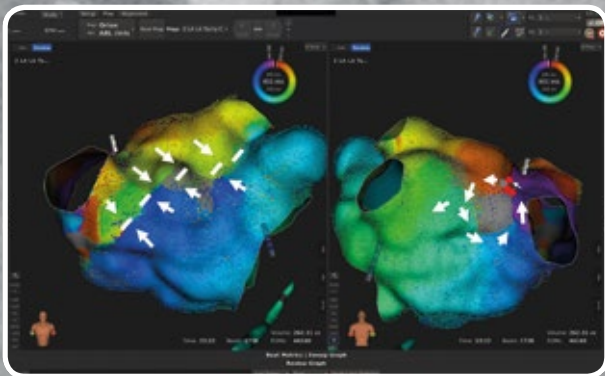


Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen



Authorship: From Credit to Accountability – Reflections From the Editors' Network

F. Alfonso et al.

Heutiger Stellenwert der Katheterablation

M. Derndorfer, H. Pürerfellner



2 DFP-Punkte

RUBRIKEN

Case Report

Clinical Shortcuts

Echokardiographie aktuell

EPU-Corner

Heart Team Case Reports

Kongressbericht

Aktuelles

Pharma-News

Medizintechnik



Acute
Cardiovascular
Care Association
ACCA

A Registered Branch of the ESC

Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

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_09_Kombinationspräparate_I_JK_01

LisAm[®]
Lisinopril und Amlodipin

CandAm[®]
Candesartan und Amlodipin

Ramipril/Amlodipin Genericon
Ramipril und Amlodipin

225 Brief des Herausgebers

K. Huber

227 Authorship: From Credit to Accountability – Reflections From the Editors' Network

F. Alfonso et al., on behalf of the Editors' Network, European Society of Cardiology (ESC) Task Force.

232 Heutiger Stellenwert der Katheterablation

M. Derndorfer, H. Pürerfellner

2 DFP-Punkte



Rubriken

Case Report

242 Right-sided implantation of a subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in a young patient with situs inversus

S. List, H.-P. Waibler, D. Ilousis, M. Kessler, D.-I. Shin, A. Bufe, H. G. Klues, M. Everlien, F.-X. Schmid, C. Blockhaus

Clinical Shortcuts

244 Bildgebung und physiologisches Assessment bei Koronarinterventionen – Update 2019

G. Lamm

Echokardiographie aktuell

248 Das Aorten-Velocity-Time-Integral (aortic VTI) als Verlaufsparameter am Beispiel einer fulminanten Myokarditis – einfach und rasch zu erheben

S. Pörtl, T. Muhr

A14487 Softlink

EPU-Corner

252 Zero Fluoroscopy in EP – Einblick/Ausblick?

A. Nahler, H. Blessberger, D. Hrnčić, S. Hönig, T. Lambert, M. Patrasso, S. Unterberger, S. Kastner, C. Steinwender

HeartTeam Case Reports

256 ICD-Indikation bei reduzierter Pumpfunktion nach CABG

F. Nägele, L. Pözl, M. Graber, J. Hirsch, M. Stühlinger, W. Schgör, M. Grimm, C. Gollmann-Tepeköylü, J. Holfeld

Kongressbericht

258 ÖDG-Leitlinien-Update 2019: Kardiovaskuläres Potenzial der Diabetestherapie nutzen!

A. Brugger

Aktuelles

262 Experten-Meeting: Früherkennung von kardialen Manifestationen bei Morbus Fabry

B. Jäger, D. Kiblböck, J. Auer, N. Verheyen, C. Kaulfersch, M.-M. Zaruba

265 Insulintherapie 2019 – pathophysiologisch basiert und patientenorientiert

R. Mihaljevic

270 Pharma-News

280 Medizintechnik

225 Impressum

Titelbild: Ultra-hochauflösendes Aktivierungsmapping (> 44.000 aufgezeichnete Elektrogramme) einer linksatrialen Makroreentry-Tachykardie unter Verwendung des Rhythmia HDx™-Systems bei einem Patienten mit intransienter linksatrialer Tachykardie. Kreisende Aktivierung lässt sich um ein Narbenareal nahe der rechts-unteren Lungenvene bei bereits bestehender, elektrisch dichter Ablationslinie am Vorhofdach erkennen. Durch Ziehen einer kurzen Ablationslinie zwischen dem Narbenareal und der rechten unteren Pulmonalvene konnte die Tachykardie dauerhaft terminiert werden (rechtes Bild, rote/grauere Punkte). Aus M. Derndorfer, H. Pürerfellner, Heutiger Stellenwert der Katheterablation. Abb. 1, S. 234.

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

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



 **Patientin nach Herzinfarkt, unter
maximal tolerierter Statindosis**

**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 268

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

Herausgeber:

K. Huber, Wien

Rubrikherausgeber:

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

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

Redaktionsbeirat / Editorial Board 2019:

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

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

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

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Board 2019:

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

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

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

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

Brief des Herausgebers

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

In der vorliegenden Ausgabe erfüllen wir den Wunsch der ESC mit der Publikation des Artikels über die „Authorship: From Credit to Accountability“ in unserem Journal (**F. Alfonso** et al., Madrid, ES), welches international als DIE nationale Fachzeitschrift in Österreich angesehen wird. Dieser Artikel erscheint parallel auch in anderen nationalen Zeitschriften.

Besonders hinweisen möchte ich auf den exzellenten Artikel „Heutiger Stellenwert der Katheterablation“ (**M. Derndorfer** und **H. Pürerfellner**, Linz).

Ebenso von großem Interesse ist der „Clinical Shortcut: Bildgebung und physiologisches Assessment bei Koronarinterventionen – Update 2019“ (**G. Lamm**, St. Pölten).

In den Rubriken wurde diesmal auf die Vorstellung interessanter Fälle Wert gelegt.

Ich hoffe, dass Sie mit dieser Fülle an Informationen einen guten Start ins letzte Jahresdrittel 2019 haben und verbleibe mit den besten 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 zuzügli-
ch Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

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

Urheberrecht: Mit der Annahme eines 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 unaufgeforderte 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.



We

– Rapid Rate Control.

No Compromise.

Schnelles und präzises Management
von akutem Vorhofflimmern.³

First Line bei kardial eingeschränkten Patienten.¹

**höchste
Kardio-
selektivität²**
 **$\beta_1:\beta_2$
216:1**

- **Schnellste Herzfrequenzsenkung²**
- **Limitierter Effekt auf Blutdruck und Inotropie²⁻⁵**
- **Vorteilhaftes Sicherheitsprofil^{3,5}**
- **Präzise Steuerbarkeit⁶ – HWZ: 4 Minuten**

Authorship: From Credit to Accountability – Reflections From the Editors' Network*

F. Alfonso¹, P. Zelveian², J.-J. Monsuez³, M. Aschermann⁴, M. Boehm⁵, A. B. Hernandez⁶, T.-D. Wang⁷, A. Cohen⁸, S. Iztbegovic⁹, A. Doubell¹⁰, D. Echeverri¹¹, N. Enc¹², I. Ferreira-González¹³, A. Undas¹⁴, U. Fortmüller¹⁵, P. Gatzov¹⁶, C. Gingham¹⁷, L. Goncalves¹⁸, F. Addad¹⁹, M. Hassanein²⁰, G. Heusch²¹, K. Huber²², R. Hatala²³, M. Ivanusa²⁴, C.-P. Lau²⁵, G. Marinskis²⁶, L. Dei Cas²⁷, C. E. Rochitte²⁸, K. Nikus²⁹, E. Fleck³⁰, L. Pierard³¹, S. Obradović³², M. del Pilar Aguilar Passano³³, Y. Jang³⁴, O. Rødevand³⁵, M. Sander³⁶, E. Shlyakhto³⁷, Ç. Erol³⁸, D. Tousoulis³⁹, D. Ural⁴⁰, J. J. Piek⁴¹, A. Varga⁴², A. J. Flammer⁴³, F. Mach⁴³, A. Dibra⁴⁴, F. Guliyev⁴⁵, A. Mrochek⁴⁶, M. Rogava⁴⁷, I. Guzman Melgar⁴⁸, G. Di Pasquale⁴⁹, K. Kabdrakhmanov⁵⁰, L. Haddour⁵¹, Z. Fras⁵², C. Held⁵³, V. Shumakov⁵⁴,
on behalf of the Editors' Network, European Society of Cardiology (ESC) Task Force

Abstract: The Editors' Network of the European Society of Cardiology (ESC) provides a dynamic forum for editorial discussions and endorses the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) to improve the scientific quality of biomedical journals. Authorship confers credit and important academic rewards. Recently, however, the ICMJE emphasized that authorship also requires responsibility and accountability.

These issues are now covered by the new (fourth) criterion for authorship. Authors should agree to be accountable and ensure that questions regarding the accuracy and integrity of the entire work will be appropriately addressed. This review discusses the implications of this paradigm shift on authorship requirements with

the aim of increasing awareness on good scientific and editorial practices.

Key words: editorial ethics, scientific process, authorship, accountability, scientific journals, journals.

Kurzfassung: Das Editors' Netzwerk der „European Society of Cardiology“ (ESC), eine sehr aktive Plattform redaktioneller Diskussionen, befürwortet die Empfehlungen des internationalen „Committee of Medical Journal Editors“ (ICMJE), die wissenschaftliche Qualität der biomedizinischen Journale zu verbessern. Die Urheberschaft wissenschaftlicher Beiträge bedeutet Ansehen und akademische Anerkennung für die Autoren, bedeutet aber auch,

Verantwortung und Rechenschaft zu übernehmen.

Diese Themen werden im neuen (vierten) Kriterienkatalog für Urheberschaft behandelt. Die Autoren sollten dem zustimmen, um zu gewährleisten, dass Fragen hinsichtlich Exaktheit und Vollständigkeit der gesamten Arbeit entsprechend umgesetzt werden.

Vorliegender Artikel diskutiert die Auswirkung dieses Paradigmenwechsels mit dem Ziel, das Bewusstsein für gute wissenschaftliche und redaktionelle Tätigkeiten zu schärfen. **J Kardi** 2019; 26 (9–10): 227–31.

Schlüsselwörter: Redaktionelle Ethik, wissenschaftlicher Prozess, Urheberschaft, wissenschaftliche Journale, Journale

■ Introduction

The Editors' Network of the European Society of Cardiology (ESC) is committed to foster implementation of high-quality editorial standards among the ESC National Societies Cardiovascular Journals (NSCJ) [1–6]. NSCJ play a major role in disseminating original scientific research worldwide, but also in education and harmonization of clinical practice [2–6]. Promoting editorial excellence is paramount to increasing the scientific prestige of NSCJ [1–6]. In this regard, the Editors' Network endorses the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [1]. The ICMJE continuously updates its document on uniform requirements (previously known as the Vancouver guidelines) for manuscripts submitted to biomedical journals. These include recommendations for the conduct, reporting, editing and publication of scholarly work. Notably, vexing ethical issues are gaining increasing editorial relevance [1].

Biomedical research relies on trust and transparency of the scientific process where authors remain centre stage [1, 7–9]. This review will discuss the new recommendations on author-

ship issued by the ICMJE [1, 10, 11] with the aim of providing further editorial insight to be progressively implemented by the NSCJ.

■ New Authorship Requirements

In August 2013 an important revision of the ICMJE recommendations included a fourth criterion for authorship to emphasize each author's responsibility to stand by the integrity of the entire work [1, 10, 11]. Classically, the ICMJE requirements for authorship included: 1.) Substantial contributions to the conception or design of the work or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; and, 2.) Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; and, 3.) Final approval of the version to be published. In the updated ICMJE requirements a new (4th) criterion also should be met [1]. This novel requirement for authorship includes agreement to be accountable for all aspects of the work and ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved [1]. The essence of this new requirement is that it helps to balance credit with responsibility [10]. With this revision the ICMJE empha-

*This is a joint simultaneous publication initiative involving all interested National and Affiliated Cardiovascular Journals of the European Society of Cardiology (ESC).

Correspondence to: Fernando Alfonso MD, PhD, FESC. Cardiology Department. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación sanitaria IIS-IP. Universidad Autónoma de Madrid. C/ Diego de León 62, Madrid 28006, Spain, e-mail: falf@hotmail.com

Affiliations: ¹Chairman Editors' Network; ²Editor in Chief Armenian Journal of Cardiology; ³Editor in Chief Archives des maladies du cœur et des vaisseaux-Pratique; ⁴Editor in Chief Cor et Vasa; ⁵Editor in Chief Clinical Research in Cardiology; ⁶Editor in Chief Archivos de Cardiología de México; ⁷Editor in Chief Acta Cardiologica Sinica; ⁸Editor in Chief Archives of Cardiovascular Diseases; ⁹Editor in Chief Medicinski Zurnal; ¹⁰Editor in Chief SA Heart; ¹¹Editor in Chief Revista Colombiana de Cardiología; ¹²Editor in Chief Kardiologiya i Kardiologiya; ¹³Editor in Chief Revista Española de Cardiología; ¹⁴Editor in Chief Kardiologia Polska; ¹⁵Editor in Chief Cardio News; ¹⁶Editor in Chief Bulgarian Journal of Cardiology; ¹⁷Editor in Chief Romanian Journal of Cardiology; ¹⁸Editor in Chief Revista Portuguesa de Cardiologia; ¹⁹Editor in Chief Revue Tunisienne de Cardiologie; ²⁰Editor in Chief The Egyptian Heart Journal; ²¹Editor in Chief Basic Research in Cardiology; ²²Editor in Chief Austrian Journal of Cardiology; ²³Editor in Chief Cardiology Letters; ²⁴Editor in Chief Cardiologia Croatica; ²⁵Editor in Chief Journal of the Hong Kong College of Cardiology; ²⁶Editor in Chief Seminars in Cardiovascular Medicine; ²⁷Editor in Chief Journal of Cardiovascular Medicine; ²⁸Editor in Chief Arquivos Brasileiros de Cardiologia; ²⁹Editor in Chief Sydänääni (Heart Beat); ³⁰Editor in Chief Der Kardiologe; ³¹Editor in Chief Acta Cardiologica; ³²Editor in Chief Heart and Blood Vessels; ³³Editor in Chief Revista Uruguaya de Cardiologia; ³⁴Editor in Chief Korean Circulation Journal; ³⁵Editor in Chief Hjerteforum; ³⁶Editor in Chief Cardiológisk Forum; ³⁷Editor in Chief Russian Journal of Cardiology; ³⁸Editor in Chief Anatolian Journal of Cardiology; ³⁹Editor in Chief Hellenic Journal of Cardiology; ⁴⁰Editor in Chief Archives of the Turkish Society of Cardiology; ⁴¹Editor in Chief Netherlands Heart Journal; ⁴²Editor in Chief Cardiologia Hungarica; ⁴³Editor in Chief Cardiovascular Medicine; ⁴⁴Editor in Chief Revista Shqiptare e Kardiologjisë; ⁴⁵Editor in Chief Azerbaijan Journal of Cardiology; ⁴⁶Editor in Chief Cardiology in Belarus; ⁴⁷Editor in Chief Cardiology and Internal Medicine (Georgian International Society of Cardiomyopathy); ⁴⁸Editor in Chief Revista Guatemalteca de Cardiologia; ⁴⁹Editor in Chief Giornale Italiano di Cardiologia; ⁵⁰Editor in Chief Journal Terapevticheskii Vestnik; ⁵¹Editor in Chief Revue Marocaine de Cardiologie; ⁵²Editor in Chief Slovenska kardiologija; ⁵³Editor in Chief Svensk Cardiology; ⁵⁴Editor in Chief Ukrainian Journal of Cardiology

sizes that authorship is a serious commitment to accountability. Now all 4 conditions must be met by each individual author [1]. The addition of a 4th criterion was motivated by situations in which some authors were unable to, or refused to, respond to inquiries on potential scientific misconduct regarding certain aspects of the study or by denying any responsibility [1, 10–14]. Editors occasionally face reluctant authors who try to distance themselves from a conflictive publication and shift responsibilities elsewhere [11]. The main novel idea is to emphasize the responsibility of each author to stand for the integrity of the entire work. Each author of a scientific paper needs to understand the full scope of the work, know which co-authors are responsible for specific contributions and have confidence in co-authors' ability and integrity [1, 10–14]. Should questions arise regarding any aspect of a study, the onus is on all authors to investigate and ensure resolution of the issue, which is then to be presented to the corresponding Editor [1, 10–14].

To better appraise this 4th criterion the precise meaning of responsibility and accountability should be revisited. **Responsibility** is defined as the moral obligation to ensure that a particular task is adequately performed [15, 16]. Accordingly, responsibility relates to tasks that have been assigned to an individual [15, 16]. By contrast, **accountability** denotes the duty to justify a given action to others and to respond for the results of that action [15, 16]. Therefore, accountability mainly relates to the awareness and assumption of the role of being the one to blame if things go wrong [15, 16]. Nevertheless, oftentimes responsibility is used interchangeably with accountability [15, 16].

Claiming that each individual author is held morally responsible in every case that misconduct is detected would appear unreasonable considering the complexity of current research. Rather, the fourth criterion suggests that each author must cooperate to clarify misconduct related issues if the paper is called into question [1, 16].

Research Credits

Acceptance and publication of a scientific paper is always a cause of major celebration among authors [11]. Authorship provides prestige, credit and scientific recognition. Authorship has important academic, social and financial implications [1, 11]. Currently, authorship remains a major criterion for promotion and career advancement among scholars. Publication records are revised in depth for university tenures and job appointments. Total number of publications and citations remain currencies widely used to ascertain the academic value of individual investigators. In this regard, the ICMJE recommendations on authorship are intended to ensure that anybody who has made a “substantial” intellectual contribution to a paper is given credit as an author [1].

Potential Problems Derived From Publication of Research

Publication of a scientific paper usually marks the end of a research project and opens a time for discussion and criticism or acceptance by the scientific community [11]. Occasionally, the healthy scientific debate fuelled by the publication of the paper raises serious concerns. In rare cases, even the integrity of the research or published paper is brought into question

[11]. In these situations authors may try to escape from the embarrassment of publishing a scientifically flawed study. This explains why the new fourth criterion is so pertinent to address issues related to scientific misconduct. Should irregularities be confirmed, editors must report to the authors' academic institution and, eventually, to the readers, with expressions of concern, or, in the worst case scenario, with a retraction of the published paper [1].

■ Considerations on Classical Authorship Criteria

Any researcher listed as an author should have made a “substantial” intellectual contribution to the study and be prepared to take public responsibility for the work, ensure its accuracy, and be able to identify his/her contribution to the study [1]. However, a problem with the definition of authorship involves the subjectivity in what constitutes a “substantial” contribution to the research or the manuscript. In fact, the precise threshold of involvement required to qualify for authorship remains unclear. As the real problem lies in defining what represents a “substantial” contribution, means to quantify the actual work performed by individual authors have been proposed. In this regard it has been suggested [17] that substantial contribution to a publication consists of an important intellectual contribution without which, a part of the work or even the entire work, could not have been completed or the manuscript could not have been written [17].

According to the ICMJE(1) persons who do not qualify as an author include those who “only” provide: 1.) recruitment of patients to a trial, 2.) general data collection, 3.) obtaining samples for a study, 4.) acquisition of funding, 5.) general supervision of the research group by the department chairperson. Conversely, persons who significantly contributed to the paper but do not meet the 4 criteria for authorship should be listed in the acknowledgement section after obtaining their consent.

■ Publishing Individual Contributions

The ICMJE authorship guidance is intentionally broad and open to accommodate the diversity of scientific research and allow space for the specific editorial policies of individual journals [1]. However, many have requested a more structured authorship framework to improve consistency and clarity in authorship requirements. The best means to present the relationship between authorship and intellectual involvement in research remains an issue of ongoing debate. Currently, the ICMJE does not mandate that all authors communicate exactly what “contributions” qualify them to be an author [1]. However, unless authorship reflects to what extent individual researchers have been intellectually involved in the work it will remain misleading regarding relative research merits. Honesty and openness in attribution ensures fairness in credit. Many editors argue that authorship criteria should be revised to request a contribution declaration, in order to fully capture deserving authorship and credit. Accordingly, to promote transparency and remove ambiguity on specific contributions, editors are now strongly encouraged to develop and implement contributorship policies in their journals [1]. As discussed, however, the question regarding the quality and quantity of contribution required to

qualify an individual for authorship remain unresolved [1]. An interesting proposal in this regard suggests including contributorship badges. These badges are designed to fully capture the different types of collaboration in the submitted work that, otherwise, will be difficult to recognise with traditional credentials. Contributors listing allows a more accurate and granular assessment of credit. In addition, this strategy provides additional insight on contributor-adjusted productivity [18]. Ideally, each ICMJE criterion should have at least one badge. Each badge includes a list of authors making a contribution to that specific role [18–20]. Others have proposed the value of assigning a numerical value to better evaluate the degree of relative contributions and, eventually, to create a contribution-specific index for each author to better assess research productivity [18–20].

Detailing authors' contributions inform the readers of the nature of the individual work and avoids diluting credits by precisely allocating merits. In multi-authored papers it is particularly important that authors state the specific role they played in the research. Each research represents a significant amount of effort and, on average, the larger the number of authors the smaller percentage of effort for a given author. Other forms of contributions, not fulfilling criteria for authorship, may be recognized in the acknowledgement section or by listing these people as collaborators. This is an important issue considering the ever increasing number of authors seen in recent publications that represents a paradigm shift resulting from team-work research [18–24]. Contributors credited as authors should take full responsibility and remain accountable for what is published [1, 18]. In this regard, contribution-adjusted credits can be further weighted by other factors to derive more effective parameters for measuring research productivity. Currently, every co-author gets the exact amount of citation credit regardless of their contribution. Therefore, an “author matrix” (including participation in ideas, work, writing and stewardship), has been proposed to “quantify” individual contributions and roles in multi-authored papers [18–24].

■ By-line Location and Hierarchy

There is no adequate guidance for author sequence in the by-line. In fact, practices to clarify the relative merit of the different coauthors in a manuscript vary significantly among scientific disciplines [18–22]. For biomedical journals, the first author is the most important position, followed by the last author and then the second author. The first author is reserved for the person who made the largest contribution (investing most time in the project) usually the author who wrote the first draft of the paper. Then the sequence of authors tends to represent progressively lesser contributions [18]. Following this approach, where the sequence determines credit, the last author receives the least. Accordingly, the last position might be considered as a rather generous option. Actually, the last position is currently considered as very important in biomedical research and, in fact, it is frequently associated with the corresponding author or the guarantor of the entire work [18]. However, many argue that senior scientists should grab the pen (keyboard) more often as writing remains essential for advancement in knowledge [19]. Senior authors have the responsibility to promote the academic career of new generation scientists.

Many journals allow authors to declare that 2 or more individuals have made “equal contribution” to the research [21, 25–28]. In the last decade the percentage of articles with equal contribution statements has increased dramatically both in basic and medical scientific journals [25]. Notably, the designation of “joint first-authors” should be based on the quality and quantity of the work [21, 25–28]. Thus the “contributed equally” designation should be reserved to honestly reflect similar scientific contributions and not to inflate a *curriculum vitae* [21, 25–28]. Interestingly, the practice of listing two individuals as “joint last author” is used less frequent but steadily increasing. These publications should include a foot note clearly indicating that both authors equally contributed to the work [21, 25–28].

The corresponding author takes primary responsibility for communication with the journal during the submission, peer-review, publication and post-publication periods [1]. Currently, most journals require contact e-mail addresses from all listed authors who then will be contacted to inform that the corresponding author submitted the paper. This ensures that they are aware that the paper has been submitted in their name. The systematic implementation of this electronic warning system paves the way to guarantee that the 3rd authorship criterion has been met. Therefore, the policy now may be considered as a mere administrative requirement similar to signing of a copyright transfer.

The “guarantor” of the study may be different from the first or corresponding author and frequently is the principal investigator or more senior person in the group. The guarantor takes full responsibility for the integrity of the work as a whole from inception to the published paper. Accordingly, the guarantor must be fully prepared to defend all parts of the research project and final manuscript. Guarantors vouching for the integrity of the entire work are of special value for multi-author articles particularly when many institutions are involved. All authors should also disclose potential conflicts of interest [1, 5]. The ICMJE uniform conflict of interest disclosure has been recently updated and all authors should complete the corresponding standardized individual electronic document [1, 5]. In particular, authors of sponsored studies should indicate that they had full access to the data and take complete responsibility for the accuracy and integrity of the analysis. This is important as roles and interests of different stakeholders may remain elusive or misleading in this type of study [1].

The subjectivity and emotionality of authorship may explain why disputes among investigators are not uncommon. Authorship disputes amongst research teams should be avoided by deciding roles and responsibilities beforehand. Ideally, the order of authors should be collectively decided by the research team at the onset of the project [29]. Then, the definitive author order should be revised when the work is completed, taking into account the actual level of individual contributions [17]. Editors are unable to judge whether authors have met the authorship criteria. The COPE (Committee on Publication Ethics; www.publicationethics.org) guidelines are useful to solve publication disputes [9]. Editors should seek explanations and signed agreement of all authors in case of a request for a change in the author list [1].

■ Multi-Authored Articles

Scientific collaboration has become increasingly important because the complexity of modern research involves different competencies [16]. Moreover, a large number of patients and centres may be required to adequately address clinically relevant questions [16]. In addition, multidisciplinary research groups offer the opportunity of cross-pollination [16]. Therefore, team-work is currently common place in biomedical research. Co-authorship is the most tangible result of multilateral scientific collaboration. Group (corporate) authorship has become increasingly common with variations in how individual authors and research group names are listed in the by-line. Notably, citation impact is greater in papers with multiple authors coming from international cooperation. The problem of inflating publication and citation records of authors participating in multicenter studies has been a cause of concern [18]. This is due, at least in part, to collaboration-induced self-citation [30]. Salami publications, or least publishable units strategies, are initiatives that inflate the number of publications on the same research project by dividing the work (that could have been presented in a single main paper) into smaller component parts, then publishing them as several different articles. Such strategies may be detected in some multicenter studies [30]. The use of coauthor-adjusted citation indexes have been suggested to account for this phenomenon [30].

There is evidence that the number of coauthors per paper in medical literature has increased exponentially over time [22, 31]. The reason for this increase is probably multifactorial and includes, increasing complexity of research, as discussed, but also author inflation. Inappropriate authorship is not ethical and eventually leads to diminish the value of authorship, generating a situation where undeserved coauthors cannot take responsibility for the research [22, 31]. Interestingly, the correlation between research quality and number of authors is poor, suggesting that the component of author inflation plays a greater role than that of research complexity [31].

Until now the number of authors in the by-line was not considered in the evaluation of the relative academic merit of individual authors [3]. However, as a research project involves a defined amount of work, the larger the number of authors in a paper the smaller the merit that deserves any given author. Major efforts are made by some individuals whereas others contribute significantly less. The credit received by people doing the work becomes diluted by the inclusion of many authors with little, if any, contributions. Eventually this “free lunch” strategy undermines the value of being named on a scientific paper [32].

Authorship guidelines should be updated to adapt to the growing trend of collaborative research. The larger the number of authors the more opportunities for contentious arguments and disputes. Every author of a “group authorship” work must meet the 4 criteria for authorship. Otherwise they should be identified just as investigators or collaborators rather than authors [1]. Given the complexity and multiple tasks involved in current research it is clear that most authors cannot participate in every aspect of the work. Accordingly, specific responsibilities should be tied to different research roles. Authors should refrain from collaborating with colleagues whose quality or integrity may

inspire concerns [1]. Last, but not least, with a growing number of authors it is increasingly difficult to identify those who may be held morally responsible should scientific misconduct be detected [22, 31]. Holding everybody responsible is unfair to the researchers that are not guilty of misconduct.

■ Breaches in Authorship: From Ghost to Guest Authors

Breaches in authorship are a form of deception. Guest or gift (honorary) and ghost (hidden) authors represent a form of authorship abuse that should not be permitted [33–38]. Ghost authorship is omitting authors that have made relevant contributions to a paper. Ghost authors provide contributions to a manuscript that do merit authorship but, for different reasons, are not included in the author by-line. Some ghost authors may have major conflicts of interest or are paid by a commercial sponsor. This should be differentiated from ghost writing. Ghost writers are writing contributors to a manuscript that do not fulfill authorship criteria, but their contributions are not disclosed in the acknowledgements [17, 37]. Ghost writing is also an unethical practice as it keeps hidden the involvement in the manuscript. The concern is that writers hired by the industry might influence the content of the publication or hide unwelcome results, which introduces potential bias that is obscured when relevant academic guest authors are accredited with authorship [17]. Professional medical writers should follow ethical publication practices and should openly disclose their involvement in the acknowledgement section [37].

The inclusion of individuals with minimal or no input reflects “loose authorship” practices [33–38]. Guest, gift or honorary authorship is defined as co-authorship awarded to people who do not meet the authorship criteria and have not contributed substantially to take public responsibility for the work [1]. This may be offered in the belief that the prestige of a scientifically respected person will increase the likelihood of publication or the impact of the work [29]. Oftentimes, a well-known academic senior name is used to conceal ghost authors with industry-related conflicts of interest [29]. Both, the gift-author and the remaining co-authors may benefit from this practice (a win-win situation) that, nevertheless, remains unethical. The increased pressure for publishing among scholars seeking promotion and career advancement (the “publish or perish” culture) may also help to explain these practices. This pressure explains why some researchers accept the “gift” authorship in papers to which they have not contributed intellectually. This abuse in authorship devalues the merit of being named as an author in a scientific paper. As previously discussed, quantitative contribution helps to prevent granting undeserved credits to guest authors who take away well-deserved credits from the authors who actually did the work [38–41].

Studies suggest that breaches of authorship guidelines are frequent. In a recent survey one-third of authors believed that they had been excluded from deserved authorship and a similar number declared that they had experienced pressures to include undeserved authors in their papers [20]. Another recent study of journals included in the Journals Citation Reports database suggested that 85% of them included in their policy guidance the requirement that authors should be accountable

for the research as a whole, 32% explicitly prohibited guest or ghost authorship but only 5% required authors to describe their individual contributions [25].

Final Remarks

Authorship confers credit but also involves responsibility. Authors should be accountable and vouch for the integrity of the entire work. The Editors' Network of the ESC endorses the ICMJE recommendations on authorship and encourages individual NSCJ to adapt their editorial policies accordingly.

References:

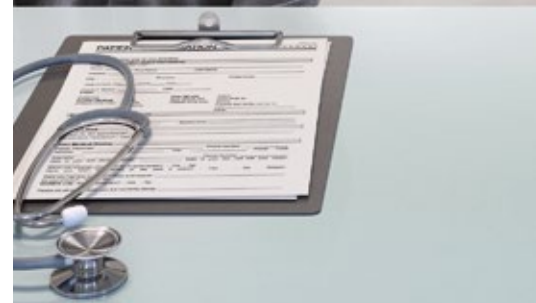
1. The International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Available: <http://www.icmje.org/recommendations> (last seen: February 12, 2019).
2. Lüscher TF. The codex of science: honesty, precision, and truth-and its violations. *Eur Heart J* 2013; 34: 1018–23.
3. Alfonso F, Ambrosio G, Pinto FJ, Ector H, Vardas P, et al; Editors' Network ESC Task Force. European Society of Cardiology national cardiovascular journals: the "Editors' Network". *Eur Heart J* 2010; 31: 26–8.
4. Mills P, Timmis A, Huber K, Ector H, Lancellotti P, et al. The role of European national journals in education. *Heart* 2009; 95:e3.
5. Alfonso F, Timmis A, Pinto FJ, Ambrosio G, Ector H, et al; Editors' Network European Society of Cardiology Task Force. Conflict of interest policies and disclosure requirements among European Society of Cardiology National Cardiovascular Journals. *Eur Heart J* 2012; 33: 587–94.
6. Alfonso F. Data Sharing. Editors' Network European Society of Cardiology Task Force; Editors' Network European Society of Cardiology Task Force. *Eur Heart J* 2017; 38: 1361–3.
7. Council of Science Editors. White Paper on Publication Ethics. CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update. Available: <http://www.CouncilScienceEditors.org> (last seen: February 12, 2019).
8. World Association of Medical Editors. WAME Professionalism Code of Conduct The new WAME Professionalism Code of Conduct for medical journal editors. Available: <http://www.wame.org> (last seen: February 12, 2019).
9. Committee On Publication Ethics. COPE. Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors. Available: <http://publicationethics.org/resources/guidelines> (last seen: February 12, 2019).
10. Stephenson J. ICMJE: All authors of medical Journal articles have "responsibility to stand by the integrity of the entire work". *JAMA* 2013; 310: 1216.
11. No author listed. The Lancet. Authorship and accountability. *Lancet* 2013; 382: 744.
12. Goodman NW. Survey of fulfillment of criteria for authorship in published medical research. *BMJ* 1994; 309: 1482.
13. Rennie D, Flanagan A. Authorship! Authorship! Guests, ghosts, grafters, and the two-sided coin. *JAMA* 1994; 271: 469–71.
14. Rennie D, Yank V, Emanuel L. When authorship fails. A proposal to make contributors accountable. *JAMA* 1997; 278: 579–85.
15. Leonelli S. Locating ethics in data science: responsibility and accountability in global and distributed knowledge production systems. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2016; 374(2083). pii: 20160122.
16. Helgesson G, Eriksson S. Responsibility for scientific misconduct in collaborative papers. *Med Health Care Philos* 2018; 21: 423–30.
17. Stocks A, Simcoe D, Toroser D, DeTora L. Substantial contribution and accountability: best authorship practices for medical writers in biomedical publications. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 1163–8.
18. Clement TP. Authorship matrix: a rational approach to quantify individual contributions and responsibilities in multi-author scientific articles. *Sci Eng Ethics* 2014; 20: 345–61.
19. Fairbairn S, Kelly L, Mahar S, Prosée R. Authorship: an evolving concept. Editorial coordinators. Health Learning, Research & Practice, Wolters and Kluwer. Available: http://wkauthorservices.editage.com/resources/files/An_Evolving_Concept_in_Scientific_and_Medical_Publishing.pdf (last seen: February 12, 2019).
20. Nylenna M1, Fagerbakk F, Kierulf P. Authorship: attitudes and practice among Norwegian researchers. *BMC Med Ethics* 2014; 15: 53.
21. Hess CW, Brückner C, Kaiser T, Mauron A, Wahli W, et al. Authorship in scientific publications: analysis and recommendations. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14108.
22. Hwang SS, Song HH, Baik JH, Jung SL, Park SH, et al. Researcher contributions and fulfillment of ICMJE authorship criteria: analysis of author contribution lists in research articles with multiple authors published in radiology. *International Committee of Medical Journal Editors. Radiology* 2003; 226: 16–23.
23. Hoen WP, Walvoort HC, Overbeek AJ. What are the factors determining authorship and the order of the authors' names? A study among authors of the Netherlands Tijdschrift voor Geneeskunde (Dutch Journal of Medicine). *JAMA* 1998; 280: 217–8.
24. Wager E. Do medical journals provide clear and consistent guidelines on authorship? *Med Gen Med* 2007; 9: 16.
25. Resnik DB, Tyler AM, Black JR, Kissling G. Authorship policies of scientific journals. *J Med Ethics* 2016; 42: 199–202.
26. Akhabue E, Lautenbach E. "Equal" contributions and credit: an emerging trend in the characterization of authorship. *Ann Epidemiol* 2010; 20: 868–71.
27. Dotson B. Equal contributions and credit assigned to authors in pharmacy journals. *Am J Pharm Educ* 2013; 77: 39.
28. Li Z, Sun YM, Wu FX, Yang LQ, Lu ZJ, Yu WF. Equal contributions and credit: an emerging trend in the characterization of authorship in major anaesthesia journals during a 10-yr period. *PLoS One* 2013; 8: e71430.
29. Tarkang EE, Kweku M, Zotor FB. Publication Practices and Responsible Authorship: A Review Article. *J Public Health Afr* 2017; 8: 723.
30. Ioannidis JP. A generalized view of self-citation: direct, co-author, collaborative, and coercive induced self-citation. *J Psychosom Res* 2015; 78: 7–11.
31. Chow DS1, Ha R, Filippi CG. Increased rates of authorship in radiology publications: a bibliometric analysis of 142,576 articles published worldwide by radiologists between 1991 and 2012. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204: W52–7.
32. Shapiro DW, Wenger NS, Shapiro MF. The contributions of authors to multi-authored biomedical research papers. *JAMA* 1994; 271: 438–42.
33. Flanagan A, Carey LA, Fontanarosa PB, Phillips SG, Pace BP, Lundberg GD, Rennie D. Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals. *JAMA* 1998; 280: 222–4.
34. Laine C, Mulrow CD. Exorcising ghosts and unwelcome guests. *Ann Intern Med* 2005; 143: 611–2.
35. Wislar JS, Flanagan A, Fontanarosa PB, Deangelis CD. Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals: a cross sectional survey. *BMJ* 2011; 343: d6128.
36. Wislar JS, Flanagan A, Fontanarosa PB, Deangelis CD. Honorary and ghost authorship in high impact biomedical journals: a cross sectional survey. *BMJ* 2011; 343: d6128.
37. Stretton S. Systematic review on the primary and secondary reporting of the prevalence of ghostwriting in the medical literature. *BMJ Open* 2014; 4: e004777.
38. Smith R. Let's simply scrap authorship and move to contributorship. *BMJ* 2012; 344: e157.
39. Tilak G, Prasad V, Jena AB. Authorship Inflation in Medical Publications. *Inquiry* 2015; 29:52.
40. Juyal D, Thawani V, Thaledi S, Prakash A. The fruits of authorship. *Educ Health (Abingdon)* 2014; 27: 217–20.
41. Fanelli D. Why growing retractions are (mostly) a good sign. *PLoS Med* 2013; 10: e1001563.

Conflict of Interest

None of the Editors authors of this paper have any potential conflict of interest that needs to be disclosed in relation to this manuscript.

Acknowledgements

We are grateful for the support and assistance of Michael Alexander and Margot Bolard, from the ESC Publications Department, at the European Heart House.



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

Kurzfassung: Das komplexe Feld der kardialen Elektrophysiologie unterliegt einem stetigen und raschen technologischen Wandel mit laufender Entwicklung neuer Techniken und Verfeinerung bzw. Optimierung bestehender Verfahren. Elektroanatomische Mappingsysteme ermöglichen durch 3D-Darstellung von Anatomie und zugrunde liegendem Substrat die Durchführung zunehmend anspruchsvoller Prozeduren und helfen, Röntgenzeit einzusparen. Durch neue, multipolare Katheter können die räumliche Auflösung und die gewonnene Information innerhalb dieser Modelle stark erhöht, sowie die Zeit zur Akquirierung jener verkürzt werden. Die Messung des Anpressdruckes der Ablationskatheter wiederum stellt ein Sicherheits-Feature dar und verhilft zu suffizienten und reproduzierbaren Ablations-Läsionen. Die präinterventionelle Bildgebung spielt eine zunehmende Rolle zur Substrat-Definition bei komplexen Prozeduren.

Für nahezu alle Arrhythmien gibt es in den Guidelines des ESC und der AHA klare Ablationsempfehlungen. Mehrere große Studien konnten wiederholt den Vorteil der Ablation gegenüber der konservativen Therapie bestätigen. In Österreich existieren einige hoch-

spezialisierte EPU-Zentren, die internationalen Standards gerecht werden. Durch finanzielle Einschnitte und Regulatorien liegt Österreich mit den Ablationszahlen innerhalb Westeuropas allerdings an vorletzter Stelle. Einige spannende technische Neuerungen stehen kurz vor der Markteinführung und dürften vor allem dabei helfen, bei vergleichbarer Effizienz die Prozedurdauer zu verkürzen.

Schlüsselwörter: Ablation, Entwicklung, Bildgebung, Mapping, Arrhythmie, Katheter, Indikation, Guidelines, ALARA, Outcome, Status Quo, Österreich, VHF, SVT, VT, CASTLE-AF, CABANA

Abstract: Today's value of catheter ablation. The complex field of cardiac electrophysiology is subject to a steady and rapid technological change with ongoing development of new techniques as well as refinement or optimization of existing procedures. Electroanatomical mapping systems allow 3D-imaging of the anatomy and underlying substrate to guide increasingly complex procedures and help reducing fluoroscopy-time. New multipolar catheters can greatly increase the spatial resolution and information gained within these models

while reducing time to acquire them. Contact-force-measurement on the tip of the ablation-catheter in turn is a safety feature and helps to create sufficient and reproducible ablation lesions. Pre-interventional imaging is increasingly becoming important for early recognition of the pathological substrate.

For almost all cardiac arrhythmias there are clear ablation recommendations in the ESC and the AHA guidelines. Several large studies have confirmed the benefit of ablation versus medical therapy. In Austria, there are some highly specialized EP-centers that meet international standards. Due to financial cuts and regulations, however, Austria is unfortunately in penultimate place concerning ablation-numbers within Western Europe. Some exciting technical innovations are about to be introduced to the market soon and should, above all, help to shorten the procedure duration with comparable efficiency. **J Kardiologie 2019; 26 (9–10): 232–41.**

Key words: ablation, development, imaging, mapping, arrhythmia, catheter, indication, guidelines, ALARA, outcome, status quo, Austria, atrial fibrillation, SVT, VT, CASTLE-AF, CABANA

Lehrziel: Kennenlernen des heutigen Stellenwertes der Ablationstherapie, aktuelle Indikationen, aktuelle Technologien, geschichtliche Entwicklung.

Zielgruppen: Ärzte in Ausbildung, Allgemeinmediziner, Internisten, Kardiologen, Herzchirurgen, medizinisches Pflegepersonal, medizinische und politische Entscheidungsträger

Fachlicher Schwerpunkt: Kardiologie, Rhythmologie, Elektrophysiologie

■ Geschichtliche Entwicklung der Elektrophysiologie

Die Etablierung der klinischen Elektrophysiologie (EP) in den 1980er-Jahren kann zweifelsohne als bedeutender Meilenstein im großen Fachgebiet der Kardiologie bezeichnet werden, insbesondere das Verständnis, die Diagnose und letztlich auch die Behandlungsmöglichkeiten kardialer Arrhythmien betreffend. Grundlage zur Führung und korrekten Positionierung elektrophysiologischer Katheter stellte – sowohl damals wie auch heute – einerseits die grobe Orientierung innerhalb des Herzens anhand fluoroskopischer Projektionen (zumeist AP und seitlich sowie RAO und LAO), andererseits die anschließende

Feinjustierung anhand intrakardial abgeleiteter Signale dar. In Kombination mit spezifischen Stimulationsmanövern konnte bzw. kann hier auch heutzutage in vielen Fällen klassischer Arrhythmien (AVNRT, WPW, Vorhofflattern) eine klare Diagnose gestellt und gezielt behandelt werden. Mit zunehmender Komplexität der untersuchten Rhythmusstörungen (Vorhofflimmern, atriale Tachykardien, ventrikuläre Extrasystolie, ventrikuläre Tachykardien, epikardiale Prozeduren) entstand die Notwendigkeit zur Entwicklung elektroanatomischer Mappingsysteme (EAMS), um die dreidimensionale Orientierung innerhalb der untersuchten kardialen Strukturen zu erleichtern und ein besseres Verständnis des zugrunde liegenden arrhythmogenen Substrates der Arrhythmie zu bewirken. Als Zugänge für die Schleusen sowie EP-Katheter gehören heutzutage die femoral-venöse bzw. -arterielle, in manchen Zentren auch die juguläre oder subklavikuläre, weiters die transeptale sowie epikardiale Punktion zum Standard-Repertoire. Zudem sind steuerbare Schleusen (z. B. Agilis®, Fa. Abbott) zum besseren Manövrieren der Katheter aus komplexeren Prozeduren nicht mehr wegzudenken.

■ Elektroanatomische Mappingsysteme (EAMS)

Heutzutage sind mehrere EAMS mit jeweils spezifischen Stärken am Markt verfügbar. Neben den beiden am weitesten verbreiteten Systemen (Carto®3, Fa. Biosense-Webster und EnSite™ NavX™, Fa. Abbot) haben sich in den vergangenen Jahren auch das MediGuide™-System (Fa. Abbott), im Sinne eines Add-On zu EnSite™ NavX™, sowie das Rhythmia HDx™-System (Boston Scientific) am Markt etablieren können. Allen Systemen gemein ist die Möglichkeit, meist mehrere Katheter (dia-

Eingelangt am 9. April 2019, angenommen nach Revision am 4. Juni 2019
Aus dem Ordensklinikum Linz

Korrespondenzadresse: OA Dr. Michael Derndorfer, Interne II/Kardiologie
am Ordensklinikum Linz GmbH, A-4020 Linz, Fadingerstraße 1;
E-Mail: michael.derndorfer@ordensklinikum.at

agnostisch oder zur Ablation) im 3-dimensionalen Raum (3D) darzustellen, mit dieser Information 3D-Karten der zu untersuchenden Herzregionen anzufertigen (z. B. linkes Atrium inkl. Pulmonalvenen, rechts-/linksventrikulärer Ausflusstrakt, Epikardraum) und diese räumliche Information um farbkodierte Darstellung der Voltagen in diesen Bereichen (sog. **Voltagen-Map**) oder den Ablauf der elektrischen Erregung (sog. **Aktivierungs-Map**) zu erweitern. Innerhalb dieser Karten können schließlich relevante Areale punktgenau markiert werden, um sie später erneut gezielt anzusteuern (z. B. Regionen mit fragmentierten Potentialen oder größtmöglicher Vorzeitigkeit der Signale). Letzten Endes entscheiden viele Faktoren, welches der genannten Mappingsysteme für den einzelnen Patienten oder die aktuell vorliegende Arrhythmie das am besten geeignete ist. Mit entscheidend ist hier sicherlich auch die Erfahrung im Umgang mit dem jeweiligen System und häufig auch der technische Support durch einen Produktspezialisten der Firma. Fehlinterpretation oder inadäquate Erhebung der Daten intraprozedural sind mögliche Fehlerquellen bei der Erstellung eines Maps.

Im Jahr 1999 wurde erstmalig das **CARTO®-System** vorgestellt [1] und an einem Schweinemodell für Myokardinfarkte ein sogenanntes Point-by-Point-Map anhand 75 endokardialer Mapping-Punkte erstellt. Dieses zuverlässige Mapping-System stellte letztlich einen Durchbruch zur Fluoroskopie-armen, Substrat-basierten Ablation in Regionen mit niedrigen Voltagen dar und entwickelte sich rasch zur zentralen Plattform für Prozeduren bei narbenassoziierten ventrikulären Tachykardien (VT). Mit der Einführung dieses sogenannten „**Voltage-Mappings**“ war nunmehr die Differenzierung elektrisch gesunder und krankhafter Myokardanteile (Narbe), insbesondere auch deren elektrisch häufig bedeutsame Randzonen möglich, wobei hier der genauen Kenntnis der elektrischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes, des verwendeten EAMS und der zum Einsatz kommenden EP-Katheter eine zentrale Bedeutung zukommt, da hier oft nur kleine Änderungen der vordefinierten Voltagebereiche eine große Relevanz in der Darstellung haben (z. B. Größe einer Narbenzone nach stattgehabtem Myokardinfarkt). Zum Teil gelten hier aus Studiendaten empfohlene Voreinstellungen (z. B. Voltagen $< 1,5$ mV = Narbe) nur für diagnostische Katheter mit identen Eigenschaften und müssen für neue Produkte mit etwa feinerer räumlicher Auflösung wieder spezifisch definiert werden (z. B. signifikant höhere Voltagen bzw. kleinere Narbenareale bei Verwendung von multipolaren Kathetern mit kleinerer Inter-Elektroden-Distanz).

Die gleichzeitige Erfassung dieser elektrischen Informationen in elektroanatomischen Kartierungssystemen zur Definition von Narben wurde jedoch erst in den frühen 2000er-Jahren populär, da die Genauigkeit der kartierten Punkte aufgrund des variablen Gewebekontakts vorerst in Frage stand. Das auf Impedanz basierende System **EnSite™ NavX™** (Fa. St. Jude Medical/Abbot) war das erste kommerzielle Kartierungssystem, das die gleichzeitige Erfassung von Voltage und Aktivierung mittels beliebiger Katheter, unabhängig von Modell, Marke, Konfiguration und Elektrodennummer, ermöglichte.

EnSite™ NavX™ ist seit wenigen Jahren mit dem **MediGuide™-System** (Fa. St. Jude Medical/Abbot) kombinierbar, wodurch beide Systeme durch gegenseitigen Austausch an Echtzeit-

Daten ein neues Maß an Präzision, mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung der Katheter-Visualisierung erreichen, inklusive Kompensierung von Atemexkursionen oder unbeabsichtigte Bewegungen des Patienten. Das MediGuide™-System (MG) stellt eine innovative Methode dar („intrakardiales GPS“) [2], um MG-geeignete Katheter in Echtzeit und präzise innerhalb vorab gespeicherter Videosequenzen darzustellen (üblicherweise wenige Sekunden dauernde Röntgen-Loops des Patienten in RAO- und LAO-Position). Diese werden dann im Sinne einer Endlos-Schleife in EKG-Triggerung wiedergegeben und bieten so den Vorteil einer virtuell permanenten Fluoroskopie mit darin in Echtzeit dargestellten Herzkathetern, ohne jedoch eine tatsächliche Röntgenstrahlung zu bewirken. Ein weiterer großer Sicherheitsaspekt, der sich in den letzten Jahren hieraus ergeben hat, betrifft die Ablation ventrikulärer Arrhythmien, insbesondere jene mit epikardialen Zugang: Um bei Stromabgaben am epikardialen Myokard die Koronargefäße nicht zu verletzen, kann mittels MG ein kurzer Videoloop während einer Koronarangiographie angefertigt und so die Radiofrequenzablation anhand der nun virtuell „live“ verfügbaren Koronardarstellung gesteuert werden.

Das **Rhythmia HDx™-System** (Fa. Boston Scientific) stellt unter den genannten EAMS den jüngsten Neuzugang dar und konnte sich bisher, insbesondere in Verbindung mit einem neuartigen, ballonähnlichen Mapping-Katheter, als System für komplexe Fälle mit Notwendigkeit einer ultra-hohen räumlichen Auflösung der elektrischen Signale etablieren (z. B. atriale Tachykardien, Suche nach Rekonnektion im Bereich der Pulmonalvenen bei VHF-Rezidiven nach Pulmonalvenenisolation, PVI).

Die **3D-Rotationsangiographie** stellt ein weiteres Verfahren dar, während der Katheterablation die Herzhöhlen mittels Kontrastmittel präzise und dreidimensional in CT-Qualität darzustellen. Während der Kontrastmittelinjektion in die Pulmonalarterie oder den linken Vorhof wird der C-Bogen der Angiographie-Anlage in einem Halbkreis für 5 Sekunden um den Patienten gefahren, sodass bis zu 60 Projektionsaufnahmen pro Sekunde akquiriert werden können. Anschließend werden diese Projektionen zu einer 3D-Darstellung vom linken Vorhof inklusive aller Lungenvenen oder jeder anderen gewünschten Herzhöhle rekonstruiert. Diese reale Anatomie kann nun in das „Live“-Durchleuchtungsbild sowie in das 3D-Map (CARTO 3) integriert werden.

Im Sinne der intraprozeduralen Bildgebung sei an dieser Stelle auch die Möglichkeit erwähnt, wichtige Handlungen während der Prozedur (transseptale Punktion, Ablation) mittels eines intrakardialen Ultraschalles (**IVUS**) zu überwachen.

■ Robotische Technologien

Neben den bereits genannten Systemen wurden ab etwa dem Jahr 2002 robotische Navigationstechnologien mit dem Ziel entwickelt, die Katheter-Stabilität während der Ablation zu erhöhen und letztlich dadurch dauerhafte, transmurale Läsionen zu bewirken. Für den Untersucher ergab sich zudem daraus der Vorteil, abseits der Fluoroskopie und somit fernab der Strahlenquelle zu sitzen, um den Katheter mit einem Joystick zu navigieren. Zwei solcher Systeme konnten sich initial

Tabelle 1: Die aktuell gängigsten multipolaren Katheter, aufgelistet nach dem zugehörigen elektroanatomischen Mappingsystem

Mappingsystem	Multipolare Katheter
CARTO® (Fa. Biosense Webster)	PentaRay®-Katheter (22 Elektroden), Lasso-Katheter (20 Elektroden), Halo-Katheter (20 Elektroden) sowie Cristacath®-Katheter (20 Elektroden)
EnSite™ NavX™ (Fa. SJM/Abbott)	Inquiry Optima™-Katheter (20 Elektroden), Lifewire™-Katheter (20 Elektroden) und Advisor™ HD-Grid-Mapping-Katheter (18 Elektroden)
Rhythmia HDx™-System (Fa. Boston Scientific)	Intellimap Orion™-Mapping-Katheter (64 Elektroden)

am Markt etablieren: Zum einen das **Sensei™-Electromechanical Robotic Navigation System** (Hansen Medical, Mountain View, Kalifornien, USA), wo der Ablationskatheter über eine servo- bzw. bowdengesteuerte Schleuse manövriert wurde, zum anderen das **Niobe®-System** (Fa. Stereotaxis), das die Katheter innerhalb eines angelegten Magnetfeldes steuern lässt [3]. Das Stereotaxis-System kommt auch heute noch zur Verwendung und lässt sich gemeinsam mit den gängigen EAMS verwenden. Insbesondere die Steuerbarkeit im Rahmen von Prozeduren mit schwierigen anatomischen Verhältnissen, etwa bei kongenitalen Vitien (nativ oder bereits operiert), wird von Benutzern dieses Systems gerne hervorgehoben. Zudem bietet das System einen Schritt in Richtung automatisierter Ablation an, da der Katheter vollautomatisch entlang einer virtuell vorgezeichneten Ablationslinie nachgeführt werden kann. Das Hansen-System wurde vor wenigen Jahren aufgrund zu teurer Prozedurkosten bei gleichzeitig fehlendem Nachweis einer Überlegenheit im Vergleich zur manuell geführten Ablation vom Markt genommen.

■ Katheter-Entwicklung

Neben oben genannter 3D-Systeme kam es über die Jahre zu ebenso großen Fortschritten in der Entwicklung diagnostischer und zur Ablation geeigneter Katheter:

In den 1990er-Jahren kamen erstmals [4] routinemäßig multipolare Katheter zum Einsatz, mit denen die Diagnostik bei der kavo-trikuspidalen Isthmus-Ablation (CTI) bei typischem

Vorhofflattern beschleunigt wurde. Für den Einsatz innerhalb eines 3D-Systems dauerte die Entwicklung noch bis in die frühen 2000er-Jahre. Der Durchbruch kam schließlich mit der Markt-Einführung multipolarer Katheter, die nun simultan an mehreren Stellen die gleichzeitige Erhebung ortsbezogener Daten (Anatomie) und elektrophysiologischer Parameter (Voltage, Ausbreitung) zuließen. Die gängigsten **multipolaren Katheter** der einzelnen Mappingsysteme sind in Tabelle 1 aufgelistet. Einige dieser Katheter eignen sich insbesondere zur Anfertigung ultra-hochauflösender Maps, die aus bis zu 50.000 tatsächlich abgetasteten und registrierten Mappingpunkten bestehen und daher ein höchstes Maß an elektroanatomischer Information bieten. Durch bauartbedingte Unterschiede in den Abständen der Mikro-Elektroden untereinander sowie relevante Unterschiede in der von ihnen abgetasteten Fläche ist es jedoch sehr wichtig geworden, die gewonnene Information, insbesondere die vom Katheter registrierten Voltagen, im Katheter-spezifischen Kontext zu interpretieren, um gesundes Gewebe klar von pathologischen/narbigen Arealen zu differenzieren. Ultra-hochauflösende Maps dienen auch dem besseren Verständnis der Mechanismen von Arrhythmien, da nun etwa vermeintlich fokale atriale Tachykardien plötzlich anhand der besseren Auflösung als Mikroreentrys erkannt werden können.

In Abbildung 1 wird die Kasuistik eines 53-jährigen Patienten mit inzessanter atrialer Tachykardie nach operativem Mitralklappenreparatur dargestellt, welcher im Ordensklinikum Linz, Elisabethinen, einer Ablationsbehandlung nach bereits auswärtig erfolgter Erstablation unterzogen wurde. Das Bild zeigt ein ultra-hochauflösendes Aktivierungsmap (> 44.000 aufgezeichnete Elektrogramme) einer linksatrialen Makroreentry-Tachykardie unter Verwendung des Rhythmia HDx™-Systems. Kreisende Aktivierung lässt sich um ein Narbenareal nahe der rechts-unteren Lungenvene bei bereits bestehender, elektrisch dichter Ablationslinie am Vorhofdach erkennen. Durch Ziehen einer kurzen Ablationslinie zwischen dem Narbenareal und der rechten unteren Pulmonalvene konnte die Tachykardie dauerhaft terminiert werden (Abb. 1, rechtes Bild, rote/grau Punkte).

In Abbildung 2 ist ein hochauflösendes epikardiales Voltagen-Map in EnSite™ NavX™ unter Verwendung des Advisor™

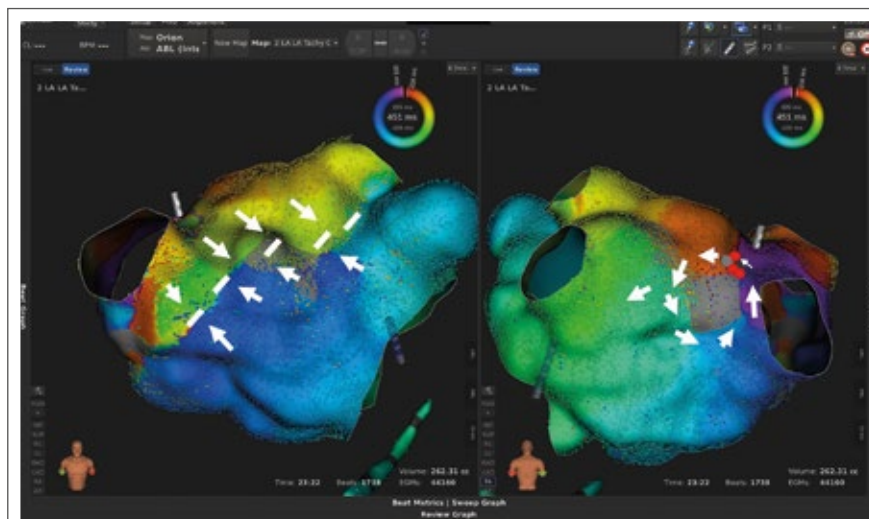
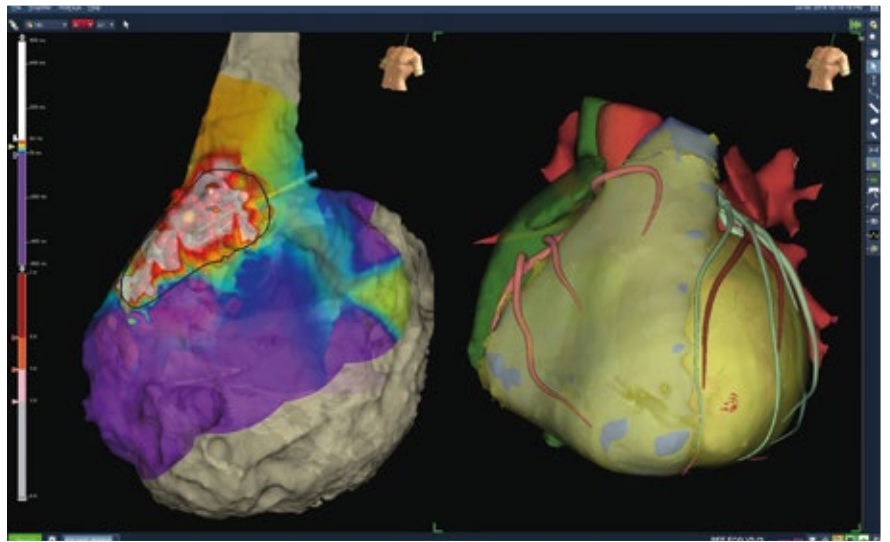


Abbildung 1: Das Bild zeigt ein ultra-hochauflösendes Aktivierungsmap (> 44.000 aufgezeichnete Elektrogramme) einer linksatrialen Makroreentry-Tachykardie unter Verwendung des Rhythmia HDx™-Systems bei einem Patienten mit inzessanter linksatrialer Tachykardie. Kreisende Aktivierung lässt sich um ein Narbenareal nahe der rechts-unteren Lungenvene bei bereits bestehender, elektrisch dichter Ablationslinie am Vorhofdach erkennen. Durch Ziehen einer kurzen Ablationslinie zwischen dem Narbenareal und der rechten unteren Pulmonalvene konnte die Tachykardie dauerhaft terminiert werden (rechtes Bild, rote/grau Punkte).

Abbildung 2: Hochauflösendes, epikardiales Voltagen-Map (EnSite™ NavX™) und abgegebene Ablationspunkte (umzäuntes Areal) im epikardialen rechtsventrikulären Ausflusstrakt bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom und rezidivierenden ICD-Schocks. Rechts im Bild: entsprechende kardiale 3D-Anatomie aus dem präinterventionellen Herz-CT/MRT.



HD-Grid-Mapping-Katheters zu sehen. Bei einem Patienten mit Brugada-Syndrom und rezidivierenden adäquaten ICD-Schocks wurde hier eine ausgedehnte Ablation epikardial im rechtsventrikulären Ausflusstrakt in Arealen hochpathologischer Signale vorgenommen.

Neben diesen Fortschritten bei den diagnostischen Kathetern waren auch bei den **Ablationskathetern** stetig Entwicklungen zu beobachten. Als bedeutsamste Neuerung darf hier wohl jene Möglichkeit genannt werden, den Anpressdruck des Katheters exakt zu messen („**contact force**“) und hier nun ein Tool zur Verfügung zu haben, das einerseits Informationen über einen tatsächlich suffizienten Wandkontakt des Katheters zum Myokard liefert, als auch einen wichtigen Sicherheitsaspekt darstellt, da allzu feste Wandkontakte vermieden werden können, die letztlich eine Gefahr der Perforation mit nachfolgendem Hämoperikard darstellen. Derzeit ist für das EnSite™ NavX™-System der TactiCath™ Quartz-Katheter und für das Carto®-System der Thermocool® Smarttouch®-Katheter mit diesem Feature verfügbar. Bei beiden Systemen wird großer Wert auf die **Prädiktion der Läsionsgröße** und die Reproduzierbarkeit des Workflows gelegt, sodass jeweils Indizes entwickelt wurden, um die durch Ablation tatsächlich ins Gewebe gebrachte Energie zu erfassen („**Ablation Index**“, „**Force-Time-Integral**“). Bei Einhaltung dieser Parameter darf also vom Untersucher unter normalen Bedingungen davon ausgegangen werden, dass eine suffiziente Läsion im Gewebe erzeugt wurde. Dies sollte auch unabhängig vom Untersucher sein.

Eine der neuesten Entwicklungen im Segment der Ablation stellt der Trend zur Ablation mittels wesentlich höherer Energieoutputs bei jeweils kürzerer Ablationsdauer dar („**very high power – very short duration**“). Da bei hoher Energieanwendung ein rasches Überhitzen des Gewebes potenziell möglich ist, war hierfür die Entwicklung eines neuartigen Ablationskatheters (QDot Micro™-Katheter, Fa. Biosense Webster) erforderlich, der durch mehrere Temperatur-Mikroelektroden an der Spitze selbständig die tatsächlich abgegebene Energie regeln kann, sollte er zu hohe Temperaturen registrieren. So können die jeweiligen Ablationspunkte innerhalb von 4 anstatt etwa 15–30 Sekunden erzielt werden, was zu einer deutlichen Verkürzung der Prozedurdauer beitragen kann.

Beobachtet man die Bereiche, in deren Richtung die großen Device-Firmen derzeit ihre nächsten Entwicklungsschritte setzen, so kann man einen deutlichen Trend hinsichtlich der sogenannten „**single-shot devices**“ erkennen. Man versteht hierunter Tools, die zur Pulmonalvenenisolation keine Punkt-für-Punkt-Ablation benötigen, sondern im Idealfall mittels einer singulären Anwendung eine Isolation der jeweiligen Vene bewirken.

Die Firma Medtronic hat hier bereits seit Jahren einen sogenannten **Kryoballon** im klinischen Einsatz, wo anstatt Radiofrequenzenergie („Hitze“) nun mittels Kryoenergie („Kälte“) abladiert wird. Vergleichsweise kurze Prozedurdauern und ein niedriges Risiko einer myokardialen Perforation zeichnen diese Ablationsform aus. Im Gegenzug besteht ein höheres Risiko einer Schädigung des rechten N. phrenicus mit nachfolgend einseitiger Zwerchfellparese, wobei diese in den allermeisten Fällen reversibel zu sein scheint. Im Jahr 2016 gelang es erstmals, eine Nicht-Unterlegenheit des Kryoballons im Vergleich zur damaligen Form der Radiofrequenzablation (RF) nachzuweisen [5], wobei hier nur vergleichsweise wenig Patienten eine RF-Ablation mittels eines drucksensiblen Katheters unter Verwendung eines reproduzierbaren Ablations-Index erhielten, was heutzutage Goldstandard wäre.

Der **Laser-Ballon** sollte ebenfalls innerhalb dieser Device-Gruppe erwähnt werden und findet seit den frühen 2000er-Jahren Anwendung. Wie der Name bereits erahnen lässt, wird auch hier ein Ballonkatheter ans Lungenvenen-Ostium angepresst, um anschließend eine periostiale Ablation durch einen Laserstrahl zu bewirken. Aktuell stehen weitere Single-Shot Devices (sowohl Kryo als auch RF) von mehreren Firmen kurz vor der Markteinführung. In Zeiten begrenzter Ressourcen, steigender Ablationszahlen und zunehmendem Zeitdrucks ist dieser Trend daher durchaus verständlich.

Bei sehr tief im Myokard gelegenen Substraten (etwa im interventrikulären Septum) stellt sich die Ablation fallweise als sehr aufwendig dar, da oft trotz hoher Energie-Outputs das Myokard nicht bis in ausreichende Tiefe durchdrungen werden kann. Diesbezüglich gibt es derzeit 2 interessante Entwicklungen, die erwähnt werden sollten: zum einen die

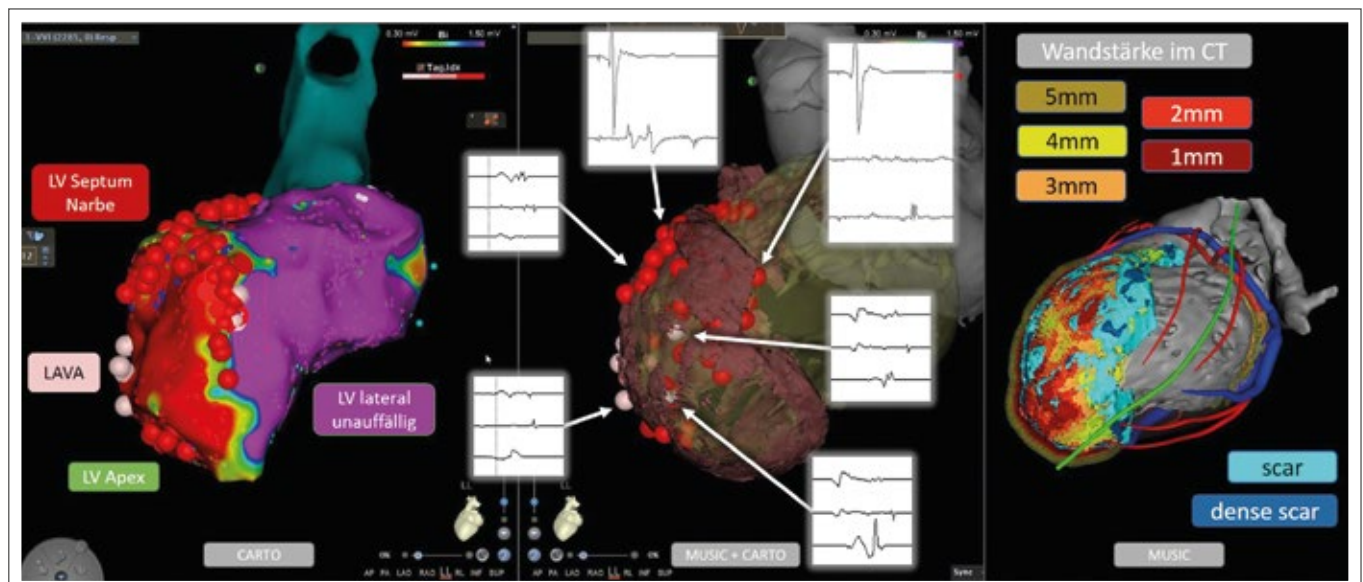


Abbildung 3: Links: Darstellung eines endokardialen Voltagen-Maps des linken Ventrikels (LV), Blick von apikal Richtung Basis/Aorta. Zu sehen ist eine elektrisch unauffällige Lateralwand des LV (violett) und eine große Narbe des interventrikulären Septums sowie Apex-umgreifend (rot) bei ischämischer Kardiomyopathie. Die roten Punkte stellen Ablationspunkte, die weißen Punkten Areale abnormer, später ventrikulärer Aktivierung (LAVAs) dar. Mitte: 3D-Rendering des präinterventionellen, hochauflösenden Herz-CTs mit intraprozeduraler Überlagerung der elektrophysiologischen Mappingpunkte aus dem CARTO3-Map. Ergänzt wurden die jeweiligen intrakardialen Ableitungen an Orten mit LAVAs bzw. Spätpotentialen. Rechts: Präinterventionelles Herz-CT mit „Late Iodine Enhancement“ Farbkodiert ist die Wanddicke des Myokards dargestellt, zudem sind anatomische Strukturen wie Koronarien, Koronarsinus und Nervus phrenicus klar zu sehen.

Option einer sogenannten **bipolaren Ablation** mittels zweier Ablationskatheter, die eine wesentlich bessere Eindringtiefe ins Gewebe zu erzielen vermag, zum anderen die Möglichkeit, bei wassergekühlten Ablationskathetern auf eine **halb-molare Lösung** (NaCl 0,45 %) zu wechseln, da die schlechtere elektrische Leitfähigkeit dieser Lösung den Energieverlust ins Blut mindert und die tatsächlich ins Myokard abgegebene Energie maximieren kann. Beide Therapieformen stellen derzeit noch keinen klinischen Standard, sondern interessante Therapieansätze dar, die durchaus zukünftig zum Standard-Repertoire gehören könnten.

■ Präinterventionelle Bildgebung

Mit zunehmender Komplexität der Katheter-Eingriffe, insbesondere bei vital bedrohlichen Kammertachykardien auf Basis eines arrhythmogenen Substrates (Narbe), entstand die Notwendigkeit zur ergänzenden präinterventionellen Bildgebung und Substratanalyse, um ein besseres Verständnis der Arrhythmie zu erlangen und die Details des Eingriffes besser planen zu können. Bisher wurde hierfür ein kardiales Magnetresonanztomogramm (MRT) mit „Late Gadolinium Enhancement“ als Goldstandard angesehen, das jedoch einige Einschränkungen aufweist, wie etwa eine schlechte Verfügbarkeit, lange Untersuchungsdauer und eine großteils fehlende Eignung von Patienten mit implantiertem Device (Defibrillator, Herzschrittmacher). Hochauflösende Computertomographie-Scans (CT) mit „Late-Iodine-Enhancement“ (Abb. 3) bieten hier aufgrund ihrer hohen räumlichen Auflösung mit sehr detaillierter Wiedergabe von Heterogenität und Wandstärkeunterschiede einer myokardialen Narbe, der schnellen Scan-Zeiten, höheren Verfügbarkeit und niedrigeren Kosten eine neue und gute Alternative. Das dadurch verfügbare 3D-Modell des Herzens inklusive Kennzeichnung wichtiger anatomischer Strukturen (Koronarien, Koronarsinus, Nervus

phrenicus, ...) erleichtert den Eingriff zusätzlich und erhöht auch die Sicherheit der Prozedur durch Vorab-Kennntnis kritischer Areale. Erste veröffentlichte Studien zeigen auch eine Verbesserung des Prozedurerfolges.

ALARA

Mit der Entwicklung vom 3D-Mappingsystemen gelang es, trotz progredienter Dauer der zum Teil etliche Stunden andauernden Prozeduren, in zunehmendem Ausmaß die Menge der erforderlichen Röntgenstrahlung zu reduzieren, um für Patient, Untersucher und das den Patienten betreuende Team die Sicherheit am Arbeitsplatz zu steigern. Das unter dem Akronym zusammengefasste Prinzip ALARA („As Low As Reasonably Achievable“) hat in den letzten Jahren stark an Bedeutung zugenommen und wird in vielerlei Hinsicht umgesetzt versucht: ausreichende Abschirmung vor Röntgenstrahlung mittels ausreichender Schutzkleidung und Schutzwänden, möglichst Abstand halten, Verzicht auf Fluoroskopie wenn immer möglich („zero fluoro procedure“), Einblenden des dargestellten Durchleuchtungsgebietes, Reduktion der Bildrate, regelmäßige Pflichtschulung aller Mitarbeiter im Strahlenbereich, um nur einige Stichwörter diesbezüglich zu nennen.

■ Heutiger Stellenwert der Ablation und Indikationen zur Katheterablation nach aktuellen Guidelines

Wie steht es nun um den heutigen Stellenwert der kardialen Elektrophysiologie bzw. Katheterablation? Um diese Frage zu beantworten, lohnt sich ein Blick in die häufig im gemeinsamen Konsens publizierten Richtlinien und Empfehlungen der europäischen [6–9] (ESC, EHRA) bzw. amerikanischen [10–13] (AHA, HRS) kardiologischen/rhythmologischen Gesellschaften. In den jeweils sehr umfangreichen Dokumenten wird

hier detailliert zu sämtlichen Arrhythmien Stellung bezogen, sowohl die Diagnose als auch das Patientenmanagement und die Therapieoptionen betreffend. Die Katheterablation erhält hier bei **symptomatischen** Patienten nahezu immer eine Klasse-I-Indikation, das heißt eine sehr starke und durch Studien gut untermauerte Empfehlung („ist indiziert“). Die „Qualität“ dieser Daten (z. B. randomisiert, Multicenter-Studie, Expertenmeinung) wird hier mit dem Suffix „Level of Evidence“ (LOE) angegeben; der universelle Code ist den jeweiligen Richtlinien zu entnehmen.

Bei den supraventrikulären Tachykardien (SVTs) gilt oben genannte klare Empfehlung für die (chronische) Behandlung der **AV-nodalen-Reentry Tachykardie (AVNRT)** im Sinne einer sogenannten Slow-Pathway-Ablation oder -Modifikation (Klasse I, LOE-B, „regarded as first line therapy“), für die Ablation des akzessorischen Bündels bei symptomatischen Rezidiven (AV-Reentry-Tachykardie, **AVRT**) oder präexzitiertem VHF im Rahmen eines **WPW-Syndroms** (Klasse I, LOE-B). Im Falle eines Zufallsbefundes eines präexzitierten EKGs sollte bei Hochrisikoparametern (z. B. keine intermittierende, sondern kontinuierlich dokumentierbare Delta-Welle, kein Verlust der Präexzitation am Ergometer) oder bei Patienten mit Hochrisikoberufen (z. B. Pilot) ebenso abladiert werden (Klasse IIa, LOE-B), da in einer großen, prospektiven Kohortenstudie [14] bei asymptomatischer Präexzitation immerhin 9 % malignes VHF (mit kürzestem RR-Intervall < 250 ms) und 2 % der Patienten Kammerflimmern erlitten. Hinsichtlich typischen und atypischen, symptomatischen **Vorhofflatterns** liegt eine Klasse-I-Indikation zur Durchführung einer Isolation des kavo-trikuspidalen Isthmus (CTI) vor, beim atypischen Vorhofflattern, wenn zuvor zumindest 1 antiarrhythmisches Medikament versagt hat. Symptomatische atriale Tachykardien (AT) erhalten ebenso eine Klasse-I-B-Indikation zur Katheterablation, wobei hier auch insbesondere auf die Möglichkeit einer sogenannten Tachymyopathie, also Tachykardie-assoziierten Herzinsuffizienz und die Normalisierung der LVEF in 97 % [15] der Fälle nach erfolgreicher Ablation hingewiesen wird. Die Erfolgsrate der Ablation einer klassischen SVT (AVNRT, WPW) oder typischen Vorhofflatterns liegt bei 95–98 %, jene der atrialen Tachykardien bei 80–95 %.

Das Thema **Vorhofflimmern** (VHF) stellt ein äußerst umfangreiches Kapitel in den Ablations-Guidelines dar: Für symptomatisches, paroxysmales VHF, wo bereits 1 medikamentöser Therapieversuch aufgrund von Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit scheiterte, liegt eine Klasse-I- (LOE-A, „ist indiziert“) Indikation zur Durchführung einer Katheterablation, im Falle persistierenden Vorhofflimmerns immerhin noch eine Klasse-IIa- (LOE-B, „ist vernünftig“) sowie bei langfristig persistierendem VHF, das bereits länger als 1 Jahr anhält, eine Klasse-IIb- (LOE-C, „kann überlegt werden“) Indikation vor. Sollte noch keine spezifisch antiarrhythmische Medikation (Klasse-I- und -III-Antiarrhythmika, Betablocker ausgenommen) zum Rhythmusserhalt versucht worden sein, ändert sich die Indikation zur Ablation auf eine Klasse IIa (LOE-B, „ist vernünftig als First-Line-Therapie“); für die länger anhaltenden VHF-Formen bleiben die Indikationen ident. Insbesondere eingegangen wird auch auf spezifische Situationen, die in den verfügbaren Studien nicht ausreichend behandelt wurden.

So wird darauf hingewiesen, dass bei passender Indikation und fehlenden Kontraindikationen Patienten mit VHF und Herzinsuffizienz sowie ältere Patienten (> 75 Jahre), jüngere Patienten (< 45 Jahre) und Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie ident im Vergleich zu anderen VHF-Patienten therapiert/abladiert werden sollten. Beim Brady-Tachy-Syndrom wird zudem darauf hingewiesen, dass man die Ablation als Alternative zur Herzschrittmacherimplantation andenken kann (Klassen IIa, LOE-B); bei Sportlern wird ebenso die Katheterablation als First-Line-Therapie bei VHF empfohlen (Klasse IIa, LOE-C), da die athletische Performance unter antiarrhythmischer Medikation leiden könnte. Die Erfolgsrate der Ablation paroxysmalen Vorhofflimmerns liegt heutzutage bei 70–80 % (Erstprozedur) bzw. 90 % (Re-Prozedur), jene persistierenden Vorhofflimmerns bei 50–70 % (Erstprozedur) bzw. 80 % (Re-Prozedur).

Die chirurgische Ablation im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe wird für Operationen am offenen Herzen (z. B. Mitralklappenrepair) bereits als First-line-Therapie klar empfohlen (Klasse I, LOE-B), ebenso bei aortokoronaren Bypassoperationen und Aortenklappenrepair, wenn bereits antiarrhythmische Medikamente versucht wurden (Klasse I, LOE-B). Wenn noch keine Antiarrhythmika zum Einsatz kamen, gilt hier eine Klasse-IIa- (LOE-B-) Indikation. Die chirurgische Ablation als Stand-Alone-Eingriff besitzt nach medikamentös antiarrhythmischen Therapieversuchen und frustrierten interventionellen Ablationen bzw. auf ausdrücklichen Patientenwunsch eine Klasse-IIb- (LOE-B-) Indikation für paroxysmales VHF bzw. Klasse-IIa- (LOE-B-) Indikation für persistierendes VHF.

Im Falle hochsymptomatischer **ventrikulärer Arrhythmien (VT)** existieren ebenso gute Empfehlungen zur Katheterablation, wenn Antiarrhythmika nicht erfolgreich waren und/oder der Patient multiple Schocks durch den bereits implantierten Defibrillator (ICD) erhalten hat. Monomorphe VTs entspringen meist einem umschriebenen Narbengebiet, sodass hier meist mit gutem Erfolg eine Zielregion ausfindig gemacht und abladiert werden kann. Bei polymorphen VTs sollte die Ablation in selektierten Patienten nur dann erfolgen, wenn schon im Vorfeld ein initialer ventrikulärer Extraschlag (VES) oder ein klar erkennbares morphologisches Substrat (z. B. ischämische oder post-myokarditische Narbe) ausfindig gemacht werden konnte. Zumeist können die zugrunde liegenden Substrate durch einen femoralvenösen (für den rechten Ventrikel) oder femoralvenösen/transseptalen bzw. femoralarteriellen/retrograd aortalen (für den linken Ventrikel) endokardialen Approach terminiert werden; in ausgewählten Fällen ist ein (meist zusätzlicher) epikardialer Zugang über eine subxiphoidale, trockene Perikardpunktion erforderlich, um bei einem epikardialen Substrat ein epikardiales Mapping inkl. Ablation durchzuführen. Für die Ablation einer monomorphen VT sowie klar VES-induzierten polymorphen VT, weiters hochsymptomatischen VES bzw. bei VES-induzierter Kardiomyopathie (meist > 15 % VES im Holter-EKG und 1 dominierende Morphologie) liegt aktuell, sowohl bei strukturell gesundem (z. B. Ausflusstrakt-Tachykardien) als auch erkranktem Herzen (z. B. ischämische Kardiomyopathie) eine Klasse-I-Indikation vor. Sollte aus streng vitaler Indikation eine solche Ablation während einer beste-

henden Schwangerschaft erforderlich sein, kann diese nach aktuellen Empfehlungen [13] mit einer Klasse-IIa- (LOE-B-) Empfehlung erfolgen, bevorzugt nach dem ersten Trimester. Bei selektierten Patienten mit kardialer Sarkoidose und repetitiven VTs trotz antiarrhythmischer und immunsuppressiver Therapie wird in Einzelfällen eine Katheterablation durchgeführt; in den aktuellen Guidelines ist diese Therapie derzeit noch nicht verankert. Die Erfolgsrate der Ablation ventrikulärer Arrhythmien liegt im Falle einer ischämischen Genese bei 70 % (Erstprozedur) bzw. 85 % (Re-Prozedur), bei Vorliegen einer nicht-ischämischen Genese bei 70 % (Erstprozedur) bzw. 70 % (Re-Prozedur). Liegt eine kardiale elektrische Instabilität vor, die sich in multiplen Episoden von VTs innerhalb kurzer Zeit äußert, spricht man vom „**elektrischen Sturm**“. Bei Patienten mit implantiertem Defibrillator wird ein solches Ereignis durch ≥ 3 adäquate VTs innerhalb von 24 h definiert, die durch antitachykarde Stimulation oder Schocks terminiert werden mussten. Das Wiederauftreten eines VT-Sturmes kann durch Katheterablation in etwa 80 % (alle Substrate) verhindert werden.

Eine Sonderstellung nehmen hier VTs bei genetischer Grunderkrankung bzw. **hereditärer Arrhythmie** ein: Für Patienten mit **Brugada-Syndrom** und repetitiven (polymorphen) VTs, die entweder wiederholte ICD-Schocks erleiden oder eine ICD-Implantation verweigern, besteht alternativ zur Gabe von Quinidine (das bereits seit Längerem nicht mehr direkt verfügbar ist) eine Klasse-I- (LOE-B-) Indikation zur Durchführung einer Katheterablation. Grundlage hierfür sind Daten kleinerer Studien, die zeigen konnten, dass die Ablation epikardialer Areale abnormal später Aktivierung (meist über dem rechten Ventrikel oder rechten Ausflusstrakt) das Wiederauftreten ventrikulärer Arrhythmien effektiv zu unterdrücken vermag. Auch im Ordensklinikum Linz, Elisabethinen, wurden bereits mehrere dieser aufwendigen Ablationen durchgeführt, wo es in einem hohen Prozentsatz gelang, den spontanen Typ-1-Pattern im EKG verschwinden zu lassen. Langzeitdaten zum Outcome liegen in unserer Kohorte aktuell noch nicht vor. Trotzdem wird darauf hingewiesen, dass die Ablation hier einen Therapieansatz zur Symptomreduktion, allem voran einer Vermeidung von ICD-Schocks und Synkopen, darstellt und dennoch Richtlinien-gemäß bei Brugada-Syndrom mit stattgehabter Synkope bzw. abgewendetem plötzlichem Herztod eine ICD-Implantation klar empfohlen ist. Die reine EPU (programmierte ventrikuläre Stimulation mit bis zu 2 Extraschlägen) zur Risikostratifizierung bei asymptomatischem Typ-I-EKG unterliegt einer Klasse-IIb-Indikation (LOE-B, „kann in Erwägung gezogen werden“). Für alle anderen klassischen kardialen Ionenkanalerkrankungen (Short-QT- und Long-QT-Syndrom, frühe Repolarisation bzw. „J-wave-Syndrom“, catecholaminerge polymorphe VT) ist derzeit kein abladiertes Substrat bekannt.

Bei Patienten mit **arrhythmogener rechtsventrikulärer Dysplasie (ARVD)** und rezidivierenden symptomatischen, anhaltenden VTs, wo sich Betablocker ineffektiv oder als unverträglich erwiesen haben, liegt eine Klasse-IIa- (LOE-B-) Indikation zur kombiniert epi- und endokardialen Ablation vor. Die alleinige EPU ohne Ablation erhält hier in Analogie zum Brugada-Syndrom eine Klasse-IIb- (LOE-B-) Indikation.

■ Auswirkung der Ablationstherapie bei VHF auf Rezidivrate, QoL, Mortalität (CABANA, CASTLE-AF)

VHF und Herzinsuffizienz stellen 2 kardiologische Krankheitsbilder dar, die häufig nebeneinander bestehen und sowohl als Auslöser der jeweils anderen Entität auftreten bzw. auch durch diese progredient sein können. Über lange Zeit waren keine wissenschaftlichen Daten verfügbar, um ausreichend beurteilen zu können, ob eine Ablation von VHF bei herzinsuffizienten Patienten einen Benefit hinsichtlich harter Endpunkte, wie etwa Schlaganfall, Notwendigkeit einer Herzinsuffizienz-assoziierten Hospitalisierung oder gar Tod, bringen würde. Im Februar 2018 wurde diesbezüglich das Ergebnis der **CASTLE-AF Studie** [16] (LVEF < 35 %, NYHA II–IV, ICD implantiert) veröffentlicht, die Patienten mit symptomatischem paroxysmalem oder persistierendem VHF einschloss, bei denen eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie frustan verlaufen war, aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt werden musste oder die keine medikamentöse Therapie wünschten. Diese wurde dann hinsichtlich Katheterablation bei VHF (179 Patienten) oder Medikation (184 Patienten; Rhythmus- oder Frequenzkontrolle) randomisiert und erhielten allesamt eine Guideline-konforme Herzinsuffizienzmedikation. Primärer Endpunkt war eine Kombination aus Tod jedweder Ursache oder Hospitalisierung aufgrund progredienter Herzinsuffizienz. Nach einem medianen Follow-up von 37,8 Monaten trat der primäre Endpunkt signifikant seltener in der Ablations-Gruppe (28,5 %) als bei den rein medikamentös behandelten Patienten auf (44,6 %, $p = 0,007$). Signifikant weniger Patienten, die abladiert worden waren, verstarben aus jedwedem Grund (13,4 % vs. 25 %; $p = 0,01$) bzw. aufgrund kardiovaskulärer Ursache (11,2 % vs. 22,3 %; $p = 0,009$) oder mussten aufgrund einer verschlechterten Herzinsuffizienz hospitalisiert werden (20,7 % vs. 35,9 %; $p = 0,004$), sodass ein signifikanter Vorteil der Katheterablation gegenüber einer rein medikamentösen Therapie bei Herzinsuffizienzpatienten mit symptomatischem VHF klar belegt werden konnte.

Im Jahr 2018 wurde mit Spannung die Veröffentlichung der **CABANA-Studie** [17] am Kongress der amerikanischen Heart Rhythm Society erwartet. Ziel dieser Studie, deren endgültige Publikation im März 2019 erfolgte, war es, folgende vermeintlich simple Frage zu beantworten: Ist die VHF-Ablation bei symptomatischen Patienten (mit Risikofaktoren für einen Insult) der medikamentösen Rhythmus- oder Frequenzkontrolle hinsichtlich harter Endpunkte überlegen? 1100 Patienten mit einem medianen Alter von 67 Jahren und > 50 % (zum Teil langfristig) persistierendem VHF waren zu diesem Zweck eingeschlossen und über 5 Jahre hinweg nachbeobachtet worden.

Die Intention-to-treat-Analyse (ITT), in welcher die Patienten in jener Gruppe ausgewertet wurden, der sie initial zugeteilt worden waren, zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Reduktion des zusammengesetzten Endpunktes von Tod, Schlaganfall mit Behinderung, schwere Blutung oder Herzstillstand (8,0 % vs. 9,2 %). Allerdings war der Behandlungseffekt der Ablation insgesamt durch niedrige Ereignisraten und einer hohen Zahl von Crossovers aus der Kontrollgruppe negativ beeinflusst: 27,5 % der Patienten aus dem konservativen Therapieschema

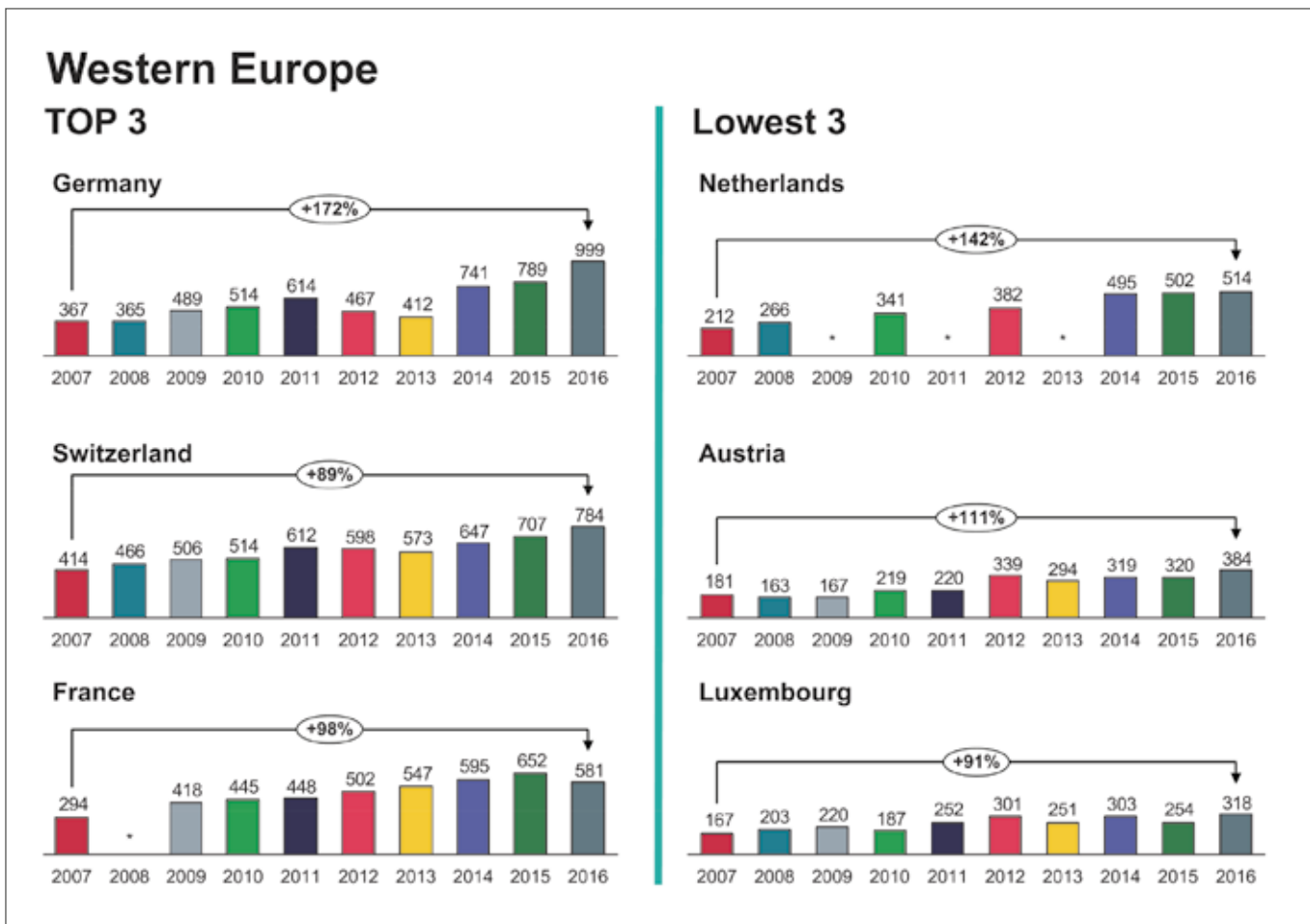


Abbildung 4: Katheterablationen pro Mill. EW 2007–2016 in Westeuropa. Nachdruck aus [18] mit Genehmigung der Oxford University Press. *Es stehen keine Daten zur Verfügung.

waren im Verlauf in den Studienarm der Ablationsstrategie abgewandert („crossover“), jedoch weiterhin der konservativen Therapie zugerechnet worden (ITT-Analyse). Die Ergebnisse der Treatment-received-Analyse, also jener Auswertung, wo die Patienten jener Therapie zugeordnet wurden, die sie auch tatsächlich erhalten hatten, waren eindeutig: Die VHF-Ablation vermag – jeweils signifikant – den primäre Outcome (Tod jedweder Ursache, klinisch relevanter Insult, schwere Blutung, Herz-Kreislauf-Stillstand) von 10,9 % auf 7,0 % (minus 33 %; $p = 0,006$), die Sterblichkeit jedweder Ursache von 7,5 % auf 4,4 % (minus 40 %; $p = 0,005$) und den kombinierten Endpunkt „Tod oder kardiovaskuläre Hospitalisierung“ von 74,9 % auf 41,2 % ($p = 0,002$) zu reduzieren. Das Wiederauftreten von VHF konnte in der Ablationsgruppe um 47 % vermindert werden.

■ Der aktuelle Status quo der Katheterablation in Österreich

Die aktuellsten, komplett verfügbaren Zahlen zur Katheterablation stammen aus dem Jahr 2016 und sind im „EHRA White Book 2017“ [18] verfügbar: In Österreich leben in etwa 8,8 Mio. Einwohner, die zur Geburt eine Lebenserwartung von etwa 81,5 Jahren haben. 43 % der Todesfälle sind den kardiovaskulären Erkrankungen zuzurechnen. 11,21 % des Bruttoinlandsproduktes werden für das Gesundheitssystem aufgewendet – unter den europäischen Staaten ein Spitzenwert, vergleichbar mit Ländern wie Deutschland (11,3 %), Frankreich (11,54 %) und Schweden

(11,66 %). In Österreich gibt es insgesamt 19 Ablationszentren, davon 9 Ablationszentren mit mehr als 50 VHF-Prozeduren/Jahr und 4 Zentren mit > 10 VT-Prozeduren/Jahr. Im Jahr 2016 wurden in Österreich insgesamt 3342 Katheterablationen durchgeführt, entsprechend 384 Ablationen pro 1.000.000 Einwohner (Abl./1 Mio. EW), zahlenmäßig zwischen Ländern wie Kroatien, Ungarn, Estland und Lettland und bei Weitem unter dem Schnitt von 467 Abl./1 Mio. EW der EU28-Staaten liegend und sogar noch wesentlich weiter abgeschlagen hinter dem Durchschnitt der westeuropäischen Staaten mit 923 Ab./1 Mio. EW, wo Länder wie Deutschland (999 Abl./1 Mio. EW), die Schweiz (784 Abl./1 Mio. EW), Dänemark (737 Abl./1 Mio. EW), Norwegen (628 Abl./1 Mio. EW.) und die Tschechische Republik (617 Abl./1 Mio. EW) Vorreiter darstellen. Innerhalb Westeuropas bedeutet diese geringe Zahl an Katheterablationen für Österreich den vorletzten Platz (Abb. 4).

Ähnlich verhält es sich mit den Zahlen zur VHF-Ablation: in 2016 in Österreich 1209 Prozeduren, 139 VHF-Abl./1 Mio. EW entsprechend. Der westeuropäische Schnitt liegt hier bei 203 VHF-Abl./1 Mio. EW, was Österreich hier wiederum den vorletzten Platz beschert. Eine Vorreiterrolle nimmt hier Deutschland mit 506 VHF-Abl./1 Mio. EW ein, was einem Faktor $\times 3,64$ im Vergleich zu Österreich bei in etwa prozentuell identen Gesundheitsausgaben bedeutet.

Aktuell betragen in Österreich die Wartezeiten – je nach Zentrum sehr variabel und in stark frequentierten Zentren meist

wesentlich länger als in kleineren EP-Labors – für eine elektrophysiologische Untersuchung etwa 2–6 Monate und für eine VHF-Ablation in etwa 3–9 Monate. Für Ablationen ventrikulärer Arrhythmien müssen aufgrund ihres häufig vital bedrohlichen Charakters meist kurzfristige Termine freigemacht werden, was einen großen organisatorischen Aufwand und ein höchstes Maß an Flexibilität für das behandelnde Team und auch die Patienten bedeutet. Nicht selten kann es dann im Rahmen solcher dringlicher Terminverschiebungen auch dazu kommen, dass dies für einen Patienten mit weniger dringlicher Indikation schließlich eine zusätzliche Wartezeit auf den Eingriff bedeutet. Der Hauptgrund hinter den vergleichsweise niedrigen Ablationszahlen und langen Wartezeiten liegt in Österreich in den finanziellen Beschränkungen, denen die jeweiligen Krankenhausträger seitens des ihnen zur Verfügung gestellten Krankenhausbudgets unterworfen sind, sodass hier jährlich Obergrenzen für Ablationszahlen vorgegeben werden, die nicht oder nur minimal überschritten werden dürfen, weil zusätzliche Prozeduren wiederum zusätzliche Ausgaben für Material bedeuten (diagnostisch Katheter, Ablationskatheter, Schleusen, ...). Die Leidtragenden dieses Systems stellen die Patienten dar, welche die Wartezeit bis zur Prozedur mit rezidivierenden Krankenhausaufenthalten (z. B. zur elektrischen Kardioversion) bzw. mit multiplen ambulanten Besuchen überbrücken müssen (etwa zur Umstellung antiarrhythmischer Medikamente) und hiermit wertvolle Krankenhausressourcen zeitlich zusätzlich strapazieren. Nicht selten kommt es in oben genannten Zeiträumen typischerweise zu einer Progression der Grunderkrankung des Patienten, etwa der Progredienz von paroxysmalem in persistierendes VHF, welches bewiesenermaßen prognostisch deutlich schlechtere Therapieerfolge aufweist.

Im Sinne einer klinisch adäquaten, modernen und nachhaltigen Patientenversorgung muss an dieser Stelle die Forderung

einer Anpassung der Budgets und Lockerung der limitierten Ablationszahlen an die Entscheidungsträger des österreichischen Gesundheitssystems herangetragen werden, um ein zahlenmäßig noch weiteres Zurückfallen Österreichs im Vergleich zum europäischen Durchschnitt zu verhindern. Österreich bietet mehrere qualitativ hochwertige Ablationszentren, die auch ausreichend Fallzahlen zum Erhalt bzw. Ausbau ihrer Expertise aufweisen können, zudem erfahrene Experten auf diesem Gebiet und ausreichend interessierte junge Kardiologen, um einen Ausbau der dringend erforderlichen Ablationszahlen vorantreiben zu können. Betrachtet man die aktuelle demographische Entwicklung und die Tatsache, dass es sich bei VHF um eine mit zunehmendem Alter häufiger auftretende Erkrankung handelt, so dürfte der chronische Engpass an Ablations-Slots derzeit bildlich nur die Spitze des in den kommenden Jahren auf uns zukommenden Eisberges darstellen.

Die Elektrophysiologie, wie sie heute besteht, ist ein modernes, aufstrebendes und äußerst spannendes Teilgebiet der Kardiologie, das mit vielen Innovationen überrascht und wo gerade in den letzten Jahren riesige Fortschritte in der Verfeinerung der Techniken sowie in der periinterventionellen Bildgebung erzielt wurden. Diese Entwicklungen verhelfen hochsymptomatischen Patienten mit hohem Leidensdruck zu einer verbesserten Lebensqualität und reduzierten Mortalität, wie in großen Studien bewiesen werden konnte. Die Notwendigkeit einer richtigen Patientenselektion ist essenziell, ebenso das frühzeitige Bedenken der Therapieoption einer Ablationsbehandlung, um eine Progredienz der Arrhythmie und ihrer Komplikationen (z. B. Herzinsuffizienz) aufzuhalten.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Callans DJ, et al. Electroanatomic left ventricular mapping in the porcine model of healed anterior myocardial infarction. Correlation with intracardiac echocardiography and pathological analysis. *Circulation* 1999; 100: 1744–50.
- Gaspar T, et al. Enhancement of intracardiac navigation by new GPS-guided location system (MediGuide Technologies). *Europace* 2012 (Suppl 2): ii24–ii25.
- Kuck KH, et al. Remote navigation systems in electrophysiology. *Europace* 2008; 10: iii57–iii61.
- Feld GK, et al. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type 1 atrial flutter. Identification of a critical zone in the reentrant circuit by endocardial mapping techniques. *Circulation* 1992; 86: 1233–40.
- Kuck KH, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235–45.
- Brignole M, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 2018; 21: 1883–948.
- Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 38: 2893–962.
- Priori S, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015; 41: 2793–2867.
- Katritsis D, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias. *EP Europace* 2017; 3: 465–511.
- Page R, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia. *Circulation* 2015; 133: e506–e574.
- Calkins H et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017; 10: e275–e444.
- January CT et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2019; 140: e125–e151.
- Al-Khatib S, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2018; 138: e210–e271.
- Pappone C, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation* 2014; 130: 811–9.
- Medi C, et al. Tachycardia-mediated cardiomyopathy secondary to focal atrial tachycardia: long-term outcome after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1791–7.
- Marrouche N, et al for the CASTLE-AF Investigators. Catheter ablation for atrial fibrillation with heart failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 417–27.
- Packer DL, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J* 2018; 199: 192–9.
- Raatikainen MJP et al. A decade of information on the use of cardiac implantable electronic devices and interventional electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2017; 19 (Suppl 2): ii1–ii90.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber:

3. Medizinische Abteilung, Wilhelminenspital Wien

Lecture Board:a. o. Univ.-Prof. in. Dr. Marianne Gwechenberger, Wien
OA PD Dr. Markus Stühlinger, Innsbruck**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

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

Heutiger Stellenwert der KatheterablationAUTOR
M. Derndorfer,
H. Pürerfellner**1) Welche der folgenden Aktionen ist NICHT im Sinne des Akronyms „ALARA“?**

- a) Ausreichend Röntgen-Schutzkleidung tragen
- b) Möglichst Abstand zur Röntgenquelle halten
- c) Verzicht auf Fluoroskopie, wenn immer möglich
- d) Verzicht eines elektroanatomischen 3D-Mapping-Systems

2) Wie hoch liegt heutzutage ca. die Ablations-Erfolgsrate bei paroxysmalem VHF (Erstprozedur)?

- a) 30–40 %, b) 40–50 %, c) 50–60 %, d) 70–80 %, e) 90–100 %

3) Welche Aussage zur VHF-Ablation bei herzinsuffizienten Patienten ist im Sinne der CASTLE-AF-Studie FALSCH:

- a) In der CASTLE-AF-Studie wurde die Radiofrequenz- mit der Kryoablation verglichen.
- b) In der Ablationsgruppe verstarben weniger Patienten aus jedwedem Grund.
- c) In der Ablationsgruppe verstarben weniger Patienten aus kardiovaskulärer Ursache.
- d) In der Ablationsgruppe mussten weniger Patienten aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz hospitalisiert werden.

4) Welche Aussage zum EHRA-Whitebook 2017 ist RICHTIG?

- a) Österreich liegt mit den gesamten Ablationszahlen im westeuropäischen Spitzenfeld.
- b) Österreich liegt mit den VHF-Ablationszahlen im westeuropäischen Spitzenfeld.
- c) Die Ablationszahlen pro 1 Million Einwohner sind in Österreich und Deutschland vergleichbar.
- d) Österreich liegt mit den Ablationszahlen im westeuropäischen Vergleich an vorletzter Stelle.

5) Welche Aussage zu elektroanatomischen Mappingsystemen (EAMS) ist FALSCH?

- a) EAMS finden klassischerweise Verwendung bei komplexeren Arrhythmien (VHF, AT, VT).
- b) EAMS können helfen, die intraprozedurale Röntgenstrahlung zu reduzieren.
- c) Derzeit ist nur 1 EAMS am Markt verfügbar.
- e) Voltagen-Mapping und Aktivierungsmapping sind klassische Anwendungsbereiche eines EAMS.

[Abmelden](#)
Dr. Max Mustermann
Arztnummer: t68880-30
[Stammdaten ändern](#)
[Übersicht](#)

Schnelleinstieg

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

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

<http://www.meindfp.at>

Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.

Right-sided implantation of a subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in a young patient with *situs inversus*

S. List¹, H.-P. Waibler¹, D. Ilousis¹, M. Kessler¹, D.-I. Shin¹, A. Bufe^{1,3},
H. G. Klues¹, M. Everlien², F.-X. Schmid², C. Blockhaus¹

¹Department of Cardiology, ²Department of Cardiothoracic Surgery, Heart Centre Niederrhein, Helios Clinics Krefeld, and ³University Witten/Herdecke, Germany

Abstract

Implantable cardioverter defibrillators (ICD) are widely used for the treatment of patients with increased risk of sudden cardiac death. Here, we report a case of implantation of a subcutaneous ICD in a patient with dextrocardia and *situs inversus* after cardiac arrest. In conclusion, the right-sided implantation of a subcutaneous ICD is a feasible and safe procedure in patients with anatomical variations and may reduce long-term complications, as compared to transvenous ICDs.

Introduction

Dextrocardia in the presence of *situs inversus* is a rare congenital condition. With more than 30 years of experience and growing evidence, ICDs are the most effective therapy to prevent sudden cardiac death in patients at high risk. Entirely subcutaneous ICDs provide a feasible and safe alternative to

the conventional transvenous devices. We describe the case of a young patient with *situs inversus* who received a right-sided S-ICD for secondary prevention.

Case report

A 42-year old man with known *situs inversus* was transferred to our emergency department after successful cardiopulmonary resuscitation (CPR) and electrical defibrillation. The 12-lead ECG on admission showed unspecific signs of myocardial injury. Coronary artery disease was excluded by angiography, and there were no relevant electrolyte abnormalities (Fig. 1, Fig. 2). By echocardiography and MRI, the left ventricular ejection fraction was confirmed to be preserved. Furthermore, there were no signs of chamber dilatation, hypertrophy, wall motion abnormalities, vitia or (sub)acute myocarditis. Ajmalin-testing did not reveal Brugada-pattern, also there was no induction of cardiac arrhythmias under physical stress testing. Finally, there were no signs of drug abuse. In summary the cause of the cardiac arrest in the young patient remained unexplained. With the given indication for an ICD-implantation and the lack of need for atrial or ventricular pacing, the decision for a subcutaneous device was made with the consent of the patient. The screening electrodes were placed mirror-inverted to the common configuration, the patient passed the supine as well as the sitting position for all 3 vectors. A right-sided subcutaneous device (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) was implanted without any complications. In a subsequent system test with induction of VF, sinus rhythm was restored with the first shock delivering 65 Joules.



Figure 1. Initial ECG showing ventricular fibrillation.

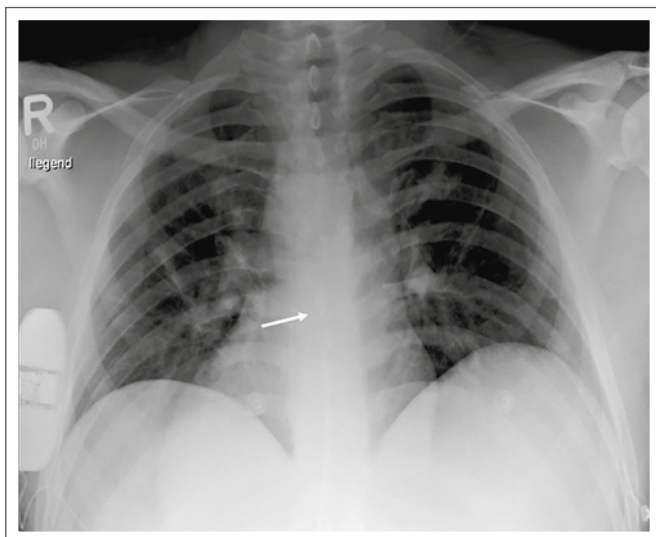


Figure 2. Chest x-ray p. a. view in supine position. Dextrocardia *situs inversus* with right-sided S-ICD in position.

Discussion

ICDs are the most effective therapy to prevent sudden cardiac death in patients at high risk [1]. The invasive implantation as well as the permanent presence of extraneous material in transvenous devices is associated with potential complications such as infection, lead perforation, pericardial tamponade and lead failure [2]. With the development of entirely S-ICDs, a safe and effective alternative is available. Due to the current guidelines, the situation of an inadequate vascular access (e. g. by anatomical abnormalities) raises the class of recommendation (COR) from IIa to I – but this is neither exclusive nor specific for congenital disorders [1].

In the present case, the decision for a subcutaneous device was made with respect to the young age of the patient and the missing indication for atrial or ventricular pacing. The implantation of vascular ICD-systems in patients with *situs inversus* has been

reported [3]. In 2015 Ceresnak et al. described the case of a young patient with tetralogy of Fallot, dextrocardia and recurrent episodes of ventricular tachycardia, who was in need for an S-ICD after explantation of a formerly implanted transvenous ICD [4]. González-Cordero et al. recently presented the case of a 68-year-old patient with *situs inversus*, ischemic and dilated cardiomyopathy and reduced ventricular ejection fraction under guideline-directed medical treatment [5]. In both cases, the devices were implanted with the pulse generator in the right axillary region and the defibrillation electrode parallel to the right sternal border. Sensing through the devices after implantation was acceptable, in both reports as well as in our case, restoration of sinus rhythm after induced VF was successful after delivering one 65 Joule discharge. Complications or device dysfunction during the follow-up periods were not described. These reports conform to the studies of our current case.

To the best of our knowledge, we present the first case of a patient with isolated *situs inversus*, survived cardiac arrest and S-ICD implantation in secondary preventive intention. With this report, we expand the still minor amount of experience regarding the alternative of right-sided S-ICD implantation in patients with congenital malformations.

Conclusion

Right-sided implantation of a S-ICD is a feasible and safe procedure in patients with anatomical variations and may, compared

to transvenous ICD, reduce long-term complications. In *situs inversus*, providers have to be aware of the special anatomical situation for diagnostic and implantation maneuvers. Further reports are desirable to increase the body of evidence.

References:

1. Al-Khatib SM, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2018; 15: e190–e252.
2. Ezzat VA, et al. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation? *Open Heart* 2015; 2: e000198.
3. Aliyev F, et al. Periprocedural considerations during implantation of ICD in a patient with Dextrocardia. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2010; 10: 55–7.
4. Ceresnak SR, et al. Right-sided subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator placement in a patient with dextrocardia, tetralogy of Fallot, and conduction disease. *HeartRhythm Case Rep* 2015; 1: 186–9.
5. Gonzalez-Cordero A, et al. Implantation of a completely right sided subcutaneous cardioverter-defibrillator in a patient with *situs inversus* dextrocardia. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2019; 19: 72–4.

Correspondence to:

Stephan List, MD
Department of Cardiology
Heart Centre Niederrhein, Helios Clinics Krefeld
D-47805 Krefeld, Lutherplatz 40
e-mail: stephan.list@gmx.net



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 Ticagrelor KHK/pAVK: Zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und einem hohen Risiko für ischämische Ereignisse in Kombination mit Acetylsalicylsäure ** Indikationen derzeit nicht rückerstattungsfähig

1. Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten m. koronarer Herzkrankheit (KHK) od. symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (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. pulmonale Embolektomie benötigen 4. ACS: Prophylaxe atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten n. einem akuten Koronarsyndrom mit erhöhten kardialen Biomarkern zusätzlich zu ASS+/- Clopidogrel oder Ticagrelor

Bildgebung und physiologisches Assessment bei Koronarinterventionen – Update 2019

G. Lamm

Aus der 3. Medizinischen Abteilung, Universitätsklinikum St. Pölten

Intrakoronare Druckmessung – FFR

- Quantitative Koronarangiographie bzw. Luminographie für Indikationsstellung zur Durchführung einer Revaskularisation häufig nicht ausreichend,
- vor allem für 40–80%ige (intermediäre) Koronarstenosen physiologische Beurteilung erforderlich,
- bei Fehlen eines nicht-invasiven Ischämienachweises.

Konzept

- Koronarflussberechnung über Druckunterschiede in den verschiedenen Segmenten der Koronarien
- Führungsdraht mit Sensorspitze für Druck- bzw. Flussmessungen
- FFR (fraktionale Flussreserve) misst den Druck proximal (Pa) und distal (Pd) einer Stenose unter maximalem Fluss.
- Die Druckratio repräsentiert die Flussverteilung über der Stenose.
- Hyperämie (maximaler Blutfluss) wird induziert durch Adenosingabe – intravenös oder intrakoronar
 - FFR 1,0 Normaler koronarer Blutfluss
 - FFR > 0,80 Ausschluss einer myokardialen Ischämie
 - FFR 0,70 Der maximale distale Fluss am Myokard erreicht lediglich 70 % des normalen koronaren Blutflusses.

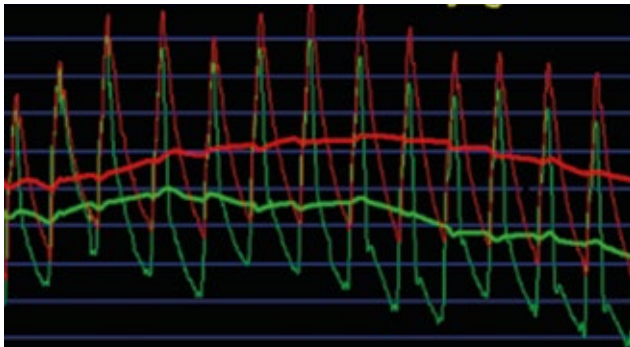


Abbildung 1: FFR der LAD-Stenose 0,77 – Revaskularisation indiziert



Abbildung 2: FFR der LAD-Stenose 0,77 – Revaskularisation indiziert

Ruhe-Indizes ohne Hyperämie (Instantaneous wave free ratio [iFR])

- Adenosinunabhängiger Index
- Ruhe Pd/Pa in Wave-Free-Periode der Diastole
- iFR > 0,89 Ausschluss einer myokardialen Ischämie
- iFR ≤ 0,89 Revaskularisation indiziert

■ Daten

- DEFER-Studie: bei FFR $\geq 0,75$ keine Verbesserung des Outcomes durch PCI
- FAME-Studie: Benefit durch PCI bei FFR $\leq 0,8$
- FAME-2-Studie: Überlegenheit einer PCI von FFR dokumentierten relevanten Stenosen verglichen mit alleiniger medikamentöser Therapie
- DEFINE-FLAIR- und iFR-SWEDEHEART-Studie: iFR-gesteuerte PCI der FFR-gesteuerten PCI hinsichtlich MACE-Rate nicht unterlegen

■ Indikation zur Anwendung von FFR gemäß den Empfehlungen der ESC-Guidelines für myokardiale Revaskularisation 2018

- Revaskularisation indiziert aus prognostischen oder symptomatischen Gründen bei signifikanter Ischämie: $> 90\%$ Stenose oder Nachweis mittels FFR
- Zur Evaluierung der hämodynamischen Signifikanz von intermediären Koronarstenosen, sofern kein anderer Ischämienachweis vorliegt (Klasse-I-Empfehlung, Level of Evidence A)
- Für Steuerung von Mehrgefäßkoronarinterventionen (Klasse-IIa-Empfehlung, Level of Evidence B)

Intrakoronare Bildgebung

■ IVUS

Konzept

- | | |
|--|--|
| – Ultraschall-basierte Bildgebung | – Räumliche Auflösung 80–120 μm |
| – 60 MHz Transducer | – Axiale Auflösung von 20 μm , laterale Auflösung 50–140 μm |
| – Pullback-Geschwindigkeit 0,5–1 mm/sec | – Schallauslöschung durch Kalk |
| – Penetration 8–10 mm | – Geringe Spezifität in der Differenzierung von „soft components“ (Lipid, Thrombus oder Hyperplasie) |
| – Querschnittsbeurteilung der gesamten Gefäßwand inklusive Membrana elastica externa | |

■ OCT

Konzept

- | | |
|--|--|
| – Lasergenerierte Infrarotlicht-basierte Bildgebung | – Penetration 1–3 mm |
| – Pullback-Geschwindigkeit 10–40 mm/s | – Räumliche Auflösung 10 μm |
| – Rasche Bildakquisition (2–3 cm/s) | – Axiale Auflösung von 10 μm |
| – während der Aufzeichnung Flushing mit Kontrastmittel | – Erkennung von TCFA, Vasa vasorum und Makrophagen |

■ Anwendung der intrakoronaren Bildgebung

I. Präinterventionell

a) Beurteilung von Koronarstenosen

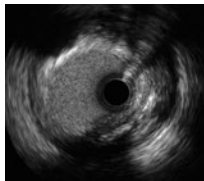


Abbildung 3: MLA 4,3 mm²
Revaskularisation indiziert

- Angiographisch unklarer Befund (Dissektion, Thrombus, Kalk)
- Hauptstammstenose: Stenoseschweregrad:
 - MLA > 6 mm² keine Indikation für PCI
 - MLA ≤ 4,5 mm² Revaskularisation indiziert
 - MLA 4,5–6 mm² weitere Evaluierung – FFR angezeigt
- Für Läsionen abgesehen vom LM wird MLA-Messung zur Bestimmung des Stenosegrades nicht empfohlen (Gefäßkaliber, BMI und versorgtes Myokard differieren)
- Komplexe Bifurkationsstenose
- Suspekte/unklare „culprit lesion“ bei ACS

b) Plaquebeurteilung (Kalzifizierung, lipidreicher Plaque)

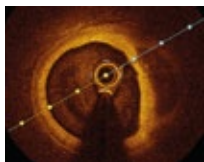


Abbildung 4

II. Perinterventionell

a) PCI-Guidance bzw. Optimierung bei

- langen Läsionen (Daten aus randomisierten Studien)
- CTOs (Daten aus randomisierten Studien)
- akuten Koronarsyndromen
- Hauptstammstenosen
- Bifurkationsstenosen mit Zweistentstrategie
- Implantation von BVS
- renaler Dysfunktion (IVUS)

b) Management der Prozedur

- „aggressive lesion preparation“ (Rotationsatherektomie, Cutting oder Scoring Ballon) versus Direktstentimplantation (z. B. zur Vermeidung von distaler Embolisierung)

c) Stentauswahl

Diameter und Länge, mit Bestimmung des Referenzlumen-diameters des gesunden proximalen und distalen Gefäß-segmentes

d) Erkennen und Optimieren des unmittelbaren Stentergebnisses bei

- Plaque miss
- Stentunderexpansion*
- Strut-Malapposition**
- Edge dissection

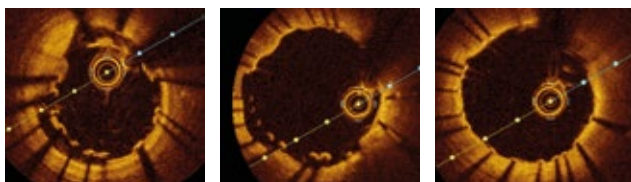


Abbildung 5: Stentunderexpansion/Strut-Malapposition und Ergebnis nach Optimierung

III. Postinterventionell

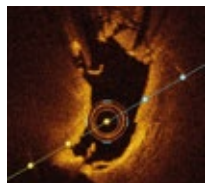


Abbildung 6: Stent-thrombose

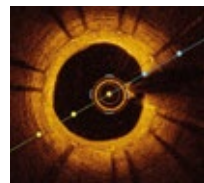


Abbildung 7: Neointimahyperplasie

- Erkennen der Mechanismen von
 - Stentfailure
 - Instentrestenose
 - Stentthrombose
 - OCT gegenüber IVUS zu bevorzugen
- Neointimahyperplasie
- Späte Malapposition
- Evagination
- Stent Crush
- Edge dissection
- Underexpansion
- Stentstrutcoverage
- Stentfraktur

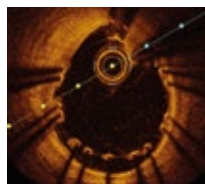


Abbildung 8: Späte Malapposition

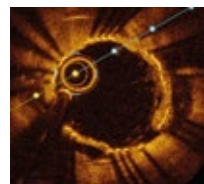


Abbildung 9: Underexpansion

*Stentexpansion = minimale Stentquerschnittsfläche bezogen auf die Referenzfläche.

Zielwert für absolute Stentexpansion: > 5,5 mm² (IVUS)

> 4,5 mm² (OCT)

bzw. > 7 für distale und > 8 mm² für proximale Hauptstammfläche

Zielwert für relative Stentexpansion: > 80 % (= minimale Stentfläche dividiert durch mittlere Referenzfläche)

**Bei akuter Strut-Malapposition axial < 0,4 mm und longitudinal < 1 mm keine Korrektur erforderlich

■ Indikation zur Anwendung der intrakoronaren Bildgebung gemäß den Empfehlungen der ESC-Guidelines für myokardiale Revaskularisation 2018

- Beurteilung des Schweregrades einer ungeschützten Hauptstammstenose (IVUS) (Klasse-IIa-Empfehlung, Level of Evidence B)
- Erkennung von stentassoziierten mechanischen Problemen, die zur Restenose führen (IVUS, OCT) (Klasse-IIa-Empfehlung, Level of Evidence C)
- Optimierung des Stentergebnisses bei ausgewählten Patienten (IVUS, OCT) (Klasse-IIa-Empfehlung, Level of Evidence B)
- Optimierung des Ergebnisses bei ungeschützter Hauptstammintervention (IVUS) (Klasse-IIa-Empfehlung, Level of Evidence B)

Literatur: beim Verfasser

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Gudrun Lamm

3. Medizinische Abteilung

Universitätsklinikum St. Pölten

A-3100 St. Pölten, Dunant-Platz 1

E-Mail: gudrun.lamm@stpoelten.lknoe.at

VASTAREL[®] 35mg

1-0-1¹

Für Ihre Angina pectoris Patienten



Mehr Energie fürs Herz!

Leistungssteigerung die andere gerne hätten...²

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



ESC GUIDELINES

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
empfiehlt Vastarel[®]

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.

Das Aorten-Velocity-Time-Integral (aortic VTI) als Verlaufsparmeter am Beispiel einer fulminanten Myokarditis – einfach und rasch zu erheben

S. Pörtl, T. Muhr



Aus dem Echolabor und der Intensivstation des LKH Graz II, Standort West

Anamnese

Ein 57-jähriger sportlicher Patient (Marathonläufer) wird aufgrund von thorakalem Stechen und zunehmender Belastungs-dyspnoe in der Notaufnahme vorgestellt. Zusätzlich bestehen Fieber über 39 °Celsius und Kopfschmerzen seit 14 Tagen, weswegen präklinisch bereits eine empirische antibiotische Therapie mit Amoxicillin etabliert wird. Unter dieser Therapie tritt keine klinische Besserung ein, zum Zeitpunkt der Erst-

vorstellung in der Notaufnahme liegt eine NYHA-Klasse II vor. An Vorerkrankungen ist lediglich eine Steatosis hepatis bekannt, der Patient nimmt keine Dauermedikation.

In Zusammenschau der Anamnese, Klinik und Laborchemie mit deutlich erhöhten Herzenzymen besteht der dringende Verdacht auf eine Myokarditis, sodass umgehend eine trans-thorakale Echokardiographie durchgeführt wird. Diese erhärtet die Verdachtsdiagnose, es besteht bei Aufnahme eine mittelgradig eingeschränkte systolische Linksventrikelfunktion mit einer LVEF von 35 % und einer diffusen Hypokinesie aller einsehbaren Segmente.

Der Patient findet sich zu diesem Zeitpunkt in einem kardio-respiratorisch völlig stabilen Zustand und wird an der allgemeininternistischen Normalstation stationär aufgenommen.

Eine Herzinsuffizienztherapie wird etabliert, von der Einleitung einer antibiotischen Therapie wird bei fehlender Indikation Abstand genommen. Zur Verifizierung des Befundes erfolgt eine kardiale Magnetresonanztomographie, in welcher ein deutliches Late-Enhancement subepikardial und intramyokardial, apikolateral sowie diskret diffus und eine herabgesetzte Beweglichkeit der apikalen Herzanteile und ein Ödem apikolateral im Myokard zur Darstellung gelangt.

Im weiteren Verlauf kommt es trotz Therapie zu einer zunehmenden klinischen Verschlechterung des Patienten (NYHA IV, INTERMACS 2), er wird hämodynamisch und respiratorisch instabil in Bereitschaft der Initiierung einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (VA ECMO) an unserer Intensivstation übernommen.

Echokardiographie

Neben einer hochgradig eingeschränkten Linksventrikelfunktion mit einer biplanen EF von 28 % mit mittelgradiger Dilatation des linken Ventrikels bei diffuser Hypokinesie aller Wandanteile (globaler longitudinaler Strain 8 %) erweist sich nun auch die rechtsventrikuläre Funktion als hochgradig reduziert mit deutlich eingeschränktem Strain (Abb. 1, Abb. 2). Zusätzlich zeigen sich eine hochgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz bei dilatiertem rechten Ventrikel und biatrialer Dilatation sowie ein geringgradiger zirkumferenter Perikarderguss (Abb. 3). Das gemessene Aorten-Velocity-Time-Integral (AoVTI) wird als Parameter zur Bestimmung des Schlagvolumens und in weiterer Folge als Verlaufsparmeter verwendet und beträgt zu diesem Zeitpunkt 11,0 cm (Abb. 4).

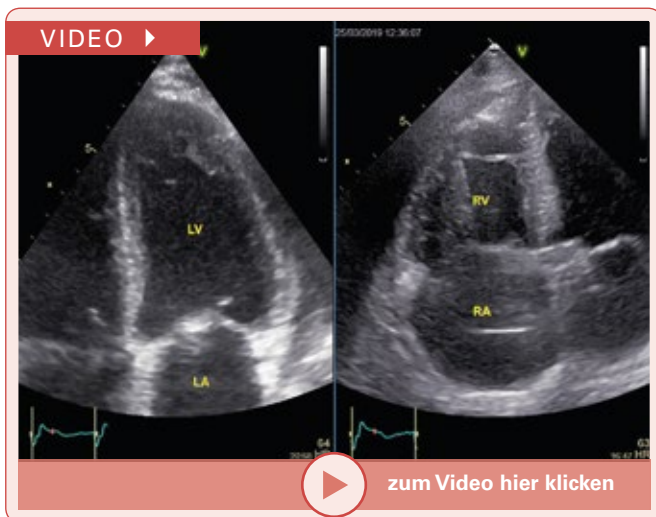


Abbildung 1: Darstellung des linken Ventrikels (LV; linkes Bild) und des rechten Ventrikels (RV; rechtes Bild) von apikal. Die systolische Funktion beider Ventrikel ist beträchtlich eingeschränkt.

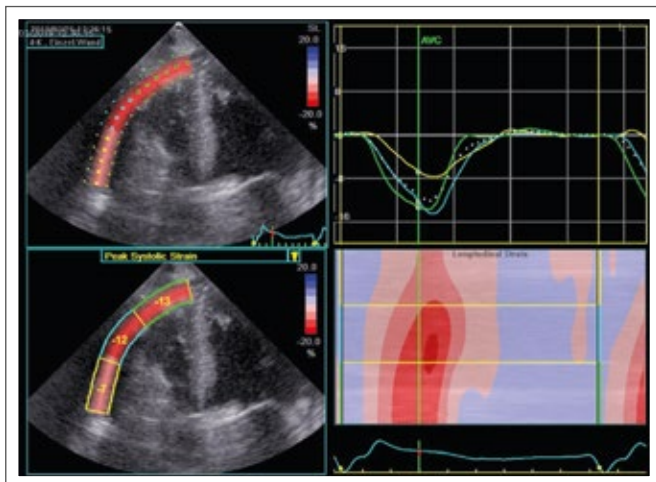


Abbildung 2: Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion anhand des „right ventricular free wall“-Strains mit hochgradiger Reduktion des longitudinalen Strains.

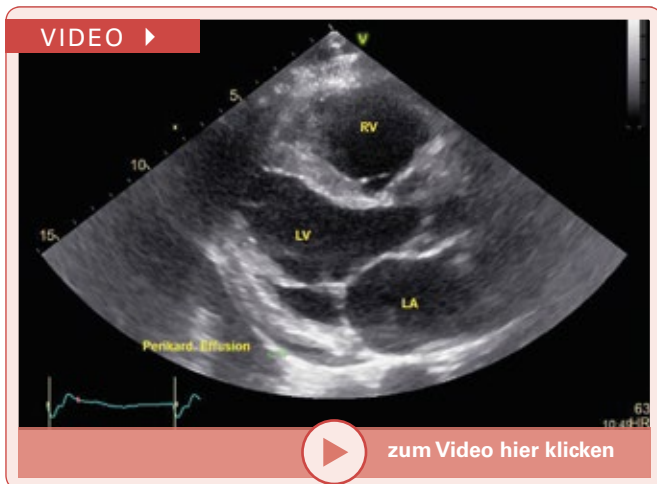


Abbildung 3: Parasternaler Längsschnitt. Dilatation des linken (LV) und rechten Ventrikels (RV) sowie des linken Vorhofes (LA). Kleiner Perikarderguss.

■ Myokardbiopsie

Eine Myokardbiopsie wird durchgeführt, in welcher sich eine schwere akute lymphozytäre Myokarditis zeigt. Der Beginn liegt aufgrund der bereits vorhandenen interstitiellen Fibrosierung des Myokards wahrscheinlich zumindest 2 Wochen zurück. Eine Riesenzell- oder eosinophile Myokarditis können ausgeschlossen werden, ebenso eine DCM oder Amyloidose des Herzens. Ein Virusnachweis gelingt nicht, ebenso verbleiben die erfolgten PCRs aus dem Blut inklusive Influenza A/B negativ.

■ Verlauf

An unserer Intensivstation erhält der Patient sowohl Inotropika (Levosimendan, Dobutamin) als auch Vasopressoren (Norepinephrin), vorübergehend ist eine nicht-invasive Beatmung notwendig. Die zunehmenden Pleuraergüsse werden entlastungspunktiert (1500 ml Punktat). Im Sinne einer Immunmodulation erhält der Patient Clarithromycin. Als antiinfektiöses Regime werden Piperacillin/Tazobactam und (in der Grippewelle, bis zum Ausschluss einer Influenza) Oseltamivir etabliert.

Eine Indikation zur Implantation einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung besteht im weiteren Verlauf nach primärer Stabilisierung zu keinem Zeitpunkt, er verbleibt mit niedrigen Katecholamindosen durchgehend in einem NYHA-IV-, INTERMACS-3-Stadium.

Nach Beendigung der Katecholamintherapie (Tag 9) und Initiierung einer adäquaten Herzinsuffizienztherapie besteht dennoch weiterhin eine deutliche klinische Kompromittierung des Patienten mit schwerer Dyspnoe bei geringster Belastung und Stauungsödemen (NYHA IV, INTERMACS 4). Mehrmals durchgeführte Echokardiographien zeigen keine wesentliche Besserung des initialen Befundes mit gleichbleibendem

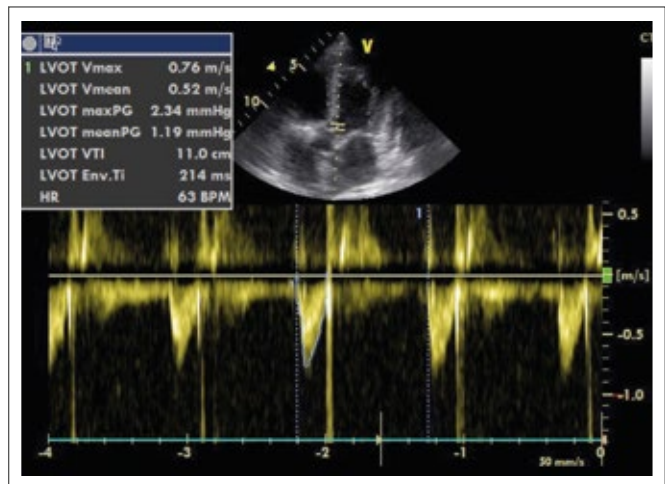


Abbildung 4: Messung des aortalen VTI im apikalen Fünfkammer-Blick mittels PW-Doppler.

AoVTI von 11–12 cm (Abb. 5). Zusätzlich kommt es zum gehäuftem Auftreten von ventrikulären Tachykardien.

In Zusammenschau der Befunde wird der Patient schließlich mit schwerer Myokarditis ohne Tendenz zur Besserung der links- und rechtsventrikulären Funktion am AKH Wien zur HTX-Evaluierung vorgestellt und übernommen. Während dem dortigen Aufenthalt kann die Herzinsuffizienztherapie unter guter Verträglichkeit gesteigert werden und es kommt zu einer Verbesserung der Linksventrikelfunktion, weshalb die HTX-Evaluierung zwar abgeschlossen, eine HTX selbst jedoch derzeit postponiert wird.

Der Patient verbleibt zum Follow-up bei klinischem NYHA-III-Stadium an unserer Herzinsuffizienzambulanz, der letzte Befund 4 Monate nach Beginn der Myokarditis zeigt eine mittelgradig reduzierte LVF mit einer EF von 33 % und eine nach wie vor reduzierte Rechtsventrikelfunktion.

■ Diskussion

Die Echokardiographie nimmt einen zunehmenden Stellenwert in der täglichen, nicht-invasiven Evaluierung der Hämodynamik bei intensivpflichtigen Patienten ein. Neben dem breiten Spektrum der kardialen Beurteilung mittels Echokardiographie wollen wir ein besonderes Augenmerk auf den

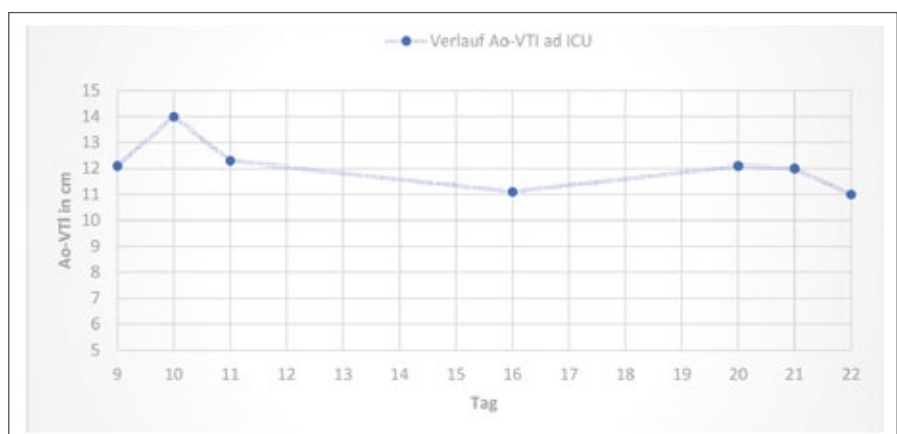


Abbildung 5: Graphische Darstellung des aortalen VTI im Verlauf.

Einsatz des AoVTI als rasch und einfach zu erhebenden Verlaufparameter bei Patienten im kardiogenen Schock oder mit hämodynamischer Instabilität richten.

Das AoVTI – die Fläche unter der Flusskurve der im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) maximal gemessenen Geschwindigkeit mittels PW-Doppler – wird durch Umfahrung der PW-Doppler-Kurve im LVOT direkt oberhalb der Aortenklappe im Fünfkammer-Blick gemessen. Es ist eine Abschätzung des Aortenflusses – jener Distanz, welche während der Systole von der Blutsäule im LVOT zurückgelegt wird. Das AoVTI wird in cm gemessen und ist neben dem Durchmesser des LVOT notwendig, um das Schlagvolumen und daraus in weiterer Folge das Herzzeitvolumen mittels Echokardiographie zu berechnen. Da der Durchmesser des LVOT ein statischer Wert ist, welcher sich über die Zeit nicht ändert, sind Änderungen des immer an derselben Stelle gemessenen AoVTI direkt proportional zu Veränderungen des Schlagvolumens.

Als Parameter zur Abschätzung der Hämodynamik wird das AoVTI mit zunehmender Häufigkeit im Bereich der Intensivmedizin verwendet, besonders an Zentren mit Verwendung von extrakorporalen Kreislaufunterstützungssystemen. Es dient sowohl als Indikator für die Indikation der Implantation einer VA ECMO (AoVTI < 7–8 cm) bei therapierefraktärem kardiogenem Schock als auch als täglich verwendeter Parameter im Verlauf und im Rahmen der international verwendeten Weaning-Protokolle derselben. Als rasch zu erhebender Parameter auf Intensivstationen nimmt die Verwendung des AoVTI auch im hämodynamischen Monitoring wie beispiels-

weise zur Abschätzung der Volumenreagibilität im Rahmen des Passive-Leg-Raising-Tests eine Stellung ein. Zusätzlich kann das AoVTI zur medikamentösen Steuerung von Dobutamin verwendet werden.

Einschränkungen bezüglich der Verwendung des AoVTI im täglichen Workup sind eine Obstruktion im aortalen Ausflusstrakt inklusive der Aortenstenose, die Vorhofflimmerarrhythmie (große „beat-by-beat“-Variabilität des AoVTI) sowie eine schlechte Schallqualität (alternativ Möglichkeit der Verwendung der Pulmonalarterien VTI in der parasternalen langen Achse) und die Erfahrungheit des Untersuchers.

Zusammenfassend ermöglicht die Bestimmung des AoVTI mittels Echokardiographie eine rasche, nicht invasive Beurteilung des Schlagvolumens und in weiterer Folge des Herzzeitvolumens, welche besonders bei Patienten mit grenzwertiger oder manifester hämodynamischer Stabilität frühzeitig eine Verschlechterung oder Verbesserung der kardialen Situation anzeigen kann. Dies ermöglicht die Verwendung des AoVTI als täglichen Verlaufparameter zum hämodynamischen Monitoring bei kardialen und nicht kardialen Intensivpatienten.

Korrespondenzadressen:

Dr. Stefanie Pörtl

Dr. Tina Muhr

LKH Graz II, Standort West

A-8020 Graz, Göstinger Straße 22

E-Mail: stefanie.poertl@kages.at

E-Mail: tina.muhr@kages.at



Die entsprechenden Filme finden Sie unter www.kup.at/A14487 oder mittels Eingabe von A14487 in ein Suchfeld auf www.kup.at
(Zum Abspielen der Filme ist die Installation des Adobe Flash Players erforderlich)

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

Uptravi® 200µg / 400µg / 600µg / 800µg / 1000µg / 1200µg / 1400µg / 1600µg 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 der veröffentlichten Fachinformation.

Zusammensetzung: Eine Filmtablette enthält entweder 200µg, 400µg, 600µg, 800µg, 1000µg, 1200µg, 1400µg oder 1600µg Selexipag; Sonstige Bestandteile: **Tablettenkern:** Mannitol (E421), Maisstärke, niedrig substituierte Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Propylenglycol, Titandioxid (E171), Carnaubawachs und Eisenoxide (Uptravi 200µg Filmtablette enthält Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Uptravi 400µg Filmtablette enthält Eisen(III)-oxid (E172), Uptravi 600µg Filmtablette enthält Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172), Uptravi 800µg Filmtablette enthält Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) und Eisen(II,III)-oxid (E172), Uptravi 1000µg Filmtablette enthält Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Uptravi 1200µg Filmtablette enthält Eisen(II,III)-oxid (E172) und Eisen(III)-oxid (E172), Uptravi 1400µg Filmtablette enthält Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Uptravi 1600µg Filmtablette enthält Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antithrombotische Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer exkl. Heparin. **ATC-Code:** B01AC27. **Anwendungsgebiet:** Uptravi ist indiziert für die Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei erwachsenen Patienten der WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) II bis III entweder als Kombinationstherapie bei Patienten, deren Erkrankung mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) und/oder einem Phosphodiesterase-5(PDE-5)-Inhibitor unzureichend kontrolliert ist oder als Monotherapie bei Patienten, die für diese Therapien nicht infrage kommen. Die Wirksamkeit wurde bei PAH, einschließlich idiopathischer und erblicher PAH, PAH in Assoziation mit Bindegeweberkrankungen und PAH in Assoziation mit korrigierten einfachen angeborenen Herzfehlern nachgewiesen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, schwere koronare Herzerkrankung oder instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, dekompensierte Herzinsuffizienz, sofern nicht engmaschig überwacht, schwere Arrhythmien, zerebrovaskuläre Ereignisse (z.B. transiente ischämische Attacke, Schlaganfall) innerhalb der letzten 3 Monate, angeborene oder erworbene Klappendefekte mit klinisch relevanten myokardialen Funktionsstörungen, die nicht mit einer pulmonalen Hypertonie in Verbindung stehen, gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren (z.B. Gemfibrozil). **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgien **Vertrieb in Österreich:** Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV, vertreten durch Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** Mai 2019.

PAH (pulmonal-arterielle Hypertonie) IST EINE PROGRESSIVE ERKRANKUNG

Nutzen Sie den Prostazyklin-Signalweg
mit dem einzigen oralen selektiven
IP-Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten



STAY AHEAD

ADD | **Uptravi**
selexipag 

Zero Fluoroscopy in EP – Einblick/Ausblick?

A. Nahler, H. Blessberger, D. Hrnčić, S. Hönig, T. Lambert,
M. Patrasso, S. Unterberger, S. Kastner, C. Steinwender

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

■ Einleitung

Weltweit leiden Millionen Menschen an unterschiedlichen supraventrikulären und ventrikulären Tachykardien. Einerseits verursachen diese in hohem Maße Symptome, welche die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen. Andererseits sind vor allem ventrikuläre Tachykardien bei bekannten Kardiomyopathien auch mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet [1].

Aufgrund der Tatsache, dass sich in der pharmakologischen Therapie von Rhythmusstörungen in den vergangenen Jahrzehnten wenig Fortschritt zeigte, haben sich die elektrophysiologische Untersuchung und die Katheterablation rasant weiterentwickelt. Bei Erfolgsraten von bis zu 95 % hat sich die Ablation bei vielen Rhythmusstörungen als Therapie der 1. Wahl etabliert und die pharmakologische Therapie in den Hintergrund gedrängt [2].

Um eine exakte endo- sowie epikardiale Steuerung der Katheter zu gewährleisten, ist eine Visualisierung unabdingbar. Dazu wird in den elektrophysiologischen Laboren routinemäßig Röntgenstrahlung verwendet. Es ist hinlänglich bekannt, dass Röntgenstrahlung nicht nur bei den Patienten selbst, sondern vor allem auch bei den behandelnden Ärzten und dem gesamten involvierten medizinischen Team dauerhafte gesundheitliche Schäden verursachen kann. Vor allem bei nahe der Röntgenstrahlung arbeitenden Personen sind durch die regelmäßige Belastung erhöhte Inzidenzen von Katarakten, zerebralen Tumoren und kognitive Leistungseinbußen beschrieben. Schätzungen zufolge ist ein interventioneller Kardiologe einer jährlichen Strahlenbelastung von knapp 5 mSv ausgesetzt, was einer Belastung von knapp 250 Thoraxröntgen entspricht [3–6]. Dadurch ergibt sich für den einzelnen Behandler ein über das gesamte Leben zusätzlich erhöhtes Risiko, an einem Karzinom zu erkranken von 1:100 [4].

Durch die Weiterentwicklung der Röntgendetektoren konnte die Strahlenbelastung in den vergangenen Jahren deutlich reduziert werden. Zusätzlich kann ein strenges Protokoll im Katheterlabor mit einer entsprechenden „Awareness“ (Verkleinerung des Bildausschnittes, größerer Abstand zur Strahlenquelle, Reduktion des Bildrate) signifikant dazu beitragen, die Strahlendosis zu reduzieren [7, 8].

Auch Schutzmaßnahmen wie ein fahrbarer Bleischutz oder eine Schutzausrüstung mit integrierter Bleischicht leisten einen zusätzlichen Beitrag [9]. Allerdings stellen diese Maßnahmen meist eine deutliche Gewichtsbelastung dar, welche wiederum zu erhöhten Raten an muskuloskelettalen Beschwerden führt [10].

Dank der 3D-Mappingsysteme, welche mit unterschiedlichen Technologien (Magnetfeld, Impedanz) in der Elektrophysio-

logie zur Verfügung stehen, kann neben der Kathetervisualisierung in kurzer Zeit eine sehr exakte Darstellung der epi- bzw. endokardialen Oberfläche erstellt werden. Dadurch ist anschließend eine exakte „Real-Time“-Steuerung und Positionierung der Katheter möglich. Durch die technologische Weiterentwicklung in den vergangenen Jahren ist die Exaktheit dieser Systeme so gestiegen, dass die benötigte Röntgenstrahlung während einer Prozedur deutlich reduziert und in vielen Fällen sogar gänzlich darauf verzichtet werden konnte. Weiters liefern diese Systeme wertvolle Zusatzinformationen über mögliche myokardiale Narben (Voltage) bzw. Aktivierungssequenzen von Tachykardien. Dies wiederum hilft dabei, die zugrunde liegende Problematik besser zu verstehen und erfolgreichere Ablationsstrategien zu entwickeln. Schließlich kann durch die nun mögliche millimetergenaue Positionierung eine akkurate punktweise Ablation erfolgen, wodurch die Effektivität und Effizienz gesteigert und die Prozedurdauer und der Kollateralschaden minimiert werden können [11–13].

■ Fallbericht

Eine 24-jährige Patientin wird in unserer rhythmologischen Ambulanz vorgestellt. Sie berichtet, seit ihrem 18. Lebensjahr unter rezidivierenden, fast täglich oder zumindest wöchentlich auftretenden Palpitationen zu leiden, die meist wenige Minuten anhalten. Ein initialer Therapieversuch mit einem Betablocker durch den Hausarzt brachte keine wesentliche Besserung, sondern vielmehr eine Leistungseinbuße, weshalb die Therapie selbstständig durch die Patientin beendet wurde. Allerdings gelang im Anschluss das erste Mal eine 12-Kanal-EKG-Dokumentation, welche eine supraventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz von 160/min zeigte. Dabei fand sich in den Ableitungen II, III und aVF eine retrograde Vorhofserregung unmittelbar nach dem QRS-Komplex im Sinne einer an den QRS-Komplex angehängten, negativen P-Welle, weshalb die Diagnose einer möglichen AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT) gestellt wurde (Abb. 1). Nachdem die Patientin anfänglich einer elektrophysiologischen Untersuchung noch ablehnend gegenübergestanden war, wurde eine Therapie mit einem Klasse-Ic-Antiarrhythmikum (Flecainid) eingeleitet.

Aufgrund der nur geringen Linderung der Beschwerden wurde die Patientin im Jahr 2017 in einem auswärtigen EP-Labor vorgestellt, es wurde eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Hierbei fand sich eine typische AVNRT. Aufgrund der anatomischen Nähe zum AV-Knoten wurde lediglich eine Slow-Pathway-Modifikation durchgeführt und es verblieb ein AH-Sprung mit einem junktionalen Echo am Ende der Prozedur. Dennoch war die Patientin daraufhin viele Monate beschwerdefrei. Vor 4 Monaten traten allerdings fast täglich wieder Rezidive über Minuten bis Stunden auf, weshalb sich die Patientin an unsere Abteilung wandte. Nach

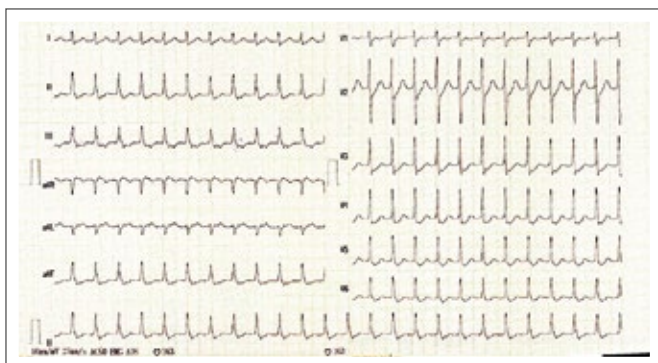


Abbildung 1: Anfalls-EKG: Rhythmische supraventrikuläre Tachykardie, Ventrikelfrequenz 160/min, Indifferenztyp, retrograde Vorhoferregung im Sinne von positiven P-Wellen hinter dem QRS-Komplex in II, III, aVF, V3,4; negativ in I, aVL und aVR.

einem ausführlichen Gespräch über das mögliche Risiko eines iatrogenen höhergradigen AV-Blockes wurde gemeinsam der Entschluss zu einem neuerlichen Ablationsversuch gefasst. Allerdings wurde der Eingriff ohne Strahlung („Zero Fluoro“) und mit der Verwendung eines Mappingsystems geplant, um dadurch die Sicherheit zu erhöhen. Zusätzlich wurde der Einsatz des „single-tip“-Kryo-Katheters in Erwägung gezogen.

■ Beschreibung der Zero-Fluoro-Prozedur

Nach Reinigung und steriler Abdeckung erfolgt die Anlage der Schleusen für die diagnostischen Katheter im Bereich der rechten Vena jugularis sowie beider Venae femorales in Seldinger-Technik. Sodann wird eine 3D-Anatomie des rechten Vorhofes sowie der angrenzenden Areale des rechten Ventrikels und der beiden Venae cavae mit Hilfe des diagnostischen 4-poligen HIS-Katheters erstellt.

Nach Markieren des HIS-Signales als Übergang des Vorhofes in den Ventrikel und der Position des AV-Knotens erfolgt die Anlage des 10-poligen, nicht steuerbaren Katheters in den Sinus coronarius, anschließend das Fixieren des Katheters mittels Klebefolie und das Referenzieren des 3D-Maps auf den Pol CS 5/6.

Anschließend werden 2 weitere 4-polige, nicht steuerbare Katheter in das rechte hohe Atrium (HRA) und den rechtsventrikulären Apex (RVA) vorgebracht. Danach wird eine vollständige diagnostische Untersuchung nach entsprechendem Protokoll durchgeführt.

Im Falle unserer Patientin gelang das neuerliche Induzieren einer typischen AVNRT mit führenden Signalen im HIS-Katheter und einer gleichzeitigen Erregung von Atria und Ventrikel (VA-Zeit 45 ms). Im rechtsventrikulären Overdrive-Pacing zeigte sich eine VAV-Antwort. Schlussendlich zeigte sich bei einer ventrikulären Stimulation zum Zeitpunkt der HIS-Refraktärzeit kein Vorziehen der Vorhoferregung. Somit konnte die Diagnose einer typischen AVNRT (slow-fast) gestellt werden (Abb. 2).

Unter Verwendung des Freezor Xtra 6 mm Kryo-Katheters (6 mm Tip, Medtronic Inc.) wurde die Anatomie der Region des Koch'schen Dreiecks vervollständigt und die His-Region und der rechte Faszikel markiert (Abb. 3). Anschließend er-

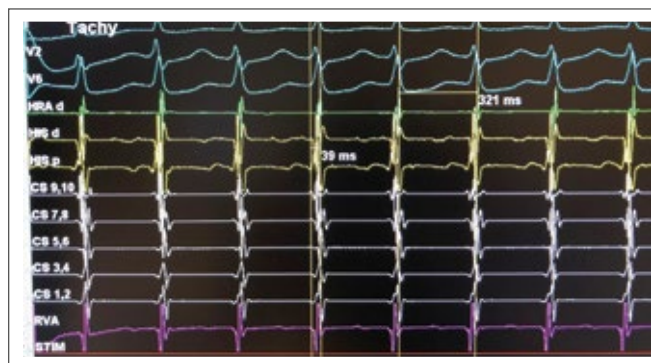


Abbildung 2: Endokardiale Elektrogramme: Tachykardie mit Zykluslänge von 321 ms, gleichzeitige Vorhofs- und Ventrikelregung bei (VA-Intervall 39 ms) – AVNRT

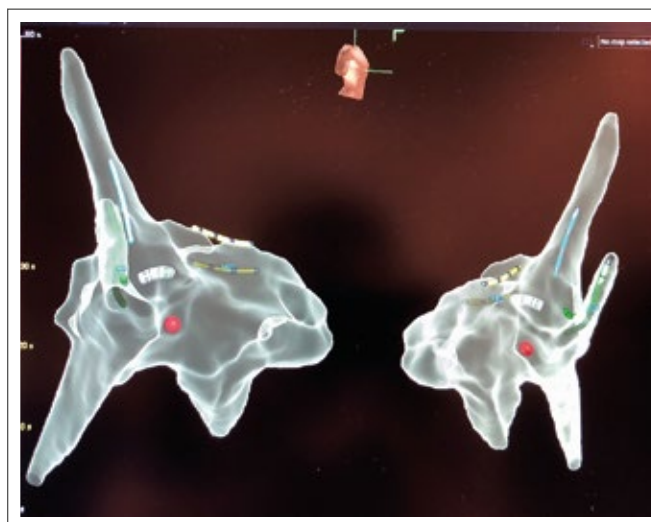


Abbildung 3: Ablationspunkt (rot) am unteren Rand des Koch'schen Dreiecks bzw. am Oberrand des Koronarsinus-Ostiums (grüner Katheter im Koronarsinus) mit ausreichendem Abstand zum HIS-Katheter (gelb).

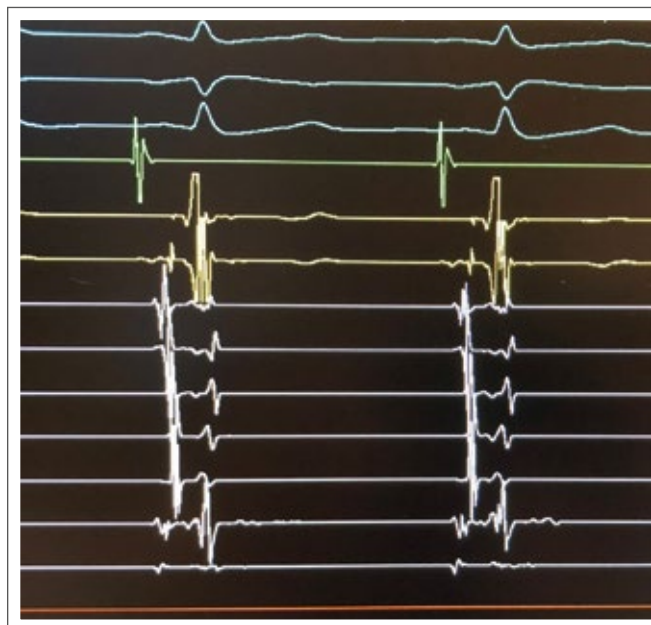


Abbildung 4: Endokardiale Elektrogramme: HRA in grün, HIS proximal und distal in gelb, Koronarsinus 9/10 bis Koronarsinus 1/2 (von oben nach unten) in weiß. Typisches niedrigamplitudiges, fraktioniertes Vorhof-Elektrogramm (typisch für Slow-Pathway-Aktivität) am Ablationskatheter (2. Signal von unten)

folgte bei stabiler Katheterlage und typischen Slow-Pathway-Signalen das Anfrieren des Katheters bei $-30^{\circ}\text{Celsius}$ („cryo mapping“) (Abb. 4). Bei diesem „Probe-Freeze“ ist die Temperatur noch nicht so tief wie bei der endgültigen Ablation und der Schaden am myokardialen Gewebe noch voll reversibel. Während des Probe-Freezes zeigten sich mehrfach junktionale Schläge, jedoch keine Änderung der PQ- sowie der HV-Zeit. Somit konnte bei anhaltend stabiler Lage des Kryo-Katheters die maximale Kühlung mit einem Temperaturabfall auf $-82^{\circ}\text{Celsius}$ für 3 Minuten aktiviert werden. Im 3D-Map wurde die genaue Lage des Ablationskatheters mitverfolgt. Nach dieser Ablation zeigten sich auch nach einer entsprechenden Warteperiode keine induzierbare Tachykardie sowie auch kein AH-Sprung und kein junktionales Echo mehr.

Die gesamte Prozedur wurde ohne Fluoroskopie durchgeführt. Die Röntgenanlage war stets in Parkposition und das Katheter-Team trug keinen Bleischutz.

■ Diskussion

Die elektrophysiologische Untersuchung hat nicht nur als Methode zur Differenzierung von verschiedenen Rhythmusstörungen, sondern vor allem auch zur Behandlung dieser mittels Ablation in den vergangenen Jahrzehnten eine rasante Entwicklung erlebt. Die zur endo-/epikardialen Steuerung der Katheter notwendige Röntgenstrahlung ist trotz technischer Entwicklungen zur Dosisreduzierung durch die immer breitere Anwendung ein zunehmendes Problem. Gerade aus dem Bereich der koronaren Intervention liegt Evidenz über negative Langzeit-Folgen der Strahlenbelastung der Katheter-Teams vor. Zunehmende Raten von vor allem linksseitigen zerebralen Tumoren, aber auch erhöhte Inzidenzen von Katarakten und kognitiven Einschränkungen sind mehrfach publiziert [5]. Zusätzlich ist auch die Belastung durch entsprechende Schutzmaßnahmen (Bleischürzen etc.), welche gerade in der Elektrophysiologie auch aufgrund der langen Prozedurdauern entsprechend länger getragen werden müssen, nicht von der Hand zu weisen [10, 14]. Vor allem sind hiervon nicht nur der Patient und der Elektrophysiologe, sondern das gesamte Team des Katheterlabors betroffen [15].

Aufgrund dieser Tatsache und durch die deutlichen technologischen Fortschritte und Weiterentwicklungen von 3D-Mappingssystemen beschäftigen sich mittlerweile mehr und mehr Zentren mit der Reduktion bzw. Eliminierung von Röntgenstrahlung aus ihren elektrophysiologischen Laboren. Vor allem bei rechtsseitigen Prozeduren lässt sich in vielen Fällen komplett auf die fluoroskopische Bildgebung verzichten. Giaccardi et al. veröffentlichten 2018 eine Fallserie von 266 Patienten, welche eine Ablation einer rechts- oder linksseitigen Tachykardie ohne die Verwendung von Fluoroskopie erhielten. Dabei konnten sie bei 100 % eine primär erfolgreiche Ablation mit lediglich 2 Komplikation (1 Perikardtamponade, 1 Thrombose der Vena femoralis) berichten. Im Follow-up von zumindest 1 Jahr waren Erfolgsraten von 83–100 % zu beobachten [16].

Bei den linksseitigen Prozeduren stellt vor allem die transseptale Punktion oftmals die Limitation für eine strahlenfreie Prozedur dar. Weiters sind die derzeit noch nicht darstellbaren Schleusen sowie die Lagebeziehung zwischen Schleuse und

Ablationskatheter weitere Limitationen. Hier kann aber mit entsprechender Awareness über die Risiken der Röntgenstrahlung durch verschiedene Manöver die Strahlendosis und -zeit deutlich reduziert werden. Mit der Reduktion der Bildrate, einem gezielten Einsatz der Blende, Reduktion des Abstandes zwischen Patienten und Strahlenquelle sollen nur einige Möglichkeiten zur Reduktion der Belastung genannt werden [11, 15, 17].

Dass linksseitige Ablationen mit deutlich reduzierter Strahlendosis und -zeit bei annähernd gleicher Prozedurdauer keine Wunschvorstellungen sind, zeigt die Gruppe um Sommer et al., welche bei insgesamt 1000 Patienten Vorhofflimmerablationen mit dieser Technologie durchgeführt hat. Mit einer durchschnittlichen Durchleuchtungszeit von $0,9 \pm 2,7$ min und einer Dosis von $345,1 \pm 908,2 \mu\text{G}/\text{cm}^2$ konnte bei allen Patienten eine erfolgreiche Pulmonalvenenisolation durchgeführt werden. Dabei lag die Komplikationsrate bei 0,02 % [12].

Der Einsatz von intrakardialer Echokardiographie beziehungsweise Radiofrequenz-Energie-abgebenden Punktionsnadeln könnte helfen, die transseptale Punktion und die Steuerung der Katheter im linken Herzen sicher und ohne die Verwendung von Röntgenstrahlung durchzuführen [18].

„The dream of near-zero X-rays ablation comes true“ stellten 2018 Gaita et al. [19] im *European Heart Journal* in Aussicht – vielleicht etwas progressiv? Entsprechend der vorliegenden Literatur und unserer Erfahrung ist strahlenreduzierte Elektrophysiologie inklusive Ablation mit den derzeit verwendeten 3D-Mappingssystemen bei Weitem kein Traum mehr. Im Gegenteil: Wir Elektrophysiologen sind es unseren Patienten, unserem Team und zuletzt auch uns selbst schuldig!

Literatur:

- Kirchhof P, Benussi S, Zamorano JL, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
- Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, et al. European heart rhythm association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Elect. *Europace* 2017; 19: 465–511.
- Andreassi MG, Piccaluga E, Gargani L, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and early vascular aging from long-term low-dose ionizing radiation exposure: A genetic, telomere, and vascular ultrasound study in cardiac catheterization laboratory staff. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 616–27.
- Andreassi MG, Piccaluga E, Guagliumi G, et al. Occupational health risks in cardiac catheterization laboratory workers. *Circ Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1–8.
- Roguin A, Goldstein J, Bar O, Goldstein JA. Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1368–72.
- Marazziti D, Tomaiuolo F, Dell’Osso L, et al. Neuropsychological testing in interventional cardiology staff after long-term exposure to ionizing radiation. *J Int Neuropsychol Soc* 2015; 21: 670–6.
- Schnur M, Wannagat S, Loehr L, et al. Strahlenreduktion in der interventionellen Elektrophysiologie. *Herzschr Elektrophys* 2018; 29: 406–10.
- Hirshfeld JW, Ferrari VA, Bengel FM, et al. 2018 ACC/HRS/NASCI/SCAI/SCCT Expert Consensus Document on Optimal Use of Ionizing Radiation in Cardiovascular Imaging – Best Practices for Safety and Effectiveness, Part 2: Radiological Equipment Operation, Dose-Sparing Methodologies, Patient and Medical Pe. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; 92: 222–46.
- Heidbuchel H, Wittkamp FHM, Vano E, et al. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace* 2014; 16: 946–64.
- Fadl YY, Ellenbogen KA, Grubb RL, et al. A review of spinal injuries in the invasive cardiologist II: Prevention and treatment. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1149–57.
- Ponti R De. Reduction of radiation exposure in catheter ablation of atrial fibrillation: Lesson learned. *World J Cardiol* 2015; 7: 442–9.
- Sommer P, Bertagnoli L, Kircher S, et al. Safety profile of near-zero fluoroscopy atrial fibrillation ablation with non-fluoroscopic catheter visualization: experience from 1000 consecutive procedures. *EP Europace* 2018; 12: 1952–8.
- Casella M, Dello Russo A, Pelargonio G, et al. Near zero fluoroscopic exposure during catheter ablation of supraventricular arrhythmias: The NO-PARTY multicentre randomized trial. *Europace* 2016; 18: 1565–72.

14. Birnie D, Healey JS, Krahn AD, et al. Prevalence and Risk Factors for Cervical and Lumbar Spondylosis in Interventional Electrophysiologists. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2011; 22: 957–60.

15. Limacher MC, Douglas PS, Germano G, et al. Radiation safety in the practice of cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 892–913.

16. Giaccardi M, Mascia G, Perini AP, et al. Long-term outcomes after B Zero X-ray arrhythmia ablation. *J Interv Card Electro-physiol* 2019; 54: 43–8.

17. Ernst S, Castellano I. Radiation exposure and safety for the electrophysiologist. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15: 402.

18. Guarguagli S, Cazzoli I, Kempny A, et al. A new technique for Zero Fluoroscopy atrial fibrillation ablation without the use of intracardiac echocardiography. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4: 1647–8.

19. Gaita F, Guerra PG, Battaglia A, Anselmino M. The dream of near-zero X-rays ablation comes true. *Eur Heart J* 2016; 37: 2749–55.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Alexander Nahler

Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin

Kepler Universitätsklinikum GmbH

Med Campus III.

A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9

E-Mail: alexander.nahler@kepleruniklinikum.at



12. Deutsche Kardiagnostik-Tage

mit 13. Leipziger Symposium
Nichtinvasive Kardiovaskuläre Bildgebung

Abstract Deadline 15.11.2019

www.kardiagnostik.de

**20.–22.
Februar
2020
LEIPZIG**

conventus
CONGRESSMANAGEMENT

ICD-Indikation bei reduzierter Pumpfunktion nach CABG

F. Nägele, L. Pölzl, M. Graber, J. Hirsch, M. Stühlinger,
W. Schgör, M. Grimm, C. Gollmann-Tepeköylü, J. Holfeld

Aus der Universitätsklinik für Herzchirurgie, Medizinische Universität Innsbruck

■ Epikrise

Ein 64-jähriger, männlicher Patient wird im Frühjahr 2019 an der Universitätsklinik für Herzchirurgie in Innsbruck vorgestellt. Die Zuweisung zur Bypassoperation erfolgte durch das Heimatkrankenhaus bei einer ischämischen Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion (EF = 30 %). Zum Zeitpunkt der Aufnahme ist der Patient schwer symptomatisch und klagt über Dyspnoe bei bereits geringer Belastung (NYHA III). Typische AP-Beschwerden werden bei bekanntem Diabetes mellitus Typ II verneint. Im Aufnahmege-spräch erzählt der Patient, bereits seit mehreren Monaten unter Atembeschwerden bei geringer Belastung zu leiden. Ein respi-ratorischer Infekt sei der Grund für die stationäre Aufnahme im Heimatkrankenhaus gewesen. Bei deutlichen klinischen Zeichen einer kardialen Dekompensation sowie ausgehenden Herzenzymen wurde dort eine CAG veranlasst, in welcher sich eine schwere Dreigefäß-KHK passend zum ausgeprägten Risi-koprofil gezeigt hatte.

Es folgt daraufhin die 5-fach-Bypassoperation in Innsbruck. Der Eingriff verläuft komplikationslos. Im Rahmen des post-operativen stationären Aufenthalts entwickelt der Patient ein Vorhofflimmern, welches mittels Amiodaron i.v. behandelt und rasch in einen Sinusrhythmus konvertiert werden kann. Die Medikation wird vor der Entlassung oralisiert und der Pa-tient dazu angehalten, die Therapie im Sinne einer Erhaltungs-dosis für weitere 5 Tage fortzuführen (Abb. 1).

Es erfolgt die Verlegung in das Heimatkrankenhaus zur wei-teren Rehabilitation. Nach weiteren 2 Tagen erfolgt die Ent-lassung in die häusliche Pflege. Wenige Zeit später synkopiert

der Patient erstmalig während des Abendessens zuhause. Diese Episode wird vom Patienten selbst und dessen Angehörigen als allgemeine postoperative Kreislaufschwäche interpretiert und nicht weiter beachtet. Als es im Rahmen einer weiteren Synkope zu einem Sturz kommt, entscheidet sich der Patient dazu, beim niedergelassenen Internisten vorstellig zu werden. Während des Anamnesege-sprächs erleidet der Patient in dessen Praxis eine weitere Synkope, woraufhin vom Internisten die Indikation zur ICD-Implantation gestellt wird. Es folgt die Zuweisung an das Bezirkskrankenhaus, wo eine komplikationslose ICD-Im-plantation in Lokalanästhesie durchgeführt und der Patient an-schließend wieder nach Hause entlassen werden kann.

Knapp 3 Wochen nach der ICD-Implantation wird der Patient mit hohem Fieber, Schüttelfrost und einem reduzierten All-gemeinzustand beim Hausarzt vorstellig. Die ICD-Loge ist gerötet und überwärmt, der Hausarzt leitet eine stationäre Aufnahme am Bezirkskrankenhaus in die Wege – mit dem dringenden Verdacht einer ICD-Logeninfektion.

Es wird eine empirische i. v.-Antibiose begonnen und der ICD bei beginnenden Sepsis-Zeichen akut explantiert. Im Rahmen des postoperativen Aufenthalts wird die medikamentöse The-rapie Antibiotogramm-gerecht angepasst, die Entzündungspara-meter sind rückläufig und der Allgemeinzustand des Patienten deutlich gebessert. Ein während des 14 Tage dauernden Auf-enthaltes durchgeführtes Monitoring ergibt keinen Hinweis auf eine rhythmogene Störung. Die nach wie vor bestehende orale Amiodaron-Therapie wird bei stabilem Sinusrhyth-mus und hypotonen Blutdruckwerten beendet. Es wird eine ICD-Reimplantation im Intervall geplant und der Patient zwi-schenzeitlich mit einer LifeVest versorgt.

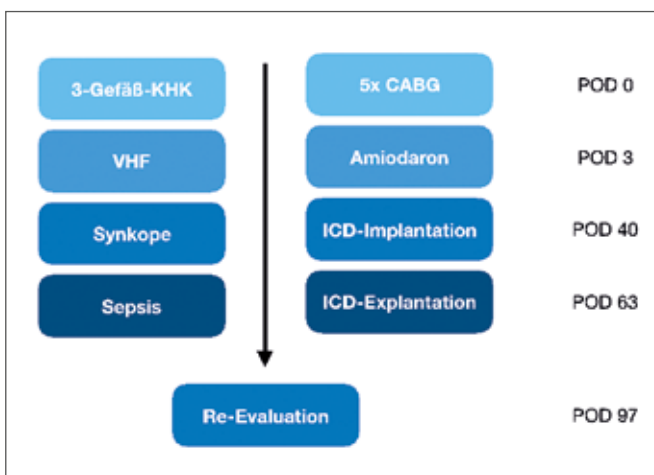


Abbildung 1: Flow-Chart: Postoperativer Verlauf. © F. Nägele.

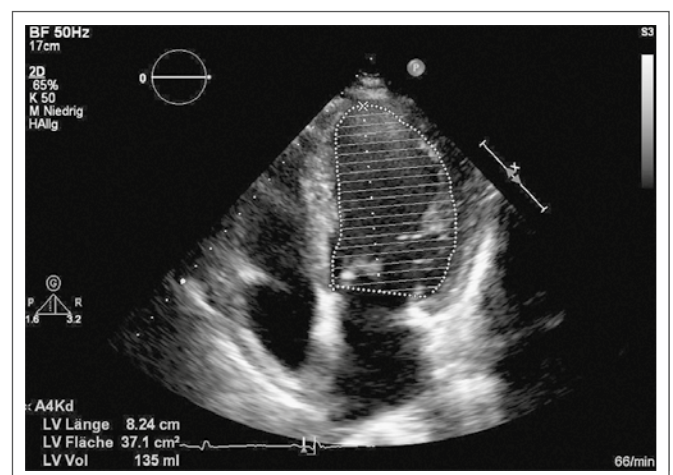


Abbildung 2: In der Echokardiographie nach 3 Monaten zeigt sich die Pumpfunktion deutlich gesteigert (EF = 47 %).

Weitere 2 Wochen später wird der Patient zur 3-Monats-Kontrolluntersuchung nach der Bypass-Operation an der Uniklinik in Innsbruck ambulant vorstellig. Die vormals hochgradig reduzierte Linksventrikelfunktion ist deutlich gebessert und nur mehr geringgradig (EF 47 %) (Abb. 2). Da es zwischenzeitlich zu keinen weiteren Synkopen gekommen ist, die RR-Werte laut Blutdrucktagebuch normwertig sind und der Patient beschwerdefrei ist, wird nun eine Elektrophysiologische Untersuchung (EPU) zur Re-Evaluation der ICD-Indikation nach interdisziplinärer Fallbesprechung zwischen Herzchirurgie, Elektrophysiologie, niedergelassenem Internisten und Hausarzt geplant.

In der EPU kann keine supraventrikuläre Tachykardie induziert werden, auch eine AV-Knoten-Dualität ist nicht feststellbar. Dies macht eine ventrikuläre Tachykardie als zugrunde liegende Ursache der Synkopen sehr unwahrscheinlich, weshalb dem Patienten die LifeVest abgenommen werden kann. In Anbetracht der Vorgeschichte wird ein Eventrecorder implantiert, welcher mit einem deutlich reduzierten Device-Infektionsrisiko einhergeht als eine erneute ICD-Implantation [1].

Eine im Rahmen der 6-Monatskontrolle durchgeführte Eventrecorder-Analyse zeigt keine Rhythmusstörungen. Der Patient ist erfreut, weder einen neuerlichen ICD noch eine LifeVest zu benötigen. Außerdem ist seine Belastungsdyspnoe weiter rückläufig (NYHA I) und die körperliche Belastbarkeit stetig besser werdend: Tägliche Spaziergänge mit dem Hund sind nun auch wieder bergauf möglich.

■ Diskussion

Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten Linksventrikelfunktion (EF < 35 %) haben ein erhöhtes Risiko für eine letale Arrhythmie, trotz optimierter medikamentöser Therapie (OMT) [2]. Bei ausgewählten Patienten kann eine Device-Therapie von hohem therapeutischem Nutzen sein. Es wird dabei zwischen „implantable cardioverter defibrillator“ (ICD),

„cardiac resynchronisation therapy pacemaker“ (CRT-P) und „cardiac resynchronization therapy defibrillator“ (CTR-D) unterschieden. Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion profitieren von einer Kombination aus ICD-Implantation und OMT gegenüber einer reinen medikamentösen Therapie. Die ESC empfiehlt deshalb die Implantation eines ICDs bei Patienten mit einer EF < 35 % und klinisch NYHA II–III trotz optimaler medikamentöser Therapie (ACE-Hemmer, Betablocker und Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist) seit 3 Monaten, sofern die Lebenserwartung mehr als 12 Monate beträgt (Klasse-I-Indikation) [2].

Diese Empfehlung basiert auf den MADIT-II- und SCD-HEFT-Studien, in denen auch indirekt gezeigt werden konnte, dass der Nutzen einer ICD-Implantation durch eine vorangegangene Revaskularisierung signifikant reduziert wird [3, 4]. In den AHA/ACC/HRS-Guidelines wird entsprechend bei Vorliegen einer ischämischen Kardiomyopathie mit EF < 40 % eine ICD-Implantation erst nach einer Re-Evaluation der Linksventrikelfunktion 40 Tage nach akutem Infarktereignis bzw. 90 Tage nach Revaskularisation empfohlen [5] (Abb. 3).

■ Conclusio

Im vorliegenden Fall zeigen sich 3 Monate nach Revaskularisierung keine Anzeichen einer Herzrhythmusstörung, darüber hinaus ist die Pumpfunktion deutlich gebessert und es besteht somit keine Indikation zur Device-Therapie mehr. Die Indikationsstellung zur ICD-Implantation soll bei Patienten mit eingeschränkter Pumpfunktion mit zugrunde liegender ischämischer Kardiomyopathie unserer Erfahrung nach frühestens 3 Monate nach Revaskularisation erfolgen. Diese Wartezeit nach Revaskularisation wird von der AHA empfohlen, fand aber in die ESC-Guidelines keinen Eingang. Das Infektionsrisiko einer Device-Implantation ist nicht unerheblich und die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung nicht zu vernachlässigen.

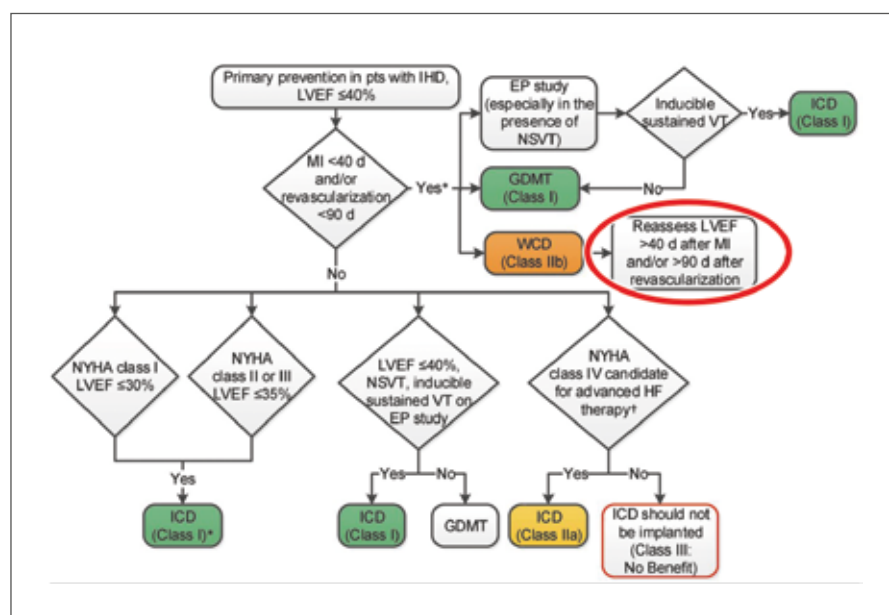


Abbildung 3: AHA/ACC/HRS-Guidelines-Flowchart. 90 Tage nach Revaskularisierung sollte die ICD-Indikation neu evaluiert werden. Aus [5], Nachdruck mit Genehmigung. © 2018 American Heart Association, Inc.

Literatur:

1. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003; 108: 2015–31.
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793–867.
3. Moss A, Cannom D, Daubert J, et al. Multicenter automatic defibrillator implantation trial II (MADIT II): design and clinical protocol. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1999; 4: 83–91.
4. Brady GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–37.
5. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation* 2018; 138: e272–e391.

Korrespondenzadresse:

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

ÖDG-Leitlinien-Update 2019

Kardiovaskuläres Potenzial der Diabetestherapie nutzen!#

A. Brugger

Nach den neuen Praxisleitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft ist das kardiovaskuläre Risiko-Assessment essenzieller Bestandteil der anti-diabetischen Therapieplanung. Für Personen mit Typ-2-Diabetes und atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung werden die GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid (Victoza®) und Semaglutid (Ozempic®) als zu bevorzugende Wirkstoffe empfohlen.

Im Rahmen der Frühjahrstagung der Österreichischen Diabetes-Gesellschaft (ÖDG) im Mai 2019 in Wien wurden die aktualisierten ÖDG-Praxisleitlinien vorgestellt und gleichzeitig in Printform verfügbar gemacht. Im Einklang mit den aktuellen Konsensus-Empfehlungen der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) [1] wurden zentrale Kapitel, darunter die Leitlinien zur antihyperglykämischen Therapie und zur Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes, grundlegend überarbeitet [2, 3]. Die ÖDG trägt damit der seit 2012 publizierten Studienevidenz, vor allem den Ergebnissen der großen kardiovaskulären Outcome-Studien mit Antidiabetika [4], Rechnung.

■ Der kardiovaskuläre Status macht den Unterschied

Im Bereich der antihyperglykämischen Therapie bei Personen mit Typ-2-Diabetes wurden die bisherigen Eckpfeiler der Behandlung unverändert beibehalten:

- Lebensstilmodifikation als Basistherapie jeder Diabetestherapie;
- Individualisierung des HbA_{1c}-Ziels abhängig von Diabetesdauer, Lebenserwartung und (kardiovaskulärer) Komorbidität;
- Metformin als medikamentöse Erstlinientherapie, wann immer möglich;

- Reevaluierung der glykämischen Situation und gegebenenfalls Therapieeskalation nach spätestens 3–6 Monaten, wenn das individuelle HbA_{1c}-Ziel verfehlt wird.

Neu in den ÖDG-Leitlinien 2019: Die antidiabetische Therapie nach Metformin wird in erster Linie davon abhängig gemacht, ob anamnestisch oder klinisch eine kardiovaskuläre Erkrankung und/oder eine chronische Niereninsuffizienz erhebbar ist. Ist dies nicht der Fall, soll die Therapie mit weiteren Antidiabetika aus den Klassen der DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA), SGLT2-Inhibitoren oder Pioglitazon bis zur Dreifachkombination intensiviert werden; dabei ist insbesondere darauf zu achten, das Hypoglykämierisiko niedrig zu halten; anschließend wird die Thera-

pie üblicherweise mit einem Basalinsulin erweitert (Abb. 1) [2].

Im Gegensatz dazu sollen Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung – je nachdem, ob eine koronare Herzkrankheit, eine Herzinsuffizienz oder eine chronische Niereninsuffizienz im Vordergrund steht (Abb. 1) – zunächst mit einem GLP-1-RA oder einem SGLT2-Inhibitor behandelt werden, für den ein diesbezüglicher klinischer Vorteil in einer kardiovaskulären Outcome-Studie bewiesen wurde. Für die weitere Therapieintensivierung sollen bevorzugt Wirkstoffe mit dokumentiertem kardiovaskulärem Nutzen und danach solche mit dokumentierter kardiovaskulärer Sicherheit eingesetzt werden [2].

■ Therapiewahl auf der Grundlage der Studienevidenz

Seit 2013 wurden für die meisten neuen Antidiabetika (DPP-4-Hemmer, SGLT2-Hemmer, GLP-1-RA; rezent In-

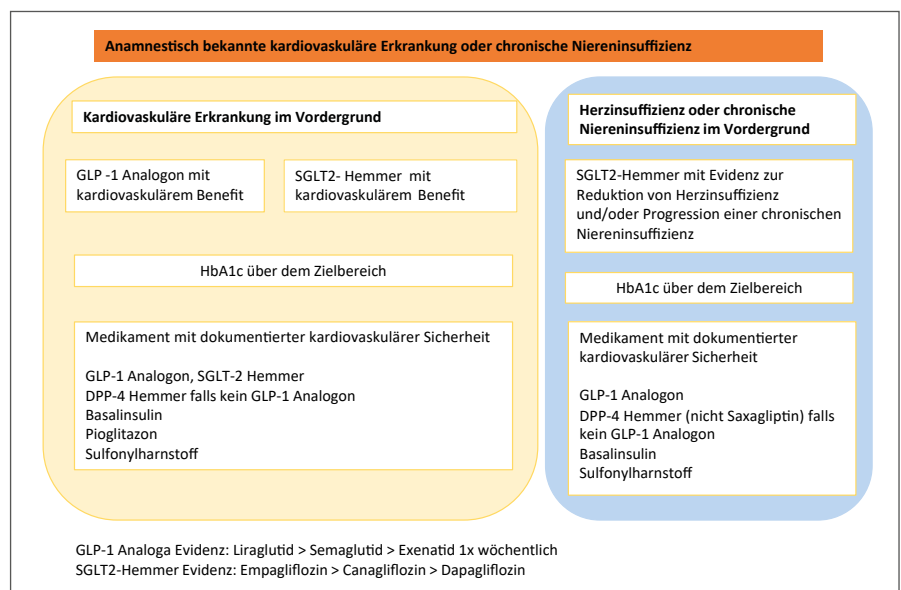


Abbildung 1: Antidiabetische Therapiewahl bei anamnestisch bekannter kardiovaskulärer Erkrankung oder chronischer Niereninsuffizienz nach Metformin-Basistherapie. Ausschnitt aus Abb. 2 in [2]. Open Access, Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

#Quelle: Vorträge von C. Schelkshorn (Stockerau/Korneuburg) und C. Wolf (Wien) im Rahmen des Novo Nordisk-Symposiums „Der Stellenwert einer Therapie mit GLP-1-RA aus kardiologischer Sicht“, ÖDG-Frühjahrstagung 2019. Eine frühere Version dieses Artikels ist in JATROS Diabetologie & Endokrinologie 3/2019 erschienen; Übernahme mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Tabelle 1: Kardiovaskuläre (KV) und renale Endpunkte in kardiovaskulären Outcome-Studien mit GLP-1-Rezeptoragonisten vs. „standard of care“. Nach [4, 6].

	Hochrisiko-Patienten*	Primärer Endpunkt**	Gesamt-mortalität	KV-Mortalität	Nicht-tödlicher MI	Nicht-tödlicher Insult	Renaler Endpunkt
ELIXA Lixisenatid	100 %	n. s.	–	–	–	–	–
SUSTAIN-6 Semaglutid	83 %	–26 %	n. s.	n. s.	n. s.	–39 %	–36 %
LEADER Liraglutid	81 %	–13 %	–15 %	–22 %	n. s.	n. s.	–22 %
EXCSEL Exenatid OW	73 %	n. s.	–	–	–	–	–
REWIND Dulaglutid	31 %	–12 %	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.***	–15 %

*Vorbestehende kardiovaskuläre (KV) Erkrankung; **3-MACE (nicht-tödlicher Myokardinfarkt [MI], Insult oder KV Tod); ELIXA: 4-MACE (zusätzlich Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris); *** gemäß dem statistischen Analyseplan [6, Suppl Appendix p. 293]

sulin degludec in der DEVOTE-Studie [5]) kardiovaskuläre Outcome-Studien publiziert, die ein zunehmend klares Bild des kardioprotektiven Potenzials der verfügbaren antidiabetischen Therapien zeichnen. Auf Grundlage der bis zum Frühjahr 2019 publizierten Studiendaten [4] wird die Evidenz für die Klasse der GLP-1-RA in den ÖDG-Leitlinien wie folgt angegeben [2]: Liraglutid > Semaglutid > Exenatid OW

Dulaglutid scheint in dieser Reihung nicht auf, weil die REWIND-Studie [6] erst nach Erscheinen der ÖDG-Guidelines publiziert wurde. Die REWIND-Daten sind von Bedeutung, weil sie dafür sprechen, dass Personen mit Typ-2-Diabetes schon in früheren Atherosklerose-Stadien von der GLP-1-RA-Therapie profitieren können. Allerdings bleibt Liraglutid auch nach REWIND der einzige GLP-1-RA, der in einer kardiovaskulären Outcome-Studie, zusätzlich zu einer kardioprotektiven Multimedikation („standard of care“), die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität reduzierte (Tab. 1).

Für den Einsatz von GLP-1-RA sprechen darüber hinaus die günstigen Effekte auf das Körpergewicht (vor allem bei Semaglutid und Liraglutid) und auf die Nieren [1, 2, 4] und die Therapiesicherheit in Hinblick auf Hypoglykämien, aber auch z. B. Ketoazidosen im Zusammenhang mit Insulinmangel sowie Infektionen und anderen Akuterkrankungen [2]. Die genannten Vorteile haben dazu geführt, dass laut ADA/EASD-Consensus-Report GLP-1-RA in den meisten Fällen vor Initiierung einer Insulintherapie zum Einsatz kommen sollten [1].

■ GLP-1-RA: Stellenwert aus kardiologischer Sicht

Den Guidelines zum kardiovaskulären Risikomanagement bei Prädiabetes und Diabetes der *European Society of Cardiology* (ESC) und der EASD folgend haben Personen mit Diabetes mellitus immer ein zumindest „hohes“ kardiovaskuläres Risiko. Personen mit Typ-2-Diabetes und einem zusätzlichen Risikofaktor wie Dyslipidämie, Bluthochdruck, Albuminurie oder Rauchen sind demnach eine Population mit „sehr hohem“ kardiovaskulärem Risiko [7].

Mit Blick auf das in den aktuellen Diabetes-Guidelines [1, 2] geforderte kardiovaskuläre Assessment ist darauf zu achten, dass auch asymptomatische Patienten bereits eine manifeste koronare Herzkrankheit (KHK) aufweisen können. Stumme kardiale Ischämien betreffen bis zu ein Drittel aller Diabetespatienten mit einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor und werden unter

Umständen erst durch systematische Diagnostik unter Stressbedingungen evident; bei 35–70 % dieser Patienten lassen sich angiographisch signifikante Koronarstenosen nachweisen [7]. Vor diesem Hintergrund sind GLP-1-RA, die „on top“ zur etablierten kardioprotektiven Medikation das Ereignisrisiko von Personen mit Typ-2-Diabetes und KHK in relevanter Weise reduzieren (Tab. 1), eine wichtige therapeutische Bereicherung.

Die Mechanismen der Kardioprotektion durch GLP-1-RA sind multifaktoriell und inkludieren neben der Beeinflussung des Lipidstoffwechsels und einer moderaten Blutdrucksenkung unter anderem eine Verbesserung der Endothelfunktion. Außerdem sind antiinflammatorische und antifibrotische Effekte, eine gehemmte Bildung atherosklerotischer Läsionen und verbesserte Plaque-Stabilität sowie eine Reduktion der Infarktgröße nach Gabe von Liraglutid beschrieben [8].

FACT BOX

Diabetes-Leitlinien 2018/2019, antihyperglykämische Therapie bei Typ-2-Diabetes [1–3]

- Neben der Blutzuckerkontrolle müssen kardiovaskuläre und renale Aspekte in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden.
- Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung sollen nach Metformin jedenfalls einen GLP-1-Rezeptoragonisten oder SGLT2-Hemmer mit dokumentiertem kardiovaskulärem Benefit erhalten.
- Die kardiovaskulären Vorteile von GLP-1-Rezeptoragonisten sollten die Überwindung der Hemmschwelle zur injektiblen Therapie erleichtern.

Kardiovaskuläre Outcome-Studien, Update 2019 [4–6]

- Kardiovaskuläre Outcome-Studien mit lang wirksamen GLP-1-RA zeigen ein konsistentes Bild eines klinisch relevanten kardiovaskulären Benefits, vor allem – aber nicht ausschließlich – bei vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung.
- Liraglutid ist der einzige GLP-1-RA, für den in einer kardiovaskulären Outcome-Studie eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität dokumentiert ist.

Literatur:

1. Davies M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669–701.
2. Clodi M, et al. [Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131 (Suppl 1): S27–S38.
3. Lechleitner M, et al. [Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131 (Suppl 1): S39–S46.
4. Cefalu WT, et al. Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018; 41: 14–31.
5. Marso SP, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 723–32.
6. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–30.
7. Rydén L, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–87.
8. Drucker DJ. The Cardiovascular Biology of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 2016; 24: 15–23.

Korrespondenzadresse:

Dr. Albert Brugger

E-Mail: albert.brugger@me.com

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Ozempic® 1 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid*. Ozempic® 0,25 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Ein Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,25 mg Semaglutid in 0,19 ml Lösung. Ozempic® 0,5 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Ein Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid* in 1,5 ml Lösung. Jede Dosis enthält 0,5 mg Semaglutid in 0,37 ml Lösung. Ozempic® 1 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Ein Fertigpen enthält 4 mg Semaglutid* in 3,0 ml Lösung. Jede Dosis enthält 1 mg Semaglutid in 0,74 ml Lösung. * Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae* Zellen. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Ozempic® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet: – als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist, – zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie untersuchte Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten, ATC-Code: A10BJ06. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information 10/2018** ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

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

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

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: siehe Inserat auf der gegenüberliegenden Seite.



Richtig GUT* nur mit Victoza® ***1



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



**Unübertroffene
HbA_{1c}-
Senkung**⁴⁻¹⁰



**Überlegene
Gewichts-
reduktion**⁴⁻¹⁰

* GLP-1-RA-Unterstützte Therapie.

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

1. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S73-S85. 2. Victoza® Fachinformation Stand 08/2019. 3. Marso SP et al. N Engl J Med. 2016;375(4):311-322. 4. Pratley R et al. Int J Clin Pract. 2011;65(4):397-407. 5. Nauck M et al. Diabetes Care. 2016;39(9):1501-1509. 6. Buse JB et al. Lancet. 2013;381(9861):117-124. 7. Pratley RE et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(4):289-297. 8. Buse JB et al. Lancet. 2009;374(9683):39-47. 9. Dungan KM et al. Lancet. 2014;384(9951):1349-1357. 10. Pratley RE et al. Lancet. 2010;375(9724):1447-1456.

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml Lösung enthält 6 mg Liraglutid*. 1 Fertigpen enthält 18 mg Liraglutid in 3 ml. * Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglycol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Victoza® wird zur Behandlung des unzureichend kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 10 Jahren als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität angewendet: - als Monotherapie, wenn die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist, - zusätzlich zu anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes mellitus. Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse, sowie die untersuchten Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten. ATC-Code: A10BJ02. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 08/2019. **Weitere Angaben** zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Adresse:** Novo Nordisk Pharma GmbH, DC Tower, Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel.: 01/405 15 01-0.

Victoza® ist eine eingetragene Marke der Novo Nordisk A/S, Dänemark. 2019 © Novo Nordisk Austria.

AT19VZ00048

Experten-Meeting: Früherkennung von kardialen Manifestationen bei Morbus Fabry*

Diagnostischer Algorithmus für Morbus Fabry in der kardiologischen Praxis

B. Jäger¹, D. Kiblböck², J. Auer³, N. Verheyen⁴, C. Kaulfersch⁵, M.-M. Zaruba⁶

Aus der ¹3. Med. Abteilung mit Kardiologie, Wilhelminenspital Wien; ²Klinik Interne 1 für Kardiologie und internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Med Campus III, Linz; ³Innere Medizin 1 mit Kardiologie, Interne Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, Krankenhaus St. Josef Braunau GmbH; ⁴Klin. Abt. f. Kardiologie, Univ.-Klinik f. innere Medizin, Graz; ⁵Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee; ⁶Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Innsbruck

Zusammengefasst von H. Leitner

M. Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speichererkrankung mit multiplen Organ-Manifestationen. Dabei ist das Herz eines der am schwersten betroffenen Organe [1]. Durch frühzeitige Diagnose und Einleitung einer Enzyersatztherapie können Morbidität und Mortalität des M. Fabry gesenkt werden [2, 3]. Die vorliegende Publikation soll einen diagnostischen Algorithmus zur Früherkennung von kardialen Manifestationen in der kardiologischen Praxis darstellen.

M. Fabry ist eine Multisystemerkrankung, deren erste Anzeichen und Symptome bereits im frühen Kindesalter auftreten können und im Laufe des Lebens fortschreiten. Es handelt sich dabei um eine Erkrankung, die durch eine oder mehrere Mutationen des GLA-Gens verursacht wird, das sich auf dem X-Chromosom befindet und das lysosomale Enzym α -Galaktosidase A enkodiert. Dieses Enzym ist für den Abbau von Globotriaosylceramid (Gb3) verantwortlich. Patienten mit M. Fabry leiden unter einem Mangel an α -Galaktosidase A, was zu einer Ansammlung von Gb3 in den Körperzellen führt und die Zellfunktion tiefgreifend beeinträchtigt. Die fortschreitende Akkumulation von Gb3 und ihres wasserlöslichen Substrates Lyso-Gb3 verursacht eine Reihe von Symptomen, die viele Organe betreffen, einschließlich Herz, Nieren und Gehirn. Die mit klassischem M. Fabry assoziierte Kardiomyopathie ist progredient und korreliert mit der Mortalität, wobei sie bei Frauen später auftritt und langsamer voranschreitet als bei Männern [4].

Aktuellen Schätzungen zufolge liegt die Inzidenz an Mutationen, die im Verdacht stehen, mit M. Fabry assoziiert zu sein, zwischen 1:3000 und 1:7000 [5].

■ Kardiale Manifestationen des M. Fabry

Gb3-Akkumulierung

Bei M. Fabry finden sich massive Gb3-Ablagerungen in den Koronararterien, der glatten Muskulatur, der Adventitia und auch in den Schwann'schen Zellen [6]. Obwohl noch nicht endgültig geklärt, ist es wahrscheinlich, dass entzündliche und neuro-humorale Mechanismen an der daraus folgenden zellulären und vaskulären Dysfunktion beteiligt sind und zu Gewebeschämie, Hypertrophie und Fibrose führen [7, 8].

Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)

Die LVH ist aus kardiologischer Sicht das Kardinalsymptom des M. Fabry, das rund 50 % der männlichen und bis zu einem Drittel der weiblichen Patienten betrifft [4]. Auf der anderen Seite wurde bei etwa 4 % der Patienten mit LVH unklarer Genese eine Mutation des Fabry-Gens identifiziert [9]. In den meisten Fällen handelt es sich um eine konzentrische LVH, asymmetrische Varietäten mit Verdickung des Sep-

tums und fibrotischer Verdünnung der Hinterwand können in schweren Fällen ebenfalls auftreten [7]. Darüber hinaus ist auch eine rechtsventrikuläre (RV) Hypertrophie beschrieben.

Myokardiale Fibrose

Die Fibrose bei der Fabry-Kardiomyopathie beginnt intramural und kann später transmural werden. Mit Erhöhung der Wanddicke steigt auch der Grad der kardialen Fibrosierung [10].

Leitungsstörungen und Arrhythmien

Typische EKG-Befunde sind verkürzte P-R-Intervalle aufgrund verkürzter P-Wellen-Dauer, spätere Veränderungen beinhalten Verlängerungen des P-R-Intervalls, Spannungszeichen der LVH, Repolarisationsstörungen und atrioventrikulärer (AV-) Block [7].

Vaskuläre Abnormitäten

Die Beteiligung der koronaren Mikrozirkulation kann bei 13–23 % der Patienten eine Angina pectoris hervorrufen, Myokardinfarkte sind jedoch selten [9].

■ Diagnostik des M. Fabry

Klinische Symptomatik

Anzeichen und Symptome für M. Fabry treten bereits im frühen Alter, etwa ab dem zweiten Lebensjahr, auf und schreiten im Laufe des Lebens fort. Trotz Auftretens der ersten Symptome bereits im Kindesalter wird die Erkrankung häufig erst wesentlich später diagnostiziert, sodass Diagnosen nach dem 40. Lebensjahr, insbesondere bei Frauen, keine Seltenheit sind. Typische klinisches

*Quelle: Experten-Meeting „Früherkennung von kardialen Manifestationen bei Morbus Fabry“. 12. Juni 2019, Salzburg.

Symptome und der Zeitpunkt des Auftretens sind in Tabelle 1 zusammengefasst [11].

Diagnose der Kardiomyopathie

Die typische kardiale Manifestation des M. Fabry ist die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die in der Regel als konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie beschrieben wird [12]. Das Alter, in dem die HCM auftritt, ist dabei abhängig von der residualen Aktivität der α -Galaktosidase A. Bei Männern manifestiert sie sich zumeist in der 3. bis 4. Lebensdekade, während die HCM bei Frauen im Allgemeinen erst 10 Jahre später auftritt [4].

Obwohl die definitive Diagnose des M. Fabry mittels Enzym-Diagnostik und genetischer Testung erfolgt, nehmen bildgebende Verfahren wie Echokardiographie und kardiale MRT eine wichtige Rolle ein. Häufig ist es die Diagnose einer HCM, die den Verdacht auf das Vorliegen von M. Fabry aufkommen lässt [12].

Echokardiographie

Die Echokardiographie ist die wichtigste Untersuchung zum Nachweis einer LVH als Teil der Fabry-Kardiomyopathie. Gemäß der Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) basiert die Diagnose auf einer diastolischen Wanddicke ≥ 15 mm, die sich nicht durch einen erhöhten Füllungsdruck, etwa aufgrund von Hypertonie oder einer Aortenstenose, erklären lässt [13]. Im Falle einer grenzwertigen Wanddicke – ab 13 mm – geben zusätzliche Symptome einen Hinweis auf das eventuelle Vorliegen einer Fabry-Kardiomyopathie. Entsprechende Red Flags beinhalten u. a. junges Alter, typische Symptome in der Kindheit, Kardiomyopathie, chronische Nierenerkrankung oder unerklärte frühe Todesfälle in der Familienanamnese, Proteinurie und periphere Neuropathie (Tab. 2). Ist einer der Bedingungen – Wanddicke ≥ 15 mm oder Wanddicke 13 mm plus zumindest eine Red Flag – erfüllt, so sind weitere diagnostische Schritte indiziert.

Für eine frühe Funktionsdiagnostik eignen sich regionale Funktionsparameter wie systolischer „strain“ und „strain rate“, die mittels Gewebe-Doppler und „speckle tracking imaging“ echokardiographisch erfasst werden können [11].

Tabelle 1: Typische klinische Manifestationen des M. Fabry

Kindheit (< 10 Jahre)	Neuropathische Schmerzen Anfallsartige krisenhafte Intensivierung der Schmerzen (Fabry-Krise) Angiokeratome Eintrübung von Linse und Hornhaut (Cornea verticillata) Fieberschübe Hitze- und Kälteempfindlichkeit
Jugend bis junges Erwachsenenalter (10–30 Jahre)	Ausgedehnte Angiokeratome Proteinurie Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Diarrhö, Bauchschmerzen) Fieber Müdigkeit, Erschöpfung Verminderte Aktivität, Belastungsintoleranz Hypohidrose, Hitzeempfindlichkeit Depression Linksventrikelhypertrophie Pulmonale Komplikationen (Atemwegsobstruktion, Dyspnoe) Eingeschränkte psychosoziale Parameter (Schulbildung, Beruf, Sexualität)
Erwachsene (> 30 Jahre)	Herzinsuffizienz im Rahmen einer hypertrophen Kardiomyopathie mit Dyspnoe und Herzrhythmusstörungen Eingeschränkte Nierenfunktion mit Progredienz zum Nierenversagen Zerebrovaskuläre Komplikationen wie Apoplex, Hemiplegie, Hemiparästhesie, transiente ischämische Attacken (TIA) Schwerhörigkeit, z. T. Tinnitus Eingeschränkte Fertilität

Tabelle 2: Red Flags, die bei grenzwertiger linksventrikulärer Wanddicke ab 13 mm an das Vorliegen eines M. Fabry denken lassen sollten.

- Junges Alter
- Typische Symptome in der Kindheit (Schmerzkrisen, Kälte-/Hitze-Intoleranz)
- Angiokeratome
- Kardiomyopathie
- Unerklärte frühe Todesfälle in der Familienanamnese
- Chronische Nierenerkrankung, Proteinurie
- Periphere Neuropathie
- Schlaganfälle unklarer Genese bei jungen Patienten

Kardiales MRT

Zur differentialdiagnostischen Abklärung der Linksventrikelhypertrophie ist das kardiale MRT die Methode der Wahl. Es ermöglicht eine exakte morphologische und funktionelle Beurteilung des Herzens. Darüber hinaus können mittels „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE-) Sequenzen die Vitalität beurteilt und Narben festgestellt werden. Neuere Sequenzen, wie das T1/T2-Mapping und MR-Strain, erweitern die differentialdiagnostische Beurteilung des Myokards.

Das Gadolinium-hältige Kontrastmittel (KM) lagert sich im Narbengewebe ab und wird dort länger gebunden als im gesunden Myokard [14]. Im Gegensatz zur Beurteilung der Perfusion wird der Scan beim LGE nicht unmittelbar nach KM-Gabe durchgeführt, sondern erst nach 10 oder mehr Minuten, bis das KM aus dem normalen Gewebe ausgewaschen und nur noch im geschädigten

Myokard angereichert ist. Damit ist es eine sehr sensitive Technik, um Fibrosen bei M. Fabry darzustellen. Eine klinische Studie untersuchte die prognostische Wertigkeit des LGE [15]. Dabei hat sich gezeigt, dass ein negatives LGE, also keine Fibrose, mit einem geringen Risiko für maligne Arrhythmien assoziiert ist und die Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien mit dem Grad der Fibrosierung steigt.

Das LGE kann auch zur Differenzialdiagnose von M. Fabry und anderen HCM beitragen. Bei M. Fabry ist die LGE vorwiegend inferolateral und intramural lokalisiert, während es bei einer typischen HCM im Septum zu finden ist.

Ein MR-„Biomarker“ zur frühzeitigen Diagnose der kardialen Beteiligung bei M. Fabry ist das T1-Mapping, da es zuverlässig zwischen M. Fabry und LVH bei HCM und Amyloidose unterscheidet.

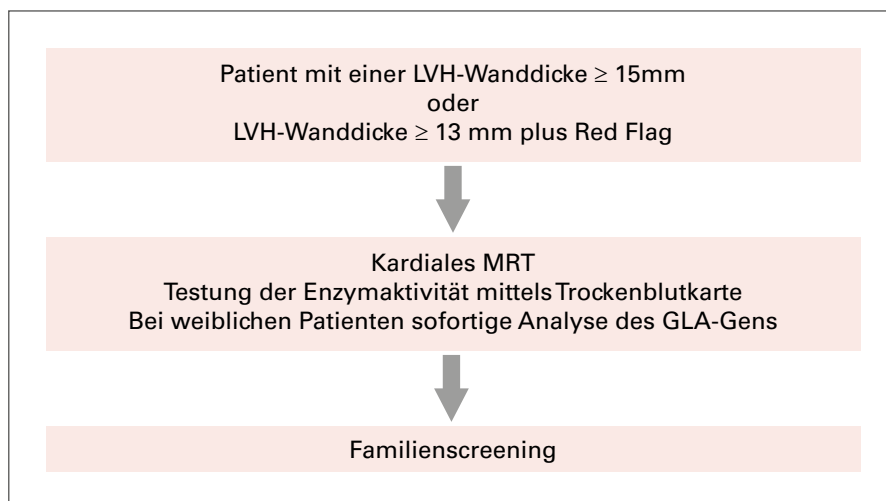


Abbildung 1: Diagnosealgorithmus für M. Fabry in einer kardialen Risikogruppe. ©Takeda

den lässt [16]. So ist das T1 verkürzt (typischerweise $T1 < 910$ ms) und die Verkürzung der T1-Werte korreliert mit dem Schweregrad der LVH. Da eine T1-Verkürzung außer bei M. Fabry nur noch bei einer kardialen Eisenablagerung zu beobachten ist, eignet sich dieser Parameter gut zur Differenzialdiagnose.

Screening nach HCM-Diagnose

Bei Verdacht auf M. Fabry wird die Diagnose anhand einer enzymatischen und/oder molekulargenetischen Untersuchung gestellt. Bei den meisten männlichen Fabry-Patienten fehlt die lysosomale α -Galaktosidase-A-Enzymaktivität vollständig. Bei Auftreten der kardialen Symptome im höheren Alter kann jedoch eine Rest-Enzymaktivität (1–10 %) erhalten sein. Der Enzymaktivitäts-Test kann einfach mittels Trockenblutkarte durchgeführt werden. Da bei bis zu einem Drittel der weiblichen Fabry-Patienten die Enzymaktivität normal ist, ist der Enzymtest wenig aussagekräftig und

die Diagnosestellung sollte mittels genetischer Analyse des GLA-Gens durchgeführt werden [17].

Auch bei Männern kann die genetische Testung zur Bestätigung der Diagnose hilfreich sein. Ist eine Mutation des GLA-Gens bei einem Indexpatienten nachgewiesen, sollte ein Familienscreening (Abb. 1) angeschlossen werden. Asymptomatische Personen, bei denen dabei M. Fabry nachgewiesen wurde, sollten jährlich auf das Auftreten klinischer Manifestationen untersucht werden. Da das Wissen um den Zusammenhang von Genotyp und Phänotyp limitiert ist, sollte die Entscheidung zur Enzymersatztherapie nach der Evaluierung der Fabrysymptome und Organbeteiligung erfolgen [7].

Literatur:

1. Akhtar MM, et al. Anderson-Fabry disease in heart failure. *Biophys Rev* 2018; 10: 1107–19.
2. Beck M, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry outcome survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015; 3: 21–7.

3. Auer J, et al. Eine seltene Ursache der hypertrophen Kardiomyopathie – Morbus Fabry. *J Kardiol* 2018; 25: 181–4.
4. Kampmann C, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008; 130: 367–73.
5. Hopkins PV, et al. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. *J Pediatr* 2015; 166: 172–7.
6. Askai H, et al. Cellular and tissue localization of globotriaosylceramide in Fabry disease. *Virchows Arch* 2007; 451: 823–34.
7. Yousef Z, et al. Left ventricular hypertrophy in Fabry disease: a practical approach to diagnosis. *Eur Heart J* 2013; 34: 802–8.
8. Auer J, et al. Clinical Shortcuts: Der hypertrophierte Ventrikel – (TTR-) Amyloidose und Anderson-Fabry-Disease. *J Kardiol* 2019; 26: 138–42.
9. Schiffmann R, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2102–11.
10. Niemann M, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovascular Imaging* 2011; 4: 592–601.
11. Weidemann F, et al. Morbus Fabry. *Der Kardiologe* 2015; 9: 265–76.
12. Militaru S, et al. Multimodality imaging in Fabry cardiomyopathy: from early diagnosis to therapeutic targets. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19: 1313–22.
13. Elliott PM, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 2733–79.
14. Moon JC, et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 479–82.
15. Krämer C, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol* 2014; 114: 895–900.
16. Radenkovic D, et al. T1 mapping in cardiac MRI. *Heart Fail Rev* 2017; 22: 415–30.
17. Weidemann F, et al. Cardiac challenges in patients with Fabry disease. *Int J Cardiol* 2010; 141: 3–10.

Korrespondenzadresse:

Mag. Harald Leitner
E-Mail: hl@teamword.at

Mit freundlicher Unterstützung von
Shire (Shire is now part of Takeda)

Insulintherapie 2019 – pathophysiologisch basiert und patientenorientiert

R. Mihaljevic

Der Typ-2-Diabetes (T2D) ist eine komplexe, multifaktorielle und progrediente Erkrankung mit weltweit stark ansteigender Prävalenz, die gemäß Leitlinien durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel definiert wird [1]. Allerdings nimmt die Pathogenese des T2D bereits lange vor dieser Manifestation ihren Anfang und legt bereits in diesem frühen, noch asymptomatischen Stadium die Basis für die Entstehung diabetischer Spätkomplikationen [2].

Die wichtigsten pathogenetischen Faktoren für die Entstehung eines T2D sind einerseits die Insulinresistenz, die durch einen daraus resultierenden erhöhten Insulinbedarf zur „Erschöpfung“ der Betazelle und damit zur Betazell-Dysfunktion führt; andererseits die gesteigerte hormonelle Aktivität und das inflammatorische Geschehen im viszeralen Fettgewebe. Letzteres stellt einen bedeutenden Trigger für die Entstehung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Atherosklerose, Dyslipidämie und Bluthochdruck dar (Abb. 1) [3].

Darüber hinaus kommt es durch Glukotoxizität zur Schädigung zahlreicher Endorgane, was ebenfalls für die Entstehung von Kardiomyopathie [4], diabetischer Polyneuropathie [5] sowie Retinopathie, Nephropathie, KHK und weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen [6] bereits früh im Diabetesverlauf verantwortlich ist.

In Anbetracht dieses komplexen Entstehungsbildes ist eine frühzeitig eingeleitete, multifaktorielle, individuell angepasste und konsequent durchgeführte Therapie erforderlich.

Die Behandlungsziele sollen gleichermaßen die Normalisierung des:

- Blutzuckers,
- Blutdrucks,
- Fettstoffwechsels

verfolgen, wobei Langzeitsicherheit, Nebenwirkungsprofil und Anwendungsmodus eingesetzter Wirkstoffe, sowie Therapieakzeptanz, individuelle

Verträglichkeit und Risikoprofil auf der Ebene jedes einzelnen Patienten unbedingt berücksichtigt werden müssen.

■ Diabetes-Monitoring – von Standard bis Zukunft

HbA_{1c} ist nicht nur ein etablierter Marker für die glykämische Stoffwechsellaage [1], sondern erwies sich auch als Prädiktor für die Entwicklung von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen [7] und korreliert mit dem Auftreten makro- und mikrovaskulärer Komplikationen sowie der Mortalität [8]. Ein HbA_{1c}-Anstieg um 1 % erhöht das Mortalitätsrisiko um bis zu 22 % [9], die Stoffwechsoptimierung führte in der Langzeitbeobachtung zu einem Mortalitätsbenefit [10].

Als Standard-Parameter widerspiegelt HbA_{1c} die Hyperglykämie, gibt jedoch keine Auskunft über Hypoglykämien und Blutzuckerschwankungen.

Außerdem bestehen aus internistischer Sicht wesentliche Erkrankungen bzw. Zustände, die zu falschen HbA_{1c}-Werten führen:

- Hämolytische Anämien,
- Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel,

- Bluttransfusionen,
- Chronische Niereninsuffizienz und EPO-Therapie,
- Schwangerschaft.

Kontinuierliche Glukose-Messsysteme (CGMS) liefern hingegen wertvolle ergänzende Informationen über den HbA_{1c}-Wert hinaus. Die kontinuierliche Glukosemessung kann entweder mittels „Continuous Glucose Monitoring“ (CGM; automatische Datenübertragung an das Empfangsgerät oder die Insulinpumpe) oder „Flash Glucose Monitoring“ (FGM; Übertragung der Daten beim Scannen des Sensors) erfolgen. Die Anwendung von CGM führt u. a. zu einer HbA_{1c}-Senkung von durchschnittlich –0,5 % [11–13], zur Reduktion von Hypoglykämien bei gleichem HbA_{1c} [14].

„Time in Range“ (TiR) gibt die Zeit in einem Glukose-Zielbereich von 70–180 mg/dl an und gilt als wichtiger neuer Zielparame-ter bei CGM. 10 % weniger Zeit im Glukose-Zielbereich entsprechen einer HbA_{1c}-Erhöhung um ca. 0,5 % und erhöhen das Risiko für Mikroalbuminurie um 40 % und für Retinopathie um 64 % [15]. Aus praktischer Sicht gilt die Faustregel: mindestens 70 % der Zeit soll der Zielbereich zwischen 70 und 180 mg/dL liegen (Tab. 1).

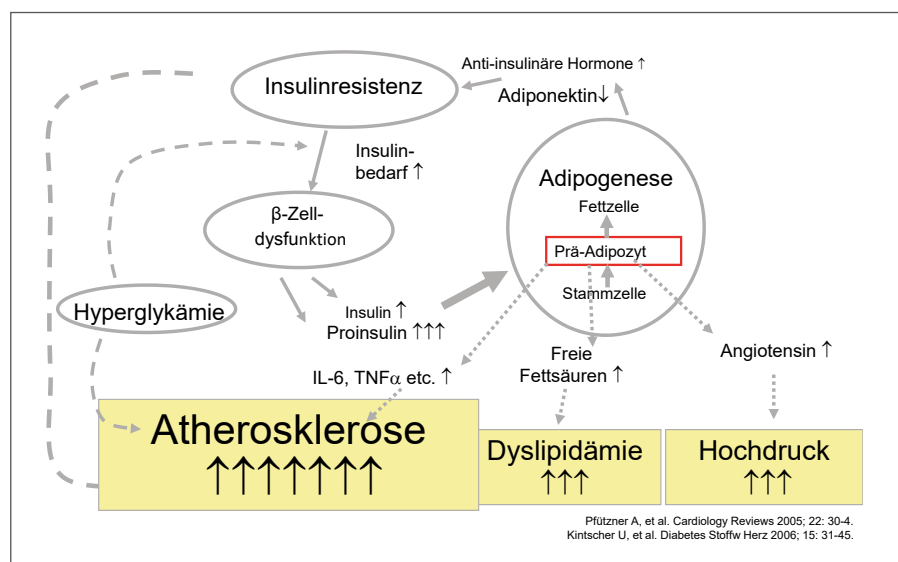


Abbildung 1: Insulinresistenz, Beta-Zelldysfunktion & Adipositas. ©sanofi-aventis GmbH

Tabelle 1: Time in Range (TiR) – Zielbereiche und Limits nach dem ATTD-Konsens 2019.

Diabetes-Population	TiR-Zielbereich	TiR-Limit unterhalb des Zielbereichs (%)	TiR-Limit oberhalb des Zielbereichs (%)
Diabetes T1 und T2	Ziel: 70–180 mg/dl: > 70 %	< 4 % unter 70 mg/dl < 1 % unter 54 mg/dl	(so gering wie möglich)
Diabetes T1 und T2 (Gebrechliche, besondere Risiken)	Ziel: 70–180 mg/dl ≥ 50 %	< 1 % unter 70 mg/dl	≥ 90 % unter 250 mg/dl
Diabetes T1 Schwangerschaft	Ziel: 63–140 mg/dl > 70 %	< 4 % unter 63 mg/dl	< 25 % über 140 mg/dl
Diabetes T2 Schwangerschaft/ Gestationsdiabetes	Ziel: 63–140 mg/dl 85 %–90 %	< 4 % unter 63 mg/dl	< 10 % über 140 mg/dl

Glykämische Variabilität (GV) ist ein Maß für die Blutzuckerschwankungen und errechnet sich u. a. aus Standardabweichungen vom Mittelwert, Variationskoeffizient und Amplitude der glykämischen Exkursionen. Eine hohe GV ist u. a. mit wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität [16] sowie diabetischer Neuropathie assoziiert [17].

Neben den Routineparametern können spezifische Biomarker Hinweise auf den Schweregrad der diabetischen Erkrankung, den individuellen Phänotyp und die Prognose liefern sowie eine pathophysiologisch orientierte Therapie unterstützen:

- Erhöhtes intaktes Proinsulin nach Glukosestimulation kann bei normoglykämischen Personen das Risiko für die Entwicklung eines T2D innerhalb von 5 Jahren prognostizieren [18].
- Adiponektin ist ein Biomarker für die Aktivität des viszeralen Fettgewebes; erniedrigte Werte sprechen für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [19].
- hsCRP gilt bei leicht bis moderat erhöhten Werten als anerkannter kardiovaskulärer Risikomarker [20].

■ Benefit durch gute glykämische Kontrolle

Umfangreiche Daten aus Studien, u. a. UKPDS [21], ACCORD [9], ADVANCE [22], STENO-2 [23] und VADT [24] belegen, dass eine adäquate Glukosesenkung das Mortalitätsrisiko reduziert und eine intensiviertere Therapie der Standardtherapie diesbezüglich überlegen ist. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass der Befund einer Mortalitätserhöhung unter intensivierter Therapie nur auf jene Patienten zutraf, die ihr

HbA_{1c}-Ziel nicht erreichten. Das Risiko, an einer Hypoglykämie zu versterben, ist bei Ansprechen auf eine intensiviertere Behandlung signifikant geringer [25, 26]. Der Benefit einer intensivierten Behandlung wird mitunter erst nach einer längeren Nachbeobachtungszeit sichtbar [24, 27]. Einer rezenten Analyse zufolge ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit T2D im Vergleich zur Normalbevölkerung kaum bzw. nicht erhöht, solange auch zusätzliche Risikofaktoren (Hypercholesterinämie, Hypertonie) im Zielbereich liegen [28].

■ Langwirksame Insulinanaloga als sichere Option zur Therapieintensivierung

Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn die individuellen Therapieziele mit Lebensstilmaßnahmen, oralen Antidiabetika oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten/GLP-1-Analoga nicht erreicht werden können oder Kontraindikationen gegen die orale Therapie bestehen [1].

Langwirksame Insulinanaloga der 2. Generation zeigen eine Wirkdauer von ≥ 24 Stunden, was die einmal tägliche Verabreichung und somit flexiblere Injektionszeiten erlaubt. Das im Vergleich zu herkömmlichen intermediären (NPH) und langwirksamen Insulinanaloga der 1. Generation noch flachere Wirkprofil gewährleistet eine gleichmäßige Insulinexposition und ist mit einer geringeren Hypoglykämieinzidenz assoziiert. Die geringe intra-individuelle Tag-zu-Tag-Variabilität der Insulin-Exposition und -Wirkung ermöglicht eine einfachere Insulintitration und senkt ebenfalls das Hypoglykämierisiko [29].

Beispiel Insulin glargin U300: Toujeo® ist ein Humaninsulinanalogon mit einer geringen Löslichkeit im neutralen pH-Bereich, im sauren Milieu hingegen liegt es vollständig gelöst vor. Nach der Injektion in das Subkutangewebe wird die saure Lösung, die 300 Einheiten Insulin glargin/ml enthält, neutralisiert, was zur Bildung eines Präzipitats führt [30]. Aus diesem werden kontinuierlich geringe Mengen von Toujeo® freigesetzt; die Insulinkonzentrationen im Serum zeigten sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Diabetikern eine im Vergleich zu Insulin glargin U100 (Lantus®) langsamere und länger anhaltende Resorption in der CGM-Messung, resultierend in einem flacheren Zeit-Konzentrationsprofil. Dies wurde unabhängig vom Injektionszeitpunkt beobachtet (Abb. 2) [31].

■ Schulung und Kommunikation verbessern den Therapieerfolg

Um optimierte Behandlungsergebnisse zu erzielen, ist es für den therapieführenden Arzt unerlässlich, die Kommunikation mit den Patienten zu suchen und sich zu bemühen, die eingeleiteten Maßnahmen auf Basis von deren Bedürfnissen stetig zu verbessern [32]. Ausreichende Patientenaufklärung ist bei Einführung oder Umstellung auf neue Tabletten immer notwendig, bei Einleitung injektbarer Therapien wie Insulin absolut essentiell. Allerdings ist gerade beim T2D der Einstieg in die Insulintherapie dank moderner Basalanaloga sehr einfach – es handelt sich um die **BOT**-Therapie (**B**asalinsulin unterstützte **O**rale Therapie) [33].

1. Vereinbarung eines individuellen Nüchternblutzuckerzieles (NBZ); meistens unter 130 mg/dL.

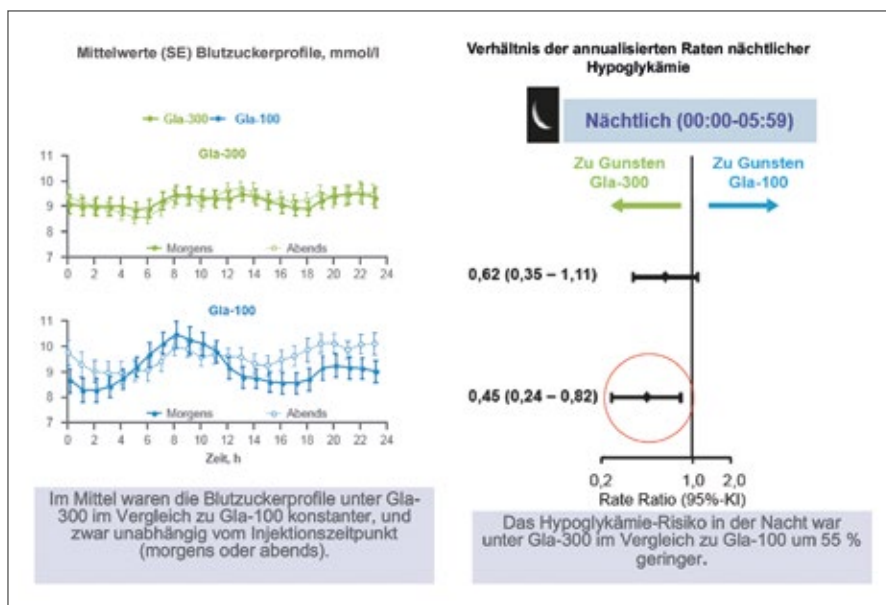


Abbildung 2: CGM-Vergleiche Gla-100 vs. Gla-300 und Auswirkung auf die Hypoglykämien. Mod. nach [31]. ©sanofi-aventis GmbH

2. Verabreichung eines Basalinsulins (zusätzlich zu den bestehenden Tabletten) am einfachsten mittels eines Fertipens: 6–10 Einheiten als Startdosis (auf der Grundlage der geltenden Erstattungsregeln sollten zunächst NPH-Insuline zum Einsatz kommen; Umstellung auf überlegene Basalinsulinanaloge ist nach wiederholten [mindestens zwei] nächtlichen Hypoglykämien möglich).
3. Regelmäßige NBZ-Selbstkontrolle
4. Selbständige Basalinsulin-Dosisanpassung seitens des Patienten auf Basis des gemessenen NBZ-Wertes um 1–2 Einheiten (1–2-mal wöchentlich) bis zur Zielerreichung.

Die unlängst publizierte BRIGHT-Studie [34] zeigt sehr plakativ die hohe Wirksamkeit einer BOT-Therapie bei Menschen mit T2D, mit einer Diabetesdauer von 10 Jahren, vorthera- piert mit multiplen oralen Antidiabetika (Abb. 3).

Fazit

- Typ-2-Diabetes ist eine komplexe, multifaktorielle und progrediente Erkrankung, welche ein konsequentes multifaktorielles Management bedarf.
- Der frühzeitige Beginn einer adäquaten (intensivierten) Glukosesenkung senkt das Mortalitätsrisiko.

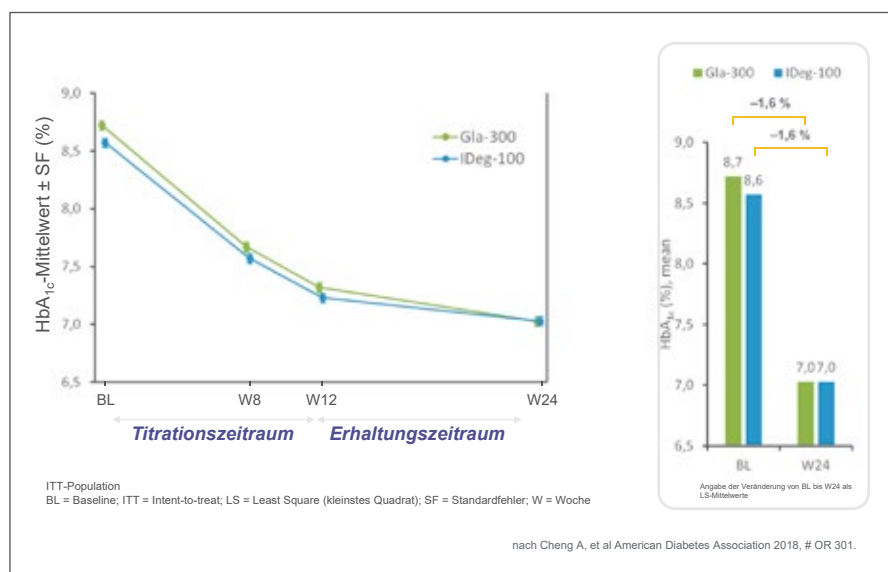


Abbildung 3: Starke Blutzuckersenkung mit Basalinsulin nach nicht erfolgter Zielerreichung mit oralen Antidiabetika. ©sanofi-aventis GmbH

- Insulintherapie ist bei klinischen Zeichen eines Insulinmangels (plötzlicher Gewichtsverlust ohne Einleitung diätetischer Maßnahmen und/oder Training; Heißhunger, Durst, vermehrtes Harnlassen, Leistungsabfall, hohe Blutzuckerwerte z. B. > 300 mg/dL), bzw. bei Unverträglichkeit, Kontraindikationen oder nicht effizienter Wirkung oraler Antidiabetika indiziert.
- Langwirksame Insulinanaloge der 2. Generation wie z. B. Toujeo® zeigen eine gleichmäßige Insulinexposition, sind mit einem geringen Hypoglykämierisiko assoziiert und ermöglichen eine einfache Insulintitration.

Literatur:

1. Clodi M, et al. Diabetes mellitus – Anleitungen für die Praxis. Wien Klin Wochenschr 2019; 131 (Suppl 1): S27–S38.
2. Pfützner A, et al. Pioglitazone: an antidiabetic drug with cardiovascular therapeutic effects. Exp Rev Cardiovasc Ther 2004; 4: 445–59.
3. Pfützner A, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1925–31.
4. Huynh K, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. Pharmacol Ther 2014; 142: 375–415.
5. Feldmann EL, et al. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. Neuron 2017; 93: 1296–313.
6. Sasso FC, et al. Glucose metabolism and coronary heart disease in patients with normal glucose tolerance. JAMA 2004; 291: 1857–63.
7. Selvin E, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. N Engl J Med 2010; 362: 800–11.
8. Stratton IM, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405–12.
9. ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545–59.
10. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998; 352: 837–53.
11. Beck RW, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with Type 1 Diabetes using insulin injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317: 371–8.
12. Lind M, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with Type 1 Diabetes treated with multiple daily insulin injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317: 379–87.
13. Polonski WH, et al. The impact of continuous glucose monitoring on markers of quality of life in adults with Type 1 Diabetes: Further findings from the DIAMOND Randomized Clinical Trial. Diabetes Care 2017; 40: 736–41.
14. Haak T, et al. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated Type 2 Diabetes. Diabetes Therapy 2017; 8: 573–86.
15. Beck RW, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. Diabetes Care 2019; 42: 400–5.
16. Yoon J. Poststroke glycemic variability increased recurrent cardiovascular events in diabetic patients. Diabetes Complications 2017; 31: 390–4.
17. Jun JE, et al. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol 2015; 14: 70.

18. Pfützner A, et al. Elevated intact proinsulin levels during an oral glucose challenge indicate progressive β -cell dysfunction and may be predictive for development of Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9: 1307–12.

19. Hotta K, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Ather Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1595–9.

20. Ridker PM, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557–65.

21. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.

22. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.

23. Gaede P, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–91.

24. Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.

25. Hemmingsen B, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011; 343: d6898.

26. Seaquist ER, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study. *Diabetes Care* 2012; 35: 409–14.

27. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.

28. Rawshani A, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; 379: 633–44.

29. Becker RHA, et al. New insulin glargine 300 Units mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units mL⁻¹. *Diabetes Care* 2015; 38: 637–43.

30. Toujeo®-Fachinformation. Stand Juni 2019.

31. Bergenstal RM, et al. Comparison of Insulin Glargine 300 Units/mL and 100 Units/mL in adults with type 1 diabetes: Continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care* 2017; 40: 554–60.

32. Pinsky JE, Dassau E. Predictive low-glucose suspend to prevent hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 271–6.

33. Karuza T, Mihaljevic R. BOT und BOT plus bei Diabetes mellitus Typ-2 – Praxis-Leitfaden zur Initiierung und Intensivierung der Insulintherapie. *J Klin Endokrinol Stoffw* 2017; 10: 17–9.

34. Rosenstock J, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 2147–54.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Roman Mihaljevic

sanofi-aventis GmbH Österreich

Head of Medical Affairs Diabetes

A-1220 Wien

Leonard-Bernstein-Straße 10

E-Mail: roman.mihaljevic@sanofi.com

www.sanofi.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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

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

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

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 224

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.

Der Toujeo®-Effekt

Optimierte Wirkung durch subkutanes Kompaktdepot¹⁻³




Toujeo®
Insulin glargin 300 E/ml

Hält die Balance



Gleichmäßiger verteilte Freisetzung über 24 Stunden
vs. Insulin glargin 100 E/ml¹

Schafft Freiraum



Flexibilität beim Injektionszeitpunkt von ± 3 Stunden⁴

Bietet Stabilität



Weniger Blutzuckerschwankungen vs. Insulin glargin 100 E/ml⁵

Gibt Sicherheit



Geringeres Hypoglykämierisiko bei Typ-2-Diabetespatienten
vs. Insulin glargin 100 E/ml⁶

Darmfit auf Reisen mit MULTIflo[®] Darmmanager

Diarrhöen oder Verdauungsstörungen sind häufige „Reisebegleiter“ während der Urlaubszeit. Ein intaktes Mikrobiom unterstützt den Darm und seine Barrierefunktion. Deshalb: MULTIflo[®] Darmmanager.

Unterschiedliche Hygienestandards im Urlaubsland oder Diätfehler vor Ort sind häufige Risikofaktoren für eine Reisediarrhö. Die beste Prophylaxe ist deshalb die Vermeidung verunreinigter Nahrungsmittel und Getränke sowie die konsequente Einhaltung von Hygienetipps. Ein intaktes Darmmikrobiom unterstützt darüber hinaus das Immunsystem, beeinflusst die Verdauung und bildet eine starke Schutzbarriere gegen fremde Keime und potenzielle Krankheitserreger. Deshalb empfiehlt es sich, das Darmmikrobiom vor und während einer Reise gezielt zu unterstützen.

Probiotika auf Reisen

Hier zeigten Probiotika in mehreren Studien positive Effekte. In einer zweiwöchigen Studie mit 94 Touristen während eines Ägypten-Urlaubs traten in der Placebo-Gruppe bei 71 % der Probanden Diarrhöen auf. In der Pro-

biotika-Gruppe kam es zu 39 % weniger Diarrhöen [1]. Eine großangelegte Meta-Analyse aus dem Jahr 2006 mit 34 randomisiert-kontrollierten Studien zeigte in der Subgruppenanalyse einen präventiven Effekt probiotischer Präparate auf die Reisediarrhö [2]. Eine weitere große Meta-Analyse mit 12 klinischen Studien und 4709 Probanden kam nach statistischer Auswertung auf eine signifikante Reduktion der Inzidenz reisebedingter Diarrhö [3].

Urlaubsvorbereitung mit MULTIflo[®]

MULTIflo[®] Darmmanager unterstützt das Darm-Mikrobiom mit einer ideal abgestimmten Mischung aus 7 vermehrungsfähigen Bakterienstämmen. Das Synbiotikum der neuen Generation enthält mindestens 2 Milliarden aktive Bakterien pro Tagesdosis. Plus Biotin als Beitrag zur Erhaltung normaler Schleimhäute, wie der Darmschleimhaut.

Die handlichen Sachets eignen sich optimal zur Mitnahme auf Reisen und schützen den Inhalt vor Feuchtigkeit und Hitze. Dank „Turbo-Formulierung“ ist MULTIflo[®] Darmmanager nach nur 1 Minute Aktivierungszeit trinkfertig und kann so einfach und rasch eingenommen werden.

In Apotheken erhältlich.

Fachkurzinformation untenstehend.

Literatur:

1. Black F, Anderson P, Orskov J, Gaarslev K, Laulund S. Prophylactic efficacy of Lactobacilli on traveler's diarrhea. *Travel Med* 1989; 7: 333–5.
2. Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 374–82.
3. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis*. 2007; 5: 97–105.

Weitere Informationen:

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

E-Mail: genericon@genericon.at

www.multi.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

MULTIflo[®] Darmmanager. Nahrungsergänzungsmittel mit 7 vermehrungsfähigen Bakterienstämmen und Vitamin B8 (Biotin). MULTIflo[®] Darmmanager ist ein Synbiotikum mit einer ideal abgestimmten Mischung aus 7 im menschlichen Darm vorkommenden vermehrungsfähigen Bakterienstämmen. Zudem ist Vitamin B8 (Biotin) enthalten. MULTIflo[®] Darmmanager ist für Erwachsene und Kinder ab 1 Jahr bestimmt, die ihre Ernährung mit den in der Zubereitung enthaltenen Bestandteilen und Bakterienstämmen anreichern wollen. 7 Bakterienstämme mit mindestens 2 Milliarden Keimen pro Tagesdosis (= 2 g). MULTIflo[®] Darmmanager, Portionsbeutel zu 30 Stk.

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

2019_07_MFDM_PR_Fach_01

Trimetazidin (Vastarel®) Mehr Energie fürs Herz*

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

Trimetazidin ist ein antiischämischer Wirkstoff, der erfolgreich zur Behandlung der KHK/stabilen Angina pectoris eingesetzt wird. Trimetazidin besitzt ein völlig anderes Wirkungskonzept als die herkömmlichen Antianginosa: Als metabolischer Wirkstoff greift Trimetazidin nur in den myokardialen Stoffwechsel ein, jedoch nicht in die Regulation von Herzarbeit oder Gefäßtonus [1].

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

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



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

Zahlreiche Studien bestätigen die klinische Wirksamkeit

Die Kombination mit Betablockern ist besonders vorteilhaft, da Trimetazidin die Energiezufuhr erhöht und Betablocker den Energiebedarf der Myokardzellen senken [3]. Dies resultiert in einer Reduktion der Anzahl der wöchentlichen Angina-Attacken um 77 % [4]. Bei Angina-Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz konnten ähnlich gute klinische Ergebnisse gezeigt werden. Lebensqualität und Leistungsfähigkeit der Patienten wurden gesteigert [5, 6].

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

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

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

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

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

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

Literatur:

1. Fachinformation Vastarel® Österreich, Stand: 10. 2017
2. Brown DA, et al. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 238–50.
3. Fragasso G, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 942–8.
4. Nesukay EG, et al. Treatment of stable angina in Ukraine: CLASSICA study. *Ukr J Cardiol* 2014; 2: 43–7.
5. Gao D, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–86.
6. Padial LR, et al. [A prospective study on trimetazidine effectiveness and tolerability in diabetic patients in association to the previous treatment of their coronary disease. DIETRIC study]. *Rev Clin Esp* 2005; 205: 57–62.
7. Chen J, et al. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: a 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174: 634–9.
8. Glezer M, et al. Real-world Evidence for the Antianginal Efficacy of Trimetazidine from the Russian Observational CHOICE-2 Study. *Adv Ther* 2017; 34: 915–24.

Fachkurzinformation siehe Seite 280

Weitere Informationen:

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

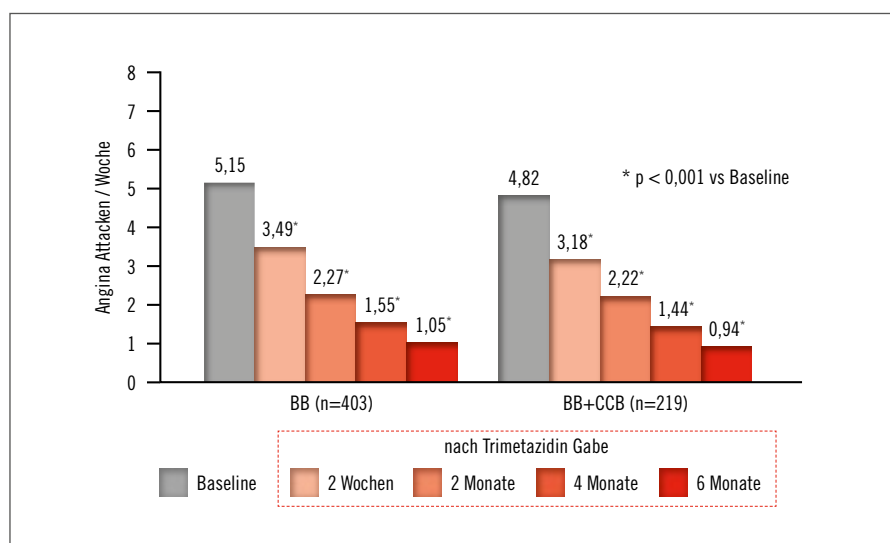


Abbildung 2: Effiziente Reduktion der Angina-Attacken durch Trimetazidin in Kombination mit BB (Betablocker) bzw. BB + CCB (Kalziumkanalblocker). Mod. nach [8].

Therapieeskalation bei Diabetes mellitus Typ 2

Kardiovaskuläres Risiko berücksichtigen

Die allermeisten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 benötigen eine medikamentöse Therapie, um ihre Zielwerte zu erreichen und akute und chronische Komplikationen zu vermeiden. Als Mittel der ersten Wahl gilt nach wie vor Metformin, sofern keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten vorliegen [1, 2].

Neue ÖDG-Empfehlungen

Wird unter Metformin der individuell festgelegte HbA_{1c}-Zielwert nicht erreicht, sind bei der Wahl der nachfolgenden Therapie nun auch die kardiovaskulären Komorbiditäten zu berücksichtigen, wie im 2019 veröffentlichten Update der Leitlinie der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) erstmals festgehalten wird. Bei manifester kardiovaskulärer Erkrankung wird explizit die Anwendung von oralen SGLT-2-Hemmern oder subkutanen GLP-1-Analoga empfohlen, da für diese Substanzen entsprechende Endpunktstudien mit positiven kardiovaskulären Ergebnissen vorliegen [1].

Diese Empfehlung bei erforderlicher antidiabetischer Therapieeskalation wur-

de auch im 2018 veröffentlichten gemeinsamen Konsensusreport von ADA und EASD formuliert: Demnach sollen bei atherosklerotisch dominierter kardiovaskulärer Erkrankung oder Herzinsuffizienz Substanzen gewählt werden, für die Endpunktstudien mit Nachweis eines kardiovaskulären Zusatznutzens publiziert sind. Als Substanzen der Wahl bei oraler Therapie werden ebenso wie in der ÖDG-Leitlinie SGLT-2-Hemmer genannt [2].

SGLT-2-Hemmer: Substanzspezifische Effekte

Im Update der ÖDG-Leitlinie wird zudem festgehalten, dass innerhalb der Klasse der SGLT-2-Hemmer wie auch bei GLP-1-Analoga substanzspezifische kardiovaskuläre und renale Effekte unterschiedlichen Ausmaßes bestehen, wie aus den großen randomisierten und placebokontrollierten Studien der letzten Jahre hervorgeht [1]. In der Klasse der SGLT-2-Hemmer wird als Substanz mit dem höchsten kardiovaskulären und renalen Effekt im ÖDG-Update Empagliflozin angeführt, basierend auf den Daten der EMPA-REG OUTCOME-Studie [3].

Demnach kam es unter Empagliflozin bei Typ-2-Diabetikern mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zu einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen* (–14 %), der kardiovaskulären Mortalität (–38 %) und der Gesamtmortalität (–32 %), jeweils gegenüber Placebo [3].

Literatur:

1. Clodi M, et al. Antihyperglykämische Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 (Update 2019). Wien Klin Wochenschr 2019; 131 (Suppl 1): s127–s38.
2. Davies MJ, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018; 61: 2461–98.
3. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373: 2117–28.

Weitere Informationen:

Boehringer Ingelheim RCV GmbH
& Co KG

A-1121 Wien

Dr. Boehringer Gasse 5–11

<https://www.boehringer-ingelheim.at/>

*Primärer Endpunkt: Zeit bis zum kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder nicht-tödlichen Schlaganfall, mittlerer Beobachtungszeitraum 3,1 Jahre.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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

Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/850 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 850 mg Metforminhydrochlorid. Synjardy 12,5 mg/1.000 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 12,5 mg Empagliflozin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Synjardy 5 mg/850 mg Filmtabletten und Synjardy 5 mg/1.000 mg Filmtabletten: 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: 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

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 gegenüberliegende Seite

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,#}**

Ranexa® (Ranolazin) – Tiefenentspannung fürs Herz

Trotz PCI (perkutaner koronarer Intervention) und First-Line-Therapie (Beta-blocker und/oder Kalziumantagonisten) leidet ein großer Anteil der österreichischen Patienten mit stabiler Angina pectoris (AP) weiterhin an regelmäßigen AP-Attacken [1].

Die zusätzliche Gabe von Ranexa® bewirkt eine Reduktion der diastolischen Wandspannung, die Mikrozirkulation und Sauerstoffzufuhr im Myokard werden verbessert. Dies führt zu einer besseren Symptomkontrolle bei AP-Patienten [2].

Es werden sowohl die Anzahl der wöchentlichen AP-Attacken als auch die Anwendungshäufigkeit kurzwirksamer Nitrate signifikant gesenkt, wie nun auch an österreichischen Patienten gezeigt werden konnte. Die damit einhergehende Verbesserung der Lebensqualität nach nur 12-wöchiger Behandlung ist ebenfalls signifikant [1].

Durch Ranexa® werden sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz nur minimal beeinflusst (Ranexa® ist hämodynamisch neutral) [3]. Auch Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus oder COPD schränken die Anwendung von Ranexa® nicht ein [3, 4]. Bei Diabetes-Patienten konnte in einer Meta-Analyse durch Ranexa® sogar eine signifikante Senkung des HbA_{1c}-Wertes (im Mittel um -0,41 %) gezeigt werden, ohne dabei das Risiko einer Hypoglykämie zu erhöhen [5].

Ranexa® soll aufdosiert werden: Es wird empfohlen, die Startdosis von 375 mg 2× tgl. nach 2–4 Wochen auf 500 mg 2×

tgl. und schließlich auf 750 mg 2× tgl. zu steigern, sofern es die Verträglichkeit erlaubt und der Patient/die Patientin noch nicht symptomfrei ist [3].

Literatur:

1. Zweiker R, et al. Ranolazine: impact on quality of life in patients with stable angina pectoris, results from an observational study in Austria – the ARETHA AT study. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131: 165–73.
2. Jacobshagen C, et al. [Late sodium current and calcium overload – pathogenesis and adequate treatment]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 842–7.
3. Fachinformation Ranexa® Stand März 2019.
4. Lopez-Sendon J, et al. Chronic stable angina guidelines – is there an emerging international consensus? *Br J Cardiol* 2012;19 (Suppl 2): S2–S11.
5. Teoh ICH, Banerjee M. Effect of ranolazine on glycaemia in adults with and without diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Open Heart* 2018; 5: e000706.

Weitere Informationen:

A. Menarini Pharma Ges.m.b.H.
A-1120 Wien, Pottendorfer Straße
25–27/3/3/Top 1
Tel.: 01/879 95 85-0

ATFRAN-19-05-2019

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

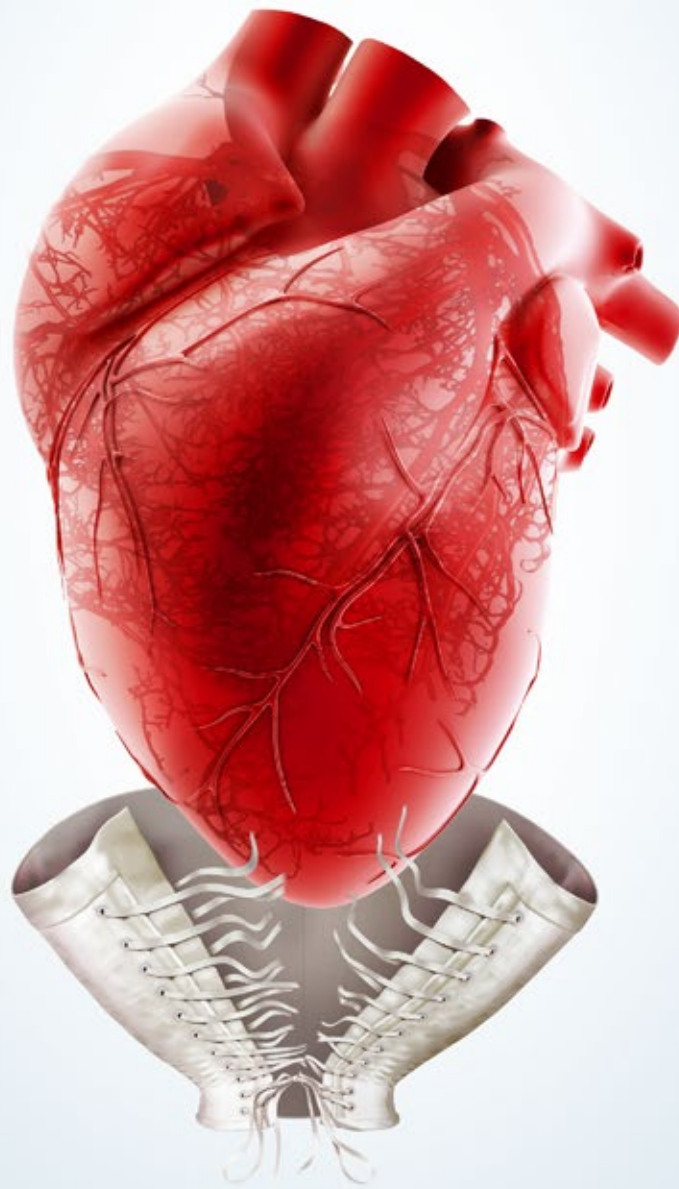
Ranexa 375 mg Retardtabletten, Ranexa 500 mg Retardtabletten, Ranexa 750 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 375 mg, 500 mg bzw. 750 mg Ranolazin. **Liste der sonstigen Bestandteile für alle Ranolazin-Retardtabletten:** Carnaubawachs, Hypromellose, 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. **Zusätzliche 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

Tiefenentspannung fürs Herz. Ranexa®.

Für verbesserte Mikrozirkulation und
Symptomkontrolle bei stabiler Angina pectoris¹

FREQUENZ NEUTRAL.^{2,3} **BLUTDRUCK NEUTRAL.**^{2,3}



A. MENARINI PHARMA

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

² Fachinformation Ranexa®

³ Savarese G. et al. Int J Cardiol. 2013 Nov 15;169(4):262-70.



Fachkurzinformation siehe gegenüberliegende Seite

Candeblo® (plus) – Markenarzneimittel zum Generikapreis



Die Behandlung mit blutdrucksenkenden Medikamenten führt zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen (wie z. B. Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz) und von Todesfällen.

Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) werden in den Leitlinien unter anderem als Mittel der ersten Wahl für den Primäreinsatz bei unkomplizierter Hypertonie favorisiert und sind auch für eine

Kombination mit anderen Wirkstoffklassen (z. B. Thiazid-Diuretika, Kalziumantagonisten) bevorzugt geeignet [1].

Candeblo® (plus) ist das einzige laktosefreie Candesartan in Österreich [2] und ist in allen Wirkstärken teilbar [3]. Des Weiteren ist Candeblo® (plus) in einer echten Monatspackung zu 30 Stück erhältlich.

Neben Candeblo® (plus) sind in der Sartane-Palette von Gerot Lannach zusätzlich Irbepress® (HCT) und Telmicard® (plus HCT) verfügbar.

Services von Gerot Lannach

Das österreichische Unternehmen G.L. Pharma GmbH bietet Ihnen nicht nur

eine breite Palette an qualitativ hochwertigen Markenarzneimitteln, sondern unterstützt Sie auch mit Serviceartikeln für Ihre Patienten. Fordern Sie jetzt **Blutdruck-Pässe** und den praktischen **Bluthochdruck-Ratgeber** an, der Wissenswertes rund um das Thema Blutdrucksenkung und blutdrucksenkende Ernährungs- und Bewegungsmaßnahmen enthält.

Literatur:

1. Watschinger B. Leitliniengerechte Hypertonitherapie. Die Punkte Hypertensiologie 2015; 1: 3–7.
2. Austria Codex Fachinformationen 07/2019.
3. Fachinformation Candeblo® Stand 03/2018; Candeblo® plus, Stand 10/2018

Weitere Informationen:

G.L. Pharma GmbH
A-8502 Lannach, Schloßplatz 1
www.gl-pharma.at

Fachkurzinformation zu obenstehendem Text

Candeblo® (plus), einziges LAKTOSEFREIES Candesartan¹

Candeblo® 8/16/32 mg-Tabletten

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 8 mg bzw. 16 mg bzw. 32 mg Candesartan Cilexetil. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol, Maisstärke, Eisenoxid rot (E172), Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat; 16 mg, 32 mg zusätzlich: mikrokristalline Cellulose. **Anwendungsgebiete:** Candeblo ist angezeigt zur: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen; Behandlung erwachsener Patienten mit Herzinsuffizienz und eingeschränkter linksventrikulärer systolischer Funktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$), wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden, oder als Add-on-Therapie zu ACE-Hemmern bei Patienten, die trotz optimaler Therapie eine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen, wenn Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten nicht vertragen werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; zweites und drittes Schwangerschaftstrimester; schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase. Die gleichzeitige Anwendung von Candeblo mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonist, rein; ATC-Code: C09CA06. Inhaber der Zulassung: G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück.

Candeblo® plus 8 mg/12,5 mg; 16 mg/12,5 mg; 32 mg/12,5 mg; 32 mg/25 mg-Tabletten

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 8 mg bzw. 16 mg bzw. 32 mg Candesartan Cilexetil und 12,5 mg bzw. 12,5 mg bzw. 12,5 mg bzw. 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Mannitol (E 421), Maisstärke, Copovidon, Glycerol, Magnesiumstearat; Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten zusätzlich: Eisenoxid gelb (E172); Candeblo plus 16 mg/12,5 mg-, 32 mg/25 mg-Tabletten zusätzlich: Eisenoxid rot (E172). **Anwendungsgebiete:** Candeblo plus ist angezeigt zur: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Candesartan Cilexetil- oder Hydrochlorothiazid-Monotherapie nicht optimal kontrolliert werden kann. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Sulfonamid-abgeleitete Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. Hydrochlorothiazid ist ein Sulfonamid-abgeleiteter Wirkstoff; zweites und drittes Schwangerschaftstrimester; schwere Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² KO); schwere Einschränkung der Leberfunktion und/oder Cholestase; therapieresistente Hypokaliämie und Hyperkalzämie; Gicht. Die gleichzeitige Anwendung von Candeblo plus mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert. **Wirkstoffgruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten + Diuretika; ATC-Code: C09DA06. Inhaber der Zulassung: G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Packungsgrößen:** 30 Stück.

Weitere Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Angaben über Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen!



Rapibloc® (Landiolol) Neuer Standard der akuten Herzfrequenzkontrolle für die Akut- und Intensivmedizin



Der ultrakurzwirksame und höchstkardioselektive i. v. Beta-1-Blocker Landiolol (Rapibloc®) ermöglicht erstmals eine besonders rasche und effiziente Kontrolle der Herzfrequenz, ohne den Blutdruck maßgeblich negativ zu beeinflussen.

Akute ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, insbesondere das VHF, stellen eine wesentliche Herausforderung in der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin dar. Aufgrund der damit einhergehenden Komplikationen mit nachweislich negativen Effekten auf das klinische Outcome ist eine schnelle und effektive Behandlung indiziert. Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung auf Notfall- und Intensivstationen, welche mit erhöhter Mortalität und Morbidität assoziiert ist. Die Inzidenz besonders bei Sepsis, nach Myokardinfarkt und nach Herzoperationen reicht bis zu 40 % [1].

Zur akuten Herzfrequenzkontrolle eignen sich bevorzugt intravenöse kardioselektive Betablocker, welche bisher bei hämodynamisch stabilen Patienten in der Intensivstation eingesetzt wurden.

In den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC 2016) werden aufgrund der raschen Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit Betablocker nun auch zum Management des Vorhofflimmerns als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Dies gilt erstmals neuerdings auch für Patienten mit einer eingeschränkten kardialen Pumpfunktion (LVEF < 40 %) oder Zeichen einer Herzinsuffizienz.

Dies unterstützen auch Studiendaten einer Propensity-Score-Analyse an fast 40.000 Patienten mit Sepsis und Vorhofflimmern aus den USA: Im Vergleich zu Kalziumkanalblockern, Digoxin und Amiodaron war hier eine Betablockertherapie mit der geringsten intramuralen Mortalität assoziiert [2].

Für diese Einsätze eignet sich besonders Landiolol (Rapibloc®), das sich durch höchste Beta-1-Kardioselektivität aller

verfügbaren Betablocker auszeichnet ($\beta_1:\beta_2 = 255:1$) und daher eine höhere Wirkpotenz entfaltet [3].

NEU! – Effiziente Herzfrequenzkontrolle OHNE klinisch relevante negative Beeinflussung der Hämodynamikparameter

Durch die extrem kurze Halbwertszeit von 3–4 Minuten und dem raschen, unmittelbaren Wirkeintritt (1–2 Minuten) kann mit Landiolol gerade in kritischen Situationen die Herzfrequenz schneller und effektiver als mit anderen Antiarrhythmika unter Kontrolle gebracht werden [4]. Ein klinisch relevanter Blutdruckabfall, der gerade in hämodynamisch heiklen Situationen nicht erwünscht ist, ist dabei aber nicht zu befürchten. Das zeigen sowohl pharmakodynamische Daten im Vergleich zu Esmolol [5] als auch klinische Studien im Vergleich zu Digoxin und Diltiazem [6, 7].

Besonders gegenüber dem häufig verwendeten Metoprolol besitzt Landiolol klinisch bedeutsame Vorteile

Da Metoprolol eine deutlich geringere Beta-1-Selektivität von $\beta_1:\beta_2 = 1,6\text{--}2,4$ aufweist, ist von einem höheren Risiko

Rapid Rate Control. No Compromise.

für arterielle Hypotonien auszugehen. Durch die mit 180–420 min vielfach längere Halbwertszeit ist die Steuerung bzgl. Dosistitration und Behandlung hypotensiver Nebenwirkungen schwieriger. Zusätzlich wird Metoprolol zu 70–80 % über CYP2D6 metabolisiert. Abgesehen davon, dass dieses Enzym zahlreiche andere Medikamente abbaut und eine Vielzahl an Wechselwirkungen bestehen, ist dieses genetisch und funktionell hoch variabel. Aufgrund der wesentlich geringeren (mehr als 100-fach!) Halbwertszeit, der geringeren interindividuellen Schwankungen und der Metabolisierung ist Landiolol gegenüber Metoprolol besser steuerbar und zeigt zuverlässigere Dosis-Wirkungseffekte als Metoprolol! [8].

Landiolol (Rapibloc®) bei Sepsis und Vorhofflimmern bewirkt eine bis zu 70%ige Konversionsrate in den SR ohne Verschlechterung der Hämodynamik

Eine Kohortenstudie aus Japan [9] untersuchte erstmals die klinische Anwendung von Landiolol zur Behandlung su-

Klasse	Haupteffekt	Substanz (z.B.)	Eliminations - HWZ (Stunden)	Proarrhythmogene Effekte
Ia	Natriumkanalblocker	Ajmalin	<1 h	++
Ib		Lidocain	1,8 h	+
		Flecainid	13 - 20 h	+++
Ic		Propafenon	4 h	+++
II	Betablocker	Rapibloc® (Landiolol)	4 MINUTEN (!)	0
		Esmolol (Amomed)	9 MINUTEN	0
		Metoprolol	2 - 6 h	0
III	Kaliumkanalblocker	Vernakalant (Brinavess®) atrial selektiver Multikanalblocker	3 - 5,5 h	+
		Sotalol	10 h	++
		Amiodaron	600 h (!)	++
		Ibutilide	2 - 12 h	++
IV	Kalziumkanalblocker	Verapamil	3 - 7 h	0
		Diltiazem	4 - 10 h	0
Varia	Aktivierung von A1 Adenosin-Rezeptoren	Adenosin	wenige Sekunden	0

➤ Rapibloc® ist der ultra-kurz wirksame höchst β_1 -selektive i.v. β -Blocker ($\beta_1:\beta_2 = 255:1$) mit limitierter Blutdrucksenkung.^{2,3} (mehr als 100-fach kardioselektiver als Metoprolol bzw. 7-fach selektiver als Esmolol^{2,3})

Quellen: Dtsch. Ärzte 2002; 104(10): 4152-487; J KARDIOL 2012; 19 (Suppl B): 430-431; Fachinformationen Brinavess, Vernakalant, Amomed; Herzzeit 9/2012; Pharmakologie & Toxikologie S. 381 - 383; Heidelberg, Springer Medizin Verlag

Abbildung 1: © Amomed Pharma GmbH

präventrikulärer Tachyarrhythmien bei Patienten mit schwerer Sepsis.

Die wichtigsten Erkenntnisse lauten wie folgt:

- 1.) Landiolol mit niedriger Dosis reduzierte die Herzfrequenz bei septischen Patienten mit supraventrikulärer Tachyarrhythmie schnell und erheblich.
- 2.) Niedrig dosiertes Landiolol reduzierte den arteriellen Druck und das Herzminutenvolumen nicht.
- 3.) Niedrig dosiertes Landiolol wandelte als beeindruckendstes Ergebnis bei septischen Patienten sofort und signifikant supraventrikuläre Tachyarrhythmien in einen Sinusrhythmus um [9].

Dies unterstreicht die innovative Rolle von Landiolol (Rapibloc®) als betablockierendes Antiarrhythmikum der neuesten Generation!

Die negativ inotrope Wirkung ist bei Landiolol (Rapibloc®) besonders limitiert, da Landiolol (Rapibloc®) nur als S-Enantiomer zur Wirkung gelangt. Zusätzlich scheint es bei Landiolol (Rapibloc®) kein Absetzphänomen („pharmacochaperoning effect“) zu

geben. Bei Absetzen von Landiolol (Rapibloc®) kommt es zu keinem überschießenden Reflex-Tachykardien-„Rebound-Effekt“ [10].

Landiolol: Indikationen

Die Einsatzgebiete für Landiolol sind supraventrikuläre Tachykardien, wenn eine schnelle Kontrolle der Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern perioperativ, postoperativ oder unter anderen Bedingungen erwünscht ist. Ebenso bei kurzdauernder Kontrolle der Kammerfrequenz und nicht-kompensatorischer Sinustachykardie, wenn nach dem Urteil des Arztes die hohe Herzfrequenz eine besondere Intervention erfordert.

Diese Indikationen beruhen auf der klinischen Evidenz zu Landiolol und den klinischen Erfahrungen der letzten 15 Jahre an fast 4 Millionen Patienten in Japan (Abb. 1).

Literatur:

1. Arrigo M, et al. Treatment of atrial fibrillation in intensive care units and emergency departments. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2015; 110: 614–20.
2. Walkey AJ, et al. Practice patterns and outcomes of treatments for atrial fibrillation during sepsis: A propensity-matched cohort study. *Chest* 2016; 149: 74–83.

3. Plosker GL. Landiolol: a review of its use in intraoperative and postoperative tachyarrhythmias. *Drugs* 2013; 73: 959–77.

4. Shibata SC, et al. Efficacy and safety of landiolol compared to amiodarone for the management of postoperative atrial fibrillation in intensive care patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2016; 30: 418–22.

5. Sasao J, et al. In rabbits, landiolol, a new ultra-short-acting beta-blocker, exerts a more potent negative chronotropic effect and less effect on blood pressure than esmolol. *Can J Anaesth* 2001; 48: 985–9.

6. Nagai R, et al. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J* 2013; 77: 908–16.

7. Kiuchi S, et al. Efficacy of intravenous administration of landiolol in patients with acute heart failure and supraventricular tachyarrhythmia. *J Clin Med Res* 2017; 9: 426–32.

8. Rehberg S, et al. Rolle des ultrakurzen β 1-Adrenorezeptor-Antagonisten Landiolol in der Therapie des Vorhofflimmerns. *Anästh Intensivmed* 2018; 59: 407–21.

9. Okajima M, et al. Landiolol, an ultra-short-acting β 1-blocker, is useful for managing supraventricular tachyarrhythmias in sepsis. *World J Crit Care Med* 2015; 4: 251–7.

10. Nasrollahi-Shirazi S, et al. Comparison of the β -adrenergic receptor antagonists landiolol and esmolol: Receptor selectivity, partial agonism, and pharmacochaperoning actions. *J Pharmacol Exp Ther* 2016; 359: 73–81.

Weitere Informationen:

Amomed Pharma GmbH

Dr. med. Hugo Leodolter

Head of Medical Science Liaison

A-1150 Wien, Storchengasse 1

E-Mail: h.leodolter@amomed.com

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 226

Rapibloc 300 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 300 mg Landiololhydrochlorid entsprechend 280 mg Landiolol. Nach Rekonstitution enthält 1 ml 6 mg Landiololhydrochlorid. Liste der sonstigen Bestandteile: Mannitol (Ph. Eur.), Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung). **Anwendungsgebiete:** Supraventrikuläre Tachykardie und wenn eine schnelle Kontrolle der Kammerfrequenz bei Patienten mit Vorhofflimmern oder Vorhofflattern perioperativ, postoperativ oder unter anderen Bedingungen erwünscht ist und eine kurzdauernde Kontrolle der Kammerfrequenz mit einer kurzwirksamen Substanz angebracht ist. Nicht-kompensatorische Sinustachykardie wenn nach dem Urteil des Arztes die hohe Herzfrequenz eine besondere Intervention erfordert. Landiolol eignet sich nicht zur Behandlung von chronischen Erkrankungen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Schwere Bradykardie (weniger als 50 Schläge pro Minute). Sinusknotensyndrom. Schwere Störungen der atrioventrikulären (AV) - Knotenleitung (ohne Herzschrittmacher): AV-Block 2. oder 3. Grades. Kardiogener Schock. Schwere Hypotonie. Dekompensierte Herzinsuffizienz, sofern sie als nicht mit der Arrhythmie zusammenhängend betrachtet wird. Pulmonale Hypertonie. Unbehandeltes Phäochromozytom. Akuter Asthmaanfall. Schwere, unkorrigierbare metabolische Azidose. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv; ATC-Code: C07AB14. **Inhaber der Zulassung:** Amomed Pharma GmbH, Storchengasse 1, 1150 Wien, Österreich. **Stand der Information:** 07.2018. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.

Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Jetzt neu: Entresto® ist seit 1. Mai 2019 in der gelben Box RE1 verfügbar und für eine Langzeitbewilligung von 12 Monaten geeignet (L 12)!

Wirken Sie dem fortschreitenden Funktionsausfall des Zentralorgans Herz jetzt mit dem dualen Wirkmechanismus von Entresto® entgegen und ermöglichen Sie Ihren HI-Patienten die Rückkehr in einen stabileren und aktiveren Alltag (im Vergleich zu einer Behandlung mit Enalapril) [1–3]. Entresto® reduziert die Sterblichkeit Ihrer NYHA-II–IV-Patienten um 20 % und senkt die stationären Aufnahmen aufgrund von HI um 21 % (im Vergleich zu einer Behandlung mit Enalapril) [4]!

Mehr Lebensqualität für Ihre Patienten

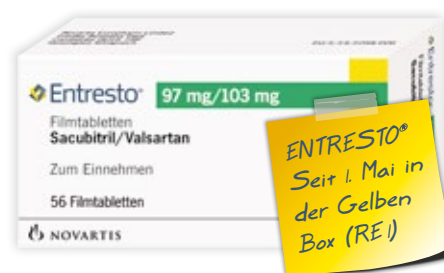
Entresto® verbessert außerdem die Symptome der HI im Vergleich zum ACE-Hemmer signifikant und wirkt den damit verbundenen körperlichen Einschränkungen entgegen [2, 3]. Dies äußert sich besonders bei Faktoren wie sexueller Aktivität und Hausarbeit – hier schnitten Patienten in der PARADIGM-HF-Studie mit Entresto® im Vergleich zum ACE-Hemmer deutlich besser ab [3].

Einsatz auch im Krankenhaus nach akuter Dekompensation [5]

In der PIONEER-HF-Studie konnte erneut die Überlegenheit von Entresto® gegenüber Enalapril nun auch bei hämodynamisch stabilisierten Patienten nach akuter Dekompensation gezeigt werden – bei vergleichbarem Sicherheitsprofil. Die bereits in der PARADIGM-HF-Studie für ambulante HI-Patienten gezeigte Reduktion von Sterblichkeit und stationären Aufnahmen aufgrund von HI konnte nun auch bei Einstellung im Spital bestätigt werden:

Entresto® erreichte bereits nach 8 Wochen Beobachtungszeitraum eine Senkung der Sterblichkeit von 34 % und eine Reduktion der stationären Aufnahmen wegen HI von 44 % [5]. Das Risiko, ein schwerwiegendes Ereignis zu erleiden, war im Entresto-Arm um 46 % niedriger [5].

Schützen Sie Ihre HI-Patienten rechtzeitig mit Entresto® – **jetzt in der gelben Box!**



Literatur:

1. Fachinformation Entresto®, Stand 06/2018
2. Chandra A, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on physical and social activity limitations in patients with heart failure: A secondary analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 498–505.
3. Lewis EF, et al. Health-related quality of life outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail* 2017; 10: pii: e003430. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003430.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
5. Velazquez E, Morrow D, DeVore, A, et al. Angiotensin-Neprilysin inhibition in acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.

Fachkurzinformation untenstehend

Weitere Informationen:

Novartis Pharma GmbH
A-1020 Wien
Stella-Klein-Löw-Weg 17
Tel.: 01-866 57-0
Fax: 01-866 57-16369
www.novartis.at

Datum der Erstellung 04/2019; AT1904996503

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

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

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Entresto® 24 mg/26 mg Filmtabletten. Entresto® 49 mg/51 mg Filmtabletten. Entresto® 97 mg/103 mg Filmtabletten. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten Jede Filmtablette enthält 24,3 mg Sacubitril und 25,7 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten Jede Filmtablette enthält 48,6 mg Sacubitril und 51,4 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten Jede Filmtablette enthält 97,2 mg Sacubitril und 102,8 mg Valsartan (als Sacubitril-Natrium–Valsartan-Dinatrium (1:1) 2,5 H₂O). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Niedrig substituierte Hypromellose, Crospovidon (Typ A), Magnesiumstearat, Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid. **Filmüberzug:** Entresto 24 mg/26 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III)oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Entresto 49 mg/51 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III)oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). Entresto 97 mg/103 mg Filmtabletten: Hypromellose, Substitutionstyp 2910 (3 mPa-s), Titandioxid (E171), Macrogol (4000), Talkum, Eisen(III)oxid (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Entresto wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer symptomatischen, chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion angewendet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Entresto darf erst 36 Stunden nach Absetzen einer Therapie mit ACE-Hemmern gegeben werden. Anamnestisch bekanntes Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren ACE-Hemmer- oder ARB-Therapie (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Hereditäres oder idiopathisches Angioödem (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Schwere Leberinsuffizienz, biliäre Zirrhose oder Cholestase (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Zweites und drittes Schwangerschafts-Trimester (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System; Angiotensin-II-Antagonisten, andere Kombinationen, ATC-Code: C09DX04 **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Irland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig

Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Version: 04/2018

Atherosklerose – PAVK Erstdiagnostik

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



Jetzt gefäßorientierte
Erstuntersuchung mit dem
boso ABI-system 100

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

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

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

boso
BOSCH + SOHN
GERMANY

boso ABI-system 100 Blutdruckmessgerät | Medizinprodukt

Entgeltliche Einschaltung

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 247 und zum Text auf Seite 271

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 Spitaleinweisung noch während der ersten Tage einer stationären Behandlung angewendet werden. Im Falle eines Angina Anfalls muss die Koronarerkrankung re-evaluiert werden und eine Anpassung der Behandlung (medikamentöse Behandlung und gegebenenfalls Revaskularisierung) sollte in Betracht gezogen werden. Trimetazidin kann Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie) hervorrufen oder verstärken. Patienten sind diesbezüglich regelmäßig zu untersuchen, vor allem ältere Patienten. Im Zusammenhang mit unsicherem Gang oder Hypotonie kann es zu Stürzen kommen. Hiervon sind insbesondere Patienten betroffen, die eine antihypertensive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8). **WECHSELWIRKUNGEN*:** **SCHWANGERSCHAFT*:** Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trimetazidin während der Schwangerschaft vermieden werden. **STILLZEIT*:** Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Vastarel soll während der Stillzeit nicht angewendet werden. **FERTILITÄT*:** **AUSWIRKUNGEN AUF DIE VERKEHRSTÜCHTIGKEIT UND DIE FÄHIGKEIT ZUM BEDIENEN VON MASCHINEN*:** Es wurden Fälle von Benommenheit und Schläfrigkeit beschrieben (siehe Abschnitt 4.8), welche die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. **NEBENWIRKUNGEN* Häufig:** Benommenheit, Kopfschmerzen, abdominale Schmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Ausschlag, Pruritus, Urtikaria, Asthenie. **Selten:** Palpitationen, Extrasystolen, Tachykardie, arterielle Hypotonie, orthostatische Hypotonie, die mit Unwohlsein, Schwindel oder Stürzen verbunden sein kann, insbesondere bei Patienten unter antihypertensiver Behandlung, Hitzegefühl. **Nicht bekannt:** Parkinson-Symptome (Tremor, Akinesie, muskuläre Hypertonie), unsicherer Gang, Restless-leg-Syndrom, andere verwandte Bewegungsstörungen (in der Regel nach Behandlungsende reversibel), Schlafstörungen (Insomnie, Schläfrigkeit), Vertigo, Obstipation, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, Angio-ödem, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytopenische Purpura, Hepatitis. **ÜBERDOSIERUNG*:** **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN*:** Trimetazidin wirkt bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung als metabolische Substanz und hält in den Zellen des Myokards die Konzentrationen von hochenergetischen Phosphaten aufrecht. Die 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

1 x täglich dran denken - das schaff' ich!



1 x täglich



28 Stück
greenbox



trinomia®

Acetylsalicylsäure • Atorvastatin • Ramipril

die **Drei in Eins** Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse

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:** +pharma 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:** Kapselinhalt: 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), Natriumstearylfumarat. 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 hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden. **In Bezug auf Amlodipin:** Schwere Hypotonie. Schock (einschließlich kardiogener Schock). Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Kalziumkanalblocker. **ATC-Code:** C09BB07. **Ramipril/Amlodipin Genericon 2,5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 5 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Ramipril/Amlodipin Genericon 10 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at

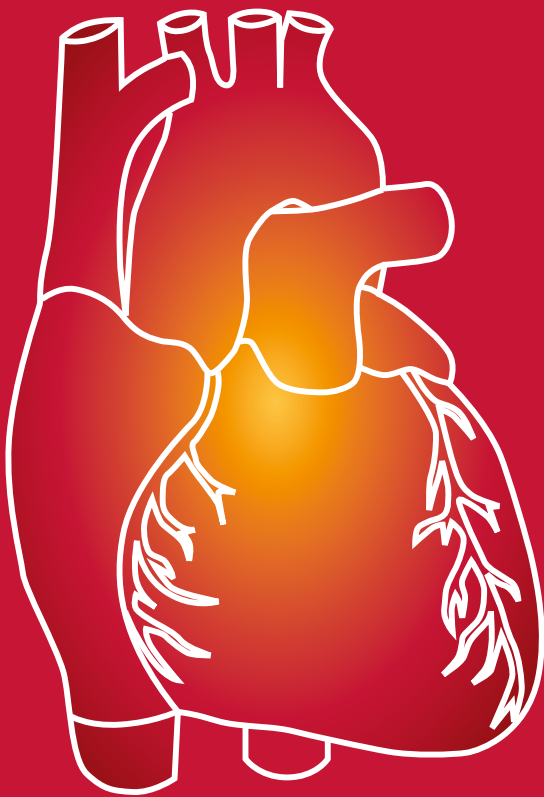
Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

WORKSHOP

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)

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

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

Besonderheiten beim multimorbiden Patienten

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 5. Oktober 2019

Wien – D3 Convention Center



med **Congress**

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

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten
der Österreichischen Ärztekammer.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe für Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

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:** Tablettenkern: Mannitol (E 421), Vorverkleisterte Stärke, Crospovidon, Hypromellose, Magnesiumstearat (E 470b). **Filmüberzug:** Hypromellose (E 464), Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Talkum, Carnaubawachs; **15 mg- und 60 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

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:** **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Hypromellose 2910, Natriumdoodecylsulfat, 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. **Verschreibungs-/ Apothekenpflicht:** Rezeptpflichtig (NR), apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen.** **Stand der Information:** 07/2019

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

Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln. Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln. Zusammensetzung: *Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 40 mg Atorvastatin (als 43,38 mg Atorvastatin-Calcium Trihydrat) und 10 mg Ramipril. *Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 40 mg Atorvastatin (als 43,38 mg Atorvastatin-Calcium Trihydrat) und 5 mg Ramipril. *Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 40 mg Atorvastatin (als 43,38 mg Atorvastatin-Calcium Trihydrat) und 2,5 mg Ramipril. *Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 10 mg Ramipril. *Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 5 mg Ramipril. *Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg:* Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acetylsalicylsäure, 20 mg Atorvastatin (als 21,69 mg Atorvastatin Calcium Trihydrat) und 2,5 mg Ramipril. **Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** Enthält 79,40 mg Lactose-Monohydrat und 0,48 mg Sojalecithin. **Hilfsstoffe:** **Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid **Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 171), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack, Schwarzes Eisenoxid **Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 171), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Schellack, Schwarzes Eisenoxid **Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Rotes Eisenoxid (E 172), Schellack-Glasur, Schwarzes Eisenoxid **Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Schwarzes Eisenoxid, Rotes Eisenoxid, Schellack-Glasur, Schwarzes Eisenoxid **Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Talkum, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Lactose-Monohydrat, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Calciumcarbonat, Hydroxypropylcellulose, Polysorbat 80, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid wasserfrei, Magnesiumstearat, Hypromellose, Natriumstearylformurat **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol, Titandioxid (E 171), Talkum, Sojalecithin, Xanthangummi, Hypromellose, Triethylcitrat, Povidon, Gelbes Eisenoxid (E 172), Rotes Eisenoxid (E 172) **Kapselhülle:** Gelatine, Titandioxid, Schwarzes Eisenoxid, Schellack-Glasur, Schwarzes Eisenoxid **Anwendungsgebiete:** Trinomia wird angewendet zur Sekundärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe der Monokomponenten in äquivalenten therapeutischen Dosierungen ausreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, gegen andere Salicylate, gegen nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR), gegen andere ACE-Hemmer (ACE = Angiotensin-Converting-Enzyme) oder gegen Tartrazin. Überempfindlichkeit gegen Soja oder Erdnuss. Bei anamnestisch bekannten Asthmaanfällen oder anderen allergischen Reaktionen auf Salicylsäure oder andere nichtsteroidale Analgetika/Antiphlogistika. Akutes oder anamnestisch gesichertes rezidivierendes peptisches Ulkus und/oder Magen-/Darm-Blutungen oder andere Blutungen wie zerebrovaskuläre Blutungen. Hämophilie und andere Blutungsstörungen. Stark eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Hämodialyse-Patienten (siehe Abschnitt 4.2). Schwere Herzinsuffizienz. Gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat in einer Dosierung von 15 mg oder mehr pro Woche (siehe Abschnitt 4.5). Gleichzeitige Anwendung von Trinomia mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min/1,73 m²) ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Patienten mit Nasenpolypen im Zusammenhang mit Asthma, das durch Acetylsalicylsäure ausgelöst oder verschlimmert wird. Aktive Lebererkrankung oder unerklärte anhaltende Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-fache des oberen Normalwerts (siehe Abschnitt 4.4). Während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6). Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Tipranavir oder Ritonavir (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wegen der Gefahr einer Rhabdomyolyse gleichzeitige Behandlung mit Ciclosporin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Angioödem in der Vorgeschichte (hereditär, idiopathisch oder früheres Angioödem bei Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten [AIIRAs]). 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. Ramipril darf nicht bei Patienten mit hypotensiven oder hämodynamisch instabilen Zuständen angewendet werden. Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren mit Fieber, Grippe oder Windpocken besteht die Gefahr für die Entwicklung des Reye-Syndroms. Patienten die mit den Virostatika Glecaprevir/Pibrentasvir zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion behandelt werden **Pharmakotherapeutische Gruppe:** HMG-CoA-Reduktasehemmer in Kombination mit anderen Mitteln, ATC-Code: C10BX06 **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** 14 Stück, 28 Stück **Kassenstatus:** Trinomia 100 mg/40 mg/10 mg Hartkapseln, Trinomia 100 mg/40 mg/5 mg Hartkapseln, Trinomia 100 mg/40 mg/2,5 mg Hartkapseln: No Box. Trinomia 100 mg/20 mg/10 mg Hartkapseln, Trinomia 100 mg/20 mg/5 mg Hartkapseln, Trinomia 100 mg/20 mg/2,5 mg Hartkapseln: 14 Stück: No Box, 28 Stück: Green Box **Zulassungsinhaber:** Ferrer Internacional SA, Gran Via de Carlos III, 94, 08028 Barcelona, Spanien **Vertrieb in Österreich:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn **Stand der Information:** 10/2018 **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 zur Titelflappe

Eliquis 2,5 mg Filmtabletten. Eliquis 5 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: direkte Faktor Xa Inhibitoren, ATCCode: B01AF02 **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Filmtablette enthält 2,5 bzw. 5 mg Apixaban. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 2,5 mg Filmtablette enthält 51,43 mg Lactose. Jede 5 mg Filmtablette enthält 102,86 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Lactose, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (E470b), **Filmüberzug:** Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518); **Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)hydroxidoxit x H₂O (E172); **Eliquis 5 mg Filmtabletten:** Eisen(III)oxid (E172) **ANWENDUNGSGEBIET:** *Eliquis 2,5 mg Filmtabletten:* Zur Prophylaxe venöser Thromboembolien (VTE) bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft oder Kniegelenkersatzoperationen. *Eliquis 2,5 mg und Eliquis 5 mg Filmtabletten:* Zur Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern (NVAF) und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall oder TIA (transitorischer ischämischer Attacke) in der Anamnese, Alter ≥ 75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II). Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen (bei hämodynamisch instabilen LE Patienten siehe Abschnitt 4.4. der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – akute, klinisch relevante Blutung. – Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie und einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. – Läsionen oder klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden. Dies umfasst akute oder kürzlich aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien mit hohem Blutungsrisiko, kürzlich aufgetretene Hirn oder Rückenmarksverletzungen, kürzlich erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark oder Augen, kürzlich aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte oder vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen oder größere intraspinale oder intrazerebrale vaskuläre Anomalien. – Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antikoagulanzen z.B. unfractionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (Enoxaparin, Dalteparin etc.), Heparinderivate (Fondaparinux etc.), orale Antikoagulanzen (Warfarin, Rivaroxaban, Dabigatran etc.) außer in speziellen Situationen einer Umstellung der Antikoagulationstherapie, wenn UFH in Dosen gegeben wird, die notwendig sind, um die Durchgängigkeit eines zentralvenösen oder arteriellen Katheters zu erhalten oder wenn UFH während der Katheterablation von Vorhofflimmern gegeben wird. **PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143 -0 **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig **Stand:** 07/2019

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

Rechtzeitig den richtigen Weg einschlagen.

ENTRESTO®
Seit 1. Mai in
der Gelben
Box (RE1)*

Herzinsuffizienz wirksamer behandeln**

Stärkerer Schutz von Anfang an:

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

* Erstattung gemäß EKO-Regeltext (RE1)

- Bei erwachsenen PatientInnen ab 18 Jahren mit chronischer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion wenn trotz individuell optimierter Standardtherapie mit ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten der Patient/die Patientin immer noch symptomatisch ist (NYHA ≥ Klasse II).
- Therapieeinleitung bei linksventrikulärer Ejektionsfraktion ≤ 35 % (diagnostiziert mittels transthorakalem Echokardiographiebefund nicht älter als 6 Monate). Das Serumkalium muss zu Therapiebeginn ≤ 5,4 mmol/l, der systolische Blutdruck ≥ 100 mmHg und die eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² sein.
- **Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen** durch einen **Facharzt/eine Fachärztin für Innere Medizin mit dem Additivfach Kardiologie** oder einen **Facharzt/eine Fachärztin für Innere Medizin mit gültigem Diplom in transthorakaler Echokardiographie** oder durch eine **entsprechende Fachabteilung bzw. -ambulanz**.
- Sacubitril/Valsartan eignet sich für eine **chef(kontroll)ärztliche Langzeitbewilligung für 12 Monate (L 12)**.

www.herzinsuffizienz.at

** im direkten Vergleich zu Enalapril in der NT-proBNP-Senkung¹, Mortalität^{1,2} und Re-Hospitalisierungen^{1,2}. 1 McMurray J.J.V. et al., N Engl J Med 371; 11, 2014. 2 Velazquez E et. al, N Engl J Med 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1812851. 3 Chandra A. et al., JAMA Cardiol. 2018; doi:10.1001/jamacardio.2018.0398.

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

Fachkurzinformation siehe Seite 279