blutdruckeinstellung Ihrer PatientInnen weiterhin sicherstellen.

Mencord®, Mencord® Plus, Amelior® und Amelior® plus HCT stehen Ihnen nach wie vor als Monotherapie bzw. als fixe Kombination mit Amlodipin oder

HCT bzw. Amlodipin plus HCT in 15 verschiedenen Dosierungen zur Verfügung. Das ermöglicht eine patientenorientierte und individuelle Dosistitration [1].

Was ändert sich für Ihre PatientInnen?
Die Produkte der Olmesartan-Familie

können auf Privatrezept verschrieben werden.

Der **Apothekenverkaufspreis (AVP)**, den PatientInnen im Falle einer Verschreibung auf Privatrezept selbst bezahlen müssen, entnehmen Sie untenstehender Tabelle.

Fachkurzinformationen siehe Seite 218

Medikament	AVP	Medikament	AVP
Mencord® 10 mg	€ 12,10	Mencord® Plus 20 mg/12,5 mg	€ 14,65
Mencord® 20 mg	€ 14,65	Mencord® Plus 20 mg/25 mg	€ 14,65
Mencord® 40 mg	€ 15,45	Mencord® Plus 40 mg/12,5 mg	€ 14,95
		Mencord® Plus 40 mg/25 mg	€ 14,95
Amelior® 20 mg/5 mg	€ 15,85	Amelior® plus HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg	€ 33,05
Amelior® 40 mg/5 mg	€ 16,85	Amelior® plus HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg	€ 35,00
Amelior® 40 mg/10 mg	€ 18,10	Amelior® plus HCT 40 mg/5 mg/25 mg	€ 35,00
		Amelior® plus HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg	€ 35,00

Literatur:

1. Fachinformation Amelior®, Amelior® plus HCT, Mencord®, Mencord® Plus

Weitere Informationen:

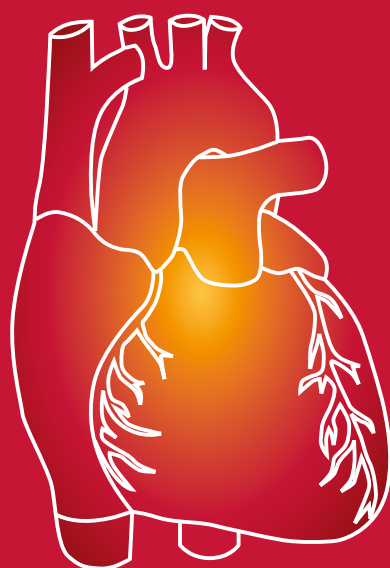
A. Menarini Pharma GmbH
A-1120 Wien
Pottendorferstraße 25-27/3/3/Top 1
Tel.: 01/879 95 85-0

ATAMH-04-06-2019



WORKSHOP

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!



DER AG HERZINSUFFIZIENZ DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT

Diagnostik in der Herzinsuffizienz

OA Dr. Andreas Winter (Linz)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien)

anhand aktueller Fallbeispiele

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (St. Pölten)

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien)

9.00–13.00 Uhr

Sa 5. Oktober 2019
Wien – D3 Convention Center

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten der Österreichischen Ärztekammer.

ANMELDUNG: per E-Mail an fortbildung@medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos. Die Anmeldung ist unbedingt erforderlich.

ORGANISATION: medCongress, Gabriele Rech

2221 Gr. Schweinbarth, Hochleitengasse 34/Top 1, Tel.: 0680 213 61 91, Fax: 02289 430 99



Bezeichnung des Arzneimittels: **Mencord 10 mg Filmtabletten, Mencord 20 mg Filmtabletten, Mencord 40 mg Filmtabletten.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 10 mg bzw. 20 mg bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 61,6 mg bzw. 123,2 mg bzw. 246,4 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hyd-roxypropylcellulose, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Titandioxid (E 171), Talkum, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Behandlung essentieller Hypertonie bei Erwachsenen. Behandlung der Hypertonie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile von Mencord Filmtabletten, zweites und drittes Schwangerschaftstrimester, Gallenwegsobstruktion. Die gleichzeitige Anwendung von Mencord mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin II-Antagonisten, ATC-Code C09CA08. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Rezeptpflicht/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. Mencord wird unter der Lizenz von Daiichi Sankyo Europe GmbH vermarktet.

Stand der Information: März 2017

Bezeichnung des Arzneimittels: **Mencord Plus 20 mg/12,5 mg Filmtabletten, Mencord Plus 20 mg/25 mg Filmtabletten. Mencord Plus 40 mg/12,5 mg Filmtabletten, Mencord Plus 40 mg/25 mg Filmtabletten.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid. Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: *Eine Mencord Plus 20 mg/12,5 mg Filmtablette* enthält 110,7 mg Lactose-Monohydrat. *Eine Mencord Plus 20 mg/25 mg Filmtablette* enthält 98,2 mg Lactose-Monohydrat. *Eine Mencord Plus 40 mg/12,5 mg Filmtablette* enthält 233,9 mg Lactose-Monohydrat. *Eine Mencord Plus 40 mg/25 mg Filmtablette* enthält 221,4 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Hydroxypropylcellulose (niedrig substituiert), Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. **Film-Überzug:** Talkum, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)oxid gelb (E 172), Eisen(III)oxid rot (E 172). **Anwendungsgebiete:** *Mencord Plus 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg Filmtabletten:* Behandlung essentieller Hypertonie. Die fixe Kombination von Mencord Plus ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil allein kontrolliert werden kann. *Mencord Plus 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg Filmtabletten:* Behandlung der essentiellen Hypertonie. Die fixen Kombinationen Mencord Plus 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg sind bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck mit 40 mg Olmesartanmedoxomil allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** *Mencord Plus 20 mg/12,5 mg und 20 mg/25 mg Filmtabletten:* Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder andere Sulfonamid-Abkömmlinge (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid abstammendes Arzneimittel ist). Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Refraktäre Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie. Stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Erkrankungen mit Gallenwegsobstruktion. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. Die gleichzeitige Anwendung von Mencord Plus mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. *Mencord Plus 40 mg/12,5 mg und 40 mg/25 mg Filmtabletten:* Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist). Eingeschränkte Nierenfunktion. Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie. Mäßige und stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. Die gleichzeitige Anwendung von Mencord Plus mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika, ATC-Code: C09DA08 **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Rezeptpflicht/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. Mencord Plus wird unter der Lizenz von Daiichi Sankyo Europe GmbH vermarktet.

Stand der Information: November 2018

Bezeichnung des Arzneimittels: **Amelior 20 mg/5 mg Filmtabletten, Amelior 40 mg/5 mg Filmtabletten, Amelior 40 mg/10 mg Filmtabletten.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat), 40 mg Olmesartanmedoxomil und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** vorverkleisterte Maisstärke, verkieselte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose mit hochdisperser Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Film-Überzug:** Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisenoxid, gelb (E 172) (nur in Amelior 40 mg/5 mg und 40 mg/10 mg Filmtabletten), Eisenoxid, rot (E 172) (nur in Amelior 40 mg/10 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie. Amelior ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil oder Amlodipin als Monotherapie kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen einen der sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. Stark eingeschränkte Leberfunktion und Gallenwegsobstruktion. Die gleichzeitige Anwendung von Amelior mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. Amelior ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: schwerer Hypotonie, Schock (einschließlich kardiogenem Schock), linksventrikulärer Abflussbehinderung (z.B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen, ATC-Code C09DB02. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Rezeptpflicht/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. Amelior wird unter der Lizenz von Daiichi Sankyo Europe GmbH vermarktet.

Stand der Information: Mai 2018

Bezeichnung des Arzneimittels: **Amelior plus HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten, Amelior plus HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten, Amelior plus HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten, Amelior plus HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten, Amelior plus HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten.** **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid bzw. 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** **Tablettenkern:** vorverkleisterte Maisstärke, silifizierte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. **Zusatztherapie:** Amelior plus HCT ist indiziert bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil und Amlodipin, eingenommen in Form einer Zweierkombination, nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Substitutionstherapie:** Amelior plus HCT ist indiziert zur Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile. Stark eingeschränkte Nierenfunktion. Therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie. Stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester. Die gleichzeitige Anwendung von Amelior plus HCT mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. Amelior plus HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schock (inklusive kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie, linksventrikulärer Abflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin-II-Antagonisten; andere Kombinationen; ATC-Code: C09DX03. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg. **Rezeptpflicht/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. Amelior plus HCT wird unter der Lizenz von Daiichi Sankyo Europe GmbH vermarktet.

Stand der Information: November 2018

LisAm® 10 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium; (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LisAm® 20 mg/5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 5 mg Amlodipin (als Besilat). Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **LisAm® 20 mg/10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Tablette enthält 20 mg Lisinopril (als Dihydrat) und 10 mg Amlodipin (als Besilat). Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A); Magnesiumstearat [pflanzlich]. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Erwachsenen. LisAm® ist als Substitutionstherapie für erwachsene Patienten bestimmt, deren Blutdruck mit gleichzeitiger Verabreichung von Lisinopril und Amlodipin in derselben Dosis angemessen eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Bezogen auf Lisinopril: Überempfindlichkeit gegen Lisinopril oder einen anderen Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer. Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Therapie mit ACE Hemmern. Hereditäres oder idiopathisches Angioödem. Schwangerschaft im 2. oder 3. Trimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Die gleichzeitige Anwendung von LisAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Bezogen auf Amlodipin: Überempfindlichkeit gegen Amlodipin oder andere Dihydropyridin-Derivate. Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des Ausflusstrakts des linken Ventrikels (hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Bezogen auf LisAm®: Alle oben beschriebenen Gegenanzeigen, die sich auf die individuellen Einzelbestandteile beziehen, beziehen sich ebenso auf die feste Kombination LisAm®. Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** ACE Hemmer und Calciumkanalblocker, Lisinopril und Amlodipin; **ATC-Code:** C09BB03. **LisAm® 10 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LisAm® 20 mg/5 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. LisAm® 20 mg/10 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** pluspharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.at. **CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln:** Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselhülle: Lactose Monohydrat; Maisstärke; Carmellose-Calcium; Macrogol 8000; Hydroxypropylcellulose; Magnesiumstearat. Kapselhülle von CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Eisenoxid, gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Titandioxid (E171); Gelatine. Schwarze Drucktinte bei CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Schellack (E904); Eisenoxid, schwarz (E172); Propylenglycol; konzentrierte Ammoniaklösung; Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Obstruktion der Gallengänge und schwere Leberinsuffizienz. Schock (einschließlich kardiogenem Schock). Schwere Hypotonie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Die gleichzeitige Anwendung von CandAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. **ATC-Code:** C09DB07. **CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. **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. Kapselhülle Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg: Eisenoxid gelb (E172), Eisenoxid schwarz (E172), Eisenoxid rot (E172), Titandioxid (E171), Gelatine. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen. Ramipril/Amlodipin Genericon ist angezeigt als Substitutionstherapie bei Patienten, deren Blutdruck bei gleichzeitiger Gabe von Ramipril und Amlodipin als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Ramipril, Amlodipin, andere ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Hemmer, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **In Bezug auf Ramipril:** Die gleichzeitige Anwendung von Ramipril/Amlodipin mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem aufgrund der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten. Extrakorporale Behandlungen, bei denen es zu einem Kontakt zwischen Blut und negativ geladenen Oberflächen kommt (siehe Abschnitt 4.5). Signifikante beidseitige Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Ramipril darf nicht bei hypotonischen 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.

2019_08_Kombinationspräparate_JK_I-01

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 für alle Ranolazin-Retardtabletten:** Carnaubawachs, Hypromellose, Magnesiumstearat, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), mikrokristalline Cellulose, Natriumhydroxid, Titandioxid. **Zusätzlich für die 375 mg-Tablette:** Macrogol, Polysorbat 80, Blau Nr. 2/Indigotin-Aluminium-Farblack (E132). **Zusätzlich für die 500 mg-Tablette:** Macrogol, Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisenoxide und -hydroxide (E172), Talkum. **Zusätzlich für die 750 mg-Tablette:** Glyceroltriacetat, Laktose-Monohydrat, Blau Nr. 1/Brillantblau 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. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: 03.2019

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



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

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



**Zentren für Erstverordnung
von PCSK9-Hemmern**

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



Fachkurzinformation siehe Seite 208

Praluent[®] Fachinformation, Stand 03/2019.

*HR 0.85, 95% KI, 0.73, 0.98; p=0.026 nominal signifikant

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

www.lipidmanagement.at